

Società Lucana
di
Medicina e Chirurgia

atti 1986

II

**Società Lucana
di
Medicina e Chirurgia**



**atti
1986**

Volume II

Società Lucana
di
Medicina e Chirurgia



Atti

(1986)

Volume II:
Convegno di MARATEA /Convegno di VILLA D'AGRI

49° Convegno

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

Maratea
21 settembre 1986

INTERVENTO DI ANTONIO POTENZA
Assessore Dipartimento Sicurezza Sociale della Regione Basilicata

*Signori convegnisti,
desidero porgerVi un cordialissimo saluto ed esprimerVi allo stesso tempo sentimenti di gratitudine mia personale e della nostra comunità regionale per la costanza, la continuità, la passione, l'impegno con cui realizzate questi confronti finalizzati ad arricchire le Vostre conoscenze e le Vostre esperienze e metterle al servizio dell'uomo per migliorare la qualità del Suo vivere.*

Sono del parere, infatti, che queste iniziative non sono soltanto apprezzabili in sè e per sè, nella loro astratta valenza scientifica, ma vanno considerate come azioni cariche di rilievo sociale, se è vero come è vero che la salute è sentita dalla coscienza collettiva come valore essenziale, come nodo cruciale per il progresso dell'umanità e momento di punta per la politica di sviluppo di una comunità.

Ecco perchè è preminente obiettivo politico che il sistema sanitario sia efficiente ed efficace; ecco perchè oggi sono fra Voi non per una liturgica e rituale presenza ma perchè io comprenda, come responsabile politico del settore, le Vostre esigenze e mi impegni a dare risposte alle Vostre aspettative, come è necessario da parte Vostra dare sempre più mature testimonianze di impegno e di responsabilità in un settore cruciale per un ordinato e armonico sviluppo della nostra comunità regionale.

Solo in una sinergica azione intravedo gloria per tutti; e questo comune obiettivo, che è anche comune interesse, è tanto più necessario ed urgente se solo per un momento fermiamo l'attenzione sull'avarato tasso di consenso sociale di cui è fatto il sistema sanitario pubblico.

E' realtà quotidiana, infatti, che gli utenti lamentano un basso livello qualitativo dei servizi, il disordine organizzativo e la burocratizzazione degli apparati, la crescente onerosità dei servizi; è fatto quotidiano la insofferenza degli operatori che esercitano rivendicazioni economiche, che lamentano confusioni e diminuzioni di ruolo, che denunciano lo scarso rilievo dato alle capacità professionali e al merito nelle carriere, ormai regolato quasi esclusivamente da automatismi; è infine dominante il giudizio che il nostro sistema sanitario consuma molto e produce poco, concorrendo in maniera determinante ad aggravare il pauroso deficit pubblico, con le sue nefaste conseguenze economico-sociali.

Anche se ritengo che il nostro sistema sanitario non ci evoca l'idea dell'inferno, non possiamo non negare che ombre lunghe si sono addensate su un sistema che stenta ad essere «contemporaneo» ed in sintonia con gli imponenti mutamenti sociali e culturali intervenuti negli ultimi anni: mutamenti tanto significativi proprio nel campo della cultura della salute che hanno determinato nuove aspettative e nuovi bisogni da una parte e problemi di intervento e di adeguamento dall'altro.

Appare dunque fisiologico che un sistema modellato su un dato contesto di riferimento entra in crisi quando queste trasformazioni profonde riescono solo a partorire «illuministici» obiettivi di approdo, disegnano armonici paradisi assistenziali, si fanno insomma seducenti esercitazioni di immaginario, ma non ci si ripiega un attimo ad individuare ed a cercare gli strumenti e i mezzi perchè i desideri diventino realizzazioni effettuali.

Valga per tutta la esaltante utopia basagliana, fatta peraltro legge, che decreta l'abbandono post-manicomiale, il rifiuto sociale di convivere con il disagio mentale e la concreta difficoltà a realizzare nel territorio l'alternativa manicomiale.

In altri termini abbiamo scoperto che non basta fissare il principio della terapeuticità del «territorio» per modificare in senso umano l'assistenza psichiatrica, se non ci sono mezzi materiali per fare le case-famiglia, per riqualificare gli operatori da muscolosi custodi della forza irrazionale in preparati terapeuti, per superare una radicata cultura dell'internamento del disagio mentale più comoda rispetto alla più umana convivenza con il disagio.

Non nego che oggi scontiamo i danni di una certa schizofrenia politica che da un lato ha seminato gli obiettivi e i modelli dello stato sociale, dello stato del benessere, ma nello stesso tempo non ha preparato una sola condizione perchè lo stato assistenziale potesse nascere e vivere in condizioni di compatibilità; sta di fatto che i miti dello stato del benessere sono nati in Italia nelle fasi congiunturalmente più sfavorevoli perchè potessero nascere modelli vitali di sicurezza sociale.

Ma tanto è. Da oggi non possiamo non tenere conto nel riorganizzare il nuovo sistema sanitario in maniera realistica, rifuggendo perciò da utopici e illuministici modelli, di almeno tre dati di fondo.

Innanzitutto io penso che le trasformazioni del sistema sanitario non possono non raccordarsi alle dinamiche sociali in atto e alle mutazioni intervenute sul versante della domanda che hanno completamente modificata la cultura della salute che ha la gente, trasformando gli stessi bisogni sanitari.

In secondo luogo bisogna partire dal dato oggettivo della naturale rigidità dei sistemi sanitari, per la cui modificazione occorrono i tempi necessari: vanno pertanto frenate certe aspettative di cambiamento miracolistiche, che tanto hanno influenzato il dissenso sociale che si è creato attorno al servizio sanitario.

In terzo luogo non bisogna più dimenticare l'ovvia realtà che i servizi sanitari sono non solo servizi ad altissima intensità di lavoro, ma anche servizi basati prevalentemente su prestazioni personali. Da qui l'assoluta importanza di disporre di un personale decisamente qualificato ma costantemente aggiornato.

Permettetemi qualche specificazione attorno a questi punti cruciali, nodali per ricostruire un sistema della salute il più vicino possibile ai bisogni della gente.

Sul primo punto, cioè su quali siano i mutamenti culturali e sociali intervenuti negli ultimi anni che hanno creato squilibrio fra la domanda e l'offerta del sistema, molto ci sarebbe da dire.

Mi limito a citare i punti oramai più radicati nella cultura collettiva sui temi della salute in armonia con i quali dobbiamo ricostruire il nuovo sistema sanitario.

La legittimazione e il consenso sociale si misureranno quanto più riusciremo a modellare l'offerta dei servizi a queste nuove domande.

Un primo bisogno ormai consolidato nella coscienza collettiva è quello di un sistema di tutela della salute di tutti i cittadini senza distinzioni da realizzare attraverso organismi periferici gestiti dagli enti locali.

Una seconda domanda penetrata oramai nella cultura collettiva è quella del passaggio da una concezione curativa e di tipo riparatoria ad un'altra preventiva e promozionale, che ambisce cioè alla tutela della salute non solo nel senso della tutela degli stati morbosi, ma anche e soprattutto della loro prevenzione e della promozione del benessere, della efficienza, della bellezza e della longevità.

Figlia di una cultura impregnata di etica della qualità e della efficienza da una parte e di rifiuto della morte e del dolore e di aspirazione alla eternità dall'altro, questa percezione dei problemi della salute oramai ricorrente pone in maniera decisamente nuova il rapporto con la sanità.

E quanto la nostra organizzazione sanitaria sia lontana da questo bisogno diffuso nella gente è facile constatarlo e come la «disaffezione» dei cittadini verso il servizio pubblico è condizionata da questa discrasia.

Un altro mutamento fondamentale intervenuto nel bisogno di salute della gente e che si trasforma in una nuova domanda è quello per cui da una concezione che vedeva esclusivamente nel corpo e nei suoi organi l'origine del male si sta passando ad un'altra che vede in maniera correlata e congiunta corpo ed anima e considera sia il benessere e la salute che il malessere e la malattia radicali sia nel corpo che nella psiche, sia nel sociale e nello psicologico che nell'organico e nel fisico.

E' quello che comunemente viene definito approccio psicosomatico, che sta prendendo piede in maniera progressiva nel campo terapeutico e in quello della ricerca, ma che soprattutto si va radicando nella percezione collettiva.

Infine il moltiplicarsi dei problemi e dei settori di intervento che richiedono un approccio che si colloca a cavallo fra il sanitario ed il sociale, come il settore della malattia mentale, la tossicodipendenza, la puericultura, la sessuologia e la fisioterapia, sono segnali di nuovi tipi, sono nuovi bisogni cui il vecchio sistema sanitario non è in grado di dare risposte.

Questo è ciò che è modificato nella cultura della salute.

E se esploriamo in parallelo i cambiamenti sociali e le modificazioni indotte nei bisogni e nelle aspettative della gente, ci renderemo conto di quali profonde dimensioni deve essere la trasformazione dell'attuale sistema sanitario.

Come infatti non tener conto che negli ultimi anni la nostra società è passata da un alto grado di omogeneità e ben articolata per classi e categorie, ad una società fortemente eterogenea e tendenzialmente con bisogni e comportamenti da classe media?

Come non riflettere che mentre prima la nostra società individuava una famiglia che riusciva ad essere sede di compensazione, di integrazione e di risposta a molteplici bisogni individuali, oggi invece assistiamo a percorsi e modelli familiari fortemente pluralizzati e la funzione della famiglia tradizionale è rimasta vitale solo sul piano della solidarietà economico-finanziaria e sempre meno sul terreno della capacità di integrazione relazionale?

Come non riflettere che si è passati da una società povera di beni materiali e tradizionali nei consumi ad una società che va acquisendo consumi sempre più evoluti?

Come infine non pensare che si è passati da una società improntata a rigide e statiche gerarchie di valori ad una società dai comportamenti più mutevoli, nella quale la spinta alla modificazione dei modelli e dei comportamenti si fa forte e differenziata?

Le trasformazioni indicate hanno così prodotto effetti sulla composizione e i caratteri dei bisogni personali e collettivi.

E' comune ormai l'opinione dell'esistenza di vecchie e nuove povertà, cioè di vecchi e tradizionali bisogni ai quali se ne affiancano di nuovi.

Non si può non constatare, alla luce di queste sintetiche riflessioni, che lo stato sociale ed assistenziale è in crisi non solo dal punto di vista finanziario ma lo è anche, e con aspetti più preoccupanti, dal punto di vista del consenso, ovvero della sua capacità di saper rispondere alle domande e alle aspettative che si moltiplicano e si diversificano.

La prospettiva che si viene dischiudendo è quella di una non più rinviabile rinegoziazione dei ruoli e delle funzioni fra lo Stato e i suoi apparati e la realtà sociale fatta di gruppi, famiglie e persone.

E' prevedibile uno scenario in cui lo Stato si renda al meglio responsabile di assicurare una soglia base di servizi e prestazioni, e oltre questa soglia il controllo e la gestione dei bisogni devono essere trasferiti dallo Stato alla società e nella quale non c'è spazio per la vetero-contrapposizione ideologica fra pubblico e privato.

Può apparire che io abbia svolto fino ad ora la metafisica della sanità e non esposto i problemi di politica sanitaria.

Ma non mi pare che è così perchè oramai i conti con questo mutato scenario sul piano della domanda sanitaria non è possibile più eluderlo, pena una completa delegittimazione del sistema pubblico sanitario.

Tirando le fila del discorso che vede un primo imponente impegno a racciardare sempre di più alla nuova domanda un sistema modulato su altri schemi di riferimento, che per natura è rigido e modificabile

in un tempo che breve non può essere, non possiamo non porre la dovuta attenzione su almeno altri quattro grandi problemi, la cui mancata risoluzione condiziona in negativo lo sforzo teso a rifondare il nostro sistema di tutela della salute.

Intendo riferirmi alla sfida tecnologica, all'aumento della popolazione medica, all'invecchiamento della popolazione e da ultimo al più acuto dei problemi che è quello relativo al personale del servizio sanitario.

Quanto alla prima essa è considerata come uno dei maggiori fattori di incremento di spesa per almeno tre motivi: alto costo di investimento e di esercizio, domanda aggiuntiva, non sempre giustificata da ragioni sanitarie che tali tecnologie inducono; aumento della frazione di popolazione cronicamente dipendente dal settore sanitario (le vite risparmiate o i decessi posticipati grazie all'impiego di nuove tecnologie infatti impongono costanti interventi di tipo diagnostico e terapeutico).

L'aumento della densità dei medici è considerato estremamente preoccupante, sia perchè in genere si accompagna ad un abbassamento del livello di preparazione professionale, sia in quanto esso provoca di norma un aumento di domanda.

L'aumento e l'invecchiamento della popolazione infine, oltre a comportare un aumento della domanda di servizi, impone costanti adeguamenti della organizzazione sanitaria ai mutati bisogni.

Il grado di agnosticismo e di indifferenza che si mostra verso questi grossi problemi che si vanno profilando all'orizzonte è disarmante.

Il primo e più drammatico problema che è quello della eccedenza dei medici, non è oggetto di nessuna misura concreta.

Io prevedo che l'evoluzione del nostro sistema sarà sempre più orientato alla necessità di dare lavoro alla massa crescente di neo laureati e sempre meno alle reali necessità sanitarie della popolazione: la sanità come meccanismo che si autolimenta per logica interna è già una realtà presente e che tenderà a rafforzarsi nel tempo.

Quanto alla sfida tecnologica l'assoluta impreparazione culturale prima ancora che tecnica della nostra classe medica, è tale da far prevedere un utilizzo sempre maggiore di tecnologie sofisticate che, fuori da ogni programmazione, comporterà costi crescenti a fronte di benefici spesso discutibili.

Quanto alla sfida demografica rappresentata da un progressivo invecchiamento della popolazione si ha motivo di ritenere che, data la rigidità delle nostre strutture, difficilmente esse si adatteranno alle mutate esigenze di tutela della salute che essa impone.

Come si può dedurre si tratta di problemi dirompenti che se non sono opportunamente gestiti, rischiano di sconvolgere qualsiasi previsione in fatto di spesa.

Eppure ci è dato registrare che questi problemi, non solo sono sotto controllo, ma non entrano nemmeno nel dibattito corrente in tema di sanità.

Ma non è tanto la disattenzione verso questi problemi che ci preoccupa quanto i prevedibili esiti che ciò prepara: sicuramente le prevedibili difficoltà economiche e finanziarie per necessità costringeranno a mettere in essere misure atte a contenere la spesa e quasi sicuramente la componente pubblica della spesa.

Tale azione presumibilmente comporterà un ulteriore decadimento del nostro sistema sanitario pubblico con la conseguente espansione di un sistema sanitario parallelo, con conseguenze economiche e sociali rilevanti.

Una evoluzione «neutrale» di questo sistema prepara questa prospettiva: in assenza di provvedimenti incisivi è prevedibile una crescente rigidità del sistema pubblico, soffocato dall'entità di costi fissi (il personale), una sua costante incapacità di rispondere alle esigenze differenziate di salute della popolazione, con un conseguente ulteriore sviluppo di un sistema parallelo privato sempre più costoso e una mancata o inadeguata protezione della popolazione più bisognosa.

Se infatti è vero che la nostra società si avvia rapidamente verso la fase post-industriale ma che per una parte significativa rimane ancora caratterizzata da diffuse sacche di arretratezza, di sottosviluppo e di povertà, abbiamo bisogno di predisporre di un servizio complesso e flessibile che sappia da un lato prendersi cura della popolazione emarginata in situazione di bisogno, di una popolazione sempre più crescente fatta da anziani e da portatori di handicaps fisici e mentali e da poveri, dall'altro di un sistema altresì capace di dare rapide risposte in caso di bisogno sanitario per contenere i costi sociali connessi con la malattia e infine di dare servizi altamente qualificati resi possibili dal progresso medico.

Questo servizio pubblico complesso, modulare e flessibile rispetto a differenziati bisogni della popolazione non c'è, ma con le tendenze prevedibili esso sicuramente non ci sarà mai e quindi non sarà in grado di dare risposte pronte ma quello che è più grave, con il prevedibile restringimento delle risorse, esso non riuscirà a dare risposte a quella domanda socialmente più significativa del bisogno dei poveri, il cui soddisfacimento presuppone una organizzazione di base capillarmente diffusa e dotata di personale con elevati livelli di professionalità

(medici, infermieri, tecnici della riabilitazione, visitatori domestici).

Con la conseguenza che il sistema pubblico non darà risposte alle fasce più deboli socialmente e non soddisferà la domanda più selezionata che incentiverà canali paralleli di assistenza.

A questo punto, anzicchè tutelare e mediare fra le avide corporazioni presenti nel sistema e giocare, a causa di questa opzione, al massacro istituzionale, è più corretto affrontare con chiarezza le due alternative di fondo che abbiamo davanti circa il futuro della sanità in Italia: assistere alla decadenza del servizio sanitario nazionale o addirittura agevolare la riduzione di ruolo ad esso assegnato all'origine, attraverso tagli di spesa e riduzione dei livelli assistenziali, introducendo forme di assistenza indiretta od a rimborso, allargando le possibilità di esercizio dell'attività libero-professionale nelle strutture pubbliche o agevolando sistemi alternativi di tutela della salute (attraverso detrazioni fiscali per le spese sostenute privatamente ma anche per i premi di assicurazione privata di malattia) oppure intervenire con azioni energiche nell'attuale sistema, per correggere le disfunzioni più eclatanti.

È inutile denunciare che se si va avanti in questa contemplazione neutrale si preparano, nella forma più ambigua, le condizioni per il prevalere della prima iniziativa.

Ma io penso che la politica, come la natura, non può e non deve fare salti, nè in avanti ma a maggior ragione neppure all'indietro, ma bisogna apportare soluzioni e correttivi gradualmente ma coerenti perchè il processo di riforma si concretizzi nel nostro Paese.

Fra i problemi più urgenti e più acuti da affrontare in questa direzione un posto di rilievo occupa certamente la complessa problematica concernente il personale del servizio.

La centralità del problema è collegata all'ovvia considerazione che, essendo i servizi sanitari prevalentemente basati su prestazioni personali, è decisivo disporre di personale qualificato e costantemente aggiornato.

Gli aspetti più critici del delicato settore, in parte ereditati altri sopravvenuti, sono individuabili in una gestione non sempre coerente con le esigenze funzionali del servizio sanitario nazionale, nella mancata programmazione del fabbisogno qualitativo e quantitativo del personale, nelle note carenze sul piano della formazione di base e della qualificazione professionale.

Le tare ereditate sono quelle collegate al fatto che il primo nucleo di personale del servizio sanitario nazionale di circa 600 mila unità di personale, avente la più disparata provenienza e la più disparata

formazione, è stato inserito nel nuovo sistema senza una adeguata riqualificazione coerente col nuovo modello.

Nel contempo si è aggiunta eterogeneità a eterogeneità, immettendo la folta schiera di «precariato» (circa 80 mila unità) che ha aumentato la confusione delle lingue e ha generato un permanente stato di conflittualità.

Si è poi commesso l'errore di non considerare la questione «del ruolo medico», creando il ruolo unico sanitario, non percependo che la dilatazione dell'intervento pubblico in campo sanitario poteva avere ripercussioni sull'autonomia professionale del medico e sul rapporto interpersonale tradizionale con il paziente e quindi del rischio che questi aspetti essenziali e peculiari della funzione medica rimanessero soffocati dalle esigenze connesse ad uno status più o meno «impiegatizio» rispetto alla struttura pubblica.

Com'è anche vero che i medici e le loro organizzazioni rappresentative sono state istituzionalmente estraniare dal processo di programmazione e di attuazione del nuovo assetto sanitario, mentre nella gestione delle strutture e dei presidi la competenza tecnica del medico è stata spesso sacrificata non solo dall'invadenza della dirigenza politica, ma anche da una concezione riduttiva dell'importanza e della centralità della professionalità medica.

Ma ciò che è più grave, nei confronti delle categorie professionali sanitarie, non sono state adottate, insieme alla riforma e ancor prima di questa, le misure necessarie per adeguare tempestivamente la loro cultura professionale alle nuove esigenze e ai nuovi compiti.

E questa lacuna si è rivelata particolarmente grave nel caso degli studi universitari di medicina, perchè il loro mancato rinnovamento ha privato la riforma di un supporto scientifico aderente ai suoi principi e obiettivi e ha impedito di dare agli operatori, in primo luogo ai medici, una cultura professionale coerente con la concezione della globalità dell'intervento sanitario.

Inoltre, la mancanza di una qualsiasi programmazione dell'accesso agli studi universitari ha, da una parte, impedito un'adeguata formazione dell'eccessivo numero di studenti rispetto alle potenzialità didattiche delle facoltà di medicina e, dall'altra, provocato un numero di laureati in medicina sicuramente esuberante rispetto alle possibilità di assorbimento del sistema.

Conseguenze decisamente negative sono derivate e persistono ancora sul servizio sanitario nazionale che, rappresentando l'unica prospettiva per un soddisfacente inserimento professionale, subisce la pressione della pleora medica ed è spesso indotto ad assunzioni di carattere

assistenzialistico, fonte a loro volta di frustrazione e dequalificazione del medico, oltre che di sperpero delle scarse risorse finanziarie disponibili.

Per contro, il sistema sanitario nazionale soffre di notevoli carenze per quanto riguarda il personale di assistenza, con esiti altrettanto negativi sulla qualità delle prestazioni e sulla efficienza dei servizi.

Ricordo ancora, solo per memoria i ritardi nella regolamentazione dei rapporti Università-Regioni-Unità Sanitarie Locali.

Questi i più acuti punti di sofferenza che hanno influenzato e influenzano un reale decollo della riforma sanitaria.

Abbastanza chiari e crudi, dunque, risultano la quantità e la qualità degli impegni e delle azioni che bisogna intraprendere.

È tempo di dare lo spazio a Voi protagonisti di questo confronto scientifico e chiedo scusa per il tempo di cui ho abusato.

Penso tuttavia che se la tecnica e la scienza diventano meno asettiche ed agnostiche nei confronti della politica e se i politici diventano più umili e attenti nei confronti della scienza, qualcosa potrebbe modificarsi in meglio.

Questo bagno odierno in acque comuni spero giovi a preparare prospettive e soluzioni più feconde per il popolo di Basilicata.

Maratea, 21.9.1986

Prof. CESARE BORDI

Istituto di Anatomia ed Istologia Patologica
Università di Parma

LETTURA

SISTEMA ENDOCRINO GASTROENTEROPANCREATICO. ASPETTI DI MORFOLOGIA FUNZIONALE E DI PATOLOGIA

Il sistema endocrino gastroenteropancreatico fa parte più in generale di quella parte del sistema endocrino deputato alla sintesi ed alla secrezione degli ormoni polipeptidici e delle amine biogene. Sotto il profilo morfologico esso si compone delle isole di Langerhans pancreatiche e della porzione gastrointestinale del sistema endocrino diffuso.

Per sistema endocrino diffuso si intende l'insieme delle cellule endocrine singole disseminate nel contesto di tessuti epiteliali non endocrini. Esso non rappresenta pertanto un'entità apprezzabile macroscopicamente; non solo, ma a livello istologico, le singole cellule che lo compongono non sono di regola riconoscibili con le metodiche convenzionali per cui è necessario l'uso di colorazioni specifiche per la loro evidenziazione e della immunoistochimica o della microscopia elettronica per una loro precisa identificazione. Per questi motivi, il sistema endocrino diffuso, la cui individuazione spetta a Feyrter quasi cinquant'anni fa (1), è stato per lungo tempo relativamente misconosciuto.

Le funzioni del sistema delle cellule endocrine a secrezione polipeptidica sono particolarmente varie e interessano processi metabolici

spesso molto differenti tra loro. Queste attività funzionali son ben lungi dall'essere completamente chiarite: basti ricordare al riguardo che, oltre a quelle situate in sedi già note, quali l'apparato digerente e respiratorio, cellule di tale sistema sono state identificate anche nell'apparato genitale, nella mammella e nella cute in assenza di ogni conoscenza sulla loro possibile funzione.

Prescindendo dall'effetto specifico dei singoli ormoni, il sistema nel suo insieme svolge funzioni di stimolazione, di regolazione o modulazione e di trofismo degli organi bersaglio delle proprie attività. In numerose ghiandole la secrezione ormonale è regolata da meccanismi di *feedback* coinvolgenti il prodotto di secrezione delle cellule bersaglio dell'ormone stesso. La rottura di tali meccanismi induce una iperfunzione delle ghiandole stesse con conseguenti iperplasie ed in qualche caso anche neoplasie.

In molti casi cellule endocrine di tipo diverso sono funzionalmente correlate fra loro. Questo può avvenire sia nell'ambito di uno stesso organo (come nel caso delle cellule produttrici gastrina dell'antro gastrico che controllano attività funzionale e proliferazione delle cellule enterocromaffino-simili del fondo gastrico) che di organi diversi (come nel caso delle cellule produttrici GIP, da *Gastric Inhibitory Peptide*, della mucosa intestinale che stimolano la secrezione di insulina dalle isole pancreatiche). Le connessioni funzionali tra due organi anatomicamente distinti vengono talora indicate con il termine di asse (nella fattispecie citata asse entero-insulare); tali connessioni giustificano il fatto che alterazioni anatomo-funzionali di una ghiandola endocrina possano ripercuotersi secondariamente su altre. L'asse entero-insulare, peraltro, coinvolge numerosi altri ormoni oltre GIP così da giustificare il concetto di associazione funzionale privilegiata tra endocrinologia gastroenterica e pancreatica.

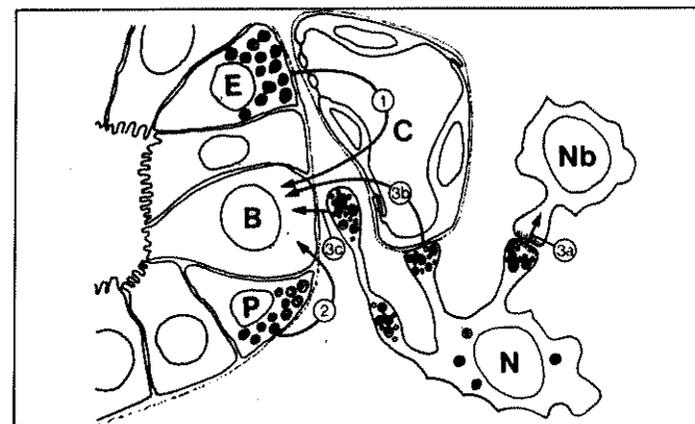
Particolare rilievo hanno assunto negli ultimi anni i rapporti tra sistema endocrino e sistema nervoso. Tali rapporti non si limitano a quelli, noti da tempo, che intercorrono tra ipotalamo ed adenoipofisi. Infatti, un numero sempre maggiore di polipeptidi identificati nell'ambito di cellule endocrine è stato dimostrato anche nel sistema nervoso centrale e viceversa (2). Sulla base del fatto che la maggior parte di tali polipeptidi, anche se non tutti, sono localizzati a livello gastroenterale è stato formulato il concetto di asse entero-cerebrale (*brain-gut axis*) ad indicare il complesso di analogie e di interrelazioni funzionali tra i due organi. La struttura dei polipeptidi, peraltro, non è sempre completamente identica nelle due sedi mentre l'attività di uno stesso polipeptide può talora differire radicalmente in una sede rispetto

all'altro (2). Pertanto l'asse entero-cerebrale verosimilmente corrisponde ad un sistema che elabora sostanze attive aventi funzioni, almeno in parte, differenti a seconda del distretto nel quale agiscono. I peptidi identificati nel parenchima cerebrale, pur essendo principalmente localizzati nell'ipotalamo sono diffusamente distribuiti nelle diverse strutture encefaliche, inclusa la corteccia.

Polipeptidi in tutto identici a quelli contenuti nelle cellule endocrine sono anche contenuti in notevole quantità nelle strutture del sistema nervoso autonomo. Essi sono l'espressione di un terzo meccanismo di trasmissione neurochimica, quello peptidergico, che si aggiunge ai classici meccanismi colinergici ed adrenergici. Nervi peptidergici sono stati originariamente identificati a livello gastrointestinale ma è apparso successivamente evidente come essi siano diffusi virtualmente in tutti i sistemi dell'organismo (5). Da quanto si è venuto esponendo appare evidente come i polipeptidi funzionalmente attivi non rivestano soltanto l'originaria funzione ormonale in senso classico ma abbiano assunto un significato più vasto di messaggeri o trasmettitori chimici variamente coinvolti in meccanismi di regolazione funzionale, significato da cui deriva la definizione oggi comunemente usata di peptidi regolatori.

I peptidi regolatori possono agire attraverso tre differenti modalità definite rispettivamente come endocrina, paracrina e neurocrina e rappresentate schematicamente nella figura 1.

FIG. 1 - MICROFOTOGRAFIA ELETTRONICA DI UN'ISOLA PANCREATICA UMANA. I DIVERSI TIPI CELLULARI SI RICONOSCONO PER LA DIFFERENTE MORFOLOGIA DEI GRANULI E SONO RAPPRESENTATI DA CELLULE B PRODUCENTI INSULINA DISPOSTE CENTRALMENTE, CELLULE A PRODUCENTI GLUCAGONE, DISPOSTE PERIFERICAMENTE E CELLULE D PRODUCENTI SOMATOSTATINA IN POSIZIONE INTERMEDIA (X 5400).



L'attività endocrina, da più tempo nota, è contraddistinta dalla secrezione ed immissione in circolo di sostanze (ormoni in senso stretto) destinate alla regolazione di organi bersaglio distanti. Tale tipo di attività è tipico degli ormoni dell'ipofisi, paratiroide, e (tranne la somatostatina) delle isole pancreatiche nonché di diversi ormoni gastrointestinali.

L'attività paracrina è quella che le sostanze secrete dalle cellule endocrine svolgono a livello locale nei confronti di cellule circostanti per diffusione diretta attraverso lo spazio interstiziale e senza interposizione del circolo ematico. L'attività paracrina è una caratteristica peculiare del sistema endocrino a secrezione polipeptidica. Il più caratteristico esempio di cellula ad attività paracrina è rappresentato dalla cellula produttrice somatostatina. Tale peptide deriva il proprio nome dalla sua prima funzione identificata, quella di fattore (sintetizzato a livello ipotalamico) che inibisce la secrezione dell'ormone somatotropo ipofisario. Successivamente la somatostatina è stata localizzata anche in cellule specifiche distribuite in vari organi periferici ed in particolare nelle isole pancreatiche e nella mucosa gastrointestinale (Figura 2). Le attività della somatostatina, tutte di tipo inibitorio, sono risultate molto eterogenee ed interessano tra l'altro secrezioni endocrine (oltre al somatotropo, insulina, glucagone, gastrina) e non endocrine (succo gastrico e pancreatico), assorbimento intestinale, motilità gastrica e colecistica. Tale multiforme ventaglio di attività non è ovviamente compatibile con meccanismi d'azione mediati per via ematica che porterebbero ad incontrollabili effetti collaterali. La presenza di cellule a somatostatina nelle isole pancreatiche indica peraltro che attività paracrina può essere presente anche in ghiandole a preminente funzione endocrina (3). Meccanismi di tipo paracrino coinvolgono anche altri tipi di cellule, specie nel sistema endocrino diffuso (6).

Infine l'attività neurocrina è quella di sostanze prodotte da cellule nervose, trasportate lungo l'assone e secrete dalle varicosità terminali dell'assone stesso. Tale attività si può suddividere in:

- 1 - neurocrina propria, quando si esplica attraverso giunzioni sinaptiche, principalmente verso altre cellule nervose;
- 2 - neuroendocrina, quando viene mediata dal sistema circolatorio come nel caso della neuroipofisi o del sistema regolatorio ipotalamo-ipofisario;
- 3 - neuroparacrina, quando si esplica localmente nell'interstizio che circonda le terminazioni nervose stesse (2).

FIG. 2 - RAPPRESENTAZIONE SCHEMATICA DEI MECCANISMI D'AZIONE DEL SISTEMA ENDOCRINO E NEUROENDOCRINO.

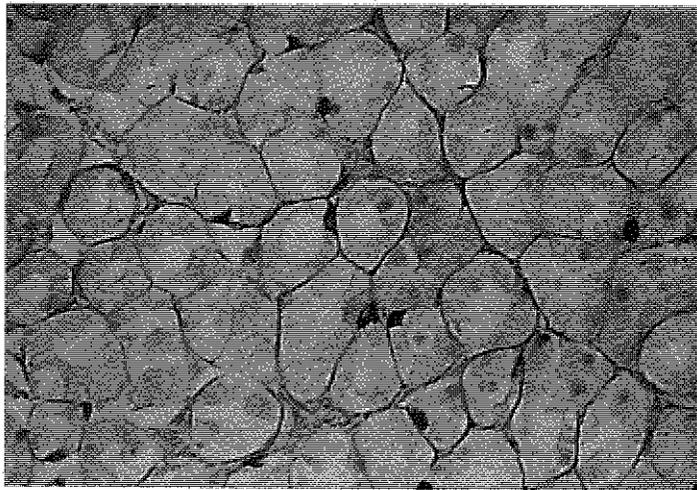
- 1) ATTIVITÀ ENDOCRINA [PROPRIAMENTE DETTA]: L'ormone è liberato dalle cellule endocrine (E) ed entra nel circolo ematico (C) per raggiungere la cellula bersaglio (B).
- 2) ATTIVITÀ PARACRINA: L'ormone, liberato dalla cellula paracrina (P), diffonde nell'interstizio per raggiungere la cellula bersaglio (B).
- 3a) ATTIVITÀ NEUROCRINA: È il meccanismo classico dei neurotrasmettitori che da una cellula nervosa (N) ne raggiungono un'altra bersaglio (Nb) attraverso una giunzione sinaptica.
- 3b) ATTIVITÀ NEUROENDOCRINA: L'ormone viene liberato dalla terminazione di una cellula nervosa (N) nel circolo ematico (C) per raggiungere la cellula bersaglio (B).
- 3c) ATTIVITÀ NEUROPARACRINA: L'ormone viene liberato dalla terminazione di una cellula nervosa (N) direttamente nell'interstizio che circonda la cellula bersaglio (B). (Modificato da Lechago, 1).



Attività paracrina e neuroparacrina sono concetti di recente introduzione e il loro impatto sulla patologia è solo ai primordi. L'identificazione di specifiche condizioni patologiche connesse con tali attività è anche ostacolata dal fatto che l'approccio diagnostico più comunemente usato nella patologia endocrinologica classica, e cioè il dosaggio dei rispettivi ormoni in circolo, è di scarsa o nulla utilità in quanto non è in grado di riflettere meccanismi funzionali che avvengono al di fuori della circolazione.

Come già menzionato il sistema endocrino diffuso ha una distribuzione ubiquitaria nell'organismo. Tuttavia esso raggiunge la sua maggiore estensione e complessità nell'apparato digerente. In questa sede esso è costituito da cellule distribuite nell'ambito dell'epitelio che costituisce le ghiandole gastriche e di quello che riveste delle cripte e dei villi intestinali (Fig. 3).

FIG. 3 - SEZIONE DI MUCOSA DELLA PORZIONE ACIDO SECERNENTE DELLO STOMACO DIMOSTRANTE LA DISTRIBUZIONE CARATTERISTICA DELLE CELLULE DEL SISTEMA ENDOCRINO DIFFUSO DELL'APPARATO DIGERENTE. LA TECNICA ARGENTOFILA DI GRIMELIUS È STATA APPLICATA AL FINE DI CONSENTIRE LA LORO INDIVIDUAZIONE. LE CELLULE CHE APPAIONO ANNERITE SONO DISTRIBUITE IN FORMA ISOLATA ALL'INTERNO DELLE GHIANDOLE. (x 250)



Di tali cellule si conoscono almeno 15 tipi differenti, ciascuno dei quali presenta distribuzione non omogenea nei diversi segmenti gastrointestinali o è talora concentrato in aree specifiche (Tab. 1). In molte di tali cellule il prodotto di secrezione è stato identificato sotto

TAB. 1 - CLASSIFICAZIONE E DISTRIBUZIONE DELLE CELLULE ENDOCRINE GASTROENTERICHE UMANE

TIPO DI CELLULA	ORMONE PRODOTTO	PRINCIPALE AZIONE	LOCALIZZAZIONE				
			STOMACO		Proximale	INTESTINO	
			Fundico	Pilorico			Tenue Distale
P	?	?	+	+	+		
DI	?	?	+	(+)	+	(+)	+
EC	Serotonina	Motilità muscolatura liscia	+	+	+	+	+
D	Somatostatina	Azione inibitoria generalizzata	+	+	+	(+)	(+)
A	Glucagone	Iperglicemia	(+)				
X	?	?	+				
ECL	?	?	+				
G,I,G,TH	Gastrina	Secrezione gastrica		+	(+)		
I	Colecistochina	Secrezione pancreatica: Motilità colecistica			+	(+)	
M	Motilina	Motilità intestinale			+	(+)	
S	Secretina	Secrezione pancreatica			+	(+)	
K	G.I.P.	Secrezione insulina			+	(+)	
L	Enteroglucagone	?			(+)	+	+
N	Neurotensina	?			(+)	+	(+)

Modificata da Solcia et al. (6). Localizzazioni indicate tra parentesi sono rare o incostanti, oppure limitate alla vita fetale (cellula A).

forma di ormoni polipeptidici, ma talora assume particolare rilievo la produzione di amine, come nel caso delle cellule enterocromaffini (EC) produttori di 5-idrossitriptamina. La tabella riporta l'elenco delle cellule endocrine gastrointestinali finora identificate, con rispettivi prodotti di secrezione, funzione preminente ed area gastrointestinale di localizzazione (*).

Nel suo complesso la funzione del sistema endocrino gastrointestinale è quella di regolazione delle attività secretorie e motorie dello

(*)Le cellule endocrine gastrointestinali sono abitualmente identificate con lettere maiuscole. Tale nomenclatura ha origini eterogenee incluse le caratteristiche ultrastrutturali dei granuli, o le analogie con cellule di altri organi; solo in una minoranza dei casi le lettere rappresentano l'iniziale dell'ormone prodotto (G = gastrina, N = neurotensina, ecc.).

apparato digerente. A tale scopo, le cellule sono sotto l'influenza sia di stimoli locali di natura chimica (quali le variazioni del contenuto gastrico o intestinale) o meccanica (quale la distensione del viscere) che di stimoli ad origine più remota trasmessi per via ematica o nervosa. Sulla base di tali stimoli le singole cellule provvedono alla secrezione dei rispettivi peptidi regolatori che agiscono sia sulle cellule circostanti per via paracrina che a distanza per via endocrina. Va peraltro tenuto presente come solo per una parte delle cellule endocrine gastrointestinali la funzione nell'ambito dei processi digestivi è nota, mentre per altre la funzione è tuttora ipotetica oppure del tutto sconosciuta: è questo il caso delle cellule endocrine della mucosa acido-secerne dello stomaco.

ASPETTI METODOLOGICI DELLE INDAGINI PATOLOGICHE

Come già accennato, l'esame del sistema endocrino diffuso richiede l'uso di tecniche specifiche per una valutazione delle singole cellule e della loro eventuale compromissione in condizioni patologiche. Nell'ambito di tali tecniche hanno avuto larga diffusione le metodiche di colorazione all'argento, che si differenziano in due categorie principali: le tecniche argentofile (Fig. 3), nelle quali è necessaria l'aggiunta di una sostanza riducente, e le tecniche argentaffini, nelle quali la riduzione dell'argento della soluzione viene ad opera delle cellule stesse. Mentre le tecniche argentofile sono aspecifiche, mettendo in risalto tipi di cellule endocrine tra loro diversi, le tecniche argentaffini sono specifiche per le cellule contenenti 5-idrossitriptamina. Tali cellule presentano anche affinità per i sali di cromo, da cui la loro denominazione di cellule enterocromaffini (EC)-argentaffini.

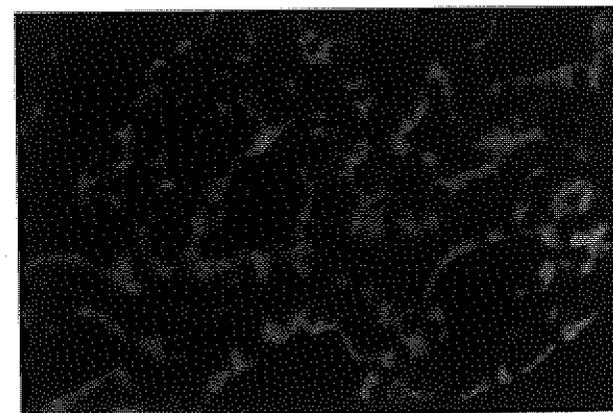
Le metodiche all'argento sono rimaste ancora in uso per la loro praticità. Tuttavia esse sono in buona parte sostituite dall'immunoistochimica (Fig. 4), per le caratteristiche di maggiore specificità che quest'ultima presenta, e della microscopia elettronica (Fig. 2).

L'eterogeneità degli antisieri necessari alle indagini immunoistochimiche e le difficoltà nell'interpretazione dei reperti ultrastrutturali, peraltro, attualmente limitano l'uso di tali metodiche a laboratori altamente specializzati.

Sulla base di tali indagini è possibile la caratterizzazione morfofunzionale dei tumori del sistema endocrino diffuso. Lo studio della patologia disfunzionale invece è ulteriormente ostacolato dalla distribuzione delle cellule endocrine stesse, disseminate nell'ambito di aree

talora vaste ed a limiti mal definiti. Ciò rende particolarmente aleatoria ogni valutazione qualitativa su possibili variazioni in aumento o soprattutto in difetto dei singoli tipi cellulari e di regola obbliga a complesse e tediose procedure morfometriche. Non desta meraviglia pertanto se, nonostante l'enorme sviluppo raggiunto dalle conoscenze di morfologia normale e di fisiologia, le informazioni sulla patologia del sistema endocrino diffuso, in particolare di quella disfunzionale, siano ancora del tutto frammentarie.

FIG. 4 - LOCALIZZAZIONE DELL'INSULINA NELLE CELLULE DI UN INSULINOMA PANCREATICO MEDIANTE TECNICA DI IMMUNOFLUORESCENZA. LA SPECIFICITÀ E LA SENSIBILITÀ CONFERITA DALLE TECNICHE DI IMMUNOISTOCHEMICA PERMETTE DI APPREZZARE L'ACCUMULO DELL'ORMONE NEL POLO CAPILLARE DELLE CELLULE. (X300).



PATOLOGIA DEL SISTEMA ENDOCRINO DIFFUSO

Si è appena accennato alle cause della frammentarietà che contraddistingue attualmente le conoscenze sulla patologia del sistema endocrino diffuso. Infatti, a fronte dell'elevato numero di cellule endocrine e dei rispettivi ormoni finora identificati, solo due condizioni di iperfunzione e nessuna condizione di ipofunzione sono sufficientemente documentate da giustificare una trattazione separata. Deve peraltro essere ribadito come, a causa della loro disseminazione nell'ambito dei tessuti che le ospitano, le cellule endocrine siano ovviamente coinvolte nella patologia di tali tessuti e, pertanto, appaiono di regola compromesse nelle condizioni patologiche, infiammatorie, neoplastiche o di altra natura, che determinano alterazioni gravi e generalizzate dei rispettivi organi.

Un ulteriore esempio di stretta connessione tra cellule endocrine e cellule non endocrine si osserva in patologia neoplastica. Numerosi tumori composti da cellule non endocrine, in particolare adenomi ed adenocarcinomi gastrici e intestinali, contengono cellule endocrine. Queste sono per lo più isolate e relativamente scarse nel complesso della popolazione cellulare dei singoli tumori; tuttavia non sono del tutto rari casi di tumori misti (carcinoide-adenocarcinoma), soprattutto frequenti nel grosso intestino e nell'appendice. Tale fenomeno convalida l'ipotesi di una origine embriologica delle cellule endocrine comune a quella delle cellule non endocrine dei rispettivi tessuti d'origine.

In questa sede non può infine mancare un breve cenno al coinvolgimento dei nervi peptidergici in alcune condizioni patologiche dell'apparato digerente. In alcune di queste, come il morbo di Hirschprung (megacolon congenito) e l'acalasia esofagea, il deficit dell'inervazione autonoma era da tempo noto quale elemento primario della patogenesi della malattia; recenti acquisizioni hanno dimostrato come tale deficit coinvolga nervi contenenti VIP (*Vasoactive Intestinal Polypeptide*), uno dei più importanti e diffusi peptidi del sistema nervoso peptidergico (6). Tuttavia, alterazioni dei nervi peptidergici sono state osservate anche in lesioni con apparente diversa patogenesi: per esempio, nel morbo di Crohn i nervi VIPergici presentano un marcato ed irregolare sviluppo (4). Il significato di questi reperti è ancora da chiarire ma è indicativo del ruolo che tale sistema, una volta studiato più esaurientemente e con adeguata tecnologia, potrà assumere in patologia intestinale.

SINDROMI DA IPERFUNZIONE ENDOCRINA

Sindrome da carcinoide

Con tale denominazione si intende una sindrome dovuta ad eccessiva liberazione di 5-idrossitriptamina (5-HT, serotonina) e altre sostanze attive sulla muscolatura liscia (bradichinina, prostaglandine, sostanza P) da parte di una neoplasia composta da cellule argentaffini. Tale neoplasia è nella grande maggioranza dei casi localizzata nell'ileo. Tuttavia essa può presentarsi virtualmente in ogni sede in cui si sviluppano carcinoidi, incluso il polmone ed il pancreas. Poiché il fegato ha un elevato contenuto in monoaminoossidasi e altri enzimi capaci di metabolizzare le sostanze attive secrete dal tumore, la sindrome di regola si manifesta solo in presenza di metastasi che consentano di scavalcare il filtro epatico stesso o in quelle rare localizzazioni non legate

alla circolazione portale (2). Le manifestazioni cliniche della sindrome si manifestano tipicamente in forma accessoriale e sono caratterizzate da arrossamenti cutanei (*flushes*) soprattutto al volto, diarrea o altri disturbi da eccessiva motilità intestinale e, meno sovente, asma da broncospasmo. Inoltre, nel 50% dei casi, compare fibrosi endocardica valvolare e parietale del cuore destro che può portare a valvulopatia stenotica polmonare e, nei casi più gravi, a insufficienza cardiaca conclamata. Le alterazioni cardiache sono limitate alle sezioni destre del cuore in quanto serotonina e bradichinina sono inattivate a livello del piccolo circolo dalle monoaminoossidasi polmonari e pertanto non raggiungono il ventricolo sinistro.

Ipergastrinemia

L'eccessiva secrezione di gastrina, normalmente prodotta dalle cellule G della regione antropiloricca dello stomaco e del bulbo duodenale, induce una aumentata secrezione acido-peptica da parte della mucosa fundica dello stomaco, che a sua volta è responsabile della comparsa di ulcere peptiche. La patologia dell'ipergastrinemia raggiunge i suoi gradi estremi nella sindrome di Zollinger-Ellison, nel corso della quale la localizzazione delle ulcere può estendersi ben oltre le usuali sedi gastrica o duodenale e raggiungere il digiuno. Come già accennato, tali ulcere hanno un andamento particolarmente refrattario alla terapia e sono causate, nella maggioranza dei casi, da un tumore pancreatico a secrezione ectopica di gastrina. Tuttavia nel 13% dei casi la sindrome è dovuta a carcinoide gastrino-secerneente del duodeno, mentre in un numero ristretto di casi deriva da un'iperplasia idiopatica delle cellule G antrali (2).

Ipergastrinemia da iperplasia delle cellule G antrali si osserva in pazienti con gastrite cronica atrofica della mucosa fundica, associata o meno ad anemia perniziosa, nonché in pazienti gastroresecati con antro ritenuto (persistenza di mucosa antrale nel moncone duodenale per incompleta asportazione). In entrambi i casi l'iperplasia è secondaria alla mancata esposizione delle cellule G al succo gastrico acido, dal quale esse sono in condizioni fisiologiche inibite con meccanismo di *feed-back*. Ovviamente in caso di gastrite atrofica fundica l'ipergastrinemia è asintomatica in quanto la secrezione acida dei pazienti è abolita dalla gastrite stessa.

BIBLIOGRAFIA

1. Feyrter F.: *Ueber diffuse endokrine epitheliale Organe*, 1938, Barth, Leipzig.
2. Lechago J.: *The endocrine cells of the digestive and respiratory systems and their pathology*. In Bloodworth J.M.B., Jr. Ed., *Endocrine Pathology*, 1982, Williams & Wilkins, Baltimore
3. Orci L., Unger R.H.: *Functional subdivision of islets of Langerhans and possible role of D cells*. *Lancet*, 1975, II, 1243.
4. Polak J.M., Bloom S.R.: *Peptidergic nerves of the gastrointestinal tract*. *Invest. Cell. Pathol.* 1978, 1,301.
5. Polak J.M., Bloom S.R.: *Immunocytochemistry of regulatory peptides*. In: *Immunocytochemistry. Practical applications in Pathology and Biology*. Polak J.M., Van Norden S., Ed., 1983, Wright, Bristol, p. 184
6. Solcia E., Capella C., Buffa R., et al.: *Il sistema endocrino dell'apparato digerente*. *Fed. Med.* 1982, 35, 310.

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

BLOCCO CONTINUO DEL PLESSO BRACHIALE: TECNICA E INDICAZIONI

INTRODUZIONE

Il plesso brachiale a livello ascellare è contenuto in una guaina muscolo-fasciale che iniziata a livello dei processi trasversi cervicali giunge sino al punto di unione del III superiore con il III medio del braccio. Essa può essere considerata una estensione della fascia prevertebrale delimitante uno spazio assimilabile ad una emanazione periferica dello spazio peridurale. Questo particolare anatomico ci ha indotto ad insistere sulla possibilità di utilizzare il blocco continuo del plesso brachiale in pazienti venuti alla nostra osservazione per lesioni chirurgiche dell'arto superiore o per sindromi algiche di varia natura.

Il blocco continuo del plesso brachiale per via ascellare è stato descritto per la prima volta da Selander (1977); nella sua casistica l'anestesia fu incompleta o assente nel 20% dei casi, mentre nel 24% fu inavvertitamente punta l'arteria ascellare; in accordo con quanto descritto da Ang e coll. (1984) il nostro studio si propone di apporre alcune modifiche alla tecnica di Selander garantendo un minor numero di effetti collaterali ed una maggiore percentuale di successo.

MATERIALI E METODI

Lo studio è stato condotto su 40 pazienti (22 uomini e 18 donne) di cui 30 sottoposti ad interventi di elezione al di sotto del gomito (avambraccio e mano) e 10 venuti alla nostra osservazione per sindromi algiche, rieducazione fisiokinesiterapica e distrofie simpatico riflesse. È stata sempre praticata una premedicazione con Diazepam \times os (0,14 mg. Kg^{-1}) e Atropina i.m. (0,006 mg. Kg^{-1}); con il paziente in posizione supina il braccio è stato abdotto di 75° ed extraruotato con l'avambraccio flesso.

Dopo aver localizzato il campo è stato scelto un punto a circa 40 mm dall'apice dell'ascella medialmente rispetto al bicipite ed al nervo mediano che è in questa zona facilmente palpabile.

Attraverso questo punto è stato inserito con un'angolazione di 20° sulla superficie cutanea, previo ponfo di anestetico locale e puntura cutanea preventiva, un ago di Tuohy 18G puntando verso l'apice dell'ascella con un decorso parallelo al nervo mediano. La punta dell'ago è stata fatta avanzare di 5-10 mm nel sottocutaneo fino a penetrare lo spazio che circonda l'arteria brachiale. Il passaggio della fascia determina una caratteristica sensazione di click che è stata avvertita dall'operatore nell'80% dei casi. A questo punto sono stati iniettati 5 ml di soluzione Lidocaina al 2% dopo aspirazione. L'ago è stato considerato in posizione corretta se era trasmessa la pulsazione dell'arteria brachiale e se l'iniezione di Lidocaina non determinava infiltrazione del sottocutaneo. Non è stata ritenuta indispensabile l'evocazione di parestesie. Attraverso l'ago così posizionato è stata quindi inserita una guida metallica flessibile che è stata avanzata per 100-150 mm fino ad avvertire una resistenza piuttosto marcata. Rimossa la guida flessibile è stato introdotto un comune cateterino da peridurale per 80 mm circa, quest'ultimo è stato fissato alla cute con un punto di lino.

Dopo aver posizionato un torniquet al terzo medio dell'avambraccio sono stati iniettati 20 ml di soluzione di Lidocaina a 2% e 20 ml di Bupivacaina 0,5% con Epinefrina 1:200.000. Il blocco del plesso è stato considerato soddisfacente quando si è raggiunta la analgesia delle aree innervate dal radiale, mediano, ulnare e muscolo-cutaneo. Ulteriori somministrazioni di Lidocaina e Bupivacaina sono state effettuate alla ricomparsa del dolore o al bisogno.

RISULTATI

Il blocco del plesso brachiale è risultato efficace ai fini chirurgici nell'85% dei casi (24). In 2 casi è stato necessario il blocco separato del muscolo-cutaneo (8 ml di Bupivacaina nel ventre del coracobrachiale); in 2 casi si è resa necessaria l'anestesia generale.

Nei casi non chirurgici il blocco si è dimostrato sempre efficace ai fini terapeutici. Il catetere è stato rimosso dopo un minimo di 4 ore ed un massimo di 7 giorni. I rifornimenti di anestetico hanno determinato analgesia della durata media di 6 ore. Non è stata riscontrata alcuna complicanza neurologica, vascolare o infettiva.

TAB. I - INDICAZIONI

• ANESTESIA CHIRURGICA	PRECOCE
• ANALGESIA POST-OPERATORIA	
• FISIOKINESITERAPIA	TARDIVA (LISI E ADERENZE)
	— RAYNAUD
	— BURGER
• ALTERAZIONI VASOSPASTICHE DEL BRACCIO	— SCALENO ANTICO
	— VOLKMANN
	— LESIONI ARTERIOSE DA TRAUMA
	— TROMBOSI ED EMBOLI
	— SCHIACCIAMENTI E TRAUMATISMI
• EDEMA POST-OPERATORIO	
• DISTURBI TROFICI TESSUTI MOLLI	
• DISTROFIA SIMPATICO-RIFLESSA	
• SINDROMI DOLOROSE	— NEURALGIA HERPETICA
	— CERVICO-BRACHIALGIE
	— SINDROMI DA ARTO FANTASMA
	— NEOPLASIE

CONCLUSIONI

Questa tecnica di blocco plessico prolungato è interessante per la sua relativa facilità di esecuzione e per l'assenza praticamente totale di effetti collaterali.

Da un punto di vista chirurgico (Tab. I, II) oltre a permettere l'esecuzione di interventi di lunga durata, rende più confortevole e rapido il decorso post-operatorio. Infatti, l'analgesia e l'attivazione del circolo che conseguono al blocco consentono da una parte di evitare la somministrazione di analgesici per via generale e dall'altra di ridurre i tempi di recupero grazie ad una precoce mobilitazione e ad una più rapida risoluzione dell'edema post-traumatico.

TAB. II - CASISTICA OPERATORIA

Pazienti	INTERVENTI	Durata Media (min)	Durata post-Operatorio (gg.)
20	OSTEOSINTESI	120	3
5	AMPUTAZIONE REGOLARIZZ. DITA (I-III)	90	5
3	RICOSTRUZIONE TENDINEA	150	2
2	FASCECTOMIE	90	6

TAB. III - CASISTICA CLINICA

Pazienti	SINTOMATOLOGIA	Durata posizionam. Catetere (giorni)
1	HERPES ZOSTER	7
2	DISTROFIE SIMPATICO-RIFLESSE	5
2	RAYNAUD	6
5	CERVICO-BRACHIALGIA	5

FIG. 1 - DIFFUSIONE DEL MEZZO DI CONTRASTO IODATO (5 ml IOPAMIRO + 5 ml FISIOLGICA) NELLO SPAZIO MUSCOLO-FASCIALE DEL PLESSO BRACHIALE: LA RISALITA È TALE DA INTERESSARE CERTAMENTE I TRONCHI SECONDARI.



Nei casi non chirurgici il prolungato blocco della sintomatologia algica e delle turbe vascolari ha sempre determinato un miglioramento del quadro clinico anche se in alcuni casi la sintomatologia si è ripresentata a distanza di tempo. In questi casi comunque la tecnica offre il grandissimo vantaggio della relativa innocuità e della possibile riesecuzione costituendo una valida alternativa al blocco dello stellato. L'assenza delle complicanze va ricondotta a nostro avviso all'uso dell'ago di Tuohy che rende più difficili i traumatismi vascolari e nervosi, alla miscela dei due anestetici locali che permette una riduzione della cardiotossicità da bupivacaina, alla presenza dell'epinefrina che riduce l'assorbimento sistemico dei due farmaci, ed alla sede della puntura che non essendo nel cavo ascellare riduce notevolmente la possibilità di inquinamento batterico e non essendo in sede sovraclavicolare viene più a lungo tollerata dal paziente. L'uso della sonda metallica e di un catetere peridurale relativamente rigido permettendo la risalita lungo il fascio vascolo nervoso, senza deviazioni di direzione, fino ad una altezza sufficiente a bloccare i tronchi secondari in corrispondenza della parete toracica.

RIASSUNTO

Viene descritta una nuova tecnica di blocco continuo del plesso brachiale per via ascellare. Gli Autori riportano la loro casistica e pongono le indicazioni terapeutiche della metodica. Viene sottolineata la sicurezza della tecnica e la sua relativa facilità d'esecuzione consentendo la sua applicazione anche ad operatori non molto esperti.

BIBLIOGRAFIA

1. Pulcini A., Berré A. e coll.: *Tecniche du bloc plexique prolongé par voie axillaire*. Ann. Fr. Anesth.-Reanim. 1982 - 1551-3
2. Selander D.: *Catheter technique in axillary plexus block*. Acta Anesthesiol. Scand. 1979.
3. Haynsworth R.F., Heavener J.E.: *Continuous Brachial Plexus blockade using an axillary catheter for treatment of occidantal intra-arterial infections*. Reg. Anesth. 4 - 185-90 - 1985.
4. Honorio T., Benzon e coll.: *Treatment of reflex sympathetic dystrophy with regional intravenous reserpine*. Anesth. Analg. 59-7-1980
5. Winnie A.P. e coll.: *Factors influencing distribution of local anesthetic injected into the brachial plexus sheath*. Anesth. Analg. 58-225-234 - 1979.

L. PERFIDO, B. MARCHESE*, A. DI MASSA, C. TOZZI*

**Ospedale S. Carlo - Potenza - Servizio di Anestesiologia e Rianimazione
Primario ff.: Dott.ssa C. TOZZI
Università degli Studi di Siena - Istituto di Anestesiologia e Rianimazione
Direttore: Prof. G. BELLUCCI*

BUPRENORFINA IN PREMEDICAZIONE VALUTAZIONI CLINICHE DURANTE ANESTESIA

INTRODUZIONE

Lo scopo del presente lavoro è stato quello di valutare clinicamente, con il buon senso dell'uomo della Sala Operatoria, le differenze anestesilogiche nel periodo perioperatorio in un gruppo di pazienti premedicati con buprenorfina.

Dal momento che il nostro scopo è una valutazione meramente e squisitamente clinica ci siamo volutamente astenuti dall'analisi statistica, perchè nell'impostazione del lavoro abbiamo intenzionalmente deciso di privilegiare il senso clinico; che seppure oggi coadiuvato e suffragato dal monitoraggio di svariati parametri, rimane a nostro avviso il protagonista della salvezza dei malati recuperabili.

L'analgesia e la protezione neurovegetativa «conditio sine qua non» per praticare correttamente ogni tipo di anestesia, richiedono in ogni caso una sintesi clinica per la loro corretta valutazione. Ovviamente quest'ultima sarà tanto più significativa quanto maggiori sono i parametri obiettivi e misurabili di cui si è in possesso, ma soprattutto quanto

quanto maggiore è l'affidabilità, la competenza e la capacità di discernimento dell'uomo medico specialista in anestesia.

La buprenorfina oppioide di sintesi è derivato dalla tebaina e possiede attività sia narcotico-agonista che antagonista. La sua potenza analgesica è risultata 25-40 volte maggiore della morfina (1).

Ha elevata liposolubilità e penetrando agevolmente nel S.N.C. si lega ai recettori M e D prevalentemente, in misura minore anche ai k (2,3).

La dissociazione dei recettori avviene molto lentamente dando un effetto analgesico di lunga durata (6-8 ore).

Gli effetti collaterali che pur sono simili ad altri oppioidi si instaurano però più lentamente e permangono similmente più a lungo. Bassa è la tossicità di questo farmaco, che è in grado di determinare dipendenza fisica, ma in misura minore della morfina tanto da non rivestire grande importanza clinica (4,5).

MATERIALI E METODI

Abbiamo studiato 32 pazienti di età compresa fra i 16 e gli 81 anni, sottoposti ad interventi di chirurgia generale, ginecologica, urologica e addominale. (Tab. 1)

PAZIENTI	Gruppo B	Gruppo F
Revisione fistola perianale	1	
Strumectomia	2	2
Cistidermoide laterocervicale	1	
Enorroidectomia		1
Appendicectomia	1	
Colecistectomia	2	2
Plastica ernaria inguinale	1	1
Enterodigiunostomia	1	
Pielolitotomia	1	2
Prostatectomia	3	
Nefrectomia	1	
Amputazione pene		1
Asportazione cisti ovarica		1
Isterectomia addominale	1	3
Isterectomia vaginale	1	3
TOTALE	16	16

Sono stati suddivisi in due gruppi: al primo gruppo B è stata somministrata buprenorfina, al secondo gruppo F è stato somministrato il fentanyl.

Il protocollo (Tab. 2) prevedeva: nel gruppo B la preanestesia con buprenorfina alla dose di 5,3 mg/Kg i.m. 45 m' prima dell'intervento; nel gruppo F alla distanza di tempo dall'intervento uguale al primo gruppo è stato somministrato fentanyl alla dose di 1,8 mg/Kg i.m.. In ambedue i gruppi è stata somministrata atropina (0,5 mg) i.m..

TAB. 2

BUPRENORFINA-FENTANYL	Data.....
1. Cognome..... Nome.....	
2. Età..... Peso..... Altezza.....	
3. Intervento.....	
4. Premedicazione m' prima..... i.m.	
a) venipuntura - reazione al dolore: nessuna, modesta, accentuata	
b) coscienza: vigile, torpida, assente	
c) ansia: indifferente, partecipa, agitato	
5. Induzione: quantità di TPS (fino al sonno).....	
6. Ventilazione: spontanea, assistita: intubazione (SI) (NO)	
7. Mantenimento: a) curarizzazione (NO) (SI); 2 ^a dose (NO) (SI)	
b) ethrane al MAC.....	
8. Monitorizzazione e parametri:	
a) P.A. t ₀ t ₁ t ₂	
b) F.C. t ₀ t ₁ t ₂	
c) Diametro pupillare: midriasi normale intermedio miosi	
d) Sudorazione (SI) (NO); e) Lacrimazione (SI) (NO)	
9. Durata dell'intervento: m'.....	
10. Risveglio: m' (da sosp. gas)..... dolce, normale, agitato, lento	
11. Eff. Collaterali: a) Nausea (SI) (NO); b) Vomito (SI) (NO)	
12. 2 ^a somminis. analgesica intraoper. (NO) (SI): quantità.....	
13. Comparsa del dolore: m' dal risveglio.....	
14. Giudizio complessivo del medico	

Nell'induzione, effettuata con barbiturico (TPS) le dosi sono state variabili a seconda dell'insorgenza del sonno in ogni singolo paziente.

La succinilcolina alla dose di 1 mg/Kg è stata usata per l'intubazione orotracheale. Si è provveduto alla ventilazione artificiale meccanica con miscela di O₂ e N₂O (6/3 litri) ed ethrane con percentuali prossime al MAC all'inizio dell'intervento e successive riduzioni a percentuali di 0,5.

La curarizzazione è stata effettuata con bromuro di pancuronio ai dosaggi abituali.

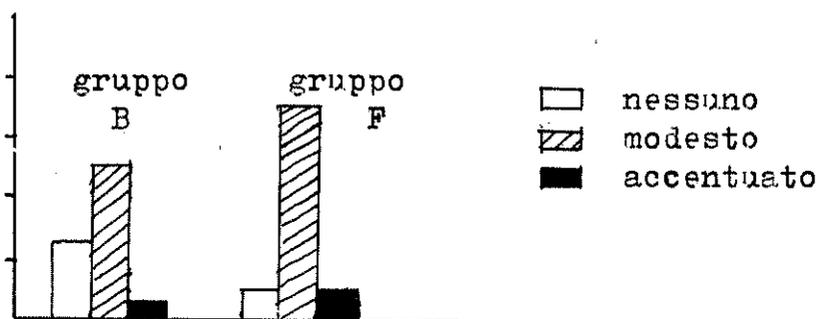
Nella fase preoperatoria abbiamo considerato e valutato la reazione algica alla venipuntura, lo stato di coscienza e l'ansia; mentre nel periodo intraoperatorio è stata considerata la pressione arteriosa, la sudorazione e la lacrimazione.

Nel periodo post-operatorio si è valutata la rapidità e la qualità del risveglio, gli effetti collaterali e la durata dell'analgesia. (Tab. 2).

RISULTATI

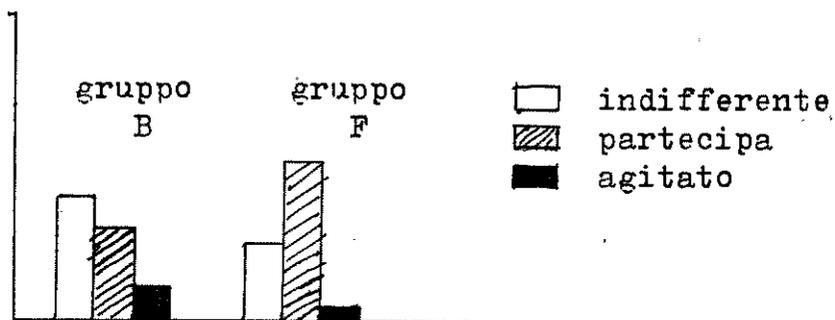
Lo stato di coscienza non è stato alterato in nessuno dei pazienti considerati. La buprenorfina evita l'appuntamento con il dolore della venipuntura in maggiore numero di casi (5 casi su 10), mentre in un solo caso la reazione è stata accentuata. Nel gruppo trattato con il fentanyl, in due casi non vi è stata nessuna reazione, in 14 casi la reazione è stata modesta e in un solo caso accentuata. (Fig. 1)

FIG. 1 - DOLORE ALLA VENIPUNTURA



Lo stato d'ansia è risultato indifferente in 13 pazienti (8 del gruppo B e 5 del gruppo F); 16 sono stati partecipanti (6 del gruppo B e 10 del gruppo F), in solo tre casi si è rilevata agitazione. (Fig. 2)

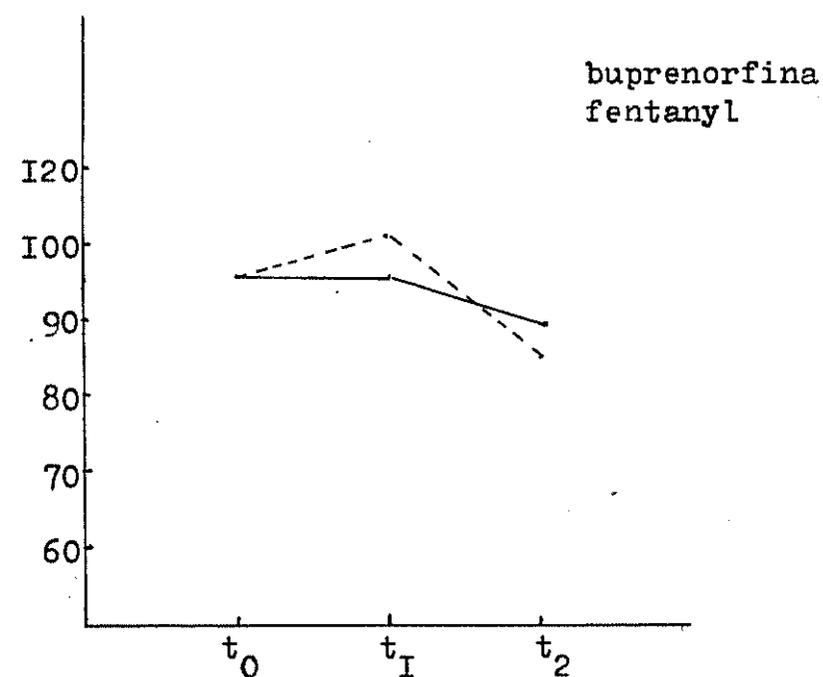
FIG. 2 - STATO D'ANSIA



La posologia del TPS è risultata simile nei due gruppi, infatti nel gruppo B il valore medio è stato di 4,63 mg/Kg con un dosaggio medio di 266,66 mg; nel gruppo F tale valore risultava essere 4,51 mg/Kg con un dosaggio medio di 280 mg.

Le variazioni complessive della frequenza cardiaca hanno mostrato un andamento clinico sovrapponibile, nei due gruppi, presentando oscillazioni fra i 75 battiti m' e 110 battiti m' massimo. (Fig. 3)

FIG. 3 - ANDAMENTO MEDIO DELLA F.C.



Le variazioni di P.A. nei due gruppi non sono risultate clinicamente significative dando oscillazioni della P.A. a t₁ e a t₂ comprese fra 15 e 20 mmHg, rispetto a t₀. (Fig. 4)

Il diamentro pupillare intraoperatorio ha evidenziato lieve miosi di valore intermedio in 28 casi distribuiti in eguale numero nei due gruppi ed è risultata serrata in soli due casi del gruppo B. (Fig. 5).

La lacrimazione si è riscontrata in 11 casi su 16 nel gruppo F e solo 1 caso su 16 per il gruppo B. (Fig. 6)

FIG. 4 - ANDAMENTO MEDIO DELLA P.A.

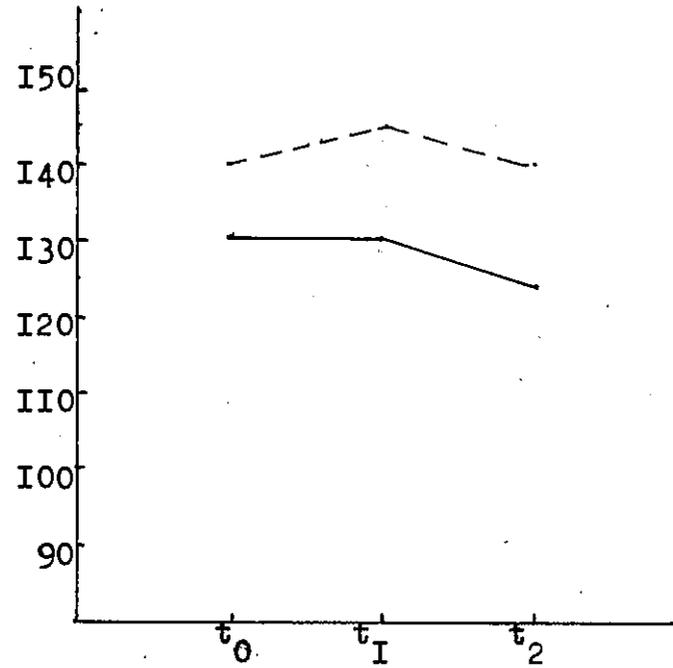


FIG. 5 - DIAMETRO PUPILLARE

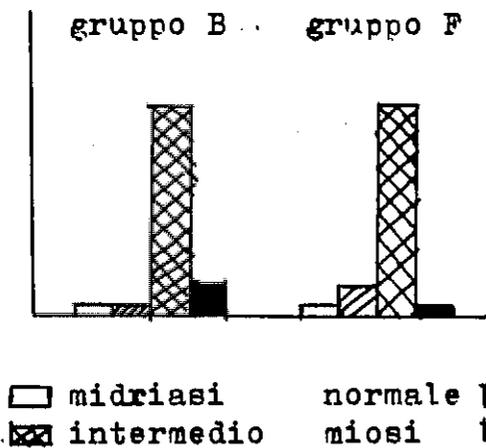
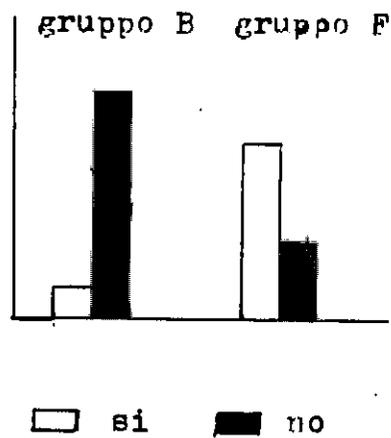
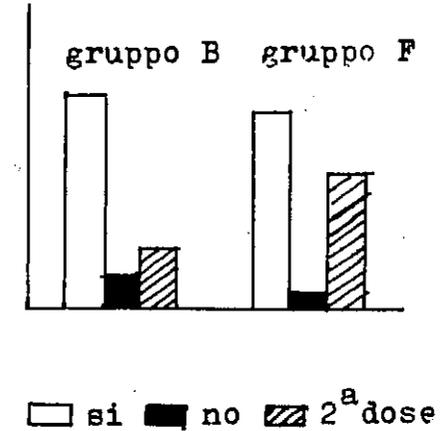


FIG. 6 - LACRIMAZIONE



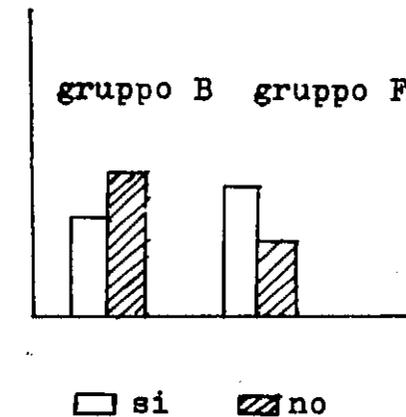
La curarizzazione effettuata in tre casi con solo succinilcolina, in 14 casi si è somministrata una sola dose di bromuro di pancuronio e in altri 13 casi è stata aggiunta una seconda dose. Pertanto nel gruppo B le dosi aggiuntive di miorellassante sono state in rapporto di 1 su 3,5 e di 2 su 3 per il gruppo F. (Fig. 7)

FIG. 7 - CURARIZZAZIONE



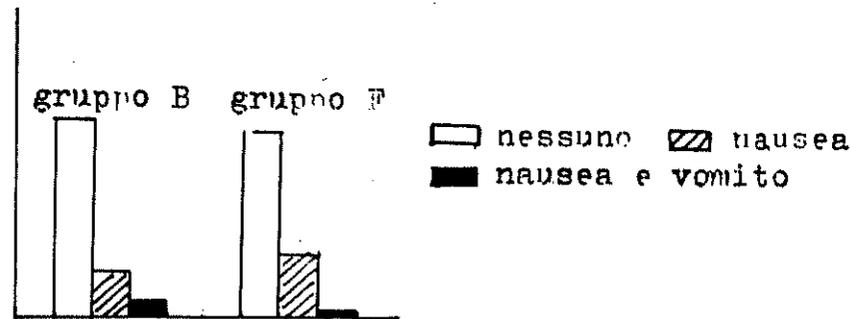
Le dosi supplementari di analgesico sono state in rapporto di 1 su 3 per il gruppo trattato con buprenorfina e di 1 su 1,6 per il gruppo in trattamento con il fentanyl. (Fig. 8)

FIG. 8 - SUPPLEMENTO DI DOSE ANALGESICA



Gli effetti collaterali presi in esame al risveglio, quali nausea e/o vomito sono comparsi in tre casi nel gruppo B e in 4 casi del gruppo F, un solo paziente del gruppo trattato con buprenorfina ha presentato sia nausea che vomito. (Fig. 9)

FIG. 9 - EFFETTI COLLATERALI AL RISVEGLIO

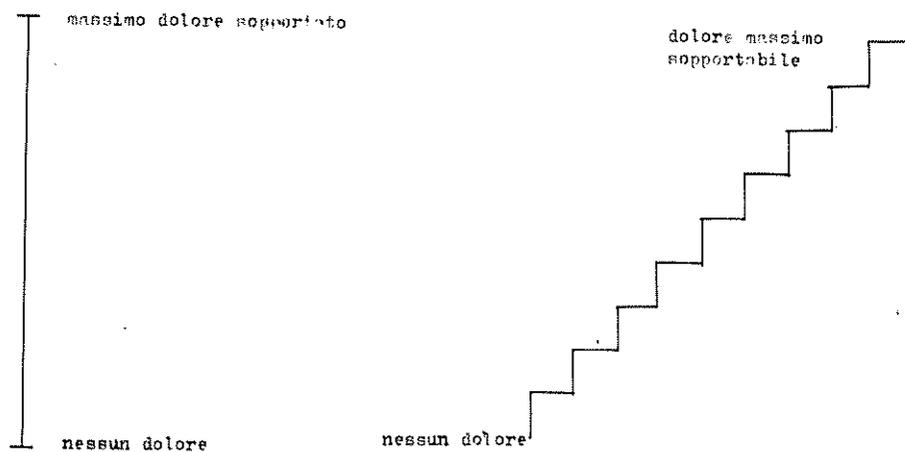


Il dolore postoperatorio è comparso in media dopo 56,6 m' nel gruppo B e 70,4 m' nel gruppo F.

Nel primo gruppo il dolore, valutato con analoghi visivi, sia di Scotted-Huskisson che di Bellucci-Di Massa è risultato in media di intensità inferiore (6). (Fig. 10-11)

FIG. 10 - ANALOGO VISIVO DI SCOTTED

FIG. 11 - ANALOGO VISIVO DI BELLUCCI-DI MASSA



COMMENTO

L'attività del sistema nervoso autonomo viene notevolmente stimolata dallo stress procurato dalla narcosi e dall'atto chirurgico, e le variazioni cardiocircolatorie, respiratorie e vegetative ne sono l'espressione più immediata ed evidente (7).

Molteplici sono i farmaci e le tecniche proposte per controllare queste manifestazioni. L'impiego di alte dosi di oppioidi ha dimostrato di garantire grande stabilità cardiocircolatoria, anche se queste dosi richiedono talora la somministrazione di altri farmaci per controllare la depressione cardiovascolare e l'insufficienza respiratoria che può instaurarsi nel postoperatorio (7,8).

La buprenorfina, altamente lipofila realizza legami stereospecifici con i recettori ed è priva di effetti cardiovascolari importanti dando buona protezione neurovegetativa (7,8,9); e pertanto è stata studiata in comparazione con il fentanyl; inoltre alle dosi utilizzate in premedicazione non influenza il circolo cerebrale (10).

Ambedue i farmaci alle posologie impiegate non alterano durante la fase preoperatoria lo stato di coscienza. La buprenorfina evita l'apuntamento con il dolore della venipuntura in una percentuale maggiore di pazienti. Pertanto le manifestazioni legate all'ansia si riducono, perchè meno doloroso è l'impatto con il mondo sconosciuto della Sala Operatoria.

L'induzione con TPS richiede dosaggi (considerati in mg/Hg) in pratica simili clinicamente nei due gruppi di pazienti. La premedicazione, quindi, con l'uno o l'altro farmaco richiede identiche precauzioni nell'uso del barbiturico.

La durata media dell'intervento, diversa nei due gruppi (96 m' gruppo B e 89 nel gruppo F), non riteniamo sia clinicamente importante. Purtroppo il mantenimento dell'anestesia nel gruppo di pazienti trattati con buprenorfina è possibile con concentrazioni sorprendentemente basse di agenti volatili, infatti, dato questo più significativo, il numero di pazienti in cui si è reso necessario un supplemento di analgesico intraoperatorio (oltre a farmaco miiorisolutore) è stato più elevato nel gruppo G.

Oltre a un inferiore consumo di farmaci nel gruppo di pazienti trattati con buprenorfina riscontriamo una migliore copertura neurovegetativa; infatti la lacrimazione in questo gruppo compare in un solo caso, mentre nel gruppo di controllo in 11 casi.

Questo è spiegabile considerando la diversa farmacodinamica dei due farmaci. Infatti la liposolubilità della buprenorfina permette una

sua più agevole penetrazione nel sistema nervoso centrale ove legandosi in maniera stereospecifica ai recettori, si dissocia successivamente da questi più lentamente del fentanyl (11). Pertanto la maggiore rapidità di dissociazione del farmaco richiede ulteriori dosi per mantenere lo stesso livello analgesico e copertura neurovegetativa.

Non rileviamo differenze clinicamente apprezzabili relative ai parametri cardiocircolatori e al diametro pupillare che presenta un andamento sovrapponibile nei due gruppi. Peraltro come già alcuni autori hanno evidenziato, la frequenza cardiaca in corso di anestesia con buprenorfina non è rigorosamente utilizzabile per rilevare eventuali modificazioni del piano anestetico (8).

I pazienti premedicati con il fentanyl recuperano completamente la coscienza in un tempo medio di 11,1 m' superiore di 3 m' rispetto alla buprenorfina. La discrepanza è una logica conseguenza del maggiore consumo dei farmaci da parte dei pazienti del gruppo di controllo (12).

È da osservare che la qualità del risveglio in termini di sedazione è sovrapponibile nei due gruppi e ciò è riconducibile alla compensazione della narcosi a mezzo di farmaci anestetici, miorisolutori e da ultimo, ma non meno importanti, al supplemento analgesico intraoperatorio.

Che le metodiche adottate sortiscano risultati non dissimili è evidenziato anche dalla comparsa di effetti collaterali quali nausea e vomito, spesso conseguenza del tipo di intervento praticato, ma anche della scarsa copertura neurovegetativa, dei farmaci utilizzati (13).

Sempre in termini di diversa farmacodinamica vanno interpretati i dati relativi all'insorgenza del dolore nel postoperatorio.

Più a lungo permane l'analgesia nel gruppo di controllo F che ha ricevuto dosi suppletive di analgesico ma la differenza è di 14 minuti (in tempo medio) e pertanto non può questo investire significato clinicamente rilevante. In termini pratici, iniziare la somministrazione di analgesico nel postoperatorio 14 m' prima o dopo quale importanza può avere?

CONCLUSIONI

La buprenorfina in premedicazione si presenta come un farmaco capace di garantire una buona sedazione e può essere considerato a buon titolo un passo ulteriore nelle tecniche di anestesia ed analgesia fin qui adoperate.

Consente una riduzione dell'ansia preoperatoria inducendo sedazione senza interferire con lo stato di coscienza.

Durante l'anestesia permette un risparmio di farmaci o di associazioni farmacologiche e con buona efficacia realizza continuità analgesica fra la fase intraoperatoria e il postoperatorio.

BIBLIOGRAFIA

1. Heel R.C.: *Buprenorphine: A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy*. Drugs, 17, 810, 1979;
2. Cowan A., Doxey J.C., Harry E.J.R.: *The animal pharmacology of the buprenorphine, an oripavine analgesic agent*. Br.J. Pharmac. 60, 547-554, 1977;
3. Robertson D.H., Laing A.W.: *Intravenous buprenorphine (temgesic): use following fentanyl analgesic anaesthesia*. Clin. Trials. J., 17, 51, 1980;
4. De Vivo P., Luise A., Perfido L., Del Gaudio A., Di Napoli E.: *La buprenorfina in peridurale per il controllo del dolore postoperatorio: nostra esperienza*. Incontri Vol. XIX, n. 4, 1984;
5. Alon E.: *Clinical pharmacology and toxicology of analgesic drugs: buprenorphine - reunt information*, Pharmacological basis of anesthesiology. Rowen Press, New York 1983;
6. Boos R.A., et al.: *Clinical action fentanyl and Buprenorphine significance of reuptac binding*; Br. J. Anaesth. 57 (2): 192-6, Feb. 1985;
7. Romano E., Mocavero G., Erice F., Romani T.: *Buprenorfina in anestesia generale, I° Studio preliminare*; Minerva anesthesiologia Vol. 51 n. 1-2: 9-14, Gen.-Feb. 1985;
8. Rosenfeld F.L., Houston B., Thompson D.: *Haemodynamic effects of buprenorphine after heart surgery*; Br. Med. J. 4, 1602, 1978;
9. Ianniello L., Vigliano R., Pepe O., Di Massa A.: *Variazioni elettroencefalografiche durante l'induzione con barbiturico in pazienti premedicati con buprenorfina*; Vol. XX, n. 1, Marzo. 1985;
10. Amantea B., Cuocolo R., Belfiore F., et al.: *Studio comparativo tra buprenorfina e fentanyl in anestesia*; Atti Congr. SIIARTI, Vol. I: 234-7, 1984;
11. Santamaria L.B., Sinardi A.U. et al.: *La buprenorfina nella preanestesia*; Atti Congr. SIIARTI Vol. I: 226-30, 1984.
12. Valerio P., Tedeschi P.D., Ciriaco M., Di Massa A.: *La buprenorfina quale analgesico intraoperatorio: esperienza clinica*; Atti Congr. SIIARTI Vol. I: 231-3, 1984.

F. LISANTI*, D. SCAVETTA**, M. VEGLIA*, L. VEGLIA*

* *Centro di Cardiologia Sociale - Ospedale di Matera*

** *Servizio Socio-assistenziale della Unità Sanitaria Locale n. 6*

RISULTATI A MEDIO-TERMINE DI INTERVENTI MEDICO-SOCIALI IN GRUPPI DI FUMATORI

Non c'è dubbio che l'abitudine al fumo rappresenti un comportamento dannoso per la salute e che le iniziative rivolte a modificare tale comportamento - ovunque e comunque condotte - costituiscano parte essenziale di ogni intervento preventivo nel campo delle malattie cronico-degenerative.

Il Centro di Cardiologia Preventiva e Sociale della USL n. 6 di Matera, impegnato da qualche anno in iniziative di educazione alla salute, ha realizzato nei primi mesi di quest'anno, in collaborazione col Servizio Socio-assistenziale, un intervento sperimentale su gruppi di fumatori mirante ad ottenere un cambiamento di comportamento nei riguardi del fumo attraverso due tecniche: la somministrazione di gomme da masticare alla nicotina e l'utilizzo delle dinamiche di gruppo.

MATERIALI E METODI

Per circa 40 giorni, nei locali del Poliambulatorio dell'Ospedale di Matera e nella sala d'attesa del Centro di Cardiologia sociale, sono

stati esposti al pubblico avvisi e manifesti con l'esplicita offerta di assistenza specialistica a quanti avessero desiderato cercare di smettere di fumare.

Venivano ammessi allo studio tutti i fumatori che si presentavano spontaneamente al Centro a condizione che fossero motivati a smettere, che fumassero un numero giornaliero di sigarette superiore a 15 e che l'abitudine al fumo datasse da almeno 5 anni. Si escludevano anche donne gravide e in allattamento.

Su un totale di 38 richieste, sono stati selezionati 27 soggetti: 16 per il tentativo con le gomme da masticare alla nicotina, 11 per l'utilizzo delle dinamiche di gruppo. Dei rimanenti, 6 erano esclusi perchè non rientravano nei criteri di ammissione, 5 perchè non gradivano il protocollo dello studio.

Tutti i prescelti venivano sottoposti gratuitamente ad esame clinico, Ecgrafico e spirometrico, nonché alla misura di alcuni parametri antropometrici e di laboratorio: peso, altezza, pressione arteriosa sistolica e diastolica, glicemia, colesterolemia (totale e HDL), trigliceridemia. Essi rispondevano - inoltre - a un questionario sulle personali abitudini al fumo e sulle motivazioni a smettere.

Nel 1° gruppo (16 soggetti di età compresa tra 21 e 62 anni: 4 F e 12 M) l'intervento è stato di tipo individuale ed è consistito nella distribuzione gratuita per tre mesi di gomme da masticare contenenti 2 mg. di nicotina. I soggetti venivano informati dai Medici del Centro sulla tecnica di masticazione, sugli effetti farmacologici della nicotina, sullo schema e sulla durata del trattamento. Al momento del ritiro delle gomme (e cioè alla prima, seconda, quarta, sesta e dodicesima settimana) venivano registrati il consumo di sigarette, il consumo di gomme, gli eventuali effetti collaterali, avendo sempre cura di offrire continui rinforzi al tentativo di cambiamento di comportamento nei riguardi del fumo. Il follow-up dei 16 soggetti, tuttora in corso, è stato fatto a 3 mesi ed a 6 mesi dall'inizio della somministrazione delle gomme.

Nel 2° gruppo (11 soggetti di età compresa fra 26 e 54 anni: 4 F e 7 M) l'intervento ha coinvolto i partecipanti tutti insieme e si è articolato in 4 incontri di gruppo, della durata di 2 ore ciascuno, nell'arco di 2 settimane, e in un incontro di verifica 3 mesi dopo.

Gli incontri avevano sempre il seguente schema:

- «Warning-up del gruppo; discussione mirata su di un argomento; esperienza guidata; «compito a casa».

Gli argomenti discussi sono stati: «che tipo di fumatore sono»; motivi per smettere e per continuare a fumare; rapporto col proprio corpo e con la malattia.

Le esperienze guidate: imparare a prendere il polso (misura della frequenza a riposo e dopo sforzo); acquistare consapevolezza del proprio respiro (vissuto di eupnea e di dispnea); intervista di gruppo a un ex-fumatore; gioco dei ruoli sui pro e contro del fumo.

I «compiti a casa»: registrazione su scheda delle sigarette fumate con annotazione di ora, grado di bisogno, attività svolta; annotazione scritta di 5 ragioni personali per smettere e di 5 ragioni per continuare a fumare; registrazione della frequenza del polso subito prima e subito dopo aver fumato una sigaretta al mattino, nel pomeriggio e a sera (per chi non fumasse più, dopo una tazzina di caffè).

Nelle riunioni, condotto dal Sociologo esperto in tecniche di gruppo e alla presenza del Cardiologo, per il cambiamento dei comportamenti sono stati privilegiati agli aspetti motivazionali e relazionali rispetto a quelli puramente informativi.

La valutazione dei risultati di questa tecnica è stata fatta nel corso di un incontro di verifica con tutto il gruppo a 3 mesi dal termine, e con interviste telefoniche a 6 mesi.

RISULTATI

A 6 mesi dal termine dell'intervento avevano smesso di fumare 4 soggetti del 1° gruppo (25%) e 4 soggetti del 2° gruppo (36,5%). Il numero medio di sigarette fumate giornalmente è passato da 28,3 a 12,4 nel 1° gruppo, e da 26,8 a 10,9 nel II gruppo. Hanno abbandonato lo studio 4 soggetti tutti appartenenti al 1° gruppo: uno, dopo 15 giorni, per effetti collaterali attribuibili alla nicotina; gli altri tre dopo circa un mese (due per calo di motivazioni, uno per gravi motivi familiari intervenuti in quel periodo).

Molto buona - invece - è risultata l'adesione dei soggetti del 2° gruppo, a giudicare dalla costante presenza e dalla partecipazione attiva alle riunioni e all'incontro di verifica.

Due soggetti del 1° gruppo hanno smesso di fumare dopo 2 settimane di trattamento, uno dopo 5 settimane, uno dopo 12 settimane. Nel 2° gruppo - invece - tre persone hanno smesso dopo una settimana (cioè dopo solo due incontri) e la quarta dopo due settimane.

Va ricordato che per tutti i partecipanti la durata della loro abitudine al fumo oscillava da un minimo di 7 anni ad un massimo di 48 anni.

Le motivazioni a smettere erano così classificabili in ordine di frequenza: desiderio di salvaguardare la propria salute (prevenzione primaria); presenza di quadri patologici (prevenzione secondaria); motivi sociali (sensibilizzazione ai danni e al fastidio che il fumo passivo può arrecare a familiari e a terzi; desiderio di costituire un modello per gli altri a causa della propria professione).

Le alterazioni patologiche riscontrate risultavano: bronchite cronica in 4 casi; enfisema polmonare in 2; cardiopatia ischemica in 2; ipertensione arteriosa in 3; ulcera duodenale in 1 caso.

Riguardo alla contemporanea presenza di altri fattori di rischio cardiovascolare, si individuano sul totale di 27 fumatori: 10 soggetti dislipidemici (5 con ipercolesterolemia e ipertrigliceridemia associata, 3 con bassi livelli di colesterolo HDL, 2 con ipertrigliceridemia isolata); 2 soggetti iperglicemici (con glicemia a digiuno fra 130 e 150 mg/dl); 2 soggetti ipertesi in trattamento farmacologico efficace.

A sei mesi di distanza non si sono ottenute variazioni significative dell'assetto lipidico del siero (valori medi di colesterolo HDL, colesterolemia totale e trigliceridemia in 18 soggetti su 27), mentre si è registrato un aumento del peso corporeo nei soggetti che hanno smesso di fumare (da un peso medio di Kg. 66,87 a uno di Kg. 68,61).

Gli effetti collaterali attribuibili all'uso delle gomme alla nicotina sono stati: bruciori e irritazione del cavo oro-faringeo, specie nei primi giorni (6 casi), disturbi gastrici (4 casi); cefalea (3 casi).

COMMENTO

Le tecniche utilizzate per la disassuefazione dal fumo sono - com'è noto - numerose, ma tutte contrassegnate da limiti evidenti, prima tra tutti quello della difficoltà di valutarne con precisione l'efficacia (2,5,7,8).

In un rapporto del National Institute on Drug Abuse (NIDA), pubblicato a cura dell'U.S. Government nel 1977, Russel riferiva di risultati positivi oscillanti fra il 15 e il 25% per tutte le tecniche conosciute (7): da ciò la conclusione che il trattamento ideale per smettere di fumare non esiste, stante anche la complessità del fenomeno fumo e la notevole variabilità dei tipi di fumatore.

Lo studio sperimentale eseguito nel nostro Centro si proponeva di valutare criticamente i risultati di due metodiche: la somministrazione, alternativa alla sigaretta, di gomme da masticare alla nicotina e l'utilizzo delle dinamiche di gruppo.

Queste due tecniche partono da presupposti diversi: l'uso delle gomme alla nicotina consente di affrontare il problema della dipendenza farmacologica da questa sostanza, avvertito dal fumatore quando «deve» smettere o «cerca» di smettere. La nicotina, somministrata per via diversa dalla via polmonare, in una prima fase serve per combattere i disturbi caratteristici della sindrome da astinenza che affiorano in occasione dell'abbassarsi dei valori di nicotemia (2,3,6). Essa, inoltre, assunta attraverso la mucosa del cavo orale in dosaggi più bassi, ha una nocività limitata ed è più facile da eliminare del tutto in una seconda fase. Con tale tecnica si mette, per altro, l'organismo al riparo dagli effetti dannosi provocati dalle rimanenti sostanze contenute nel fumo (catrame, ossido di carbonio, ecc.).

Le percentuali di successo riportate in letteratura variano notevolmente: ma tutti gli studi concordano nel ritenere che i risultati migliori sono sempre ottenuti nei Centri di assistenza specializzati, in grado di assicurare un supporto completo e continuo a fumatori estremamente motivati (6).

Le dinamiche di gruppo - invece - partono dal presupposto che la presa di coscienza dei diversi schemi di comportamento relativi al fumo (conoscenze, atteggiamenti, vissuti esperienziali) fa passare tali schemi dal livello automatico-inconscio a quello cosciente-riflettuto, e permette quindi l'innescio di un processo di cambiamento.

Il gruppo inoltre favorisce il confronto fra gli schemi dei partecipanti, lo «scambio» delle idee e dei vissuti, il rinforzo dei processi di cambiamento individuali e delle motivazioni (4).

Gli studi condotti con questa tecnica sono certamente meno numerosi, ma i risultati non si discostano in percentuale dagli altri metodi (2).

Nella valutazione dei risultati del nostro studio non ci pare utile soffermarci sulle percentuali di successo a breve-medio termine: oltre che per la esiguità dei numeri a disposizione, perchè siamo convinti che l'abitudine al fumo rappresenti un fenomeno troppo complesso perchè possa essere risolto con un'unica strategia di lotta. Quest'ultima, per essere efficace, deve riflettere in certo senso la complessità del fenomeno e non limitarsi a dare risposte riduttrici e semplificatrici di esso.

Da quanto da noi osservato e da quel che suggerisce la letteratura in proposito (2,7), nella lotta al fumo sembrerebbero da preferire le tecniche finalizzate al rinforzo delle motivazioni per due ragioni essenziali: 1. perchè incidono sulla vasta categoria dei «fumatori soddisfatti» in cui la dipendenza è bassa e le motivazioni a smettere sono poche (nella popolazione giovanile, per intenderci);

2. perchè sono applicabili su vasta scala, a livello di massa e si inseriscono nel vasto settore della Medicina Preventiva.

Dai nostri dati scaturisce anche l'osservazione che nei soggetti che mostrano altri fattori di rischio cardiovascolare la lotta al fumo non è sufficiente da sola per una efficace opera di prevenzione: l'abitudine al fumo è infatti una delle componenti degli stili di vita, e pertanto il problema della disassuefazione va inserito nel più ampio discorso della Educazione alla salute attraverso l'adozione di stili di vita salutari (1).

Un altro aspetto interessante che ci sembra scaturire dal nostro studio è che il confronto critico tra due tecniche ha reso possibile un approccio meno superficiale alla conoscenza della complessa personalità del fumatore, nonché di alcuni meccanismi di resistenza a smettere di fumare: tutti elementi che possono risultare assai utili nella programmazione di una consulenza anti-fumo specialistica, permanente, di basso costo ed alta resa.

BIBLIOGRAFIA

1. A.H.A. Special report: *Coronary risk factor statement for the american public*. Circulation, 72, 1135 A, 1985
2. Arnao G.: *La droga perfetta*. Feltrinelli Ed., 1982, Milano
3. Hjalmorson A.I.M.: *Effect of nicotine chewing-gum in smoking cessation*. JAMA, 252, 2835, 1984
4. Mucchielli R.: *La dinamica di gruppo*. Ed. Elle Di Ci, Torino 1970.
5. Raw M., Jarvis M.J., Feyerabend C., Russel M.A.H.: *Comparison of nicotine chewing-gum and psychological treatments for dependent smokers*. Br. Med. J., 281, 481, 1980
6. Ram M.: *È efficace la fomma da masticare alla nicotina?*. Br. Med. Ed. Italiana, 4, 101, 1986
7. Russel M.A.H.: *Smoking problems: an overview*. In rapporto NIDA (National Institute on Drug Abuse) su *Research on smoking behavior*. U.S. Governement Printing Office, Washington, 1977.
8. Schwaerz J.L.: *Smoking cures: ways to kick an unheralthy habit*. In rapporto NIDA, U.S. Governement Printing Office, Washington, 1977.

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

POTENZIALI EVOCATI UDITIVI DEL TRONCO DELL'ENCEFALO (ABR): NOSTRA NORMATIVA

La Divisione ORL dell'Ospedale San Carlo di Potenza ha in dotazione un sistema Aplaid MK 6 per la ricerca dei potenziali evocati. È noto come ogni centro clinico dovrebbe determinare i propri valori di normalità. Anche noi abbiamo stabilito la normativa della latenza delle principali componenti dell'ABR studiando 20 soggetti normoacusici (10 femmine e 10 maschi) di età compresa fra i 20 e i 30 anni.

Abbiamo cercato inoltre di riassumere quanto è noto sulla origine, utilità, limiti e tecnica dei potenziali evocati uditivi del troncoencefalo.

Parole chiave: *potenziali evocati uditivi del troncoencefalo, nostra normativa, possibilità dell'ABR.*

INTRODUZIONE

La sezione audiologica della nostra divisione è dotata di un apparecchio per la ricerca dei potenziali evocati del troncoencefalo (T.E.)

È noto come ogni centro clinico dovrebbe determinare i propri valori di normalità; anche noi ci siamo prefissi di stabilire i valori normali delle latenze delle principali componenti del tracciato ABR al fine di poter meglio obiettivare i valori patologici.

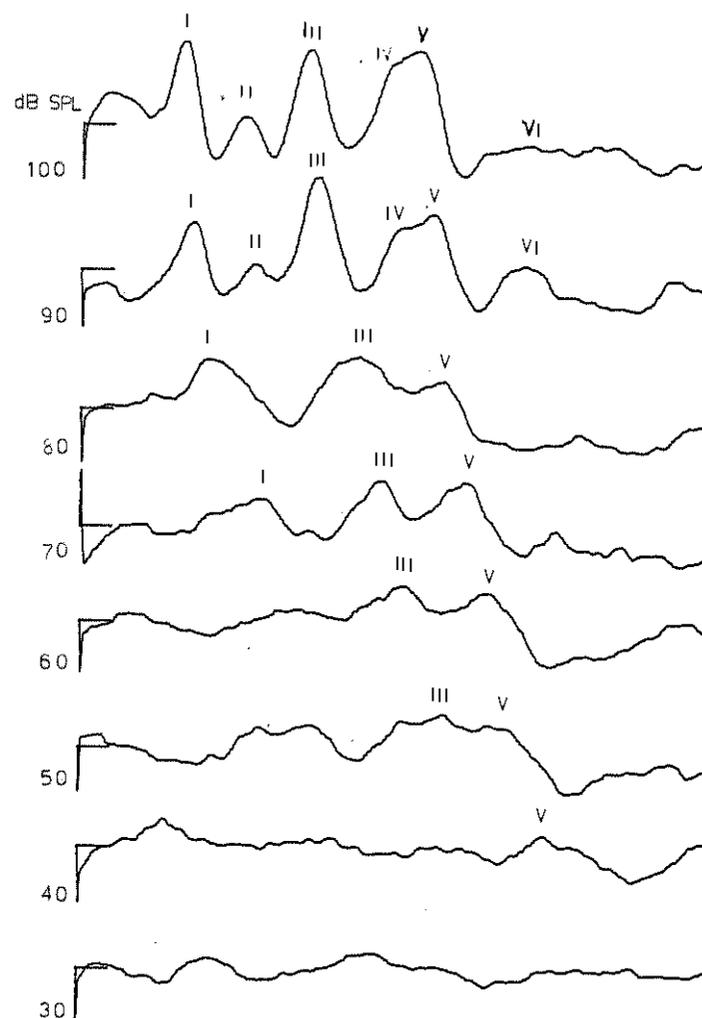
GENERALITÀ, INDICAZIONI E LIMITI DELL'ABR

I potenziali uditivi del T.E. fanno parte più in generale dell'elettroencefaloaudiometria (E.E.A.). È questa una tecnica audiometrica obiettiva che consente la registrazione dei potenziali cerebrali evocati da stimoli acustici. La percezione sensoriale di uno stimolo sonoro produce modificazioni dell'attività elettrica cerebrale. Alcune sono aspecifiche, cioè indipendenti dei parametri della stimolazione come per esempio la reazione di risveglio visibile all'elettroencefalogramma in seguito ad un brusco stimolo sonoro. Altre invece sono specifiche, legate cioè ai parametri dello stimolo (intensità, frequenza, durata). Queste ultime rappresentano i potenziali evocati uditivi che ci consentono di valutare la pervietà della via sensoriale uditiva in quanto rappresentano l'attività elettrica che giunge alla corteccia per stimoli sonori provenienti alla periferia. I potenziali hanno però un basso voltaggio per cui normalmente sono mascherati dall'attività elettroencefalica di base, È per questa ragione che si rende necessario l'impiego di un calcolatore che fornisca una elaborazione statistica delle risposte corticali attraverso la tecnica della media (averaging) che consenta una selezione ed amplificazione dei potenziali uditivi (1).

In particolare i potenziali evocati uditivi del T.E. sono formati da una serie di 6-7 onde evocate dall'attivazione dei principali relais delle vie uditive a livello troncoencefalico (2) (Fig. 1). Il loro utilizzo è in campo otoneurologico (3;4), in audiologia infantile (5) e per la valutazione oggettiva della soglia audiometrica nei soggetti non collaboranti (6).

La metodica è incruenta, non invasiva e scarsamente influenzata dai sedativi. I suoi limiti sono costituiti essenzialmente da una certa difficoltà di interpretazione dei tracciati (per cui è necessaria una buona esperienza e personale qualificato) e dalla necessità di uno strumentario sofisticato e costoso.

FIG. 1 - PATTERN DI RISPOSTA ABR DI UN SOGGETTO NORMO-UDENTE A 11 PPS EVOCATO AD INTENSITÀ DECRESCENTE DI 10 dB DA 100 dB SPL a 30 dB SPL.



CENNI DI ANATOMIA FUNZIONALE DELLE VIE UDITIVE TRONCOENCEFALICHE

Il troncoencefalo è una complessa formazione anatomica costituita dal mesencefalo, ponte e bulbo e situata tra diencefalo e midollo spinale. Le vie uditive del T.E. si compongono di una proiezione ascendente

e, parallelamente, di una proiezione discendente. Le vie discendenti, il cui ruolo sulla funzione uditiva non è ancora perfettamente chiaro, avrebbero comunque in qualche modo un'azione inibitoria e perciò di modulazione sull'attività delle vie uditive ascendenti. Le vie ascendenti invece prendono contatto con alcuni nuclei del T.E. che rappresentano le sorgenti elettriche dell'ABR. La prima stazione è rappresentata dai nuclei cocleari; il nucleo cocleare dorsale, in particolare è la sede dei fenomeni inibitori più importanti (10), ha la capacità di differenziare toni puri da stimoli complessi (11) e riconosce toni modulati in intensità e frequenza (12). Questo nucleo, quindi, elabora già qualche tipo di analisi del messaggio acustico (13). Segue il complesso olivare superiore che possiede neuroni sensibili a differenze interaurali di intensità ed è perciò importante nella localizzazione spaziale del suono (14). Quindi troviamo il collicolo inferiore che rappresenta una stazione di integrazione di stimoli uditivi e somatoestetici (15). Da ultimo vi è il corpo genicolato mediale che riceve le afferenze dal collicolo inferiore e le proietta alla corteccia uditiva e va considerato una struttura di integrazione di stimoli somatici, vestibolari ed uditivi (16).

ELETTROGENESI E COMPONENTI DELL'ABR

Il tracciato ABR è caratterizzato da una successione di 7 onde che si susseguono entro 12 msec. dallo stimolo. I meccanismi neuroelettrici che sono alla base del fenomeno che noi registriamo in superficie sono così complessi che a tuttora non si è ancora in grado di definire esattamente le sedi di origine di ogni componente (17).

Per ogni componente è comunque attualmente possibile presumere i seguenti meccanismi di generazione:

- Onda I: corrisponde al potenziale di azione del nervo cocleare (18);
- Onda II: corrisponde essenzialmente all'attivazione dei nuclei cocleari ipsilaterali; è probabile anche un contributo dei nuclei controlaterali (19);
- Onda III: originerebbe nel complesso olivare superiore, nel corpo trapezoide e nel lemisco laterale (20);
- Onda IV-V: corrisponde all'attivazione di strutture comprese tra il complesso olivare superiore e il collicolo superiore costituite essenzialmente dagli assoni e dai nuclei del lemisco laterale (21);
- Onda VI-VII: componenti di origine incerta attribuite all'attivazione del talamo e delle radiazioni uditive.

TECNICA DI PRELIEVO DELL'ABR

Il prelievo dei potenziali evocati del T.E. si effettua con elettrodi bipolari di superficie posizionati al vertice (rilevamento), alla mastoide (riferimento), alla fronte (terra); l'impedenza ideale degli elettrodi dovrebbe essere « a 2,5 KW. La stimolazione deve essere effettuata con stimoli di durata molto breve e con un rapido tempo di salita (cliks, cliks filtrati e tone bursts). I cliks contengono un ampio spettro di frequenza con un massimo di energia compresa tra i 2-3 KHz e stimolano l'intera coclea. I cliks vengono presentati a polarità alternata, monoauralmente o binauralmente, in cuffia schermata elettromagneticamente ad intensità sicuramente sovraliminare decrescente di 10 dB in 10 dB fino al raggiungimento della soglia. Le risposte devono essere opportunamente amplificate (6,1).

CARATTERI DELLA RISPOSTA DELL'ABR

I caratteri più importanti delle risposte ABR sono la latenza, l'ampiezza e la riproducibilità (6,1).

La latenza è senza dubbio il parametro più importante perchè è costante per stimoli della stessa frequenza ed intensità. Essa è inversamente proporzionale alla intensità dello stimolo e aumenta andando dalla periferia al centro in ragione del maggior numero di sinapsi coinvolte. Il tempo di conduzione nervosa del T.E., rappresentato dall'intervallo I-V, è di 4 msec esatti. Nella Fig. 1 sono riportati i valori normali delle latenze secondo la sezione di audiologia dell'Università di Napoli.

L'ampiezza è modesta; l'altezza picco-picco raramente è maggiore di 1 microV. L'onda V è la più larga in ampiezza: infatti è riconoscibile anche a livelli di stimolazione sovrapponibile alla soglia psicoacustica del soggetto.

La riproducibilità è costante nella forma e nel tempo. Questa caratteristica permette di differenziare il tracciato ABR da un segnale EEG atipico.

Le modificazioni della morfologia, della latenza e dell'ampiezza dell'ABR sono in funzione delle modalità di stimolazione e del tipo di stimolo utilizzato (17,22,23,24) e delle caratteristiche del soggetto in esame quali l'età (17,25,26,27), la temperatura corporea (28) e il sesso (29,28,30,26,31).

TAB. 1B - VALORI MEDI, DEVIAZIONE STANDARD E VALORE MEDIO AUMENTATO DEL DOPPIO DELLA DEVIAZIONE STANDARD DELLA LATENZA DELLE PRINCIPALI COMPONENTI DELL'ABR PER INTENSITÀ DECRESCENTI PER I SOGGETTI DI GRUPPO FEMMINILE.

FEMMINE																	
100	1.950	2.711	3.665	5.473	3.923	2.115	1.808	1.660	2.843	3.903	5.775	4.115	2.243	1.872	3.730	5.765	2.035
	0.046	0.124	0.138	0.165	0.196	0.173	0.076	0.076	0.196	0.090	0.154	0.193	0.136	0.108	0.042	0.161	0.081
	1.642	2.959	3.941	5.803	4.315	2.461	1.960	1.800	3.235	4.083	6.083	4.481	2.515	2.088	3.814	6.087	2.197
90	1.738	2.810	3.795	5.618	3.888	2.057	1.823	1.798	2.928	4.030	5.913	4.115	2.232	1.883	3.890	5.908	2.018
	0.056	0.138	0.125	0.162	0.189	0.155	0.189	0.113	0.158	0.113	0.115	0.174	0.182	0.079	0.042	0.141	0.092
	1.850	3.086	4.045	5.942	4.258	2.367	2.041	2.024	3.244	4.256	6.143	4.463	2.596	2.041	3.974	6.190	2.202
80	1.910	2.945	4.035	5.840	3.930	2.125	1.805	1.975	-	4.266	6.238	4.263	-	1.972	4.080	6.218	2.138
	0.069	0.158	0.178	0.161	0.197	0.204	0.125	0.090	-	0.039	0.178	0.224	-	0.256	0.028	0.194	0.102
	2.048	3.261	4.391	6.162	4.324	2.539	2.055	2.155	-	4.344	6.594	4.711	-	2.484	4.136	6.606	2.342
70	-	-	4.330	6.050	-	-	1.730	2.190	-	4.687	6.545	4.355	-	1.858	4.470	6.548	2.178
	-	-	0.282	0.175	-	-	0.192	0.180	-	0.192	0.127	0.211	-	0.127	0.212	0.192	0.156
	-	-	4.894	6.410	-	-	2.114	2.550	-	5.071	6.799	4.777	-	2.112	4.894	6.932	2.490
60	-	-	4.815	6.365	-	-	1.550	-	-	5.165	6.888	-	-	-	-	6.893	-
	-	-	0.231	0.170	-	-	0.378	-	-	0.246	0.207	-	-	-	-	0.216	-
	-	-	5.277	6.705	-	-	2.306	-	-	5.657	7.302	-	-	-	-	7.325	-
50	-	-	-	6.825	-	-	-	-	-	-	7.253	-	-	-	-	7.277	-
	-	-	-	0.247	-	-	-	-	-	-	0.317	-	-	-	-	0.234	-
	-	-	-	7.319	-	-	-	-	-	-	7.887	-	-	-	-	7.745	-
40	-	-	-	7.298	-	-	-	-	-	-	7.653	-	-	-	-	7.590	-
	-	-	-	0.259	-	-	-	-	-	-	0.139	-	-	-	-	0.155	-
	-	-	-	7.884	-	-	-	-	-	-	7.931	-	-	-	-	7.960	-
30	-	-	-	7.685	-	-	-	-	-	-	8.290	-	-	-	-	-	-
	-	-	-	0.308	-	-	-	-	-	-	0.036	-	-	-	-	-	-
	-	-	-	8.301	-	-	-	-	-	-	8.362	-	-	-	-	-	-
20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

CONCLUSIONI

Dall'analisi dei risultati riportati nella Tab. 1 possiamo trarre alcune considerazioni.

Innanzitutto si rileva che la latenza delle varie onde e degli intervalli interpicco presenta valori sicuramente inferiori nel gruppo di sesso femminile rispetto a quello maschile, mentre l'ampiezza delle varie componenti dell'ABR risulta aumentata. Questi dati sono in accordo con la letteratura (29,17,30,26,28,31). Secondo AA. (31,26) ciò potrebbe essere determinato dalla diversa grandezza delle strutture anatomiche: tratti neurali più brevi potrebbero favorire minori tempi di conduzione ed una maggiore sincronizzazione delle scariche neuronali.

Esiste anche un'ipotesi ormonale suffragata dal fatto che le differenze legate al sesso non sono apprezzabili in soggetti di età inferiore a 10-12 anni (32).

FIG. 2 - LATENZE MEDIE E DEVIAZIONE STANDARD DELLE SINGOLE ONDE DELL'ABR A 100 dB SPL PER 50 SOGGETTI NORMOUDENTI ESAMINATI CON AMPLAID MK 6 PRESSO LA CATTEDRA DI AUDIOLOGIA DELL'UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI.

I	1.6 msec	0.2
II	2.8 msec	0.2
III	3.8 msec	0.2
IV	4.9 msec	0.3
V	5.6 msec	0.3
VI	7.4 msec	0.3

FIG. 3 - LATENZE MEDIE, DEVIAZIONE STANDARD (d.s.) E VALORI AUMENTATI DEL DOPPIO DELLA DEVIAZIONE STANDARD (+2 d.s.) DEI PRINCIPALI COMPONENTI DELL'ABR A 100 dB SPL CON AMPLAID MK 6 A 11 PPS PRESSO LA CATTEDRA DI AUDIOLOGIA DELL'UNIVERSITÀ DI BARI.

MASCHI		d.s.	+2 d.s.
I	1.423 msec	0.114	1.651
III	3.685 msec	0.117	3.919
V	5.616 msec	0.145	5.906
I-V	4.193 msec	0.129	4.451
I-III	2.262 msec	0.145	2.552
III-V	1.931 msec	0.143	2.217
FEMMINE			
I	1.396 msec	0.096	1.588
III	3.598 msec	0.116	3.830
V	5.424 msec	0.148	5.720
I-V	4.028 msec	0.140	4.308
I-III	2.202 msec	0.101	2.404
III-V	1.826 msec	0.123	2.072

FIG. 4 - LATENZE MEDIE, DEVIAZIONE STANDARD (d.s.) E VALORI AUMENTATI DEL DOPPIO DELLA DEVIAZIONE STANDARD (+2 d.s.) DEI PRINCIPALI COMPONENTI DELL'ABR A 100 dB SPL PER 20 SOGGETTI NORMOACUSICI (10 MASCHI E 10 FEMMINE) ESAMINATI CON AMPLAID MK 6 A 11 PPS PRESSO LA DIVISIONE ORL DELL'OSPEDALE S. CARLO DI POTENZA.

MASCHI		d.s.	+2 d.s.
I	1.623 msec	0.088	1.799
III	3.810 msec	0.169	4.148
V	5.776 msec	0.126	6.028
I-V	4.153 msec	0.108	4.369
I-III	2.187 msec	0.137	2.461
III-V	1.966 msec	0.131	2.228
FEMMINE			
I	1.150 msec	0.046	1.642
III	3.665 msec	0.138	3.941
V	5.473 msec	0.165	5.803
I-V	3.923 msec	0.196	4.315
I-III	2.115 msec	0.173	2.461
III-V	1.808 msec	0.076	1.960

Si conferma inoltre la maggiore stabilità dell'onda V rispetto alle altre che è presente fino a livelli di soglia (circa 20 dB SPL), mentre l'onda II e l'onda I sono le prime a scomparire per valori decrescenti d'intensità.

Si nota ancora come i valori delle latenze aumentino se la stimolazione è effettuata con un maggior numero di pulsazioni per secondo (66 pps); questo perchè il sistema nervoso fornisce delle risposte meno consistenti quando viene attivato ripetutamente.

In conclusione la nostra normativa è sostanzialmente in accordo con altre (vedi per es. quella di Napoli e Bari; Fig. 2,3,4). Occorre però tenere presente nel confrontare i dati di laboratori diversi, che a parità di registrazione e stimolazione possono intervenire altri fattori a determinare differenze di piccola entità fra le normative, come ad esempio la tipologia della popolazione testata, o minori variazioni dei criteri di lettura delle risposte. La «bontà» di ogni normativa va dunque messa alla prova successivamente cimentandola con dati appartenenti a popolazioni omogenee affette da patologie conosciute e determinando la frequenza dei risultati falsi, negativi e positivi.

RINGRAZIAMENTI. Per la collaborazione un sincero ringraziamento alla Sig.ra Rosaria D'Amelio.

BIBLIOGRAFIA

1. Veronesi A.: *Audiologia: Teoria e pratica clinica*. Edizioni scientifiche Oppici. Parma 1980.
2. Jewett D.L.: *Volume conducted potentials in response to auditory stimuli as detected by averaging in the cat*. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 28, 609-618, 1970
3. Prosser S., Arslan E., Conti G., Michelini S.: *Evaluation of the monoaurally evoked brainstem response in the diagnosis of sensorineural hearing loss*. *Scand Audiol.*, 12, 103-108, 1983
4. Stockard G.G., Rossiter W.S.: *Clinical and pathologic correlates of brain stem auditory response abnormalities*. *Neurology*, 27, 316-325, 1977.
5. Galambos C.S., Galambos R.: *Brainstem evoked response audiometry in newborn hearing screening*. *Arch. Otolaryngol.*, 105, 86-90, 1979.
6. Calogero B.: *Audiologia*. Monduzzi Editore. 225-232, 1983.

7. Fex J.: *Efferent inhibition in the cochlea related to hair-cell dc activity: study of post-synaptic activity of the crossed olivocochlear fibres in the cat*. *J. Acoust. Soc. Am.*, 41, 666, 1967.
8. Galambos R.: *Suppression of auditory nerve activity by stimulation of efferent fibers to cochlea*. *J. Neurophysiol.*, 19, 424, 1956.
9. Rasmussen G.L.: *Anatomic relationships of the ascending and descending auditory systems*. In: Fields W.S., Alford B.R. (EDS). *Neurological aspects of auditory and vestibular disorders*, p. 5 C.C. Thomas, Springfield, Ill.
10. Evans E.F., Nelson P.G.: *On the functional relationship between the dorsal and ventral diffusion of the cochlear nucleus of the cat*. *Exp. Brain Res.*, 17, 428, 1973.
11. Young E.D., Brownell W.E.: *Responses to tones and noise of single cells in dorsal cochlear nucleus of unanaesthetized cats*. *J. Neurophysiol.*, 39, 282, 1976.
12. Moller A.R.: *Unit responses in the rat cochlear nucleus to tones of rapidly varying frequency and amplitude*. *Acta Physiologica Scandinavica*, 81, 540, 1971.
13. Greenwood D.D., Goldberg J.M.: *Response of neurons in the cochlear nuclei to variations in noise bandwidths and to tone-noise combinations*. *J. Acoust. Soc. Am.* 47, 1022, 1970.
14. Boudreau J.C., Tsuchitani C.: *Sensory neurophysiology with special reference to the cat*. Van Nostrand, New York 1973.
15. Mortimer J.A.: *Cerebellar responses to teleceptive stimuli in alert monkeys*. *Brain Research*. 83. 369, 1975.
16. Blum P.S., Abraham L.D., Gilman S.: *Vestibular, auditory, and somatic input to the posterior thalamus of the cat*. *Exp. Brain Res.*, 34, 1, 1979.
17. Prosser S., Arslan E.: *Metodologie e normative dei potenziali uditivi evocati del tronco (ABR)*. *Audiologia Italiana*, vol. II, 3, 200-222, 1985.
18. Moeller A.R., Jannetta P.: *Interpretation of brainstem auditory evoked potentials: results from intracranial recordings in humans*. *Scandinavian Audiology*, 12, 125, 1983.
19. Achor L.J., Starr A.: *Auditory brain stem responses in the cat. 1: intracranial recordings*. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 48, 154, 1980.
20. Allen A.R., Starr A.: *Auditory brainstem potentials in monkey and man*. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 45, 53, 1978.

21. Picton T.W.; Stapeus D.R.; Campbell K.B.: *Auditory evoked potentials from the human cochlea and brainstem*. Journal Otolaryngology, supp. 9, 1981.
22. Emerson R.G.; Brooks E.B.; Parker S.W.; Chiappa K.H.: *Effects of click polarity on brainstem auditory evoked potentials in normal subjects and patients: unexpected sensitivity of wave V*. Ann. N.Y. Acad. Sci., 388, 710-721, 1982.
23. Maurizi M.; Paludetti G.; Ottaviani F.; Rosignoli M.: *Auditory brain stem responses to middle and low frequency tone pips*. Audiology, 23, 75-84, 1984.
24. Salomon G.; Elberling C.: *Cochlear nerve potentials recorded from the ear canal in man*. Acta Otolaryngol. (Stockn), 71, 319-325, 1971.
25. Hecox K.; Galambos R.: *Brain stem auditory evoked responses in human infants and adults*. Arch. Otolaryngol., 99, 30-33, 1974.
26. Jerger J.; Hall J.: *Effects of age and sex on auditory brainstem potentials*. Arch. Otolaryngol., 106, 387-391, 1980.
27. Maurizi M.; Altissimi G.; Ottaviani F.; Paludetti G.; Bambini M.: *Auditory brain stem responses (ABR) in the Aged*. Scand. Audiol., 11, 213-221, 1982.
28. Stockard J.J.; Stockard J.E.; Sharbrough F.W.: *Non pathological factors influencing brainstem auditory evoked potentials*. Am. J. EEG Technol., 18, 177-209, 1978.
29. Maurizi M.; Almadori G.; Palidetti G.; Ottaviani F.; Perri F.; Falchi M.: *Influenze del sesso sui potenziali evocati uditivi del tronco dell'encefalo (ABR)*. Acta Otorhinol. Ital. 5, 455-460, 1985.
30. Beagley H.A.; Sheldrake J.B.: *Differences in brainstem response latency with age and sex*. Br. J. Audiol., 12, 69-77, 1978.
31. Michalewsky H.J.; Thompson L.W.; Patterson J.W.; Bowman T.E.; Litzelman D.: *Sex differences in the amplitudes and latencies of the human auditory brain stem potentials*. Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 48,351-356, 1980.
32. Mc Clelland R.J.; Mc Crea R.S.: *Intersubject variability of the early auditory evoked brain stem potentials*. Audiology, 18, 462-471, 1979.

M. PRINCIPALE*, V. MOLINARI**, G.B. D'ANDREA**

*Ostetrico ginecologo - Unità Sanitaria Locale n. 2 - Potenza

**Specialisti in Clinica Pediatrica - Unità Sanitaria Locale n. 2 - Potenza

UN CASO DI TELARCA PRECOCE

INTRODUZIONE

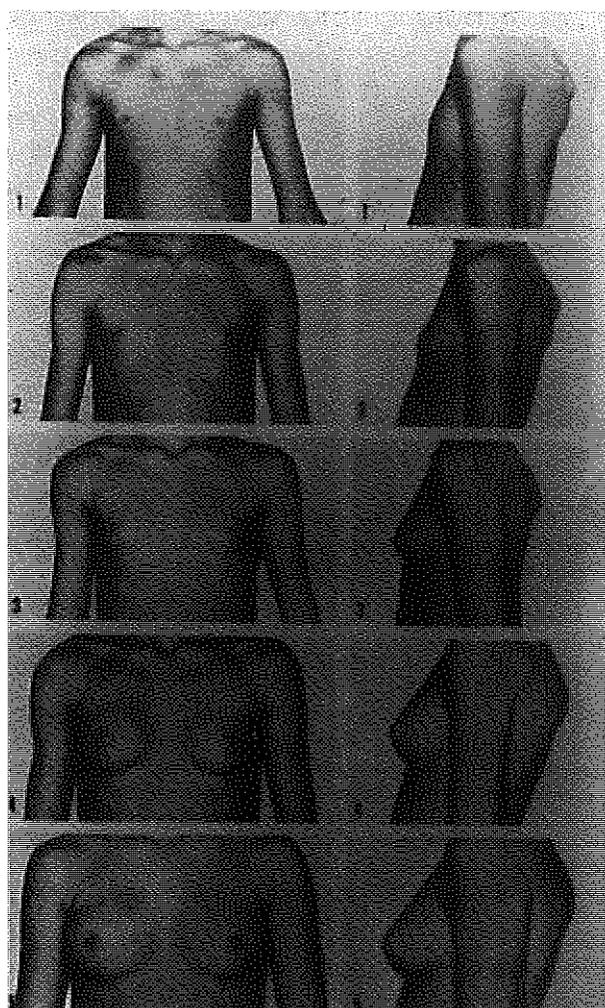
La ghiandola mammaria cresce ed evolve in modo discontinuo in relazione alle modificazioni delle influenze endocrine presenti nel corso della vita della donna. Già durante la vita fetale, lo sviluppo della ghiandola mammaria risente di meccanismi di controllo di ordine ormonale. Durante la vita neonatale il complesso dei dotti escretori e lattiferi è già in grado di risentire di eventuali disormonosi. Esempio ne è il cosiddetto «latte di strega», risultato dalla influenza iperprolattinica sulla ghiandola della neonata.

Nell'ambito della patologia mammaria benigna, un aspetto senz'altro meritevole di attenzione per la sua non rara incidenza è il telarca precoce, inteso come sviluppo prematuro, cioè prima degli otto anni di età, di una o di entrambe le mammelle in assenza di altri segni di pubertà o pseudopubertà precoce.

Tale quadro rappresenta, pertanto, una forma di pubertà precoce parziale isosessuale, situazione poco comune ma importante nell'infanzia a causa della sua eziologia eterogenea.

Di solito non si osserva una incidenza familiare del fenomeno. L'età di comparsa del fenomeno dei «bottoni» mammari (tessuto mammario) può essere precoce fino a otto anni nella pubertà normale ma nel telarca prematuro un deciso ingrossamento del tessuto mammario diventa evidente nella bambina più giovane in una gamma di età che va da circa un anno e mezzo a quattro anni. L'ingrossamento è di solito bilaterale, benchè vi possono essere differenze di dimensioni e spesso una mammella si sviluppa 3-6 mesi prima dell'altra.

FIG. 1 - STADI DELLO SVILUPPO MAMMARIO. DA TANNER (1962).



A parte lo sviluppo delle mammelle, l'esame obiettivo non mette in evidenza alcun'altra anormalità di sviluppo.

La cosa più importante in queste piccole pazienti è la carenza di estrogeni, per cui la vulva ha il normale aspetto atrofico conseguente.

Lo striscio vaginale di queste bambine mette in evidenza cellule vaginali con aspetti che non risentono di stimolazione estrogenica.

In questa condizione benigna tutte le altre prove di laboratorio risultano normali. Tali prove includono la radiografia dei polsi e delle mani per la valutazione della maturazione scheletrica, la radiografia della sella turcica, i livelli urinari e plasmatici di estrogeni, gonadotropine e 17-chetosteroidi.

FIG. 2

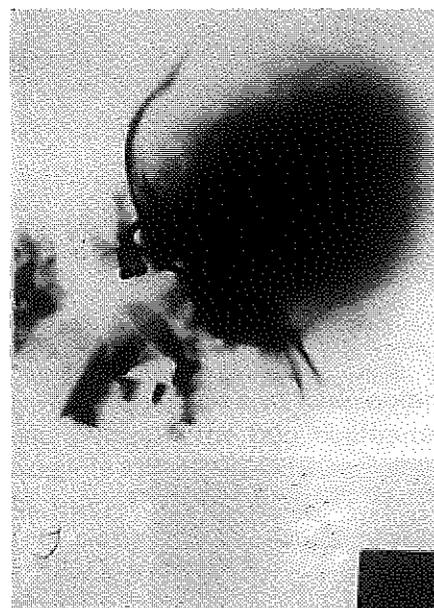


FIG. 3



Non si esegue di solito la biopsia della o delle mammelle per evitare che asportando tessuto mammario in fase precoce e proliferativa in seguito possano verificarsi alterazioni morfologiche della ghiandola.

Ancora oggi non si è in grado di poter individuare la vera eziologia del telarca precoce. Sembra che possa esserci in questi casi una aumentata risposta da parte di una o entrambe le mammelle ad una normale quantità di ormone circolante. Tale aumentata sensibilità può essere mono o bilaterale.

CASO CLINICO

In questa trattazione riportiamo il caso di una bambina di due anni e mezzo capitata alla nostra osservazione. La piccola paziente fu portata dai genitori preoccupati per aver notato nella bambina uno sviluppo bilaterale delle mammelle.

FIG. 4

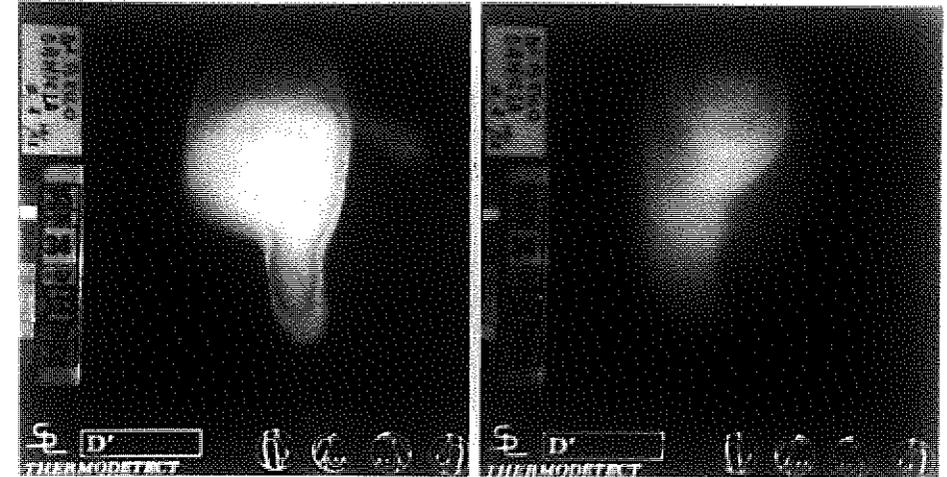


FIG. 5



FIG. 6

FIG. 7



In realtà come si può notare entrambe le mammelle presentano uno sviluppo che può configurarsi come un terzo stadio di Tanner. Eseguiti tutti gli esami necessari per poter escludere che ci fossero altri segni di pubertà o pseudopubertà precoce, tutti i valori riguardanti l'età staturale, l'età ponderale e l'età ossea rientravano nella norma. L'E.E.G. e lo studio radiologico del cranio non evidenziavano dati di rilievo.

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

L'assenza di altri segni di pubertà precoce ha fatto ipotizzare che in questo caso possa trattarsi di una abnorme risposta bilaterale della ghiandola mammaria al normale patrimonio follicolare ovarico.

L'effettuazione di una termografia a contatto su entrambe le mammelle depone per una effettiva stimolazione del tessuto mammario

Non è stato possibile effettuare uno striscio vaginale per la mancata accondiscendenza da parte dei genitori della piccola paziente. Alla luce dei vari esami eseguiti sembra che la termografia mammaria, anche se come metodologia può essere solamente indicativa può essere eseguita con facilità e con tranquillità perchè non espone la piccola a radiazioni ed è di facile attuazione. Tale metodologia inoltre può essere usata anche per un follow-up successivo.

Ci sembra quindi di poter concludere che tale sintomo possa inquadrarsi come una eccessiva risposta della ghiandola mammaria ad una quantità normale di ormoni circolanti, oppure ad una poussée funzionale ovarica.

Si possono così dal punto di vista prognostico rassicurare i genitori per quanto riguarda il successivo evolversi della situazione patologica considerando tutti i parametri funzionali nei limiti.

Alla luce di tali possibilità la condotta più adeguata da seguire sembra essere a nostro avviso, quella dell'attesa vigile seguendo periodicamente le piccole pazienti in modo da cogliere nel tempo eventuali altri segni di una pubertà o pseudo pubertà precoce.

BIBLIOGRAFIA

1. Caprano U.J., Bayonet Riveran, P. Aceto T. Jr., Mac Gillivray: *Premature thelarche (review)*. *Obster. Gynec. Survej.* 26: 2+7, 1971
2. Dresch C., Arnal M., Pradera: *Study of isolated premature development of the breast or «premature thelarche»*. *Helv. Pediat. Acta*, 15, 585, 1960.
3. Silver H.K., Samid: *Premature thelarche: praecocius development of breast*. *Pediatrics*, 34, 107, 1964.
4. Aragona C., Tranquilli D., Pennesip: *Relazione presentata al Convegno «Il ginecologo e la patologia della mammella»*. Roma 12-13 dicembre 1980
5. W.A, Marshall: *Filosofia dell'accrescimento*. Edizioni Ermes, 63, 1979.

A. CASCONI, D. LATORRACA, M. MASCIULLO
 Unità Sanitaria Locale n. 6 - Presidio Ospedaliero di Matera
 Centro microcitemie

LA MALATTIA DA HbH: TRE CASI DI NOSTRA OSSERVAZIONE

RIASSUNTO

Gli AA. descrivono tre casi di malattia da HbH giunti alla loro osservazione negli ultimi anni, conseguenza della elevata incidenza del «trait alfa talassemico in provincia di Matera».

PREMESSA

Lo studio in oggetto si ricollega al lavoro che gli AA. hanno già proposto al 40° convegno di codesta Società - Villa d'Agri, 6 Maggio 1984, «Primi dati riguardanti l'alfa talassemia in provincia di di Matera».

Infatti clinicamente l'HbH è da considerarsi come forma intermedia di alfa talassemia.

DEFINIZIONE

Le alfa talassemie sono un gruppo eterogeneo di manifestazioni ematologiche ed emoglobiniche determinate da un deficit di sintesi di alfa catene.

I geni che regolano la sintesi delle catene alfa sono quattro e sono situati sul cromosoma 16 in numero di due per ogni cromosoma omologo, insieme ai geni per le catene zeta.

Nelle alfa talassemie il difetto molecolare più frequente è la delezione: a seconda del numero dei geni alterati, si possono avere forme molto lievi o silenti (alfa₂ tal. - eterozigote - un gene colpito -) e forme evidenti di eterozigosi (alfa₁ tal. eterozigote - due geni colpiti -) o forme cliniche con malattia da HbH (-3 geni colpiti -) e forme di idrope -ascite fetale, incompatibili con la vita (- 4 geni colpiti -).

Quindi la malattia da HbH è l'unica delle quattro forme di deficit di alfa catene che ha una sua collocazione nosografica, infatti gli eterozigoti alfa₂ talassemici sono spesso silenti, gli eterozigoti alfa₁ talassemici non presentano manifestazioni cliniche e gli effetti di idrope fetoplacentare non nascono perchè incompatibili con la vita.

ASPETTI CLINICI ED EMATOLOGICI DELLA MALATTIA DA HbH

La malattia da HbH è caratterizzata da anemia emolitica cronica, microcitica ed ipocromica, da splenomegalia e meno frequentemente da epatomegalia, subittero, lievi modificazioni ossee di tipo talassemico.

Gli aspetti ematologici più importanti sono rappresentati da \downarrow HCV, \downarrow HCH, \downarrow Hb, anisopoichilocitosi, ipocromia, reticolocitosi, \downarrow HbA₂, presenza di target-cells, presenza di corpi inclusi intraeritrocitari dopo incubazione con brillant - cresyl - blue, notevole iperplasia eritroide intramidollare.

Inoltre all'elettroforesi su acetato di cellulosa si evidenziano HbH, HbA, HbA₂, e talora quantità di Hb Bart.

L'HbH è la emoglobina, tra quelle conosciute, con maggior mobilità elettroforetica, a pH 8.6.

Essa, che è un tetramero di 4 catene beta normali, varia da 4% al 30% nei pazienti con malattia HbH.

La emoglobina di Bart (y₄) è presente alla nascita in quantità del 25% circa, diminuisce per essere rimpiazzata dalla HbH.

La sideremia è normale e non si assiste a forme di emocromatosi secondaria, al contrario di altre forme di talassemia, sia per la minore

eritropoiesi inefficace sia perchè, non essendo legata l'Hb all'aptoglobina, si hanno perdite relativamente alte di ferro con le urine.

L'HbH è stata descritta come difetto acquisito in pazienti affetti da eritroleucemia o altri disordini mieloproliferativi, in cui la ridotta sintesi di alfa catene sarebbe dovuta ad un'alterazione nel controllo della trascrizione del gene strutturale, peraltro normale.

Nella malattia da HbH, per ridotta sintesi di alfa catene, si ha riduzione di sintesi di HbA (ipocromia e microcitosi), un relativo eccesso di beta catene, con formazione di tetrameri beta₄ (HbH) nella vita adulta.

Questi tetrameri sono relativamente instabili e tendono a precipitare nei globuli rossi che vengono rimossi dalla milza.

Dalla ridotta sopravvivenza dei globuli rossi deriva la componente emolitica della malattia.

L'anemia si può aggravare per emolisi in gravidanza, in corso di malattia infettiva o per azione di farmaci ossidanti, che vanno evitati.

Nei pazienti affetti da malattia da HbH va somministrato acido folico per evitare una carenza relativa ad iperattività midollare.

In quelli con frequenti infezioni, con conseguente aggravamento dell'anemia, è consigliabile una profilassi antibiotica. Si ricorrerà all'emotrasfusione solo quando i livelli di Hb scendono sotto i 6-8 gr%; la terapia ferrochelante è giustificata solo se è accertato il sovraccarico marziale, la splenectomia va presa in considerazione solo nei casi di spiccata anemia.

Il decorso clinico è in genere favorevole, con una esistenza pressochè normale.

La Tab. I mostra un confronto dei dati della letteratura con quelli rilevati nei pazienti giunti alla nostra osservazione.

La Fig. 1 mostra i tracciati elettroforetici dei 3 soggetti con malattia da HbH, confrontati con tracciati normali.

La Fig. 2 mostra i globuli rossi, di uno dei 3 soggetti esaminati nel nostro laboratorio, con presenza notevole di corpi inclusi da alfa catene.

ASPETTI GENETICI

Geneticamente la malattia da HbH è rappresentata da una doppia eterozigosi alfa₁ tal.-alfa₂ tal.; gli effetti rappresentano il 25% della prole di una coppia formata da due alfa eterozigoti, uno alfa₂ (un gene deleto) e l'altro alfa₁ (due geni deleti in cis).

TAB. 1 - MANIFESTAZIONI CLINICHE OSSERVATE E DATI DI LABORATORIO RIPORTATI IN CORSO DI MALATTIA DA HbH. CONFRONTO TRA I DATI DELLA LETTERATURA E QUELLI OSSERVATI NEI PAZIENTI DA NOI STUDIATI.

Manifestazioni cliniche ed ematologiche riportate in letteratura confrontate con quelle dei 3 pazienti da noi osservati	Letteratura	M.R. (m.) 32 anni Bernalda	P.M. (l.) 40 anni Policoro	G.D. (l.) 28 anni Grottole
Esordio con				
- anemizzazione	++-	+	+	+
- crisi emolitica	+--			
Pallore	+++	+	+	+
Splenomegalia	+++	+	+	+
Modificazioni della lacies di tipo talassemico	++-	+	+	-
Epatomegalia	++-	+	+	-
Sollito sistolico	++-	-	+	+
Subittero	+--	+	+	-
Crisi emolitiche	+--	+	+	-
Aumentata suscettibilità ad infezioni	+--	-	-	-
Necessità di trasfusioni	--+	-	-	+
Dati di laboratorio				
MCV	+	+	+	+
MCH	+	+	+	+
Reticulocitosi	+	+	+	
Simmel	+			
Anisopoichilocitosi	+	+	+	x
HbA ₂	+	0,8%	1,4%	1,1%
Presenze di HbH	+	22,9%	15,0%	4,1%
Corpi inclusi da alla Catene	+	+	+	+
HbA	+	+	+	+
Sideremia normale	+	+	+	+
Bilirub. indiretta elev.	+	2,2 mg%	1,5 mg%	0,5 mg%

FIG. 1 - TRACCIATI ELETTROFORETICI DI Hb CON PRESENZA DELLA BANDA VELOCE H IN 3 SOGGETTI DA NOI ESAMINATI.

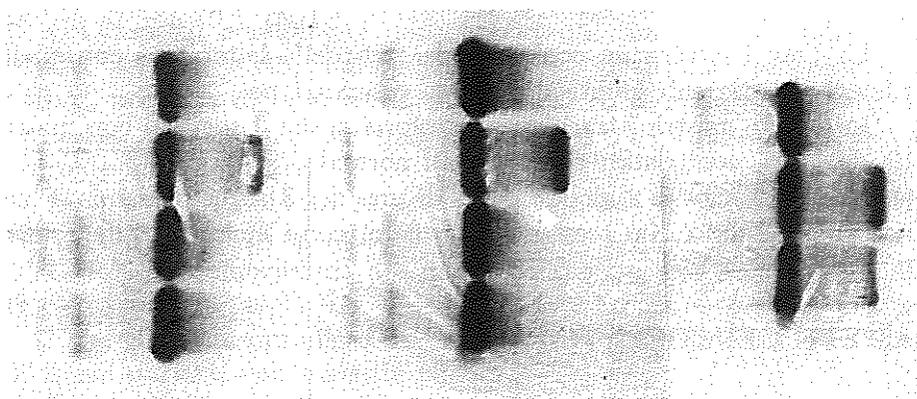
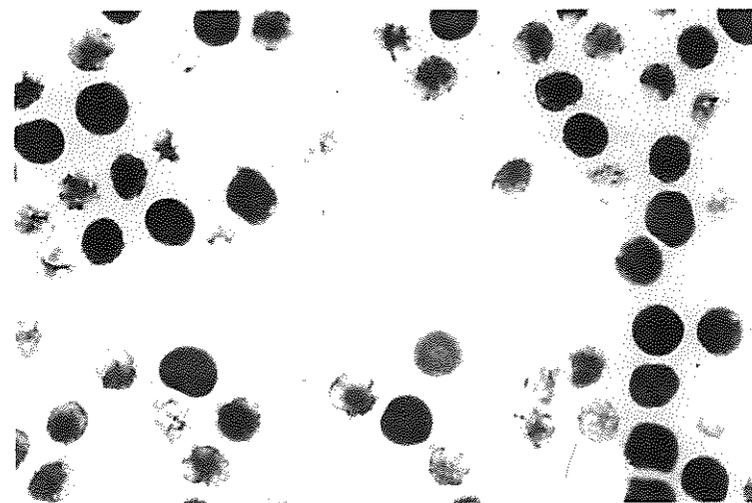


FIG. 2 - CORPI INCLUSI INTRAERITROCITARI DA HbH IN UNO DEI 3 SOGGETTI Pervenuti ALLA NOSTRA OSSERVAZIONE.



CONCLUSIONI

È possibile diagnosticare alla nascita su sangue di cordone ombelicale, con elettroforesi di Hb su acetato di cellulosa, lo stato di portatore del trait alfa talassemico e di affetto di malattia di HbH, mediante la determinazione di Hb di Bart.

È utile introdurre tale esame nella routine degli Ospedali della provincia di Matera per l'alta incidenza di alfa talasemici (4.5 ± 1.8) per poter individuare coppie a rischio per HbH, per prevenire crisi di anemizzazione e controllare la malattia negli affetti da HbH, in un'ottica di medicina preventiva globale.

BIBLIOGRAFIA

1. Cao e coll.: *Le talassemie* Quaderni di aggiornamento in pediatria Ed. PLADA S.p.A..
2. Cascone-Latorraca: *Primi dati riguardanti l'alfa talassemia in provincia di Matera*.
3. H. Harris: *Genetica ematologica*. Zanichelli-Bologna.
4. Wintrobe: *Ematologia clinica*. Vol. II, Piccin Editore, Padova 1982.

A. CASONE, D. LATORRACA, M. MASCIULLO
*Unità Sanitaria Locale n. 6 - Presidio Ospedaliero di Matera
Centro microcitemie*

LA SINDROME DI MORRIS:
DUE CASI DI NOSTRA OSSERVAZIONE

RIASSUNTO

Gli AA. prendono spunto dall'osservazione di due pazienti affette dalla sindrome in oggetto, molto rara e perciò di particolare interesse scientifico, per ribadire la loro convinzione sulla importanza di condurre indagini di screening per amenorree, primarie e non, tra le adolescenti di 13-15 anni.

Tale compito va affidato al personale del distretto di base e svolto nell'ambito della medicina scolastica.

1. LA SINDROME DI MORRIS

Per questa anomalia sessuale Diffenback indicò un modello ereditario già nel 1906; nel 1937 Petterson e Bonnier ne affermarono la etiologia genetica; nel 1953 Morris in un classico studio usò per primo il termine di «femminilizzazione testicolare».

ASPETTI CLINICI

Tale sindrome, nella sua forma classica, è caratterizzata da:

- fenotipo «sensualmente femminile» («sindrome delle belle donne»), con sviluppo mammario generalmente regolare, genitali esterni di tipo femminile con assenza di utero ed annessi, con vagina parzialmente ipoplasica, a fondo cieco, e conseguente amenorrea primitiva;
- sesso cromatinico e cariotipo maschile (2A + XY);
- assenza pressochè assoluta e costante del sistema pilifero genitale ed ascellare (mancanza di peli «pseudofemminile»);
- presenza di gonadi criptorchidi, più o meno sviluppate, attestate a livello delle diverse tappe della migrazione testicolare, più frequentemente in sede inguinale, spesso interpretate come ernie inguinali, motivo presunto per cui ci si rivolge al medico.

In genere l'assenza di peli sul monte di Venere e, in minor misura nei cavi ascellari, in una paziente con costituzione femminile e amenorrea, deve far sospettare sempre una sindrome da femminilizzazione testicolare.

La frequenza della sindrome in oggetto è stata stimata di circa 1 ogni 65.000 maschi.

ASPETTI GENETICI

I soggetti affetti da sindrome di Morris presentano cariotipo maschile (46XY) e normali livelli di antigene H - Y.

Le donne con cariotipo 46XY possono rientrare in tre distinti gruppi:

- quelle secernenti dell'antigene H - Y, che sono sprovviste dello specifico recettore a livello dei loro gonociti, che non possono quindi fissare l'H - Y.

La ragione di questa anomalia risiede in una mutazione del gene autosomico che codifica la sintesi del recettore, una beta-2-globulina, che a livello della gonade è capace di interpretare il messaggio dell'antigene H-Y.

- nel secondo gruppo rientrano i soggetti affetti da sindrome di Morris. Nel «testicolo femminilizzante» il soggetto possiede due testicoli normali, nella maggior parte dei casi; ed è l'assenza del recettore ormonale nei tessuti periferici, il cui gene è localizzato sul cromosoma X, che è responsabile della morfologia femminile.

Il deficit è, quindi, periferico: il testosterone circolante non può essere utilizzato - perchè mancano i «carriers» dell'ormone nelle cellule.

- esistono, infine, delle donne a cariotipo 46 XY con ovaie funzionanti, che non secernano l'antigene H - Y.

In questi casi il deficit è dovuto al gene autosomico detto di struttura, che codifica la sintesi dell'antigene H-Y.

In assenza di H - Y, il soggetto è necessariamente di sesso femminile, qualunque sia la combinazione degli eterocromosomi.

Nella sindrome di Morris, quindi, il meccanismo patogenetico è legato ad una insensibilità del tessuto periferico all'azione degli ormoni androgeni, per deficit del recettore specifico; associato probabilmente ad un deficit di 5 α reduttasi, e conseguentemente, ad impedimento alla conversione del testosterone in diidrotestosterone.

Infatti, in un soggetto studiato da Wilkins nel lontano 1957 le aree dei peli pubici ed ascellari, sebbene anatomicamente normali non rispondevano a somministrazioni locali o generali di androgeni ed in modo simile si comportavano la voce ed i peli del viso.

Questa fu la prima dimostrazione che il difetto di base nella sindrome di Morris è la non responsività agli androgeni, una situazione paragonabile al diabete insipido nefrogenico ed allo pseudoparatiroidismo (entrambi pure ereditati come tratti legati al cromosoma X).

Fin dal 1960 Morris e Mekusick studiarono alcune famiglie in cui compariva il difetto e, dall'analisi dei «pedigree» ipotizzarono che esso fosse dovuto alla presenza di un gene recessivo (o recessivo in modo incompleto) localizzato sul cromosoma X: le alterazioni irregolari riscontrate in donne eterozigoti erano spiegabili con il fenomeno di Lyon.

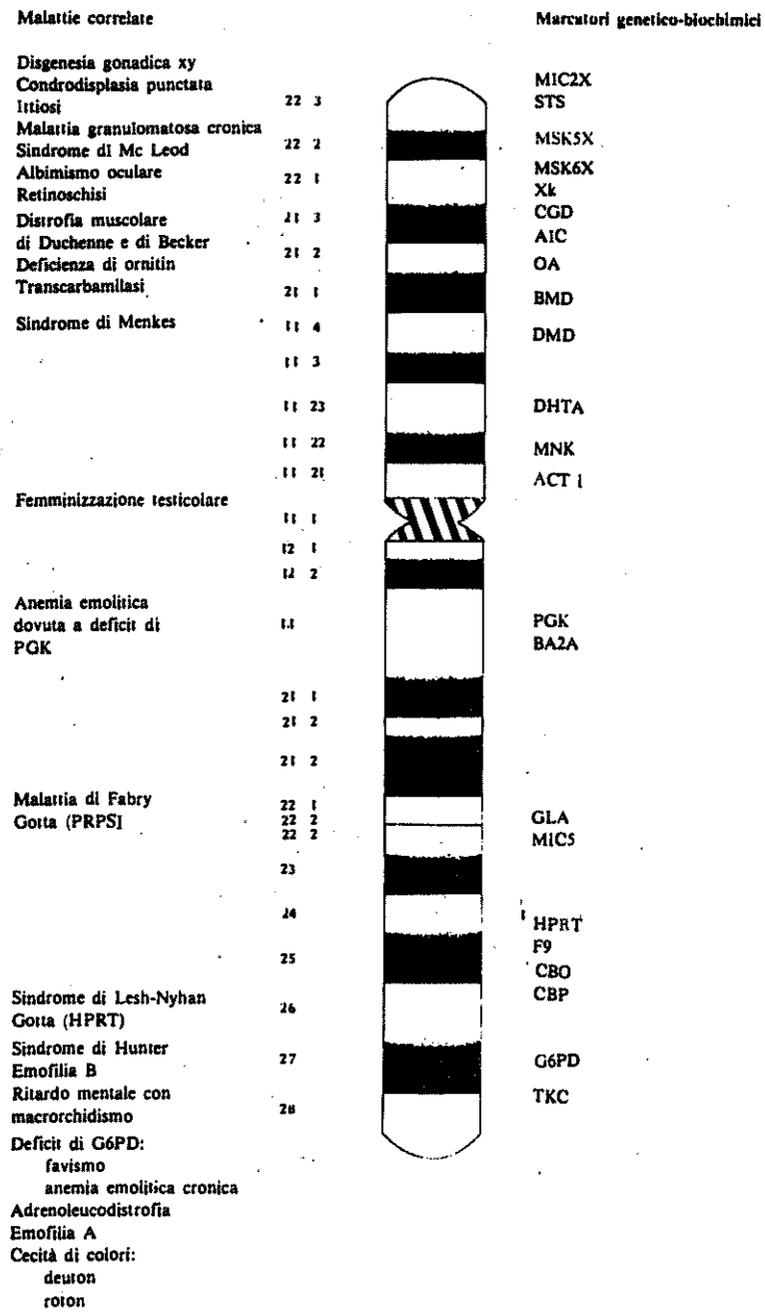
Nel 1975 Meyer et al. evidenziarono in donne eterozigoti due tipi di fibroblasti, uno con androgeno dipendenza e l'altro senza: in tal modo fu dimostrato che il disordine genetico che è alla base della sindrome di Morris è «X - linked».

Successivamente Migeon et al., in seguito ad ibridizzazione di cellule somatiche, hanno fissato il locus del recettore androgenico fra Xq 1.3 e Xq 1.1., prossimo al locus per il P.G.K. (Fig. 1).

Nel «testicolo femminilizzante» i livelli plasmatici di estrogeni sono quelli riscontrati in donne normali. La stimolazione delle cellule del Leydig a produrre estrogeni probabilmente è conseguenza del non efficace meccanismo repressivo di tipo feedback sulla pituitaria, che non risponderebbe al testosterone. Inoltre sono stati sempre riscontrati normali livelli di testosterone.

Nel 1976 AA. hanno ipotizzato l'esistenza di due diversi tipi di sindrome di Morris: in un caso il recettore per il diidrotestosterone era assente, nell'altro esso era presente ma il complesso recettore - diidrotestosterone era praticamente inefficace.

FIG. 1 - IL CROMOSOMA X: MARCATORI GENETICO-BIOCHIMICI E MALATTIE CORRELATE.



CASI CLINICI (di nostra osservazione)

I due soggetti affetti, giunti alla nostra osservazione, provengono rispettivamente da Molfetta (BA) e Montescaglioso (MT).

La prima E.D. di anni 27, sposata, laureata in «Economia e Commercio», la seconda A.G., di anni 33, non sposata, contadina, entrambi «belle donne» riferivano amenorrea primaria e presentavano glabre le regioni genitale ed ascellari.

La prima si è rivolta a noi per sottoporsi ad analisi del cariotipo dopo che l'esame celioscopico aveva evidenziato presenza nel piccolo bacino di gonadi maschili, successivamente asportate ed assenza di utero ed annessi.

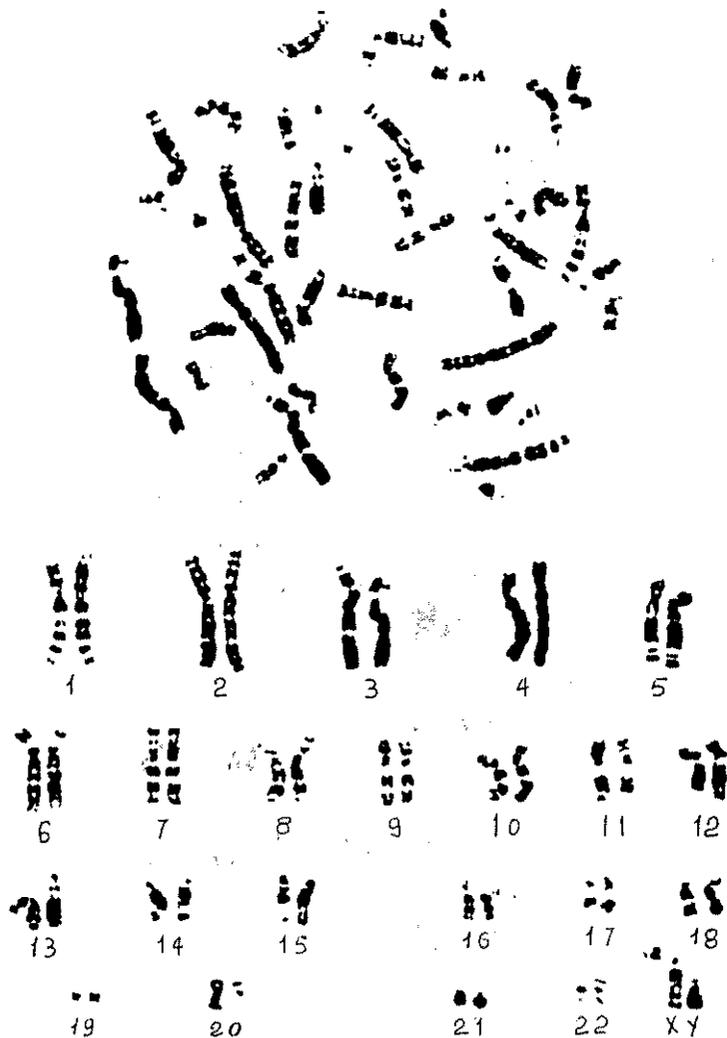
L'esame cariotipo era perfettamente maschile (46XY) (fig. 2), ed il dosaggio dell'antigene H - Y, eseguito presso l'Istituto di Genetica dell'Università di Bari, era nei limiti della norma.

FIG. 2 - CARIOTIPICO MASCHILE (46XY) FENOTIPO FEMMINILE, IN SOGGETTO AFFETTO DA SINDROME DI MORRIS



Per la seconda la diagnosi è stata posta in seguito ad intervento di asportazione di gonadi maschili (conferma dell'esame istologico) presso l'Istituto di Clinica Ostetrica dell'Università di Bari, in seguito a dosaggio dell'antigene H - Y che risultava nel range di normalità, e determinazione del cariotipo umano, eseguito presso il nostro laboratorio, che risultava tipicamente maschile (46XY) (Fig. 3).

FIG. 3 - CARIOTIPICO MASCHILE (46XY) FENOTIPO FEMMINILE, IN SOGGETTO AFFETTO DA S. DI MORRIS.



CONSULENZA GENETICA

Nell'ambito del consultorio genetico a questi soggetti, sposati e non, non viene svelata la loro condizione per non alterare i buoni rapporti coniugali né per turbare la psiche del singolo e/o della coppia.

Ad essi va consigliata l'asportazione della gonade ectopica, simulando la presenza di un ovaio policistico, cui va imputata l'amenorrea. Si consiglia di praticare adozione alla coppia interessata. È quanto è stato fatto nel nostro caso.

CONCLUSIONI

Prendendo spunto dal lavoro in oggetto è stato condotto uno studio da parte del personale sociosanitario dei consultori della U.S.L. - 6 Matera sull'incidenza del ritardo del menarca nelle adolescenti di 13-15 anni negli anni scolastici '84 - '85 ed '85 - '86.

È stato individuato che il 4.3% di tali giovanette non ha ancora avuto le mestruazioni al 15° anno di vita.

Attualmente esse vengono seguite ed indirizzate allo specialista competente.

Sarebbe auspicabile introdurre di routine tra le attività dei consultori tali indagini di screening ed allargarla all'ambito provinciale e regionale.

In tal modo nei prossimi anni non assisteremo a ragazze ultraventicinquenni che, amenorroiche, affrontano il matrimonio e vanno chiedendo conto della loro sterilità.

BIBLIOGRAFIA

1. Autori vari (Albano, Benagiano, Bettocchi, Bocci, ecc.) «Ginecologia ed Ostetricia» Monduzzi Editore Bologna Aprile 1982.
2. Emery A. «Elementi di Genetica Medica» Piccin Editore 1978
3. De Grouchy J. «Atlas Des Maladies Chromosomiques» E.S.F. 1982.
4. Mc Kusick A. «Mendelian Inheritance in Man». Sixth Edition 1983. The Johns Hopkins University Press - Baltimore
5. Masson Editore «Ginecologia - Ostetricia 5» La rivista del Medico pratico gennaio 1983.

V. CONTUZZI, T. SCANDIFFIO, G. CENTONZE, P. PERAGINE
A. CARDINALE, A. SACCO*, V. GAUDIANO*
F. CASINO*, D. CAGGIANO**, V. VENEZIA**

Unità Sanitaria Locale n. 6 - Presidio Ospedaliero di Matera
Divisione di Cardiologia
**Servizio di Nefrologia e Dialisi*
***Servizio di Radiologia*

PERICARDITE UREMICA CON TAMPONAMENTO CARDIACO
IN CORSO DI EMODIALISI: PERICARDIOCENTESI
CON DRENAGGIO CONTINUO. CASO CLINICO

La pericardite uremica è stata descritta per la prima volta da Richard Bright - come reperto autoptico - nel 1836 (1,2). Barach (3) aspirò 200 ml di liquido dal pericardio di uno dei suoi pazienti e ne notò l'aspetto emorragico nel 1922; Richter nel 1936 (4), nell'analizzare un gruppo di 41 pazienti con insufficienza renale cronica (ICR) e pericardite - affermò che «lo sfregamento diagnostico rappresenta uno dei pochi segni singoli in medicina che consentono al medico di prognosticare la morte del suo paziente entro pochi giorni o settimane»: di qui la considerazione della pericardite uremica come segno di insufficienza renale terminale o preterminale e - quindi - di morte imminente.

Oggi - dopo l'introduzione dell'emodialisi nel trattamento dell'IRC - la pericardite uremica viene considerata una complicanza (5,6,7) frequente, variamente riscontrata (8-16% dei pazienti mantenuti sotto dialisi), a volte drammatica ma raramente infausta purchè adeguatamente trattata. Le prime segnalazioni in letteratura di tamponamento cardiaco sono di Goodner e Brown in 2 casi fatali nel 1956 (8) e di Keleman e Khoff (9) in un paziente durante dialisi nel 1960.

Abbiamo ritenuto interessante - pertanto - valutare l'incidenza e l'evoluzione delle pericarditi uremiche osservate presso il Centro Dialisi di Matera nel periodo 1974-85 (Tab. 1).

TAB. 1 - INCIDENZA DI PERICARDITE UREMICA - 6 CASI (ETÀ MEDIA $47 \pm 6,7$) - SU 50 DIALIZZATI PRESSO IL CENTRO DIALISI DI MATERA. (§ CASO OGGETTO DELLA COMUNICAZIONE).

Nome e C.	Età	Sesso	Età dialitica in mesi	Terapia	Esito
Felicia T.	49	F	43	CHIR.	Exitus
Donata G.	48	F	0	CHIR.	Exitus
Teresa B.	55	F	55	DIAL.	Exitus I. stradale
Carmela R.	52	F	76	DIAL.	Guarita
Anna F.	39	F	63	DIAL.	Guarita
Rosa M.(§)	39	F	32	DIAL. + Drenaggio	Guarita

Lo studio si basa sul riesame del decorso clinico di 50 pazienti, affetti da insufficienza renale cronica terminale, e sottoposti a emodialisi presso lo stesso Centro con periodicità trisettimanale.

Le nefropatie alla base dell'IRC erano varie e - in certi casi - identificate solo sulla base di criteri anamnestici.

Su 50 pazienti in 6 (12%) è stata posta diagnosi di pericardite uremica durante emodialisi periodica sulla base di criteri clinico (sfregamenti pericardici), radiologico ed ecocardiografico.

L'ecg. pur eseguito sistematicamente, non è stato criterio discriminante per la diagnosi, perchè considerato non sufficientemente sensibile anche se specifico.

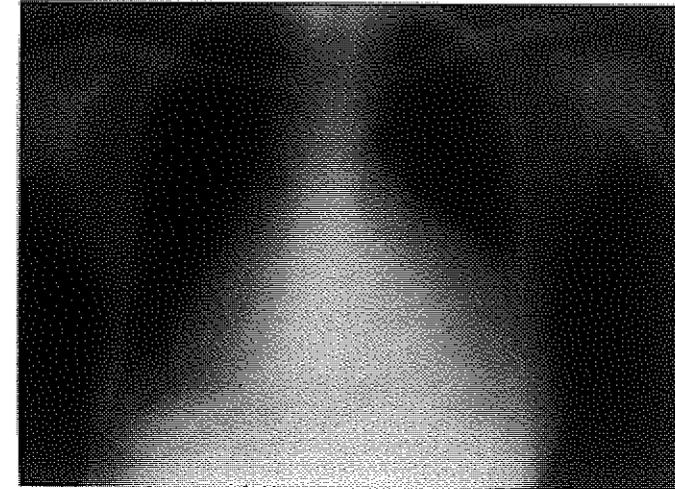
Il riesame del decorso clinico di 6 pazienti ci ha permesso di isolare un caso di versamento pericardico con tamponamento cardiaco in corso di trattamento emodialitico con periodicità trisettimanale che riteniamo utile ed interessante riportare in questa comunicazione dal punto di vista terapeutico e prognostico.

M.R. di anni 39, di sesso femminile, in trattamento emodialitico periodico (bisettimanale) da 33 mesi per IRC da probabile pielonefrite.

Giunge alla nostra osservazione per malessere generale, astenia profonda, inappetenza, dispnea al minimo sforzo, sudorazione, vomito, dolore epigastrico e toracico. L'E.O. evidenzia pallore intenso, turgore giugulare, toni lontani, epatomegalia, edemi periferici. P.A. 130/90 mmHg om. sn. e dx.

ECC. nella norma. Cardiomegalia al telecuore (Fig. 1).

FIG. 1 - NOTEVOLE AUMENTO DELLA VOLUMETRIA CARDIACA A CARICO DELLE SEZIONI DX. E SX.



All'ECO (Fig. 2): notevole versamento pericardico soprattutto posteriore.

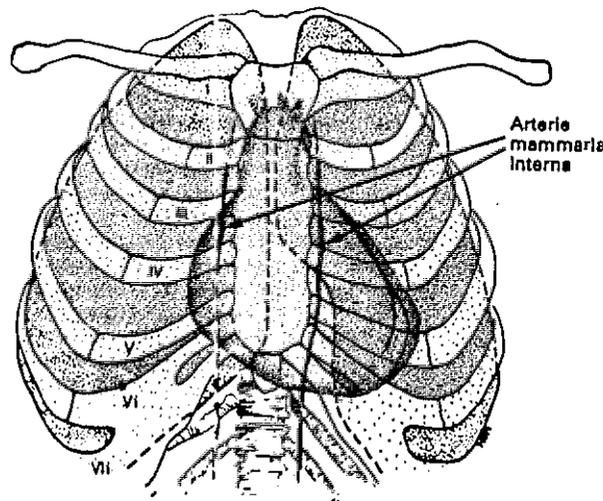
FIG. 2 - NOTEVOLE VERSAMENTO PERICARDICO SOPRATTUTTO POSTERIORE.



Il quadro clinico - relativamente stabile dal punto di vista emodinamico - consiglia l'intensificazione del trattamento emodialitico (a giorni alterni) con eparinizzazione regionale e non più sistematica. In 3° giornata - durante emodialisi - ipotensione arteriosa grave, violento dolore epigastrico e toracico, vomito, dispnea intensa ed ingravescente, sudorazione, agitazione, sub-cianosi periferica: quadro clinico che consiglia l'immediato svuotamento pericardico (900 cc. di liquido emorragico e sterile) e l'introduzione di aria (allo scopo di evitare aderenze tra i due foglietti pericardici) + cortisone + antibiotici in cavità pericardica con successivo posizionamento di cateterino intrapericardico sotto controllo scopico.

PERICARDIOCENTESI (Fig. 3)

FIG. 3 - RAPPORTI ANATOMICI FRA IL CUORE, IL MARGINE MEDIALE DEI POLMONI (LINEA TRATTEGGIATA), ED ARTERIA MAMMARIA INTERNA. QUANDO L'AGO ASPIRANTE VIENE POSIZIONATO FRA IL PROCESSO XIFOIDEO E IL MARGINE COSTALE SINISTRO L'ARTERIA CORONARIA DISCENDENTE ANTERIORE SINISTRA, LE ARTERIE MAMMARIE INTERNE E LA PLEURA DI SINISTRA POSSONO ESSERE EVITATE. (Da Davila, J. C., and Palmer, T.E.: Surgical aspects of pericardial disease. In Cortes, F.M. (ed.): The Pericardium and Its Disorders. Springfield, Ill., Charles C Thomas, 1971, p. 265).



Con la paziente in posizione semiseduta in modo da formare un angolo di 45°, previa disinfezione e delimitazione con telini sterili dell'area xifoidea e in anestesia locale (Xilocaina 2%) si punge - in corrispondenza dell'angolo tra il processo xifoideo e il margine costale

sinistro - con ago CAVAFIX diretto - sotto controllo scopico ed ecografico - verso la spalla destra in modo da non incontrare parenchima polmonare ed i vasi mammari interni.

Avuta la certezza di essere in piena cavità pericardica e non cardiaca (controllo simultaneo di Ht, pH, pO₂, pCO₂, sia sul liquido pericardico sia sul prelievo sistemico), si sfilava l'ago metallico e, attraverso la guaina di plastica, s'introduce un cateterino, munito di mandrino flessibile in punta. Il cateterino - liberato della guaina di plastica - viene fissato alla parete toracica con cerotto sterile, permettendo un drenaggio continuo ed intermittente.

Per due mesi - prima in regime di ricovero e poi ambulatorialmente - la paziente - con il cateterino in situ - (fig. 4) è stata medicata - a giorni alterni in assoluta asepsi con aspirazione di pochi cc di liquido pericardico (quantità massima aspirata: 50 cc) ed introduzione di antibiotici, cortisone ed aria. Il cateterino intrapericardico è stato rimosso dopo due mesi dalla pericardiocentesi.

FIG. 4 - NOTEVOLE RIDUZIONE DELLA VOLUMETRIA CARDIACA DOPO ASPIRAZIONE DI LIQUIDO SIERO-EMATICO E INTRODUZIONE DI ARIA CON SCOLLAMENTO DEI FOGLIETTI PERICARDICI. CATETERE VISIBILE NEL IX SPAZIO INTERCOSTALE DI DX.

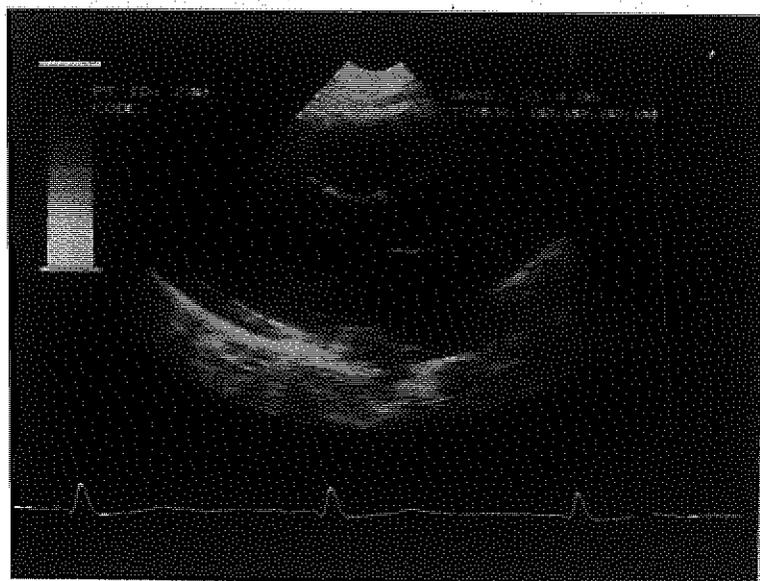


A distanza di 4 mesi dalla pericardiocentesi e di 2 mesi dalla rimozione del cateterino intrapericardico la paziente risulta asintomatica e senza versamento pericardico come da controllo radiologico (fig. 5) ed ecocardiografico (fig. 6).

FIG. 5 - ULTERIORE RIDUZIONE DELLA VOLUMETRIA CARDIACA CON PICCOLO RESIDUO DI PNEUMOPERICARDIO.



FIG. 6 - ECO DA CARDIOMIOPATIA IPERTROFICA NON OSTRUTTIVA ED ESITI DI PERICARDITE UREMICA.



Poco o nulla si sa di certo sulla eziologia della pericardite uremica e delle pericarditi in corso di emodialisi; sono state suggerite varie ipotesi come: sottodialisi, batteriemia legata a malfunzionamento e a trombosi delle cannule dei by-pass, infezioni virali, alterata reattività delle sierose nel quadro di disordini immunologici complessi, ecc. (Tab. 2).

TAB 2 - FATTORI IMPLICATI NELL'INSORGENZA DI UNA PERICARDITE IN Pz. DIALIZZATI

TRATTAMENTO EMODIALITICO INADEGUATO
INFEZIONI
Contaminazione batterica da pericardiocentesi
Secondaria a sepsi generalizzata
Da Cytomegalovirus
SECONDARIA A PROCEDURE CHIRURGICHE
Sepsi postoperatoria
Aumentato catabolismo (dialisi più intensa)
SESSO ED ETÀ (le giovani donne sono le più colpite)
DURATA DELLA DIALISI
IPERCALCEMIA
Da iperparatiroidismo
Secondaria a emodialisi
EPARINA (emorragie pericardiche ripetute)

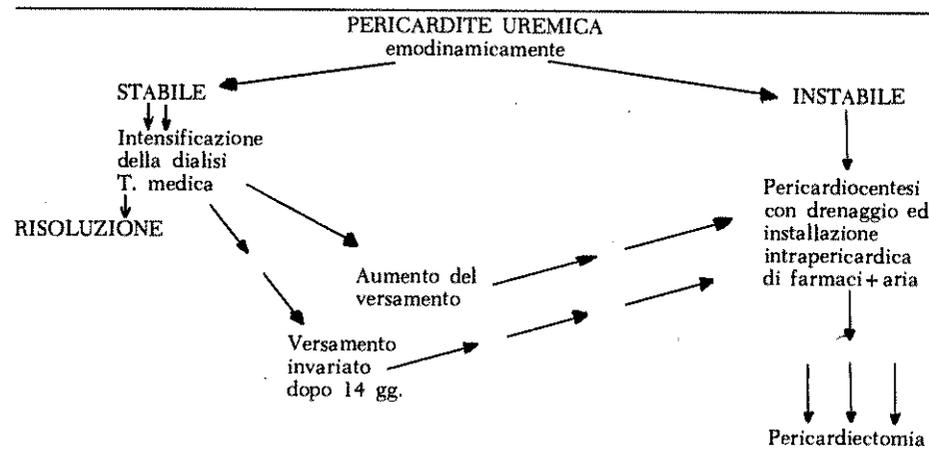
Da COMTY C.M., WATEN R.L., and SHAPIRO F.L.: Uremic pericarditis in SPODICK D.H. (ed): Pericardial Diseases. Philadelphia, F.A. DAVIS Co, 1976 (modif.)

Circa il trattamento della pericardite uremica vi è una notevole controversia. La pericardiocentesi, procedimento diffuso in passato anche per stabilire la diagnosi del versamento - è ritenuta utile e necessaria solo in caso di tamponamento cardiaco grave a causa di eventuali complicanze gravi quali infezioni, recidive frequenti e lacerazioni della parete ventricolare destra particolarmente sottile.

Questo atteggiamento medico meno entusiasta verso la pericardiocentesi deriva anche dalla introduzione di metodiche incruenti per la diagnosi di pericardite e dell'emodialisi per il trattamento. L'orientamento attuale - infatti - (Tab. 3) prevede l'intensificazione dell'emodialisi con eparinizzazione regionale a dosi minimali - associata a terapia medica generale - nelle forme emodinamicamente stabili e che non mettono in pericolo di vita il paziente.

Nelle forme emodinamicamente instabili e in quelle stabili dal punto di vista emodinamico ma che non traggono beneficio dopo due settimane di terapia intensiva (medica e dialitica), la pericardiocentesi dovrebbe essere praticata in associazione al drenaggio intermittente e alla instillazione intrapericardica di cortisone, aria ed antibiotici, come nel caso oggetto della nostra comunicazione.

TAB. 3 - TRATTAMENTO DELLA PERICARDITE UREMICA DA E. BRAUNWALD, TRATTATO DI MEDICINA CARDIOVASCOLARE, PICCIN Ed., 1985 (modif.).



Buschneier e coll. (11) hanno pubblicato 45 casi con pericardite trattati con instillazione intrapericardica di triamcinolone e seguiti per un periodo di 1 - 54 mesi. La pericardite si è risolta in tutti meno uno, che ebbe una recidiva del versamento 6 mesi dopo la terapia.

Fulier e Coll. (12) hanno pubblicato 5 casi con pieno successo.

Sembra - quindi - di poter concludere, anche alla luce dei dati della letteratura, che la pericardiocentesi in associazione al drenaggio continuo o intermittente e alla instillazione intrapericardica di antibiotici, cortisone e aria può essere utile nella risoluzione della pericardite uremica e nell'evitare la possibile trasformazione in pericardite costrittiva e - nello stesso tempo - rappresentare una efficace alternativa al trattamento chirurgico della pericardite uremica in pazienti dializzati e - come tali - particolarmente esposti ai rischi della toracotomia e dell'anestesia generale (12).

Naturalmente occorrono altri casi per una verifica più ampia dei risultati ottenuti.

BIBLIOGRAFIA

1. Kumar S., Lesh M.: *La pericardite nell'insufficienza renale*. Prog. Cardiov. Div., Vol. XXII, n. 5, 1980.

2. Bright R.: *Tubular view of the morbid appearances in 100 cases connected with albuminous urine*. Guy Hosp. Rep., I: 338, 1836.
3. Barach A.L.: *Pericarditis in chronic nephritis*. Am. J Med. Sci.: 163: 44; 1922.
4. Richter A.B.: *Pericarditis in uremia*. J. Ind. Med. Assoc.: 29, 369, 1936.
5. Bailey G.L., Hampers C.L., Hager E.B. et AL: *Uremic pericarditis. Clinical features and management*. Circulation, 38, 582, 1968.
6. Comty C.M., Cohew S.L., Shapiro E.L.: *Pericarditis in chronic uremia and its sequels*. Ann. Intern. Med. 75, 173; 1971.
7. Connors J.P. et Al: *The indications for pericardiectomy in the uremic pericardial effusion*. Surgery, 80, 689. 1976.
8. Goodner C.J., Brown H.: *Report o two cases of cardiac tamponade in uremic pericarditis*. Jama, 162: 1459; 1956.
9. Kelemen W.A., Kloff W.J.: *Evaluation of dialysis in treatment of chronic renal failure*. Arch. Intern. Med., 106, 608, 1960.
10. Busselmier T.J. e Al.: *Uremic pericardial effusion*. Nephrol., 16, 317, 1976.
11. Busselmier T.J. et Al.: *Treatment of intractable uremic pericardial effusion*. Jama, 240, 1358; 1978.
12. Fuller T.J. e Al.: *Reversal of intractable uremic pericarditis by Triamcinolone hexacetonide*. Arch. Inter. Med., 136, 979, 1976.
13. Dimarco V. Coll.: *La pericardite acuta in caso di emodialisi periodica*. G.It. Cardiol., 10, 79-83, 1980.

A. CAPOBIANCO*, A. D'ANDREA**, R. BENEVENTI*, M.T. BARNABA*,
R. CORDOVA*, T. IASILLI*, G. SMALDORE*, S. LIMONGELLI*, G. SISTI*

Unità Sanitaria Locale n. 2 - Ospedale «S. Carlo» Potenza

**Laboratorio di Patologia Clinica: Primario Dr. R. LIMONGELLI*

***Divisione di Ostetricia-Ginecologia: Primario ff Dr. A. D'ANDREA*

DOSAGGIO DELLA MIOGLOBINA E DEL CK DURANTE IL PARTO

INTRODUZIONE

Negli ultimi anni la mioglobina è assorta a marker di primaria importanza nella diagnosi di infarto miocardico e delle lesioni della muscolatura striata scheletrica.

La mioglobina è una emoproteina respiratoria, presente principalmente nelle fibrocellule muscolari striate dei muscoli, nel miocardio e nell'utero. Infatti nell'uomo adulto i muscoli striati scheletrici contengono in media g. 2,5 di mioglobina per 100g di tessuto secco, il cuore g.1,5% e l'utero in riposo g. 0,30%. La mioglobina ha una affinità per l'ossigeno 6 volte superiore all'emoglobina e può quindi funzionare come riserva di O₂ per i tessuti, infatti può fissare e cedere O₂ con molta rapidità. Per queste sue peculiari proprietà, la mioglobina ha nel muscolo l'ufficio di riserva di O₂, che entra in azione quando ve ne sia bisogno, ritmicamente, tra una contrazione e l'altra: riserva che potrà funzionare efficacemente come serbatoio di O₂ solo per un breve periodo di tempo. Esistono quindi degli stati morbidi in cui la mioglobina

aumenta sensibilmente come riserva di O₂. Tali condizioni possono verificarsi nell'uomo nei casi di fornitura difettosa di sangue arterioso come si verifica nello shock grave, nell'infarto del miocardio, dopo gravi intossicazioni di alcool, durante rianimazione, e nell'insufficienza renale e nei traumi muscolari.

In concomitanza a tutte queste patologie la mioglobina, a causa soprattutto del suo basso peso molecolare, entra precocemente in circolo: basti pensare che nell'infarto cardiaco si ha immissione in circolo di elevate quantità di mioglobina entro due ore e mezza dall'inizio della crisi, cioè circa tre o quattro ore prima di altri enzimi cardiaci.

Nel nostro lavoro abbiamo inteso valutare la mioglobina in travaglio e nel post partum, dato che il suo aumento reale può derivare da origini controverse, come riportato dalla letteratura. Infatti durante il parto subentrano oltre ad un intenso sforzo muscolare, delle profonde modificazioni emodinamiche (per diminuzione del ritorno venoso e per la perdita ematica del post partum), che possono determinare una noxa ipossica a carico soprattutto del muscolo cardiaco e che, alterando transitoriamente la membrana cellulare, permettono una grande liberazione di mioglobina.

È stato associato al dosaggio della mioglobina anche il dosaggio del C.K., affinché si potesse chiarire meglio l'origine della mioglobina anche se già molti hanno messo in evidenza come un esercizio muscolare di sufficiente intensità porti ad un aumento dell'attività sierica di alcuni enzimi, tra i quali il CK. (nella Tab. n. 1 vediamo le più importanti patologie comportanti un aumento del CK. e della mioglobina.

TAB. 1 - PATOLOGIE ASSOCIATE AD AUMENTO

DI MIOGLOBINA	E DI CPK
<ul style="list-style-type: none"> * Infarto Miocardio * Insufficienza Renale * Shock * Traumi * Malattie Muscolari * Intossicazione Alcolica * Dopo Rianimazione 	<ul style="list-style-type: none"> * Infarto Miocardio * Distrofie Muscolari * Miositi * Dermatomiociti * Interventi Chirurgici

MATERIALI E METODI

I casi esaminati sono stati 55 così suddivisi:

- 1° gruppo: 30 pazienti con parto spontaneo, con travaglio medio di circa 5 ore, senza distinzione di parità. Tutte le pazienti sono state sottoposte ad elettrocardiogramma durante la gravidanza e a controllo pressorio continuato, a tutte è stato eseguito Emocromo, Prove di Coagulazione ed altri parametri chimico-clinici di routine.
- 2° gruppo: 10 pazienti sottoposti a cesareo. Le cause per cui le pazienti sono state sottoposte a cesareo rientrano per lo più in problemi di sproporzione feto-pelvica o cesareo progressivo. Anche questo gruppo è stato sottoposto a elettrocardiogramma e a controllo dei parametri chimico-clinici di routine.
- 3° gruppo: 10 pazienti di controllo non gravide: tale gruppo di controllo è stato scelto tra pazienti assimilabili agli altri due gruppi, per età, dopo una anamnesi accurata, che ha escluso qualsiasi tipo di patologia, che potesse comportare aumento di CK e di mioglobina e dopo controllo di elettrocardiogramma ed esami di routine. (Tab. 2).

TAB. 2 - TOTALE CASI ESAMINATI: 55

-
- 1° Gruppo: 30 pazienti con parto spontaneo
- II° Gruppo: 10 pazienti con parto cesareo
- III° Gruppo: 15 pazienti di controllo
-

Il protocollo (Tab. 3) secondo cui sono stati eseguiti i prelievi è stato il seguente nei primi due gruppi:

- 1° prelievo: durante il travaglio;
- 2° prelievo: 30 minuti dal parto;
- 3° prelievo: 90 minuti dal parto;
- 4° prelievo: in seconda giornata dopo il parto.

TAB. 3 - PROTOCOLLO DI LAVORO

I°	Prelievo - Durante il travaglio
II°	Prelievo - 30' minuti dopo il parto
III°	Prelievo - 90' minuti dopo il parto
IV°	Prelievo - in 2ª giornata dopo il parto

Nel gruppo di controllo è stato effettuato solo un prelievo di base.

Per la determinazione della mioglobina (Tab. 4) abbiamo usato il RAPITEX della Bhering, che si basa su una reazione immunochimica con valutazioni semiquantitative, effettuate con diluizioni a raddoppio. Il CK e i CK-MB sono stati dosati con metodo enzimatico cinetico della ditta Biochemia.

TAB. 4 - MATERIALI E METODI

Reagente:	Rapitex Mioglobina (Behring)
Metodo:	Reazione immunochimica con valutazione semiquantitativa

RISULTATI E DISCUSSIONE

Nella Tab. 5 notiamo come *durante il travaglio* i valori della mioglobina (v.n. fino a 86 g/L) risultano normali nel gruppo di controllo e nei parti spontanei, aumentati nei cesarei, con un range massimo di circa 200, questo si spiega perchè non tutti i cesarei sono stati programmati ed il valore max riscontrato si riferisce appunto a quei casi che hanno avuto un periodo di travaglio.

A 30' minuti osserviamo come effettivamente nei parti spontanei il range max è di circa 1200, il doppio di quello che osserviamo nei cesarei (ad indicare probabilmente una maggiore partecipazione muscolare).

A 90' minuti comincia il decremento della mioglobina, sia nei parti spontanei, che nei cesarei, anche se i valori max rimangono ancora nettamente superiori ai valori normali.

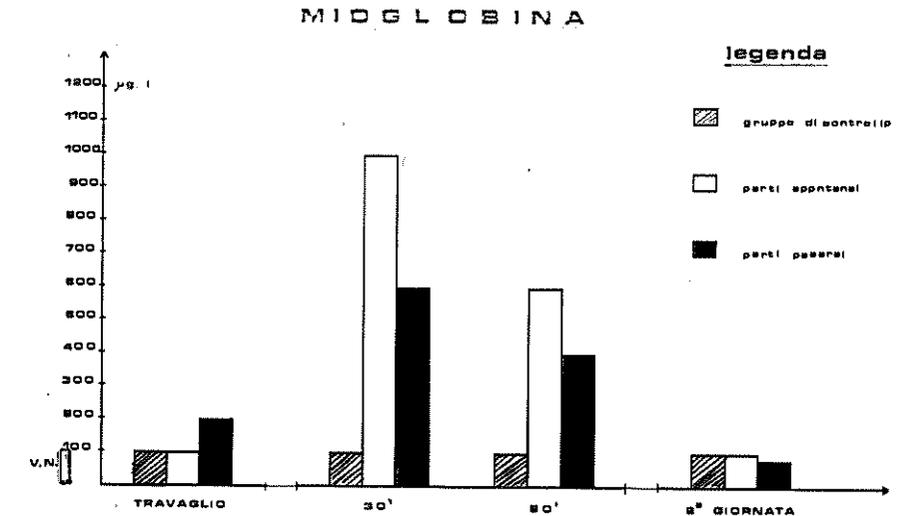
In II° giornata in ambedue i gruppi i valori rientrano nella norma.

Il comportamento del CK (val. norm. fino a 130 U/L) ha un andamento quasi simile a quello della mioglobina. (Tab. 6).

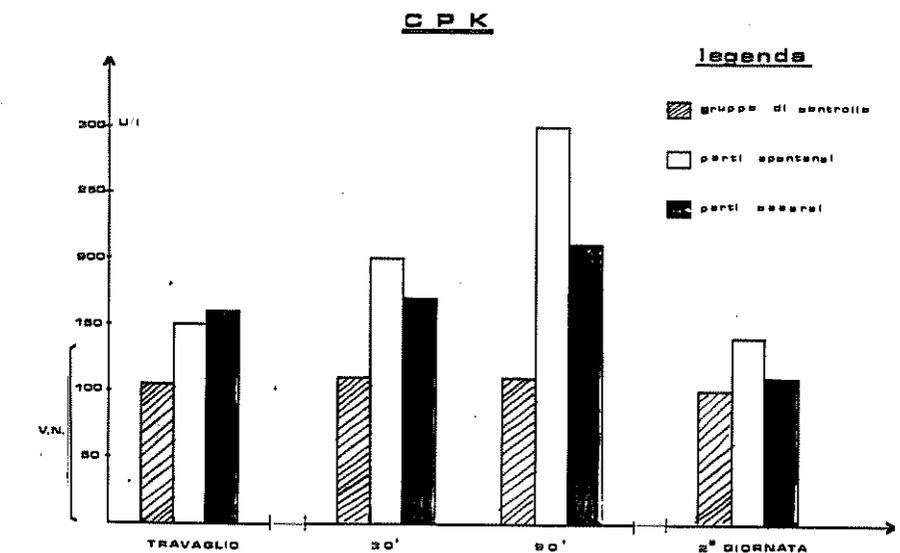
Vediamo infatti come nel *travaglio* sia nel gruppo di controllo, che nei parti spontanei il valore si è mantenuto nell'ambito della norma,

non così nei cesarei nei quali si è osservato un valore lievemente superiore (val. max di ca 180). Si noti che anche in questo stesso momento la mioglobina aveva subito un incremento.

TAB. 5



TAB. 6



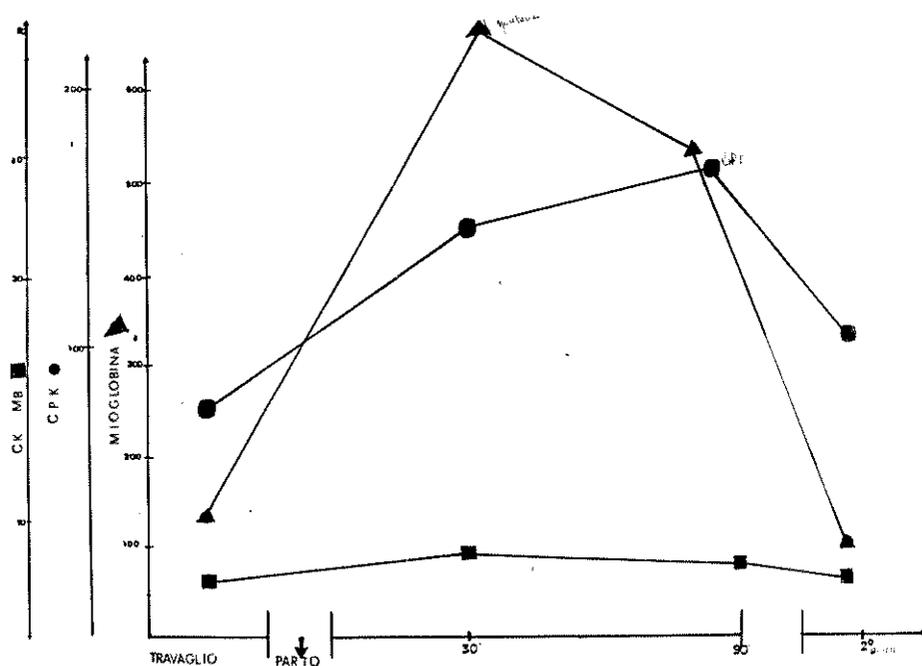
A 30' minuti il CK è risultato più aumentato nei parti spontanei che nei parti cesarei.

A 90' minuti il CK è risultato con valore max più alto nei parti spontanei che nei cesarei

In II° giornata si è avuta la normalizzazione dei valori nei parti cesarei, nei parti spontanei invece il valore max si è mantenuto poco superiore rispetto al normale.

Nella Tab. 7 invece, abbiamo considerato il valore medio sia del CK che della mioglobina in relazione ad un terzo parametro: l'isoenzima MB del CK.

TAB. 7



In questo grafico la mioglobina raggiunge il valore max a trenta minuti dal parto, con leggero decremento a novanta e rientro nella normalità in seconda giornata.

Il CK che già nel travaglio risulta leggermente aumentato, raggiunge invece il suo aumento max a novanta minuti anzichè a trenta ed in seconda giornata risulta di poco superiore al normale.

Abbiamo già detto come la mioglobina esprimendo più precocemente fenomeni di necrosi muscolare entri in circolo più rapidamente.

L'isoenzima MB del CK per tutto il periodo di tempo considerato rimane invariabilmente nell'ambito dei valori normali.

Ricordiamo che per essere significativo, il valore della mioglobina deve essere superiore al 6% dell'enzima stesso. Dai grafici abbiamo riscontrato un andamento quasi parallelo dei CK e della mioglobina nel senso che un aumento dell'uno è stato sempre seguito da un aumento dell'altro.

Ciò non ha escluso nessuna delle due possibili cause patogenetiche: interessamento della muscolatura striata sistemica, in relazione allo sforzo del parto e noxa ipossica a carico del muscolo cardiaco.

Dirimente è stato quindi il dosaggio dell'enzima MB del CK che ha escluso un probabile danno a carico del muscolo cardiaco e che ci ha così permesso di chiarire in parte l'aumento sia del CK che della mioglobina, indirizzando tale aumento verso un fenomeno di necrosi muscolare da sforzo. Importante è stato anche l'aumento della mioglobina nei parti spontanei, di circa il doppio rispetto ai parti cesarei, dove appunto la partecipazione muscolare sistemica è stata meno intensa limitandosi in alcuni casi al solo periodo del travaglio.

CONCLUSIONI

Con il nostro lavoro abbiamo voluto indagare in parte quelle variazioni sierologiche ed emodinamiche che si verificano durante il parto, che, sebbene debba essere considerato un momento fisiologico della vita della donna, comporta modificazioni tali da essere oggetto di studio. L'interesse del lavoro che abbiamo esposto è tale che ci fa prevedere sviluppi di rilevanza notevole come si desume anche dalle controversie che si riscontrano in letteratura. Volendo pertanto, anche noi, dare un contributo agli studi di ricerca su questo fenomeno e, senza voler dare valore definitivo ai risultati di questa indagine, ci impegniamo a continuarla ampliandola con altre ricerche.

BIBLIOGRAFIA

1. *Factors affecting serum myoglobin levels in normal population* «La ricerca» vol. XIV Juli-September '84. Number 3.
2. *Myoglobin and cardiospecific enzymes levels in serum of pregnant women during delivery and in cord blood plasma specimens.* «Quaderni Sclavo Diag 198, 17 n. 4 pag. 458-464
3. *Creatine Kinase and its isoenzymes in the serum of women during pregnancy and the peripartum period.* Clin. Chem. 1977, 23, 1878-1880
4. *Serum enzyme activity in late pregnancy, at delivery and during the puerperium.* Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1963, 15-429-432
5. *Myoglobin latex-test: A rapid for early diagnosis of acute myocardial infarction.* Deutsche Med. Wocheuschr. 108, 31-32: 1190-1194 (1983)
6. *Reduction in exertional myoglobinemia after physical conditioning.* Arch. niter. Med 139 644-1979.
7. *Age, sex, and race related differences in myoglobin concentration in the serum of healthy persons.* Clin. Chem. 26, 1864-1980.

A. MAIOLI*, G. NACCI**, A. LEONE DE MAGISTRIS*
 Unità Sanitaria Locale n. 2 - Ospedale San Carlo - Potenza
 *Divisione di Medicina Generale
 **Servizio di Neuroradiologia

EMPTY SELLA: ASPETTI ENDOCRINOLOGICI
 E NEURORADIOLOGICI

RIASSUNTO

Per sindrome da Empty sella o Sella vuota si intende una condizione anatomo-clinico-patologica in cui la sella turcica è totalmente o parzialmente occupata dal liquido cerebrospinale per erniazione dello spazio subaracnoideo soprasellare attraverso il diaframma sellare.

Le pulsazioni del liquor che si propagano all'interno della sella, con il tempo erodono e rimodellano l'osso in modo tale che la sella turcica risulta allargata nei suoi diametri.

L'espansione sottodiaframmatica dell'aracnoide comprime e distorce sia l'ipofisi che il suo peduncolo (1).

Dal punto di vista eziologico si distinguono una sella vuota primaria ed una secondaria. La Empty sella primaria insorge spontaneamente, la secondaria è conseguente ad atrofia o infarto ipofisario, necrosi spontanea di tumori ipofisari, interventi chirurgici e/o radioterapici sull'ipofisi (2).

Sono stati proposti vari meccanismi mediante i quali può formarsi una Empty sella primitiva, tuttavia la causa più frequente è considerata una invaginazione intrasellare dell'aracnoide della cisterna sovrasselare; probabilmente conseguente ad incompleto sviluppo congenito del diaframma sellare (3).

Secondo altri autori all'anomalia congenita si associerebbero altri elementi eziologici quali: aumentata pressione del liquor, l'ipertrofia ipofisaria gravidica e sua involuzione successiva.

Questa ultima evenienza sembrerebbe giustificare la maggiore frequenza di Empty sella nelle donne ed in particolare nelle multipare (4).

DIAGNOSI NEURORADIOLOGICA

Il rimodellamento osseo che si verifica nella sella vuota è in relazione alla estensione dell'aracnoideale ed alle forze pulsanti del liquor.

Alla radiografia standard ed in quelle stratigrafiche la sella turcica presenta in genere uno slargamento di tipo globoso o affondamento del suo pavimento che può essere simmetrico ed in alcuni casi presentare un doppio contorno o altresì assottigliamento delle clinoidi.

Il dorso sellare non viene spostato posteriormente ma può diventare assottigliato (5).

La grandezza volumetrica della sella turcica ha oggi poca importanza ai fini della diagnosi differenziale; infatti le misure lineari o volumetriche di per sé non aiutano a differenziare tra un allargamento non tumorale ed un allargamento prodotto da un processo espansivo (6).

L'esame T.C. della regione sellare in corso di sella vuota evidenzia una sella turcica aumentata di volume, a contenuto ipodenso che non si modifica dopo somministrazione di mezzo di contrasto endovena (Fig. 1).

È importante che la tecnica dell'esame sia corretta. Si eseguono proiezioni assiali o coronali con spessore dello strato di 2-3 mm. per evitare che l'ipodensità delle cisterne soprasellari e del seno sfenoidale si sovrappongono con l'ipodensità intrasellare dando così false immagini di sella vuota (7).

Una conferma diagnostica si ha con la cisternografia, introducendo piccole quantità di mezzo di contrasto idrosolubile o di aria nello spazio subaracnoideo a livello latero-cervicale. Il mezzo di contrasto o l'aria riempirà completamente o parzialmente la cavità sellare confermando l'erniazione cisternale (Fig. 2) (8).

FIG. 1 - EMPTY SELLA: LA TC DELLA REGIONE SELLARE EVIDENZIA UNA SELLA TURCICA AUMENTATA DI VOLUME, A CONTENUTO IPODENSO CHE NON SI MODIFICA DOPO SOMMINISTRAZIONE DI MEZZO DI CONTRASTO.

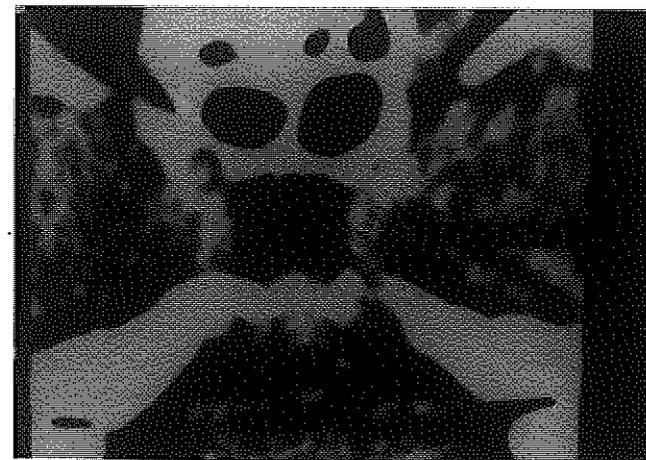
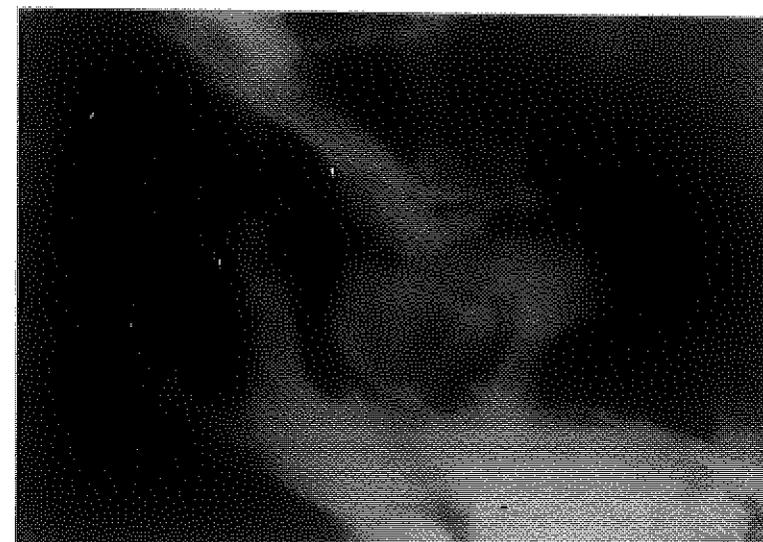


FIG. 2 - EMPTY SELLA: STESSO CASO DELLA FIG. 1. CISTERNOGRAFIA ESEGUITA MEDIANTE INTRODUZIONE DI MEZZO DI CONTRASTO IDROSOLUBILE (IOPAMIRO 300) A LIVELLO CERVICALE (C1-C2). IL MEZZO DI CONTRASTO RIEMPIE LO SPAZIO SUBARACNOIDEO CHE ATTRAVERSANDO IL DIAFRAMMA SELLARE PENETRA NELLA SELLA TURCICA.



Attualmente molto interessanti sono gli studi eseguiti con la Risonanza Magnetica Nucleare. Questa metodica permette di valutare con precisione il contenuto sellare, le cisterne sovrasellari, il chiasma ed i nervi ottici ed i primi risultati sembrano confermare la sua utilità diagnostica nei pazienti con Empty sella.

L'erniazione intrasellare vista in proiezione laterale sui radiogrammi può essere suddivisa in tre gruppi:

- 1) Erniazione orizzontale se è situata principalmente nella parete superiore della sella con demarcazione orizzontale con il tessuto ipofisario
- 2) Erniazione anteriore se si localizza nella parte anteriore
- 3) Erniazione estensiva se occupa la maggior parte della sella lasciando un nastro di tessuto ipofisario lungo i bordi.

ASPETTI CLINICI

Circa l'80% dei pazienti a cui viene diagnosticata una sella vuota si presenta con cefalea frontale gravativa persistente insorta da anni. Quasi sempre tale sintomo sarà il motivo per la richiesta di una radiografia del cranio che evidenzierà l'allargamento sellare.

Nel 70% dei casi è associata obesità, nel 30% dei casi ipertensione arteriosa (9).

Disturbi visivi sotto forma di limitazione del campo visivo sono riferiti frequentemente in letteratura (10) (emianopsia bilaterale od emianopsie temporali, riduzione dell'acuità visiva).

Tali alterazioni del visus sono secondarie alla trazione ed invaginazione del chiasma ottico nella sella.

Se l'aracnoidocele si espande lateralmente si possono manifestare nevralgie trigeminali alla prima branca e diplopia per disturbi dell'oculomotore.

In almeno il 10% dei pazienti con sella vuota la prima manifestazione clinica è rappresentata da una rinoliquorrea spontanea.

Per erosione del pavimento sellare ed in presenza di fenestrazione della dura madre il liquor fuoriesce attraverso il seno sfenoidale. Se la rinoliquorrea non viene diagnosticata prontamente e non viene corretta la breccia si può verificare una meningite.

La scoperta radiologica di allargamento sellare è causale in oltre il 30% dei casi di sella vuota: casi del tutto asintomatici.

ALTERAZIONI ENDOCRINE

L'aracnoidocele intrasellare può comprimere il parenchima ipofisario oppure spostare, torcere, e lesionare il peduncolo della ghiandola. È stata infatti descritta l'associazione Empty sella a deficit di GH, LH, ACTH, a Diabete Insipido ed a Ipotiroidismo primitivo (11 - 12).

Tutt'altro che infrequente risulta l'associazione di Empty Sella e microadenoma ipofisario (13).

Molti autori suggeriscono l'ipotesi che un infarto selettivo della neoplasia ipofisaria possa talvolta determinare la formazione di una Empty Sella e scomparsa della iperincrescenza ormonale (14).

Altre volte invece l'infarto può non distruggere totalmente la neoplasia per cui residua tessuto iperfunzionante che mantiene attiva la sindrome discrinica (15).

Come si rileva dalla casistica di NEELON e coll. (16) di SCHAISSON e METZGER, MOLICH e coll. (17) la Sella Empty può associarsi a sindrome endocrina iperfunzionale (Amenorrea-Galattorrea, Acromegalia); recentemente è stata riportata associazione tra Empty e Sindrome di Cushing (18).

CONCLUSIONI

Riteniamo pertanto importante che in tutti i casi di sospetta Empty Sella si proceda ad un accurato studio neuroradiologico, oftalmologico ed eseguire periodicamente l'indagine endocrinologica per rilevare e correggere alterazioni endocrine presenti o che possano instaurarsi con il tempo o diagnosticare microadenomi associati alla sella vuota e che erano sfuggiti alla prima indagine.

BIBLIOGRAFIA

1. Kaufman B.: *The empty sella turcica*. A manifestation of intrasellar subarachnoid space. *RADIOLOGY* 90, 931, 1968.
2. De Devitiis E., Spaziante R., Stella L.: *Empty sella and benign intrasellar cysts*. *Adv. and Techn. Stds. in Neurosurg.* 8, 1, 1981.
3. Busch W.: *Die morphologie der sella turcica und ihre beziehungen zur hypophyse*. *Arch. Anat. Pathol.* 320, 437, 1951.
4. Brisman R., Hughes J.E., Holub D.A.: *Endocrine function in nineteen patients with empty sella syndrome*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 34, 570, 1972.

5. Kaufman B.: *Diagnostic radiology*. In: Colvin Ezrine et al (Ed.): Pituitary disease. CRC Press. Boca Reton, Florida, 85, 1980.
6. Kaufman B., Pearson O.H., Chamberlin W.H.: *Radiographic feature of intrasellar masses and progressive asymmetrical non tumours enlargements of the sella turcica*. In: Kohler P.O., Ross G.T. (Ed): Diagnosis and treatment of pituitary tumours. Excerpta Medica, Amsterdam 114, 1973.
7. Brismar K., Bajraktari X., Goulatia R., Efendic S.: *The empty sella syndrome - intrasellar cisternal herniation - in normal patients and in patients with communicating hidrocephalus and intracranial tumors*. Neuroradiology 17, 35, 43, (1978).
8. Rozario R., Hammerschlag S.B., Post K.D., Wolpert S.M., Jackson I.: *Diagnosis of Empty Sella with C.T. scan*. Neuroradiology 13, 85, 88 (1977).
9. Brismar K., Bergstrand G.: *CSF circulation in subjects with the empty sella syndrome*. Neuroradiology 21, 167, 175, (1981).
10. Young W.F. Jr., Ospina L.F., Weselowsky D., Tauma A.: *The primary empty sella syndrome*. J.A.M.A. 246, 2611, 1981.
11. Faglia, Beck Peccoz P., Ambrosi P.: *Discorders of growth hormone and corticotropin regulation in patients with empty sella*. J. Neurosurg. 38, 50, 64, 1973.
12. Shores R.M., Degherney A.H., Stein M. M.: *The empty sella syndrome*. J. American Med. Ass. 227, 69, 1974.
13. Dominique J.N., Wing S.D., Wilson C.B.: *Coexisting pituitary adenomas and partially empty sellas*. J. Neurosurg. 48, 23, 1978.
14. Login R.J. Santen: *Empty sella syndrome sequela of the spontaneous remission of acromegaly*. Arch. Intern. Med. vol. 135, Nov. 1975.
15. Molitch M.E., Hieshima G.B., Marcovitas, Jackson I.M.D., Wolperts: *Coexisting primary empty sella syndrome and acromegaly*. Clin. Endocrinol. 7, 261, 1977.
16. Neelon F.A., Corec I.A., Leboviz H.E.: *The primary empty sella: clinical and radiographic caratteristiche and endocrine function*. Medicine 52, 73, 1973.
17. Schaison G., Metzger J.: *The primary empty sella and endocrine study on 12 cases*. Acta endocrinol. 83, 483, 1976.
18. Canguli A., Stanchfield J.B., Roberts T.S., West C.D., Tyler F.H.: *Cushing's syndrome in a patient with an empty sella turcica and a microadenoma of the adenoipophysis*. Am. J. Med. 60, 306, 1976.

A. MAIOLI, A. LEONE DE MAGISTRIS
Centro di Endocrinologia e Dietologia - Potenza

COMPORTAMENTO DELLA RISPOSTA DELLA PROLATTINA AL TRH IN SOGGETTI OBESI:

evidenza di un deficit serotoninergico centrale
come causa di obesità ipotalamica

INTRODUZIONE

Abbiamo studiato la risposta del TSH e della PRL al TRH in 11 soggetti obesi di sesso femminile ed abbiamo confrontato i risultati con quelli ottenuti in soggetti con peso normale.

In letteratura vengono riportati risultati contrastanti circa la risposta del TSH e della PRL dopo somministrazione di TRH. (1-2-3-4).

MATERIALE E METODI

Sono stati studiati 11 soggetti obesi di sesso femminile e 16 soggetti di stesso sesso con peso normale.

Nessuno di essi aveva fatto uso di contraccettivi orali o di altri farmaci.

Nessuna terapia dietetica era stata consigliata prima della somministrazione del TRH.

I prelievi sono stati eseguiti a digiuno alle ore 9 a.m. Sono stati eseguiti prelievi al tempo 30 e 0 prima e 10, 20, 30, 60, e 120 minuti dopo la somministrazione e.v. di 200 micro-grammi di TRH.

Sono stati dosati i seguenti ormoni: T3, T4, TSH e PRL. Sono stati usati Kit Serono.

RISULTATI

La Tabella 1 mostra che non vi sono differenze significative tra soggetti obesi e quelli di controllo per quanto riguarda l'età.

Vengono illustrati inoltre i valori basali di T3, T4, TSH e PRL ottenuti nei due gruppi.

TAB. 1 - CARATTERISTICHE CLINICHE E LIVELLI BASALI DEGLI ORMONI STUDIATI NEI SOGGETTI IN ESAME.

SOGGETTI OBESI							
	Età	Peso	Alt.	T3	T4	TSH	PRL
1	29	83	170	1,33	70,0	1,5	7,5
2	26	87	159	1,25	59,5	1,8	8,7
3	17	98	169	1,29	72,0	2,5	9,5
4	42	86	154	1,26	58,0	3,0	9,5
5	36	86	160	1,35	71,0	2,3	10,5
6	36	105	167	1,00	65,5	3,5	7,3
7	25	106	164	1,30	69,0	1,3	9,5
8	28	115	166	1,00	63,3	1,5	11,0
9	32	131	163	1,28	57,0	0,9	10,5
10	29	128	161	1,37	62,5	1,0	9,5
11	32	150	168	1,20	57,3	2,5	8,5
$\bar{x} \pm 2D.S.$	$32 \pm 13,2$	$107,4 \pm 43$	$163,7 \pm 9,8$	$1,23 \pm 0,24$	$58,6 \pm 37,2$	$1,98 \pm 0,8$	$9,3 \pm 2,4$
SOGG. CON PESO NORMALE							
	Età	Peso	Alt.	T3	T4	TSH	PRL
1	42	49	160	1,32	58,5	2,5	10,5
2	20	59	178	1,09	56,8	3,8	7,5
3	26	52	163	1,25	63,5	2,5	8,0
4	23	56	169	1,28	57,3	1,8	11,3
5	19	55	165	1,15	68,5	3,0	10,0
6	23	62	172	1,07	60,5	2,2	7,3
7	30	60	169	1,33	59,7	2,5	9,5
8	22	63	170	1,30	63,8	1,5	12,0
9	22	62	167	1,27	60,5	1,4	9,5
10	21	63	168	1,00	57,9	1,0	7,3
11	23	62	164	1,37	64,5	1,7	11,5
12	22	65	165	1,25	60,1	2,5	10,2
13	27	74	173	1,29	65,4	1,5	9,5
14	29	61	155	1,35	63,2	1,3	10,5
15	47	59	151	1,30	59,5	1,5	11,0
16	31	71	166	1,33	64,3	3,5	10,2
$\bar{x} \pm 2 D.S.$	$26,6 \pm 15$	$60,8 \pm 12,5$	$166,3 \pm 12,8$	$1,24 \pm 0,2$	$61,5 \pm 6,6$	$2,2 \pm 1,4$	$9,7 \pm 3,0$

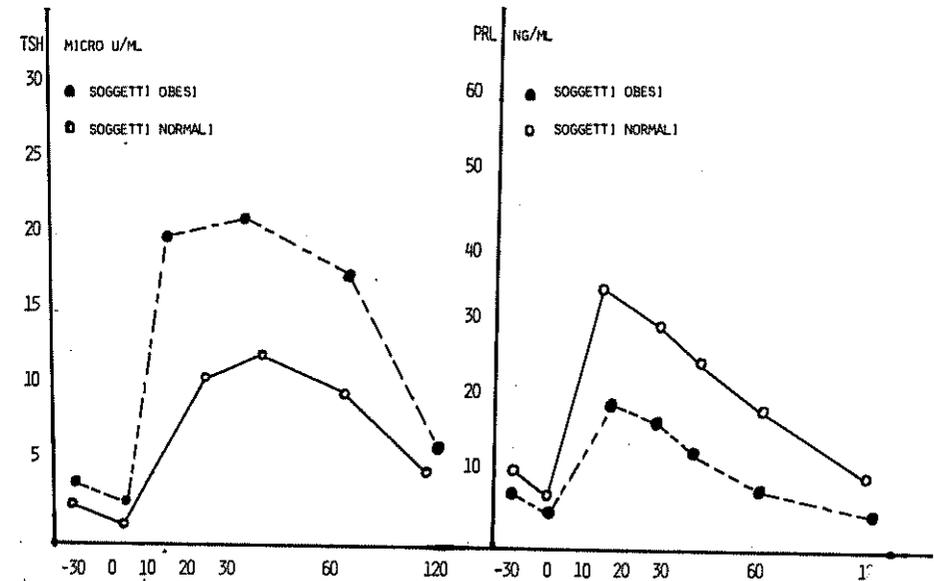
Non vi sono differenze significative per quanto riguarda i livelli basali degli ormoni studiati tra il gruppo di soggetti obesi e quelli di controllo.

RISPOSTA AL TRH

TSH: il massimo incremento del TSH dopo TRH è stato di $11,3 \pm 1,3$ nei soggetti normali mentre è stato di $19,3 \pm 3,0$ nei soggetti obesi (P. min. 0,025).

PRL: il massimo incremento della PRL dopo TRH è stato di $32,5 \pm 2,5$ nei soggetti normali mentre è stato di $17,5 \pm 2,5$ nei soggetti obesi (P. min. 0,025).

FIG. 1



DISCUSSIONE

È noto dalla letteratura che la serotonina ha la capacità di stimolare la PRL ed inibire la secrezione di TSH (5-6).

Noi suggeriamo che la disparità tra la risposta del TSH e della PRL nei soggetti obesi potrebbe essere causata da un difetto della sintesi ipotalamica della serotonina.

Un difetto dell'attività serotoninergica centrale potrebbe essere implicata nella patogenesi dell'obesità.

L'effetto anorresico dei farmaci serotoninergici che viene ostacolato dagli antagonisti della serotonina è in favore di questa ipotesi.

BIBLIOGRAFIA

1. Faggiano M., Carella C., Criscuolo T., Jaquet P., Minozzi M.: Massive obesity and thyroid function. In Vague J., Boyer J. (Eds.) *The regulation of Adipose tissue mass*. Excerpta Medica, Amsterdam p. 295, 1974.
2. Ford M.J., Cameron E.H.D., Ractliffe W.A., Horn D.B., Toft A.D., Munro J.F.: *TSH response to TRH in substantial obesity*. Int. J. Obesity 4: 121 1980.
3. Wilcox R.G.: *Triiodothyronine TSH and prolactin in obese women*. Lancet 1: 1027, 1977.
4. Kopelman P.G., Pilkington T.R.E., White N., Jeffcoate S.L.: *Impaired hypothalamic control of prolactin secretion in massive obesity*. Lancet 1: 747, 1979.
5. Kamberi I.A., Mical R.S., Porter J.C.: *Effects of melatonin and serotonin on the release of TSH and prolactin*. Endocrinology 96, 313, 1971.
6. Krulich L., Vijayan E., Coppings R.J., Giachetti A., McCann S.M., Mayfield M.A.: *On the role of the central serotoninergic system in the regulation of thyrotropin and prolactin*. Endocrinology 105, 276, 1976.

E. GONNELLA, M. SALVATORES, M. CELANO, G. TENORE, G. SANTORO

Unità Sanitaria Locale n. 1 - Ospedale di Pescopagano
Reperto di Fisiopatologia Respiratoria

BRONCOPNEUMOPATIA MALFORMATIVA DA DIFETTO ANATOMICO: NOSTRA CASISTICA

La definizione di «Broncopneumopatie malformative» indica dei processi polmonari derivanti dai perturbamenti nello sviluppo organogenetico del polmone, compatibili con la vita e capaci di dar luogo, precocemente o tardivamente, a compromissioni clinico-funzionali a prevalente carico dell'apparato respiratorio.

Il difetto anatomico che è alla base di queste broncopneumopatie malformative, che sono di più frequente riscontro nel sesso femminile, è essenzialmente legato allo sviluppo prenatale dell'albero bronchiale e del territorio bronchiolo-alveolare.

L'apparato respiratorio comincia ad originarsi da un primordiale abbozzo epiteliale, di derivazione entodermica distaccatosi dalla porzione craniale dell'intestino primitivo nella sua faccia ventrale intorno al 22°-24° giorno di vita intrauterina.

Tale sviluppo continua fino al 6° mese di vita intra-uterina e, per tutto il periodo successivo (6°-9° mese), rimane nella posizione di «polmone in atelettasia fetale».

Al momento della nascita, il complessivo sistema bronchiale e bronchiolo-alveolare si trova dispiegato su 16-18 ordini di divisioni; a questi dopo la nascita, si aggiunge una ulteriore serie di 6-7 nuove divisioni che si vengono a compiere nei primi anni di vita (sino al compimento del primo decennio) e che portano complessivamente a 23-24 gli ordini di divisione dalla biforcazione della trachea alla superficie alveolare.

Un arresto nello sviluppo dell'apparato respiratorio può verificarsi in qualunque momento della organogenesi.

Qualora dovesse verificarsi prima della IV settimana di vita intra-uterina, prima cioè della costituzione delle due tasche laterali che formano gli abbozzi dei polmoni, si avrebbe una situazione del tutto incompatibile con la vita.

Restano invece compatibili con la vita gli arresti che si verificano in epoche successive, allorché l'apparato respiratorio ha compiuto alcune fasi del suo sviluppo.

Sul piano anatomo-clinico è possibile individuare 4 differenti situazioni che corrispondono ad altrettante possibilità di quadri malformativi stabilitesi in ben precisi momenti dello sviluppo del polmone (MONALDI).

TAB. 1 - BRONCOPNEUMOPATIE MALFORMATIVE

PER DIFETTO ANATOMICO DI I GRADO: AGENESIA DEL POLMONE
 PER DIFETTO ANATOMICO DI II GRADO: APLASIA DEL POLMONE
 PER DIFETTO ANATOMICO DI III GRADO: IPOPLASIA DEL POLMONE
 PER DIFETTO ANATOMICO DI IV GRADO: CISTI ISOLATE - STATI POLICISTICI

a) Broncopneumopatie malformative di I grado.

L'arresto di sviluppo si determina intorno al 27° - 28° giorno, al momento della formazione dei due gettoni o tasche laterali.

Tale suddivisione non avviene per cui viene a mancare il peduncolo bronchiale e l'intero polmone di un lato.

La trachea, priva di biforcazione, si continua con l'albero bronchiale dell'altro lato, dando così luogo alla formazione di un «polmone unico» (Agenesia del polmone).

b) Broncopneumopatie malformative di II grado.

L'arresto di sviluppo viene a determinarsi su uno dei due lati, immediatamente dopo la costituzione dei due gettoni laterali (2° - 3° giorno).

In questo modo, mentre da un lato si ha un regolare sviluppo, dall'altro rimane un unico rudimentale moncone, terminante a fondo cieco (Aplasia del polmone).

c) Broncopneumopatie malformative di III grado.

Lo sviluppo viene ad arrestarsi dopo la formazione dei bronchi lobari, segmentari e sub-segmentari (35°-40° giorno) senza ulteriore prosecuzione e senza alcuna costituzione di strutture bronchiolo-alveolari.

Al loro posto si dispiega un esiguo mantello connettivo-elastico che fa da cornice alle ramificazioni bronchiali terminanti a fondo cieco o più o meno dilatate.

Il difetto anatomico può riguardare un intero polmone (III grado totale) solo un lobo (III grado lobare) o un territorio segmentario o sub-segmentario (III grado segmentario e sub-segmentario).

d) Broncopneumopatie malformative di IV grado.

L'arresto di sviluppo avviene in fasi più avanzate (3°-5°) e interessa singoli rami bronchiali a livello distale o anche il sistema bronchiale di un territorio segmentario o lobare; più raramente è colpito tutto il polmone. Ne conseguono bronchiectasie cistiche, stati policistici marginali o periferici, o anche cisti isolate.

Questi quadri malformativi sono più frequenti a sinistra che a destra.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Le manifestazioni cliniche assumono diversa intonazione a seconda che si tratti di forme di I grado o degli altri tre.

Nei difetti anatomici di I grado il quadro clinico è dominato dalla «Sindrome da polmone unico», destinata a svilupparsi nel corso della vita un perturbamento ventilatorio da prima di tipo restrittivo e poi misto. Pertanto i primi anni di vita vengono trascorsi in relativo benessere e solo in epoche più meno inoltrate viene a svilupparsi una sintomatologia disfunzionale che prende poi sempre più marcata impronta.

Nei difetti anatomici di II, III, IV, grado prende predominio la sintomatologia broncopatica a carattere ipersecretivo.

In rapporto alla fonte di produzione la quantità ed il ritmo del secreto variano proporzionalmente, comportando a volte copiose emissioni di secreto bronchiale col rischio di frequenti sovrapposizioni flo-gistiche.

TAB. 2 - CRITERI DIAGNOSTICI

CLINICO-ANAMNESTICI
 RX TORACE
 BRONCOSCOPIA
 ANGIOPNEUMOGRAFIA - SCINTIGRAFIA PERFUSIVA

Elementi di sospetto derivano dai dati anamnestici e dalle rilevazioni cliniche generali e locali che comportano: ipoevolutismo somatico, ippocratismo digitale, cianosi lieve o spiccata, tachipnea o tachicardia, retrazione ed ipomobilità di un emitorace.

Il quadro radiologico di un emitorace totalmente o parzialmente opaco è abitualmente presente nei difetti anatomici di I, II, III grado.

Anche l'angiopneumografia mostra assenza sul lato opaco di reti vascolari polmonari e la scintigrafia perfusiva assenza di captazione sul lato della malformazione.

L'esame broncografico rappresenta il metodo elettivo non soltanto per dare conferma della presenza del processo malformativo ma anche per darne l'esatta definizione.

PROGNOSI

Le pneumopatie malformative realizzano una condizione di invalidità variamente suscettibile di correzione.

Particolarmente esposti alla prospettiva di una permanente e non correggibile invalidità sono i soggetti con malformazioni che interessano un intero polmone (agenesie, aplasie, ipoplasie per difetto di I, II, III grado).

In tutte queste situazioni le prospettive di sopravvivenza risultano piuttosto limitate anche se appropriate misure terapeutiche sintomatiche e adeguamenti nel ritmo di vita e di lavoro possono migliorare significativamente le previsioni che altrimenti non vanno al di là del 3°, 4° decennio di vita.

TAB. 3 - TERAPIA

PERIODICI CONTROLLI
 VACCINAZIONI ANTIFLUENZALI-ANTIBATTERICHE
 FARMACOLOGICA: mucolitici, mucoregolatori, chemio-antibiotici per via generale e locale (aerosol-broncomedicazioni)
 CHIRURGICA

Una approfondita valutazione delle capacità funzionali respiratorie e cardio-circolatorie è indispensabile per stabilire i limiti delle attività fisiche.

È ugualmente necessaria l'adozione di precise misure di prevenzione attiva (vaccinazioni antinfluenzale ed antibatteriche).

Per quanto riguarda più direttamente la terapia, gli orientamenti sono diversi in rapporto ai vari tipi.

La agenesia del polmone da difetto anatomico di I grado non richiede nessun presidio salvo le raccomandazioni già richiamate.

Nelle altre forme devono essere periodicamente tenuti in atto trattamenti volti a dominare lo stato secretivo e infettivo.

Tale terapia con mucolitici e chemioantibiotici può essere attuata per via generale e per via locale (aerosol, broncomedicazione).

Il drenaggio delle secrezioni può essere agevolato dalla fisiochinesi terapia respiratoria.

Il trattamento chirurgico è obbligatorio per le forme parziali di III e IV grado.

Per le forme totali di III e IV grado e per le forme di II grado l'indicazione chirurgica va valutata in rapporto alla situazione generale e funzionale del soggetto.

CASISTICA PERSONALE

La nostra casistica, costituita da 3 pazienti di cui 2 donne, va dal Settembre '82 ad oggi.

I° caso: C.D. anni 37, sesso maschile.

Il paziente affetto da sindrome di Down, ci viene trasferito da altro ospedale in insufficienza respiratoria. Da alcuni anni accusa difficoltà respiratorie che si accentuano in concomitanza di riacutizzazioni bronchiali.

E.C.: Lieve cianosi alle mucose visibili. Torace asimmetrico per retrazione dell'emitorace sn. che appare ipomobile. F.V.T. ridotto a sn con ottusità omolaterale. M.V. diminuito a sn con presenza di rantoli a piccole e medie bolle.

Rx torace: opacità totale del polmone sinistro.

Fibrobroncoscopia: il bronco principale di sinistra, terminante a fondo cieco, presenta mucosa arrossata con secrezioni a carattere muco-purulento.

Broncografia: stop del mezzo di contrasto a circa 4 cm dall'imbocco del bronco principale di sn.

Angiopneumografia: assenza totale dell'albero vascolare arterioso polmonare sn. La pressione in polmonare è normale.

P.F.R.: sindrome disventilatoria di tipo restrittivo: C.V. - 50%

Conclusione: Broncopneumopatia malformativa da difetto anatomico di II grado.

II° caso: B.M.A. anni 43, sesso femminile.

La paziente riferisce che fin da piccola ha accusato fenomeni di bronchiti ricorrenti.

E.O.: Torace tronco-conico, simmetrico. F.V.T. ridotto a sn., suono plessico diminuito. Presenza di rantoli a grosse e medie bolle localizzati in emitorace sn.

Rx Torace: addensamento disomogeneo dei 2/3 superiori del campo polmonare sn.

Broncografia sn: alterata morfologia e struttura dei bronchi lobari e segmentari in particolare quelli del lobo superiore che appaiono tozzi ed ectasici.

P.F.R.: deficit ventilatorio misto con prevalente componente restrittiva. C.V. - 50%, F.E.V.₁ - 30%

Angiopneumografia: non eseguita perchè la paziente rifiuta l'esame.

Conclusione: Broncopneumopatia malformativa da difetto anatomico di III grado.

III° caso: T.A. anni 14, sesso femminile.

La paziente fin dall'età di 3 mesi ha sofferto di tosse e bronchiti ricorrenti prevalentemente nei periodi invernali.

E.O.: torace astenico, retratto a sinistra, F.V.T. ridotto con diminuzione del suono plessico sempre a sn. Rantoli a grosse bolle in emitorace sn.

Rx torace: opacità disomogenea del campo polmonare sn.; attrazione omolaterale del mediastino.

Broncografia: alterazione della morfologia dei bronchi segmentari e sub-segmentari di sn. con presenza di ectasie cilindriche.

P.F.R.: deficit respiratorio restrittivo: C.V. - 45%.

Angiopneumografia: non eseguita per rifiuto della paziente.

Conclusione: Broncopneumopatia da difetto anatomico di III grado.

CONCLUSIONI

La bassa frequenza di queste anomalie anatomiche ed il quadro clinico che ne deriva spesso sovrapponibile ad una più comune patologia broncopolmonare, indicano allo specialista l'attenzione costante da rivolgere al problema e l'utilizzo completo di tutti i mezzi diagnostici più attuali.

R. CURTO, P. LASCARO, C. PALMA, A. RESTINI
Unità Sanitaria Locale n. 1 - Presidio Ospedaliero di Venosa
Divisione di Ostetricia e Ginecologia: Primario Dott. A. RESTINI

E.P.H. GESTOSI ED EPATOGESTOSI

Lo scopo che ci siamo prefissi con il presente lavoro è quello di portare un contributo all'inquadramento di una particolare sindrome che si riscontra con una certa frequenza in gravidanza, la epatogestosi, e l'eventuale rapporto tra questa e la EPH gestosi. Una prima incertezza trova già la sua definizione non da tutti accettata come si evince dai numerosissimi modi con cui è stata ed è ancora chiamata:

TAB. 1 - TERMINOLOGIA

COLESTASI INTRAEPATICA GRAVIDICA
COLESTASI OSTETRICA
COLESTASI INTRAEPATICA IDIOPATICA DELLA GRAVIDANZA
COLESTASI RICORRENTE DELLA GRAVIDANZA
EPATOSI COLOSTATICA
EPATOSI GESTAZIONALE IDIOPATICA
ITTERO COLOSTATICO BENIGNO DELLA GRAVIDANZA
ITTERO DELLA TARDA GRAVIDANZA
ITTERO RICORRENTE
ITTERO GRAVIDICO IDIOPATICO
PRURITO GRAVIDICO
EPATOGESTOSI

da BERGSTEIN (modificata)

Noi, d'accordo con Bergstein e con Zinelli, preferiamo il termine di epatogestosi per tre considerazioni fondamentali: per la definizione di malattia per la gravidanza, per una qualche assomiglianza con la E.P.H. gestosis, per la concisione e la essenzialità del termine.

La EPH gestosi, assai nota ed ormai sufficientemente studiata è una sindrome della seconda metà della gravidanza caratterizzata da tre sintomi fondamentali (v. Tab. 2):

TAB. 2

EDEMA
PROTEINURIA
IPERTENSIONE

Anche se non è indispensabile la presenza contemporanea di tutte le manifestazioni potendosi avere una gestosi monosintomatica oltre che polisintomatica.

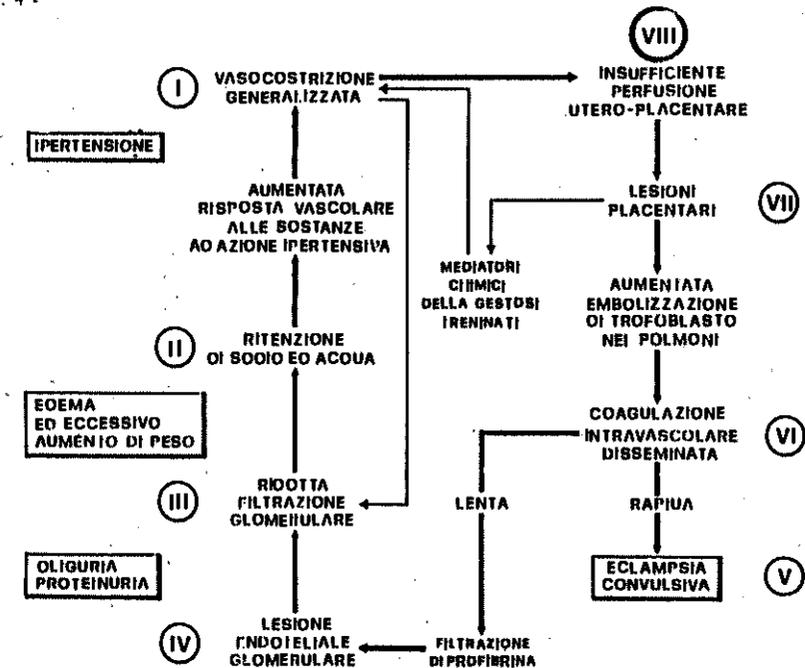
La gestosi sintomatica può comunque evolvere nelle forme più gravi di eclampsia imminente e di eclampsia convulsiva secondo lo schema proposto dalla Organizzazione Gestosi ed evidenziato nello schema seguente:

TAB. 3

	Edemi, Proteinuria, Ipertensione	Sintomi soggettivi	Attacchi convulsivi
Gestosi sintomatica	+	-	-
Eclampsia imminente	+	+	-
Eclampsia convulsiva	+	+	+

Mentre la clinica delle tre forme della EPH gestosi è ben conosciuta, non così si può dire della sua eziopatogenesi e perciò sulle varie ipotesi sono fiorite innumerevoli teorie: tossica, allergico-anafilattica endocrina, placentare, meccanica, del disgravidismo, emodinamica fino a quella ultima di Page che ipotizza il formarsi di un circolo vizioso comprendente una serie consequenziale di fenomeni patologici su cui agiscono come fattori scatenanti alcune condizioni predisponenti o coadiuvanti.

TAB. 4



L'epatogestosi è una sindrome anch'essa della seconda metà della gravidanza e più specificamente del terzo trimestre caratterizzata dal segno clinico del prurito accompagnato o meno da ittero che comunque non è mai molto intenso. Il dato biumorale essenziale è dato dall'aumento sierico degli acidi biliari mentre tutti gli altri tests di funzionalità epatica sono incostanti e non patognomonic.

Sono generalmente modicamente elevati, in misura poco maggiore che nella gravidanza normale la bilirubina diretta, le transaminasi, la lipemia totale e la fosfatasi alcalina, mentre le Gamma GT sono sempre caratteristicamente nella norma.

Anche l'esplorazione ecografica del fegato e dell'albero biliare rivela un quadro di normalità.

Pertanto, esclusa ogni altra epatopatia preesistente alla gravidanza o favorita dalla gravidanza quale la colelitiasi, le epatopatie indotte

da alcuni farmaci, le malattie metaboliche, le epatiti virali e quelle croniche, la diagnosi di epatogestosi quale malattia per la gravidanza viene posta sui soli dati certi del:

TAB. 5

PRURITO
ITTERO
AUMENTO DELLA BILACIDEMIA

Talvolta la diagnosi viene posta solo a posteriori per la scomparsa subito dopo il parto o al massimo entro quindici giorni dell'unico sintomo soggettivo: il prurito, che ha caratteristiche oscillanti con esacerbazioni notturne.

Le ipotesi patogenetiche della sindrome vanno riportate all'ipere-strogenismo gravidico che agirebbe o attraverso una alterazione della permeabilità della membrana plasmatica dell'epatocita o attraverso modificazioni strutturali dell'epatocita stesso consistenti in dilatazione dei canalicoli biliari centrolobulari, modificazioni dei microvilli del polo biliare con ridotta permeabilità dello stesso il che comporterebbe una inversione del flusso biliare con un rigurgito dei componenti della bile verso il polo vascolare e passaggio in circolo degli acidi biliari e più particolarmente di metaboliti non reperibili normalmente.

L'ipere-strogenismo spiegherebbe poi come nelle stesse pazienti la sintomatologia descritta compaia anche al di fuori dello stato gravidico in seguito all'assunzione di estroprogestinici per la contraccezione steroidea. Si tratterebbe di soggetti con predisposizione genetica che hanno ereditato un carattere di tipo autosomico a penetranza variabile.

La epatogestosi è comunque una malattia a prognosi sempre favorevole per la paziente, anche se in letteratura vengono riportati casi rari di complicanze e reliquati.

Non così sempre favorevole è invece la prognosi fetale.

È innanzitutto riportata in tutta la letteratura, ed i nostri dati concordano, un'alta percentuale di parti pretermine per azione eccitomotrice degli acidi biliari sulle fibre muscolari lisce dell'utero.

Tale evenienza, a maturità fetale raggiunta, rappresenta una conclusione favorevole poichè da un lato fa cessare la malattia materna e dall'altro rappresenta la migliore prevenzione per la mortalità fetale. Infatti un numero statisticamente significativo di feti di madri con epatogestosi va incontro ad incomprensibile nati-morbilità o a grave sofferenza in corso di travaglio senza peraltro che possano essere evidenziati segni premonitori o indici di particolare rischio.

Il riscontro frequente all'indagine ultrasonica in gravidanza mostra una crescita fetale nel range della normalità mentre anche il tracciato cardiocografico risulta senza particolari alterazioni. Mancano del tutto anche i segni premonitori rappresentati dalle variazioni dell'estroluria e dell'HPL.

Presumibilmente la prognosi sfavorevole per il feto va imputata all'elevazione dei sali biliari materni che possono passare nel circolo ematico fetale per cui tanto più alti sono i livelli della bilacidemia materna tanto più alta è l'incidenza percentuale delle complicanze fetali.

Pertanto, accertata la vitalità del feto, l'unico trattamento logico è l'interruzione della gravidanza che avviene nella maggior parte dei casi per via cesarea mentre solo quando non le condizioni ostetriche sono del tutto favorevoli il parto può essere indotto farmacologicamente.

Il problema invece sussiste quando non si è ancora raggiunta la maturità fetale.

La terapia medica è solo sintomatica e si fonda su:

- 1 - Colestiramina, resina a scambio ionico che lega i sali biliari a livello intestinale contro il prurito.
- 2 - Levulosio per vena come substrato energetico per il fegato.
- 3 - Tocolitici betamimetici se sono presenti contrazioni uterine.
- 4 - Dieta di 2000 cal., ipolipidica.

Nella divisione Ostetrico-Ginecologica dell'Ospedale di Venosa, in una indagine condotta su 900 gravide nel 3° trimestre abbiamo riscontrato 10 casi di epatogestosi, pari all'1,1%.

La diagnosi è stata posta in base alla sintomatologia clinica ed alle indagini di laboratorio.

Tutte le pazienti che accusavano come sintomo unico il prurito, sono state sottoposte ad un protocollo di esami consistenti in:

TAB. 6 - EPATOGESTOSI - PROTOCOLLO ESAMI

- | | |
|---------------------------|---|
| • ESAME URINA | • TRIGLIGERIDI |
| • TRANSAMINASI | • ACIDI BILIARI |
| • BILIRUBINEMIA | • P.T. |
| • GAMMA - GT | • P.T.T. |
| • FOSFATASI ALCALINA | • H.P.L. |
| • P-COLINESTERASI | |
| • ELETTROFORESIS PROTEICA | • ECOGRAFIA EPATICA E DELLE VIE BILIARI |
| • HBsAg | • CARDIOTOCOGRAFIA |
| • ASSETTO LIPIDICO | • ECOGRAFIA OSTETRICA |
| • COLESTEROLO | |

Gli esami ematochimici sono stati eseguiti con cadenza settimanale.

Il monitoraggio fetale veniva effettuato mediante determinazione ogni sette giorni dell'HPL plasmatico (avremmo voluto seguire anche l'andamento dell'estroluria, cosa non possibile nel nostro Ospedale) mentre giornalmente veniva eseguita registrazione cardiocografica.

Delle dieci pazienti, quattro mostravano ittero con aumento della bilirubina diretta.

In tutte, le transaminasi e la fosfatasi alcalina erano costantemente aumentate, mentre l'HbsAg era negativo e le GammaGT perfettamente nella norma. Il colesterolo ed i trigliceridi erano aumentati in maniera leggermente maggiore di quello tipico gravidico.

Abbiamo dosato gli acidi biliari totali con metodica spettrofluorimetrica inviando i campioni in altra sede, solo nel distretto materno ed in nove pazienti su dieci i valori ottenuti sono stati decisamente superiori alla norma.

Nell'anamnesi una paziente aveva presentato prurito generalizzato in una precedente gravidanza, nessuna aveva fatto uso di contraccettivi.

Delle dieci pazienti una ha partorito prematuramente alla 36^a settimana un feto con distress respiratorio, otto hanno partorito nel corso della 40^a settimana senza particolari problemi per i neonati che hanno richiesto solo la rianimazione primaria, mentre in un caso si è avuta improvvisa morte fetale nel corso della 38^a settimana con feto che qualche ora prima alla registrazione cardiocografica, non aveva evidenziato alcun segno di sofferenza.

Tutte le pazienti hanno avuto nell'arco dei sette giorni post partum remissione completa della sintomatologia pruriginosa.

Riteniamo pertanto che l'epatogestosi sia una sindrome ancor poco conosciuta che vada studiata e che le indagini vadano orientate verso la identificazione dei vari metaboliti degli acidi biliari.

BIBLIOGRAFIA

1. Bergstein N.A.M.: *Liver and pregnancy* Excerpta Medica, 1973.
2. Cesa F., Zanetti H., Rausero R., Mariani S., Forleo R.: *La colestasi gravidica: trattamento e risultati* in Fegato e Gravidanza 313-327, 1985
3. Pescetto G., De Cecco L., Pecorari D.: *Manuale di Clinica Ostetrica e Ginecologica* S.E.U. Ed, 1977

4. Shaw D., Frohlich J., Wittmann B.A.K., Willms M.: *A prospective study of 18 patients with cholestasis of pregnancy* A.M.J. Obs. Gynec. 142, 621, 1982
5. Scarpellini L., Castellano M., Fabrizio G., Pagano E.: *In tema di epatosi gestazionale colostatica* Giorn. It. Ost. Gin. n. 7, 699, 1983
6. Zinelli G., Colombi-Zinelli G.: *Epatogestosi in Fegato e gravidanza* 45-68, 1985.

A. LAULETTA, E. FERRI, L. GUARINO, M. MAGLIETTA, D. DE SANCTIS.
Unità Sanitaria Locale n. 2 - Ospedale S. Carlo - Potenza
Servizio di Anatomia e Istologia Patologica

CITOLOGIA ONCOLOGICA ENDOMETRIALE: CORRELAZIONI CITO-ISTOLOGICHE

INTRODUZIONE

Lo screening dell'iperplasia adenomatosa e del carcinoma endometriale nelle donne ad alto rischio è stato ritardato da considerazioni teoriche e pratiche, ma recentemente sono a disposizione numerose tecniche per prevenire il cancro invasivo, la più soddisfacente delle quali è rappresentata dall'esame istologico dell'aspirato endometriale eseguito ambulatorialmente.

L'indagine diagnostica sull'endometrio può essere condotta in due modi: esame dei campioni e/o indagine citologica, integrando gli strisci citologici con minibiopsie, cioè esami istologici di minuscoli frammenti di tessuto endometriale ottenuto al momento del prelievo.

L'efficacia diagnostica di tutti gli strumenti da biopsia endometriale è alta (80-90%) se paragonata con quella del curettage o dei reperti intraoperatori. Nessun dispositivo è stato usato all'interno di un protocollo di screening delle donne asintomatiche, perciò non è stato possibile accertarne l'efficacia in questo campo.

Numerosi strumenti sono stati ideati per eseguire prelievi diretti dell'endometrio per poi valutare gli strisci dal punto di vista citologico.

MATERIALE E METODO

Lo strumento da noi usato per l'esame citologico dell'endometrio è il «PERMA». È uno strumento in plastica composto da una sonda e da una spatola flessibile a forma romboidale. La sonda è usata per determinare la profondità e la direzione della cavità uterina. Dopo tale manovra si introduce la spatola all'interno della cavità, si ruota parecchie volte, e si estrae. Il materiale adeso all'elica è strisciato su vetrino, mentre i frammenti di tessuto residuo possono essere preparati per l'esame istologico come microbiopsia.

Questi prelievi sono stati effettuati su uteri di donne sottoposte ad isterectomia per un totale di 164 casi e poi confrontati con l'esame istologico della stessa paziente allo scopo di verificare l'efficacia diagnostica di uno degli strumenti usati per l'esame citologico dell'endometrio.

RISULTATI

Gli uteri esaminati appartenevano a donne in età compresa tra i 40 e i 70 anni, i cui esami istologici sono riportati nella tabella n. 1.

TAB. 1

REPERTI ISTOLOGICI	NUMERO DEI CASI
(1) IPERPLASIA GHIANDOLARE	36
(2) ENDOMETRIO ATROFICO	24
(3) POLIPO ADENOCISTICO	21
(4) IPERPLASIA ADENOMATOSA	15
(5) ADENOCARCINOMA ENDOMETRIALE	12
(6) CANCRO CERVICALE	4
(7) ENDOMETRIO MISTO CON MATURAZIONE IRREGOLARE	52

I prelievi col «PERMA» sono stati effettuati prima dell'osservazione anatomico-patologica dell'utero e per i risultati citologici ottenuti si è osservata corrispondenza con l'esame istologico effettuato sul pezzo operatorio.

Le risposte citologiche sono riportate nella tabella n. 2 da dove si rileva che in 12,8% dei casi abbiamo ottenuto strisci endometriali inadeguati per una esatta valutazione in quanto il materiale asportato era insufficiente. In 18 casi si trattava di uteri con endometrio atrofico e in altri 3 casi il reperto istologico è stato quello di un endometrio in vario atteggiamento funzionale.

TAB. 2

DIAGNOSI CITOLOGICHE	NUMERO DEI CASI
(1) INADEGUATO	21
(2) NEGATIVO	53
(3) FLOGISTICO	9
(4) POLIPO ENDOMETRIALE	21
(5) IPERPLASIA GHIANDOLARE	29
(6) IPERPLASIA ADENOMATOSA	15
(7) ADENOCARCINOMA DELL'ENDOMETRIO	12
(8) CANCRO CERVICALE	4
TOTALE	164

Nel 32,3% dei casi abbiamo ottenuto esami citologici di endometri normali appartenenti per lo più a donne in premenopausa.

Lo striscio endometriale in molti casi è stato molto difficile da interpretare, soprattutto a causa della natura del materiale.

A differenza delle cellule squamose di origine endocervicale riscontrabili nello striscio cervicale, le cellule endometriali sono molto piccole e formano ammassi fitti all'interno dei quali non è facile distinguere le cellule ghiandolari e stromali. Entrambi i tipi cellulari hanno nuclei simili se non identici ed inoltre nella maggioranza dei casi non è possibile identificare con certezza il citoplasma cellulare. In generale comunque, le cellule alla periferia degli ammassi sono considerate di origine ghiandolare mentre quelle centrali di origine stromale.

Nelle donne in post-menopausa il materiale degli strisci si è presentato in genere scarso, molto meno denso ed i cluster presentavano più frequentemente un singolo strato di cellule.

Il 5,1% dei casi da noi studiati era costituito da quadri citologici relativi a flogosi endometriali di tipo aspecifico caratterizzati da lunghe file di nuclei nudi e raggruppamenti cellulari provenienti dallo stroma citogeno e da elementi infiammatori.

Nel 17,7% dei casi e nel 9,1% dei casi ci siamo trovati di fronte a quadri citologici, nel primo caso, da riferire a polipi endometriali e nel secondo a iperplasia endometriale e le abbiamo raggruppate insieme

perchè in molti casi è stato molto difficile riconoscere negli strisci l'iperplasia endometriale e distinguerla dai polipi endometriali. Il comune denominatore dei quadri citologici osservati è rappresentato da file o ammassi di cellule lievemente ingrandite con lieve aumento del volume nucleare e nucleoli di piccole dimensioni, ma chiaramente visibili. In questi casi i frammenti di tessuto preparati con tecnica istologica si sono dimostrati utili nel dirimere la diagnosi.

Pertanto emerge che gli strisci, in questi casi, se effettuati su donne prima dell'intervento terapeutico, medico o chirurgico devono essere considerati «sospetti» o «atipici» e tali pazienti vanno ricontrollate con curettages frazionati.

In 9,1% dei casi i quadri citologici osservati sono stati quelli di iperplasia adenomatosa in cui, il rapporto ghiandole/stroma era turbato con i caratteri citologici dell'abbondanza della desquamazione di larghi lembi di mucosa e l'abbondanza anormale delle cellule stromali.

Nel 7,3% dei casi i quadri citologici sono stati di adenocarcinoma dell'endometrio ma, nei casi da noi osservati, le cellule presenti negli strisci presentavano solo modeste alterazioni quali presenza in piccoli ammassi e dimensioni superiori alle normali e soprattutto un notevole ingrandimento nucleare. La diagnosi è stata fatta di solito paragonando le cellule anormali con le cellule endometriali normali che erano invariabilmente presenti nello stesso striscio.

Dal punto di vista istologico, nei casi di adenocarcinoma si è riscontrato, in un caso infiltrazione di 1/3 del miometrio, mentre nei restanti casi la neoplasia era localizzata esclusivamente all'endometrio.

Le forme iperplastiche e polipoidi dell'endometrio appartenevano ad uteri fibromatosi (vedi tabella n. 1) con frequenti aree di adenomiosi.

Le forme atrofiche appartenevano ad uteri fibromatosi con in un caso, a livello endometriale, erano presenti aree di metaplasia pavimentosa.

Gli uteri con adenocarcinoma presentavano una alternanza di endometrio iperplastico e neoplastico e nel 2% dei casi si trattava di un cancro a cellule squamose di origine cervicale, infiltrante 1/3 della parete uterina. L'età delle pazienti affette da cancro dell'endometrio era compresa tra i 50 ed i 70 anni.

CONCLUSIONI

Notevole è l'interesse che il cancro endometriale suscita attualmente e per la sua aumentata incidenza e perchè è divenuto il cancro più

frequente dell'apparato riproduttivo essendo sempre maggiore il controllo del cancro della cervice uterina.

Dal confronto tra citologia endometriale e istologia sul pezzo operatorio emerge la validità di una delle metodiche di prelievo endometriale per l'esame citologico, confermata dalla notevole sovrapposizione dei risultati ottenuti.

Le conclusioni che si possono trarre da questo studio sono relative all'importanza dell'attuazione di uno screening di massa, come già si effettua col Pap Test per la citologia cervicale, anche per l'endometrio, in particolare nelle donne a rischio mediante un prelievo endometriale eseguito anche ambulatorialmente.

BIBLIOGRAFIA

1. D. Abate, F. Velios: «A comparative study of the endometrial biopsy» Amer. J. Clin. Pat. 58, 118-122, 1972.
2. T. Boni, P. Santi: «Studio retrospettivo su 14853 biopsie endouterine», Giorn. It. Ost. Gin. n. 9, 1983.
3. 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.
4. A. Segre, A. Fava, A. Bongiovanni: «La prevenzione del carcinoma dell'endometrio» Recentia Medica, Vol. XVIII n. 11-12, nov. dic., 1979.

L. GIORDANO*, P. VIZZIELLO*, A. CARDINALE**, A.R. RIZZI**

Unità Sanitaria Locale n. 6 - Ospedale di Matera

**Divisione di Ortopedia e Traumatologia: Primario Prof. A. GUARINI*

***Divisione di Cardiologia: Primario Dr. L. TANTALO*

OSTEOPOROSI ED EPARINOTERAPIA UN CASO CLINICO

L'eparina è un mucopolisaccaride solforato, è stata isolata nel 1916 da uno studente in medicina, Mc Lean, da tessuto epatico; nel 1918 Howel e Holt le diedero tale nome anche se, allo stato attuale delle conoscenze, non può essere giustificato, essendo l'eparina presente, oltre che nel fegato, in altri tessuti (cute, sottomucosa intestinale, polmoni, matrice ossea).

Una particolare localizzazione dell'eparina è sulle granulazioni basofile del mastocita la cui forma circolante è il polinucleato basofilo; l'importanza deriva da una forma di osteoporosi da mastocitosi (Bernstein e Gury 1965) dovuta al mastocita iuxtaosseo responsabile della liberazione di eparina a contatto con le travate ossee.

TAB. I - PRINCIPALI CAUSE DI OSTEOPOROSI DELL'ADULTO

- 1) MIELOMA
- 2) LEUCEMIA LINFOIDE
- 3) METASTASI
- 4) IPERPARATIROIDISMO
- 5) IPERTIROIDISMO
- 6) OSTEODISTROFIA RENALE
- 7) DA IMMOBILIZZAZIONE
- 8) ACROMEGALIA
- 9) TURNER
- 10) MARFAN
- 11) S. di CUSHING e cortico terapia prolungata
- 12) EMOCROMATOSI
- 13) EPARINOTERAPIA
- 14) MASTOCITOSI

TAB. II - OSTEOPOROSI PRIMITIVE

- 1) POST-MENOPAUSA
- 2) SENILE O PRESENILE
- 3) DELL'UOMO GIOVANE
- 4) GRAVIDANZA
- 5) OSTEOGENESI IMPERFETTA

TAB. III - CAUSE DISCUTIBILI DI OSTEOPOROSI

- 1) IPOGONADISMO
- 2) CIRROSI
- 3) GASTRECTOMIA
- 4) MALASSORBIMENTO INTESTINALE
- 5) INTOLLERANZA AL LATTOSIO
- 6) BISMUTOTERAPIA I.M. CRONICA

TAB. IV - CAUSE RARE DI OSTEOPOROSI

- 1) S. di WERNER
- 2) M. di GAUCHER

L'osteoporosi da eparinoterapia è *rara*.

Griffith e coll. (1963) hanno eseguito esperimenti su 117 soggetti.
- in 107 pazienti trattati durante un periodo da uno a quindici anni con dosi giornaliere di eparina non eccedenti le 10.000 U.I., non è comparso alcun segno di osteoporosi.

- 6 soggetti trattati con dosi da 15.000 U.I. a 30.000 U.I. al giorno, hanno presentato fratture spontanee delle vertebre e delle coste dopo sei mesi di trattamento.

Lequesne, Lamotte, Fourés (1982) stabilirono tre criteri per convalidare le osservazioni di osteoporosi eparinica:

- 1) Crolli vertebrali o fratture delle ossa degli arti o delle coste, spontanee o per traumatismo minimo.
- 2) Le dosi provocanti sono da 15.000 a 40.000 U.I. al dì per almeno quattro mesi.
- 3) a) Evoluzione favorevole dopo l'interruzione del trattamento eparinico.
b) Eliminazione delle altre cause possibili di osteoporosi (Tab. 5).

TAB. V - CRITERI PER LA DIAGNOSI DI OSTEOPOROSI DA EPARINA

-
- 1) CROLLI VERTEBRALI O FRATTURE DELLE OSSA DEGLI ARTI O DELLE COSTE, SPONTANEE O PER TRAUMATISMO MINIMO
 - 2) DOSI PROVOCANTI DA 15.000 U.I. a 40.000 U.I. AL GIORNO PER ALMENO QUATTRO MESI
 - 3) a) EVOLUZIONE FAVOREVOLE DOPO L'ARRESTO DEL TRATTAMENTO EPARINICO
b) ELIMINAZIONE DELLE ALTRE CAUSE POSSIBILI DI OSTEOPOROSI
-

A sostegno di tali criteri già nel 1965 Jaffe e Willis riportarono il caso di un uomo di 41 a. sottoposto per tredici mesi a trattamento eparinico con dosi di 20.000 U.I. al dì e che aveva presentato nel corso degli ultimi due mesi fratture spontanee multiple delle coste e delle vertebre.

L'interruzione dell'eparinoterapia, associata con terapia anabolizzante, comportò la scomparsa di osteoporosi.

La ripresa di una eparinizzazione con dosi non superiori alle 10.000 U.I. al dì comportò la comparsa di nuovi disturbi ossei.

Per quanto riguarda il terzo criterio, punto b), non può esigersi in tutti i casi perchè alcuni sono in effetti plurifattoriali.

Ad esempio in nefrologia, sembra difficile attribuire all'eparinoterapia a lungo tempo applicata nel trattamento di certe nefropatie e nel corso delle sedute di emodialisi, gli incidenti osteoporotici osservati e questo, tenuto conto della osteodistrofia uremica.

Una terapia associata con cortisone autorizza a pensare che la comparsa eventuale di osteoporosi sarà la conseguenza di quest'ultima terapia.

Un'azione sinergica dell'eparina è ancora da dimostrare.

FISIOPATOLOGIA

Alcuni esperimenti tendono a dimostrare che l'eparina inibisce l'osteof ormazione, altri che accelera il riassorbimento osseo.

A) INIBIZIONE DELL'OSTEOFORMAZIONE

Stinchfield (1956), Ohlwiller e coll. (1959) hanno constatato in animali (coniglio, cane etc.) sotto trattamento eparinico un ritardo di formazione di callo osseo nelle fratture.

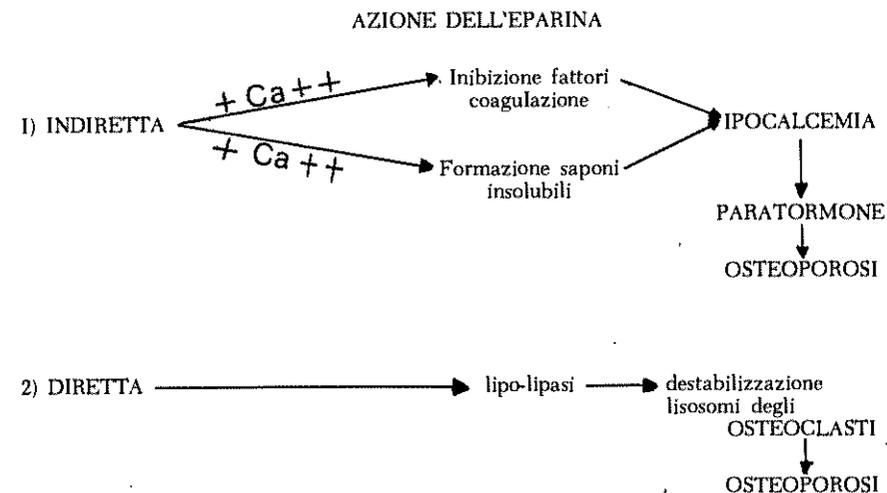
Grillot e Petrovic (1972) dopo marcatura con tetraciclina dell'osso alveolare del topo hanno osservato una diminuzione del calcio depositato e non riassorbimento.

Hannel e coll. (1973) hanno constatato su topo trattato con eparina una riduzione significativa del tono calcico delle diafisi e dell'idrossiapatite oltre ad una diminuzione delle mitosi nella cartilagine epifisaria e nell'osso.

Ne hanno concluso che l'eparina agisce sul metabolismo del collagene e potrebbe alterare la sostanza fondamentale per competizione con il condroitin-solfato modificando il complesso proteino-polisaccaridico che interviene nel processo di calcificazione.

B) AUMENTO DEL RIASSORBIMENTO OSSEO: dovuto ad un'azione indiretta e diretta (Tab. 6).

TAB. VI - AUMENTO DEL RIASSORBIMENTO OSSEO



AZIONE INDIRETTA

Esperimenti condotti dal 1965 al 1970 mostrano nella gran parte delle razze animali, ma non in tutti, un effetto *ipocalcemico dell'eparina*.

Questo effetto ipocalcemico può essere dovuto:

- 1) All'azione dell'eparina nel processo coagulativo: inibisce precisamente i fattori XII, XI, IX, VIII, X, V, II, XIII, ed essendo un mucopolisaccaride solforato anionico (-) interagisce in tale sua azione con gli ioni calcio.
- 2) GOLDSMITH e PARRY (1968) constatarono in vitro su dei campioni di plasma di conigli eparinizzati un aumento di acidi grassi liberi conseguente all'azione della lipoproteina lipasi liberata dalle pareti dei capillari dall'eparina.

Questi acidi grassi liberi interagiscono con il calcio sanguigno dando luogo a saponi insolubili e determinando così IPOCALCEMIA.

L'ipocalcemia determina una reazione paratiroidea con conseguente osteoporosi per iperassorbimento osseo.

AZIONE DIRETTA

L'aumento del riassorbimento osseo può essere dovuto ad un'azione diretta (da confermare nella clinica); infatti WOLINSKI e coll. (1970) studiarono l'azione dell'eparina sul metabolismo minerale di un tessuto osseo di coltura incubato per 6 giorni e constatarono un riassorbimento rapido senza intervento di paratormone.

L'azione diretta dell'eparina sulle travate ossee potrebbe essere la stessa che si ha nell'osteoporosi da mastocitosi dove l'eparina è liberata localmente dalle granulazioni del mastocita. Ciò determina, come abbiamo già detto, una liberazione da parte dell'eparina dalle pareti dei capillari della lipo-lipasi che destabilizza le membrane lisosomiali degli osteoclasti da cui un aumento del riassorbimento osseo e un aumento della collagenasi con conseguente catabolismo del collagene che determina diminuzione della densità e della resistenza ossea.

L'osteoporosi da eparinoterapia è stato oggetto di uno studio istomorfometrico da parte di MEGARD, MEUNIER e coll. (1982). Praticarono una biopsia della cresta iliaca di una donna giovane gravida sottoposta ad eparinoterapia per 7 mesi con 40.000 U.I. al dì.

L'istomorfometria ossea ha mostrato: nell'osso spugnoso un notevole aumento del riassorbimento osteoclastico ed una modesta diminuzione

dell'attività osteoblastica con relativa riduzione dell'osteoidi, con volume trabecolare osseo molto ridotto e trabecole irregolari.

Nell'osso corticale un semplice rimodellamento molto attivo. Tale quadro istomorfometrico è molto simile a quello da immobilizzazione.

SEGNI CLINICI E RADIOGRAFICI

I segni rivelatori di una osteoporosi da eparinoterapia sono dolori vertebrali dorsali e/o lombari, dolori toracici, dolori agli arti. Tali dolori compaiono all'improvviso e progressivamente e sono intensi; possono precedere le fratture che si manifestano da qualche settimana a qualche mese dall'inizio del trattamento.

ESAMI DI LABORATORIO

Bilancio fosfo-calcico è nei limiti della norma.

La VES è spesso un pò aumentata (da 15 a 28) nella prima ora, vi è un discreto aumento della idrossiprolinuria e della fosfatasi alcalina sierica. Il tasso di paratormone, di 25 OH-D3 e di ormone tiroideo era normale (nei casi in cui vennero effettuati i dosaggi) (LEQUENS, LAMOTTE, FOURES).

CASO CLINICO

A.R. donna di anni 77, ricoverata il 26.8.85 per edemi arti inferiori e dispnea in Reparto Geriatria. Dopo tre giorni di ricovero cadeva accidentalmente e veniva trasferita in reparto ortopedico per «frattura basicervicale e del gran trocantere» a sinistra. Si prepara la pz. per l'intervento di osteosintesi e come di routine si pratica Lipostabil e Calciparina 5.000 U.I. x 2 al dì. L'intervento viene dilazionato di alcuni giorni per il persistere di febbre da infezione delle vie urinarie.

Gli esami di laboratorio praticati erano nella norma; dal punto di vista cardiologico presentava una angiocardiosclerosi senile.

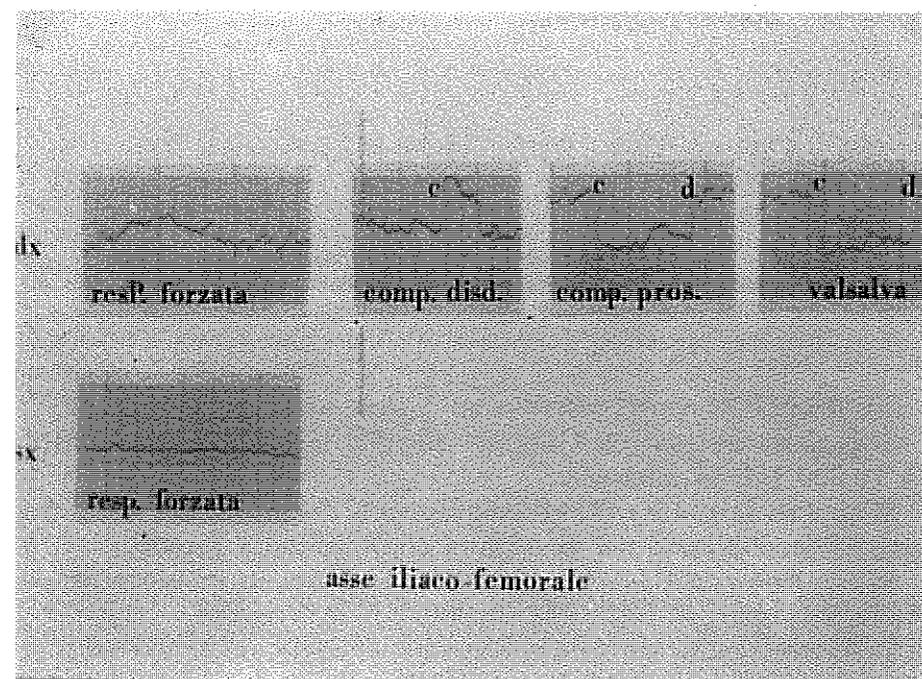
Il 12.9.1986 la pz. prima dell'intervento manifestava dolore ed edema all'arto inferiore sinistro per una trombosi acuta a carico dell'asse iliaco femorale sinistro confermata da esame DOPPLER (fig. 1). Dopo controllo urgente del P.T., P.T.T., fibrinogeno, antitrombina III si instaura la seguente terapia:

UKIDAN 300.000 U.I. in bolo e poi 100.000 U.I. all'ora in glucosata per 24 ore.

EPARINA e.v. 5.000 U.I. x2 nelle 24 ore.

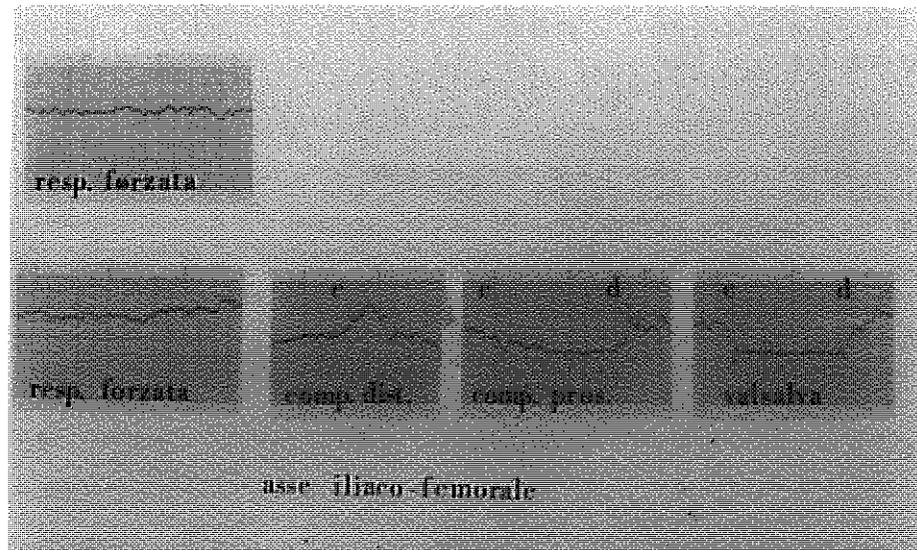
Nei giorni successivi si pratica EPARINA in infusione alla dose di 30.000 U.I.

FIG. 1 - FLUSSO VENOSO ASSENTE A SX. REGOLARE A DX.



In sesta giornata dolore e tumefazione a carico dell'arto inferiore destro; l'esame DOPPLER (fig. 2) evidenzia una trombosi acuta a carico dell'asse iliaco-femorale destro; a sinistra discreta ripresa del flusso.

FIG. 2 - FLUSSO VENOSO ASSENTE A DX. DISCRETA RIPRESA A SX



Si instaura terapia con UKIDAN 200.000 U.I. in bolo ed EPARINA 10.000 U.I. in infusione.

Si applica fasciatura elasto-compressiva a destra, mentre a sinistra l'arto è immobilizzato per la frattura con trazione a cerotto.

Si continua con UKIDAN 100.000 U.I. all'ora in infusione per le 24 ore successive ed EPARINA 20.000 U.I. in infusione.

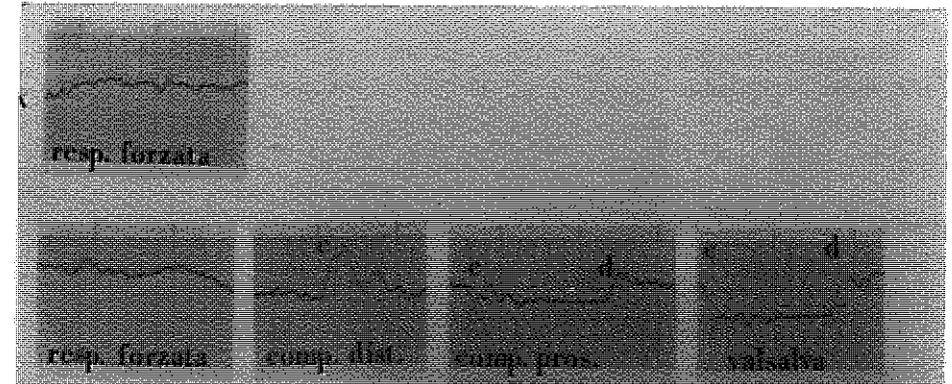
In terza e quarta giornata dal secondo episodio di trombosi si praticano 30.000 U.I. di EPARINA in infusione nelle 24 ore; quindi per 3 giorni 20.000 U.I. di EPARINA in infusione nelle 24 ore.

In tredicesima giornata dal I° episodio di trombosi l'esame DOPPLER (fig. 3) di controllo evidenzia un flusso lievemente migliorato a destra ed in fase di ulteriore miglioramento a sinistra.

Si continua con 10.000 U.I. di eparina in infusione per 24 ore per altri due giorni e si aggiunge il Coumadin regolando il dosaggio sui valori del P.T. (20% - 30%).

Essendo migliorato il circolo a carico degli arti inferiori, si applica trazione transcheletrica sovracondiloidea per ridurre la frattura trattata solo con la trazione a cerotto.

FIG. 3 - FLUSSO VENOSO LIEVEMENTE MIGLIORATO A DX, IN FASE DI ULTERIORE MIGLIORAMENTO A SX.

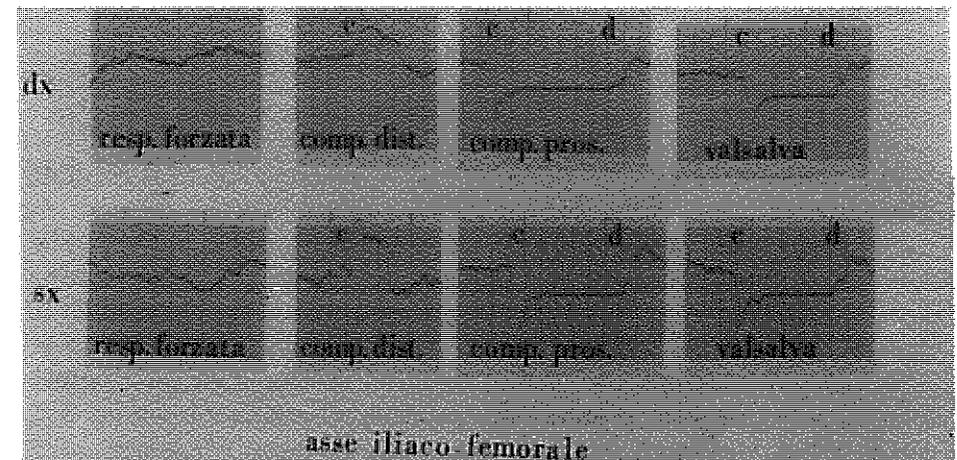


Dopo 20 giorni la pz. presenta episodio di T.I.A. e quadro di anasarca da insufficienza renale acuta. Tali complicazioni si risolvono con terapia diuretica e al coumadin si aggiunge nuovamente calciparina x 10.000 U.I. x 2 sottocute per sospetto interessamento trombotico delle vene renali.

Date le condizioni generali scadute si rimuove la trazione transcheletrica e si confeziona stivaletto gessato di posizione per mantenere in asse l'arto fratturato.

Risoltosi il problema renale, un ulteriore esame DOPPLER (fig. 4) evidenzia una buona canalizzazione dell'asse iliaco femorale destro e sinistro.

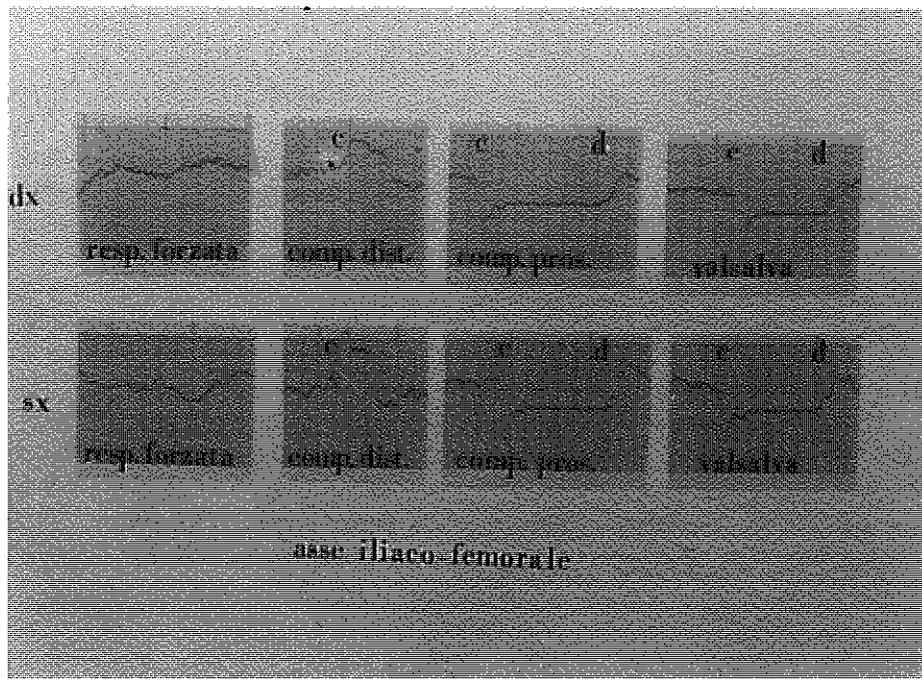
FIG. 4 - BUONA CANALIZZAZIONE SIA A DX CHE A SX, CON BUONA RISPOSTA ALLE MANOVRE DI COMPRESSIONE E AL VALSALVA.



La paziente dimessa il 18.12.85 con stivaletto gessato di posizione, continua a domicilio eparina (5.000 U.I. x2) e coumadin per altri quaranta giorni.

Durante il secondo ricovero si sospende l'eparina praticata *per cinque mesi* e continua solo con il coumadin sospeso dopo quarantacinque giorni quando l'esame DOPPLER (fig. 5) confermava la ricanalizzazione delle vene femorali. (Terapia con coumadin per circa 6 mesi).

FIG. 5 - FLUSSO VENOSO NORMALIZZATO SIA A DX CHE A SX



Il trattamento con alte dosi di eparina ha condizionato il risultato ortopedico in questa paziente.

Abbiamo osservato la mancata consolidazione della frattura, l'instaurarsi di osteoporosi che si è andata lentamente risolvendo con terapia calcio-vitaminica e calcitonina che abbiamo praticato per più di quattro mesi.

Bisogna considerare, per quanto riguarda l'osteoporosi, altri fattori: l'età della pz., il sesso, l'immobilizzazione prolungata.

Le radiografie mostrano il decorso della frattura:

FIG. 6 - FRATTURA BASICERVICALE E DEL GRAN TROCANTERE

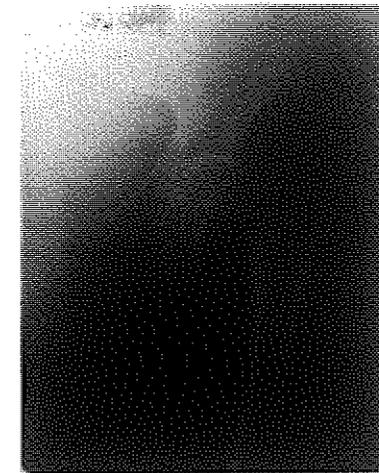
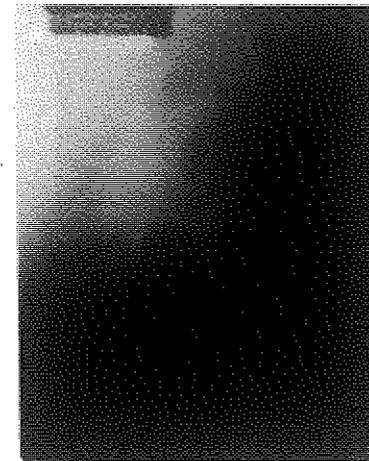


FIG. 7 - DISCRETA RIDUZIONE DELLA FRATTURA CON TRAZIONE A CEROTTO



- 1) Rx al momento del trauma: frattura basicervicale e del gran trocantere. (fig. 6)
- 2) Discreta riduzione con la trazione a cerotto, in attesa dell'intervento, prima dell'episodio di trombosi acuta. (fig. 7).

FIG. 8 - RIDUZIONE DELLA FRATTURA CON TRAZIONE TRANSCELETRICA.

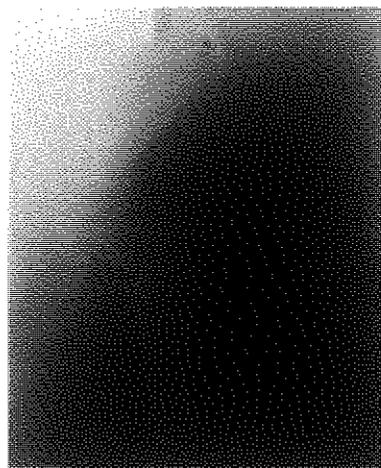
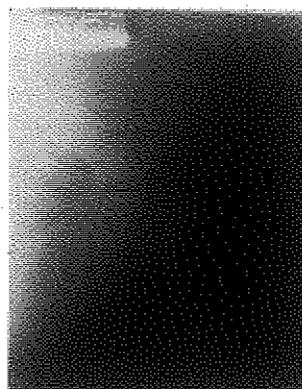


FIG. 9 - PERDITA DELLA RIDUZIONE DOPO RIMOZIONE DELLA TRAZIONE PER MANCATA FORMAZIONE DEL CALLO OSSEO NONOSTANTE DUE MESI E MEZZO DI TRATTAMENTO.



- 3) Con trazione transcheletrica durante il trattamento eparinico (fig. 8).
- 4) Rimossa la trazione transcheletrica per le scadenti condizioni generali, si osserva perdita della riduzione, per mancata formazione del callo osseo nonostante due mesi e mezzo di immobilizzazione con trazione prima a cerotto poi transcheletrica (fig. 9).

FIG. 10 - ALLA DIMISSIONE FRATTURA IN VARISMO.

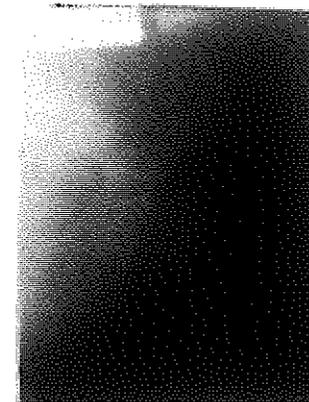
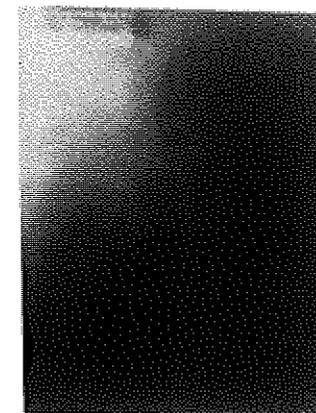


FIG. 11 - DOPO QUARANTA GIORNI DI IMMOBILIZZAZIONE A DOMICILIO CON STIVALETTO GESSATO DI POSIZIONE SI OSSERVA UN QUADRO DI INTENSA OSTEOPOROSI CON RIASSORBIMENTO DEL COLLO FEMORALE E RISALITA DELLA DIAFISI.



- 5) Quadro radiografico alla dimissione. (fig. 10)
- 6) Dopo quaranta giorni di immobilizzazione con stivaletto gessato a domicilio nonostante le basse dosi di eparina 5.000 U.I. x2 e la terapia calcio-vitaminica e calcitonina si osserva un quadro di intensa osteoporosi con riassorbimento del collo femorale e risalita della diafisi. (fig. 11)

7) Dopo sospensione dell'eparina, continuando sempre la terapia anabolizzante, abbiamo osservato il persistere dell'osteoporosi come mostra anche la radiografia del rachide dorsale con D. 11 a struttura fascicolata (fig. 12), tuttavia a livello dell'anca sinistra la ricomparsa del collo femorale, prima parzialmente riassorbito, anche se permane il varismo dello stesso. (fig. 13).

FIG. 12 - PARTICOLARE ASPETTO DEL CORPO DELLA UNDICESIMA VERTEBRA DORSALE.

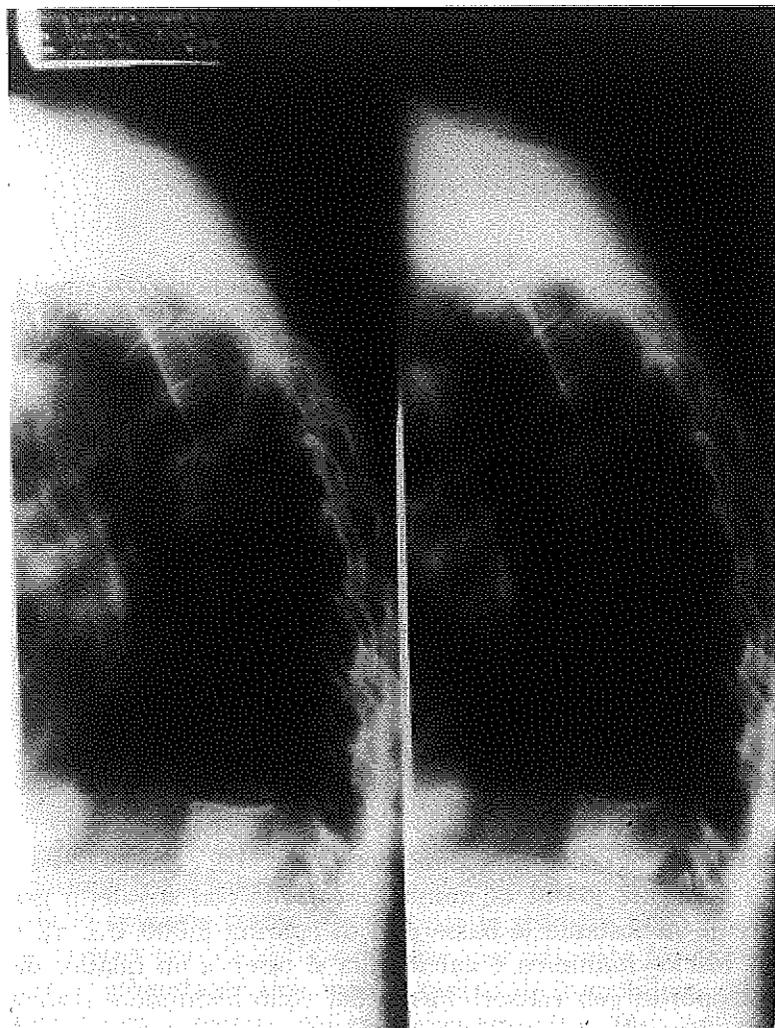
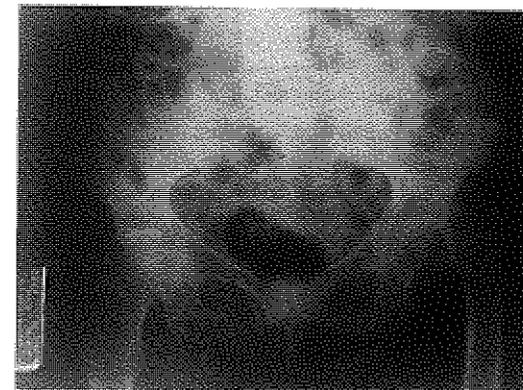


FIG. 13 - A LIVELLO DELL'ANCA SX. RICOMPARSA DEL COLLO FEMORALE, PRIMA RIASSORBITO; PERMANE GRAVE VARISMO.



Concludendo il trattamento con alte dosi di eparina determina comparsa di osteoporosi e ritarda la riparazione delle fratture.

È la posologia giornaliera di eparina e non la durata del trattamento che gioca un ruolo determinante nell'eventuale sopraggiungere di osteoporosi; infatti noi non abbiamo mai osservato un ritardo di consolidazione delle fratture pur praticando per lunghi periodi 5.000 U.I. x 2 di eparina sottocute come prevenzione delle trombosi.

Nel nostro caso, riferendoci al punto 3 dei criteri per la diagnosi di osteoporosi, non dobbiamo dimenticare l'età, il sesso e l'immobilizzazione a cui è stata costretta la nostra paziente.

D'altro canto, come dimostrato dagli altri autori, la sospensione del trattamento eparinico e la somministrazione di calcio-vitaminici e di calcitonina, ha migliorato il trofismo osseo.

BIBLIOGRAFIA

1. Beljan J.R., Hellewell A.B. *The effect of chronic heparin administration on the mineralization of an experimental osseous defect.* Clin. Orthop., 125, 205-207, 1977.

2. Kher A., Toulemond F., Raby C. *Héparinothérapie au long cours et ostéoporose*. Presse Med. 1973 / II, 1585-1587, 1973.
3. Lequesne M., Lamotte J., Fourés N. *Ostéoporose de l'héparinothérapie. Ostéoporose de la Mastocytose*. Act. Rhum, 19, 105-115, 1982.
4. Megard M. et alii. *Ostéoporose de l'héparinothérapie. Analyse histomorphométrique de la biopsie osseuse. Une observation*. Nuov. Presse Méd. II, 261-264, 1982.
5. Palmieri Beniamino. *L'eparina oggi*. 1982.
6. Ringe J. D., Becker K. *Osteoporosis caused by long term heparin therapy*. Med. Monatsschr Pharm., 8, 80-83, 1985.
7. Thompson R.C. Jr. *Heparin osteoporosis*. J. Bone Joint Surg., 55/A, 606-612, 1973.

C. SINNO, M.A. SINNO*
 Specialista in Medicina dello Sport - Matera
 *Biologa - Matera

DETERMINAZIONE DELLA SOGLIA ANAEROBICA E DEL VO_2 max
 MEDIANTE TEST DA CAMPO (DI CONCONI)
 IN ATLETI AMATORIALI

RIASSUNTO

Viene descritto un test da campo, detto di Conconi, che permette di determinare la soglia anaerobica, il VO_2 max in modo indiretto e la curva di recupero cardiaco in atleti amatoriali.

I dati ottenuti sul campo informano circa la performance degli atleti, permettono di programmare l'allenamento, di predire la velocità da mantenere in gara senza fare ricorso alla via metabolica anaerobica.

SUMMARY

It is described a field test, colled Conconi, this permits to establish the anaerobic threshold, the VO_2 max. in an indirect way and the curve of cardiac recovery in amateur athletes.

The data obtained on the field inform about the performance of the athletes, permit to programme the training and to predict the velocity to keep during the competition without resorting to the metabolic anaerobic way.

PREMESSA

Le attività sportive protratte nel tempo vengono sostenute dal metabolismo aerobico che produce una grande quantità di A.T.P. dalla combustione completa di glucosio ed acidi grassi ad H_2O e CO_2 .

L'energia che deriva è proporzionale alla quantità di O_2 consumata per l'idrolisi completa dei carboidrati e dei lipidi, per cui la quantità massima di O_2 (VO_2 max) consumata a livello dei muscoli in attività è uno dei fattori che concorre al successo nelle prestazioni di resistenza.

La massima potenza aerobica, più che dalla disponibilità del combustibile, dipende dal massimo apporto di O_2 ai tessuti.

Il trasporto dell' O_2 ai muscoli richiede l'integrità dei seguenti apparati e sistemi:

- apparato respiratorio: necessario per gli scambi gassosi
- apparato cardiocircolatorio
- sistema del trasporto periferico di O_2
 - letto capillare muscolare
- fattori tissutali: - differenza artero venosa per l' O_2
 - attività enzimatiche mitocondriali

Il «cattivo funzionamento» di uno di questi sistemi può far sì che lo stesso diventi «fattore limitante» la potenza aerobica e, di conseguenza, la prestazione sportiva.

Il VO_2 max dipende, inoltre, da altri fattori:

- statura
- peso («negli obesi»)
- sesso («nelle donne»)
- allenamento (nei soggetti allenati può aumentare fino al 20%)
- ereditarietà.

Il VO_2 max può essere determinato mediante test diretti ed indiretti e viene espresso in l/min. ed è rapportato al peso corporeo.

I test di laboratorio (diretti) di basano sull'impiego di tapis-roulant o cicloergometri con i quali l'individuo viene sottoposto a carichi di lavoro crescenti.

Questi test presentano dei limiti:

- difficoltà tecniche e costi elevati non permettono di esaminare grandi popolazioni
- non possono essere eseguiti spesso e, pertanto, i dati non sono correlabili ai programmi di allenamento
- richiedono spesso l'impegno di masse muscolari non usate nella specialità sportiva sulla quale si indaga.

Tra i test indiretti il più noto e, anche di facile esecuzione, è il test di Margaria che consiste nel salire un gradino di 40 cm. di altezza ad una frequenza di 15 e 25 volte al minuto per quattro minuti.

Dalla Frequenza Cardiaca rilevata dopo ogni prova, si risale al VO_2 max mediante il nomogramma consigliato dall'autore.

Questo test, benchè permette di valutare per la sua semplicità vaste popolazioni, richiede l'impegno di masse muscolari non usate nell'attività sportiva normale.

Ne deriva la necessità di test che si avvicinino al gesto atletico; per la corsa è stato proposto da Cooper un test che valuta la distanza percorsa da un soggetto in 12 minuti su un terreno piano, senza, però, dare informazioni su quale sia stato l'effettivo impegno cardiovascolare o come sia stata la distribuzione dello sforzo durante l'esecuzione del test.

Il VO_2 max è in realtà un valore teorico, infatti secondo Costill la prestazione aerobica di un atleta in gara non è solo da ricercare nel VO_2 max bensì nella capacità di utilizzazione dell' O_2 max bensì nella capacità di utilizzazione dell' O_2 secondo l'espressione:

$$VO_2 \text{ max\%} = VO_2 / VO_2 \text{ max} \times 100$$

dove VO_2 è il consumo di ossigeno durante la prestazione sportiva.

Pertanto, in un fondista oltre il VO_2 max è necessario individuare la massima velocità aerobica utilizzabile; ciò è quanto hanno proposto Conconi e coll con un test che mette in relazione la velocità di corsa e la frequenza cardiaca.

MATERIALI E METODI

Abbiamo proposto il test di Conconi a 9 atleti amatoriali (età media 32, $33 \pm 4,71$) con lo scopo di:

- determinare la massima velocità aerobica
- determinare in modo indiretto il VO_2 max
- seguire l'andamento della curva di recupero cardiaco dopo il test.

Dopo riscaldamento, ogni atleta ha percorso 10 giri di pista (pari a 4 Km.) a velocità crescente con rilevazione cronometrica ogni 200 mt. dalla quale si deduceva la velocità.

Le frequenze cardiache venivano rilevate con un cardiofrequenzimetro tipo Exersentry T.M. III.

In tutti gli atleti si evidenziava un rapporto lineare tra aumento della velocità e aumento della frequenza cardiaca che si perdeva ad intensità di lavoro elevato alle quali si osservava un incremento superiore della velocità rispetto alla frequenza cardiaca.

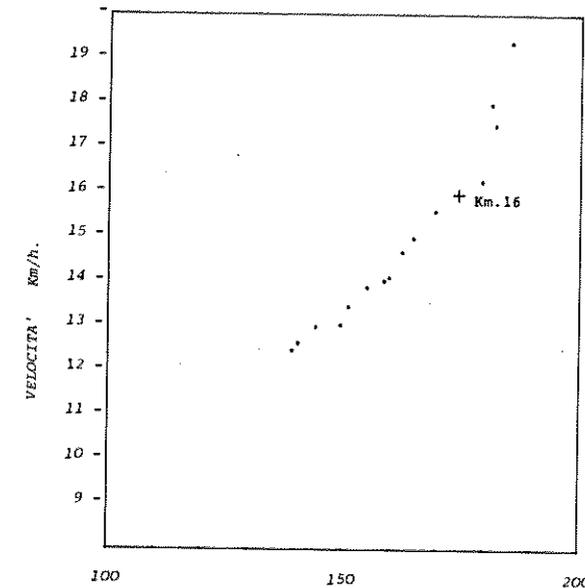
L'allontanamento della linearità del rapporto pulsazioni-velocità, definita come «impennata anaerobica» è imputabile ad una super produzione di A.T.P. conseguente alla sovrapposizione della glicolisi anaerobica al metabolismo aerobico, giustificato anche dalla sensazione di «acido muscolare».

L'impennata si verifica a frequenze cardiache inferiori alla max teorica e alla max raggiunta.

TAB. 1 - VALORI RILEVATI NEI 9 ATLETI AMATORIALI

Nome	Età	F.C. max teor.	F.C. max ril.	Innesco
A.C.	32	188	194	173
I.V.	44	176	173	154
R.G.	28	192	190	174
L.E.	29	191	185	180
G.E.	26	194	188	179
S.C.	33	187	178	172
S.P.	32	188	191	180
D.P.	36	184	188	181

FIG. 1 - RAPPORTO TRA FREQUENZA CARDIACA E VELOCITÀ DI CORSA DI UN ATLETA SOTTOPOSTO AL TEST



DISCUSSIONE

L'impennata anaerobica potrebbe rappresentare il limite delle capacità aerobiche nei fondisti per cui la sua determinazione permette di suggerire il ritmo da tenere in gare di fondo.

I risultati tecnici ottenuti da alcuni atleti in una gara sull'ora di corsa sono stati confrontati con la velocità d'innescò determinata dal test di Conconi; ad eccezione dell'atleta S.C. i risultati ottenuti nella gara dell'ora sono molto vicini alla velocità d'innescò.

Nome	Vel. d'innescò	Gara ora su pista	Diff. %
L.E.	Km. 16,000	Km. 15,283	- 4,48
V.V.	» 17,143	» 16,795	- 2,02
A.C.	» 15,040	» 14,493	- 3,63
D.P.	» 14,000	» 13,718	- 2,01
I.V.	» 13,584	» 13,071	- 3,77
S.C.	» 15,145	» 13,798	- 8,89

Il risultato dell'atleta S.C. sta ad indicare che una serie di fattori possono interferire nel mantenimento della velocità di gara:

- allenamento inadeguato;
- variazioni del ritmo;
- peso ed alimentazione;
- resistenza offerta dall'aria;
- variazioni di percorso.

Il test permette di programmare l'allenamento; infatti, in precedenza, per la preparazione di calciatori professionisti avevamo stilato i ritmi di lavoro in modo empirico tenendo conto dei tempi rilevati manualmente sulle prove dei 100 mt., 300 mt., 2.500 mt. e del decremento di velocità sulle distanze.

Distanza	Velocità Media	Decremento %
mt. 100	28,61±1,01	
mt. 300	23,41±1,38	da 100 mt. a 300 mt. 18,18
mt. 2.500	14,22± 0,78	da 100 mt. a 2.500 mt. 50,29 da 300 mt. a 2.500 mt. 39,25

Il test permette di scegliere individualmente i carichi di lavoro eseguibili su basi esclusivamente ossidative in modo da non accelerare la deplezione locale delle riserve di glicogeno per via anaerobica.

Il test permette di calcolare in modo indiretto il VO_2 max.

Secondo Margaria quando si determina la frequenza cardiaca a due diverse intensità che implicino un diverso consumo di ossigeno il VO_2 max può essere calcolato secondo la seguente equazione:

$$VO_2 \text{ max} = \frac{f_{\text{max}} \cdot (V''O_2 - V'O_2) + f'', V'O_2 - f' V''O_2}{f' - f''}$$

nella quale:

- f_{max} esprime la frequenza massima teorica;
- f' e f'' indicano la frequenza cardiaca a due diverse intensità di esercizio;

$V'O_2$ e $V''O_2$ i rispettivi consumi di ossigeno.

Dai valori di corsa (velocità) si può passare alla determinazione del consumo di ossigeno.

Poichè la spesa unitaria per chi corre a velocità costante e con buona tecnica è stata calcolata in:

$$(175 + 0,037 v^2) \cdot \text{ml/Kg/Km.}$$

in cui v è la velocità espressa in Km/h.

il consumo di ossigeno in ml. per kg. per min. è calcolabile moltiplicando i valori di spesa unitaria per v da cui:

$$(2,917v + 0,00617 v^3) \cdot \text{ml/kg/min.}$$

Negli atleti in esame abbiamo riscontrato i seguenti valori:

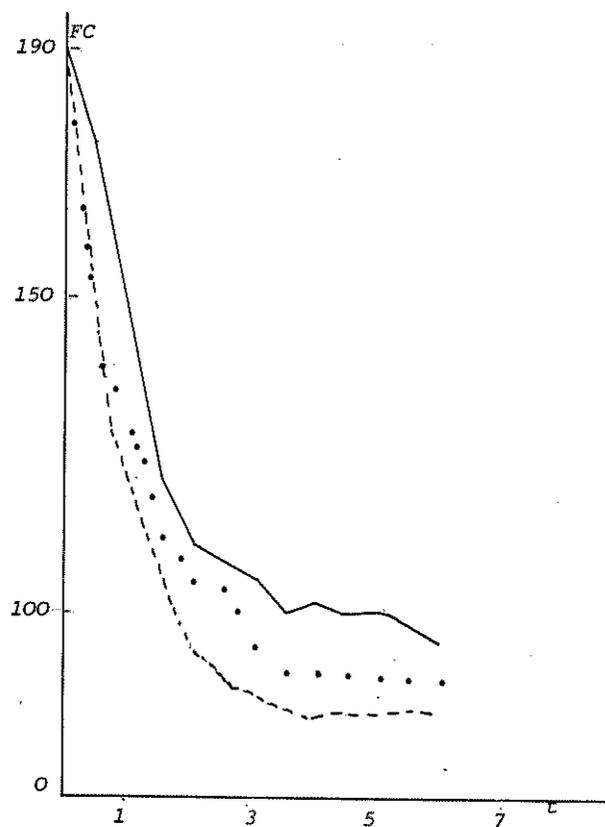
Nome	ml/kg/min.	
S.C.	52,41	Buono
S.P.	47,83	Buono
A.C.	50,03	Buono
I.V.	44,61	Medio Superiore
R.G.	56,47	Molto Buono
V.V.	53,76	Buono
D.P.	43,19	Medio Superiore
G.E.	56,33	Molto Buono
L.E.	55,21	Molto Buono

Nell'esecuzione del test vengono raggiunte frequenze cardiache massimali; alla fine del test abbiamo rilevato ogni 30 secondi la frequenza cardiaca; dalla curva di recupero è possibile ottenere ulteriori informazioni sullo stato di allenamento.

TAB. 2 - FREQUENZE CARDIACHE NELLA FASE DI RECUPERO DEI 9 ATLETI SOTTOPOSTI AL TEST.

Nome	Arrivo	30''	1'	90''	2'	150''	3'	210''	4'	270''	5'	330''
A.C.	194	173	141	132	123	119	117	114	113	113	115	115
I.V.	173	132	122	108	109	107	102	99	101	98	98	96
D.P.	190	145	125	120	115	108	113	113	108	106	106	105
L.E.	185	140	117	104	95	90	87	85	84	85	86	85
G.E.	188	151	115	105	104	94	92	92	97	87	86	91
V.V.	186	150	133	125	120	115	109	109	104	106	109	103
S.C.	178	142	129	113	105	99	100	95	93	93	93	93
S.P.	191	173	139	120	110	108	108	105	106	105	99	96
R.G.	190	176	148	122	111	105	100	104	100	100	98	96

FIG. 2 - RAFFRONTO TRA CURVE DI RECUPERO CARDIACO



Raffronto tra curve di recupero cardiaco.

CONCLUSIONI

Il test preso in considerazione, permette, per la sua facile esecuzione, la valutazione sul campo delle capacità aerobiche di corridori dedicati alle lunghe distanze.

Rispetto ad altri test, informa sulla velocità massima che può essere mantenuta in gare di lunga distanza senza apprezzabile formazione di acido lattico.

Per la sua ripetitività facilita la programmazione degli allenamenti

ed, inoltre, può essere applicato eliminando tutti gli inconvenienti di laboratorio a tutte le attività sportive sostenute in massima parte dal metabolismo aerobico.

BIBLIOGRAFIA

1. F. Conconi e Coll: *Un test da campo per la valutazione della capacità di lavoro aerobico in soggetti praticanti l'A. Leggera*; Atletica Studi n. 10-11-12, pag. 21-37 - 1978.
2. R. Guillet, J. Genety, E Brunet, Guedj: *Medicina dello sport*; Ed. Masson, 1978.
3. E. Arcelli: *Correre è bello*; Ed. Sperling e Kupfer-
4. K.H. Cooper: *The aerobics program for total well-being*; M. Evans an Company, Inc. New York, 1982.
5. R. Margaria: *Fisiologia muscolare e meccanica del movimento*; Biblioteca della E.S.T. Mondadori, 1975-
6. E.L. Fox: *Fisiologia dello sport*; Editoriale Grassa, 1982
7. P. Cerretelli: *Manuale di fisiologia dello sport e del lavoro muscolare*; Ed. S.E.U. Roma, 1985.
8. E. Arcelli: *Alcuni aspetti tecnico-metodologici relativi alle corse di durata*; Atletica Studi, mag. giu. 1981, pag. 57-66.
9. *Atti di Cascina sulle corse di Resistenza*. Atletica Studi lug/Ago. '82 - pag. 7-28.
10. *Mezzofondo breve e mezzofondo prolungato*; Atletica Studi, 1984 - pag. 391-454.
11. Marzatico F. - G. Benzi: *I meccanismi della liberazione di energia a livello muscolare*; Atletica Studi, 1984 - pag. 13-38.
12. M. Ranucci, G Miserocchi: *Significato biologico della relazione velocità/distanza di gara; Identificazione della distanza di gara ottimale*; Atletica Studi, 1985 - pag. 551-558.
13. R.H. Strauss: *Medicina dello sport*; Verducci editore, 1985.

A. VENEZIA, R. MOREA, F. DI TRINCO,
F. LISANTI*, L. VEGLIA*,
D. SCAVETTA**

*Unità Sanitaria Locale n. 6 - Ospedale di Matera
Centro Antidiabetico*

**Centro di Cardiologia Sociale*

***Servizio Socio Assistenziale*

È POSSIBILE L'INDIVIDUAZIONE PRECOCE DI OBESI A
RISCHIO DI DIABETE MELLITO?
RISULTATI PRELIMINARI DI UNO SCREENING
TRA GLI STUDENTI DI UNA SCUOLA MEDIA

INTRODUZIONE

La lotta all'obesità rappresenta la strategia di prevenzione primaria e secondaria del diabete mellito di 2° tipo.

In particolare, gli obesi «tipo mela» con distribuzione centrale del grasso (obesità androide) sembrano più esposti alle patologie dismetaboliche (diabete, gotta, aterosclerosi) rispetto agli obesi «tipo pera» con distribuzione periferica del grasso (obesità ginoide) (1).

I classici indici antropometrici sono in epidemiologia e in clinica il peso, l'altezza, il BMI e le pliche cutanee; essi, tuttavia, non riescono a dare informazioni precise sulla localizzazione topografica del grasso.

Alla luce delle implicazioni metaboliche della distribuzione centrale del grasso si sono rivelate assai utili nella pratica le misurazioni delle circonferenze corporee; in particolare, il rapporto tra circonferenza della vita e quella dei fianchi e l'indice di obesità centrale (I.O.C.).

In questo lavoro è stato adoperato per la sua semplicità e completezza l'I.O.C. del quale la letteratura, per quanto ci risulta, offre qualche applicazione solo in campo clinico, ma nessuna in campo epidemiologico.

SCOPO DEL LAVORO

Esaminare in un campione non selezionato di studenti con età compresa tra 12 e 14 anni il tipo di distribuzione relativo del grasso in modo da individuare il più precocemente possibile i soggetti con obesità centrale (o androide o «a mela»), presumibilmente a rischio maggiore per complicanze metaboliche.

MATERIALI E METODI

Nell'ambito di un intervento di educazione alla salute condotto nella scuola media «A. Volta» di Matera durante l'anno scolastico 1985-86 sono stati effettuati i tradizionali rilievi antropometrici (peso e altezza), nonché, solo per i soggetti in sovrappeso, il rilevamento delle circonferenze corporee; da queste ultime è stato derivato l'I.O.C.

L'I.O.C. è stato calcolato come segue: somma delle circonferenze del tronco (collo, torace e addome) divisa per la somma delle circonferenze periferiche bilaterali (parte superiore delle braccia, cosce, e parte inferiore delle gambe); tutti i valori delle circonferenze sono considerati in percentuale rispetto all'altezza.

Le misurazioni sono state effettuate con un centimetro semirigido secondo le modalità descritte da Hiramatsu e coll. (6).

Le caratteristiche generali ed i principali dati antropometrici del campione sono illustrati rispettivamente nelle tabelle n. 1 e n. 2.

Per rendere più omogeneo il campione, sono stati esclusi dallo studio i soggetti nati nel 1970 (n=1) nel 1971 (n=23) e nel 1975 (n=4).

TAB. 1 - CARATTERISTICHE GENERALI DEL CAMPIONE ESAMINATO

anni	maschi n.	femmine n.
16 anni	1	0
15 anni	18	5
14 anni	56	50
13 anni	68	41
12 anni	65	48
11 anni	2	2
	210	146

TAB. 2 - PRINCIPALI DATI ANTROPOMETRICI DELL'INTERO CAMPIONE (VALORI MEDI)

	maschi	femmine	totale
PESO (Kg)	46,3 (6,5)	48,2 (9,6)	47,1 (10,2)
ALTEZZA (cm)	151,8 (6,0)	151,6 (7,1)	151,7 (8,6)
BMI	19,92 (1,8)	20,86 (3,3)	20,31 (3,3)

(In parentesi le deviazioni standards)

RISULTATI

I dati relativi al peso corporeo ed all'altezza (valori medi) dell'intero campione, suddiviso per sesso ed età, sono illustrati nella tabella n. 3.

TAB. 3 - VALORI MEDI DEL PESO CORPOREO E DELL'ALTEZZA SECONDO IL SESSO.

età	PESO (Kg)		ALTEZZA (cm)	
	maschi	femmine	maschi	femmine
12 anni	40,65	43,43	143,80	146,93
13 anni	46,69	48,73	152,42	152,85
14 anni	51,00	52,21	158,16	155,04

È noto come in clinica sia consuetudine considerare obeso un individuo che accusi un eccesso ponderale del 20% rispetto al suo peso teorico oppure che presenti un indice di massa corporea superiore a 27 nei maschi e 25 nelle femmine.

Ci è sembrato utile, per gli scopi di epidemiologia pratica che ci siamo prefissi, considerare anche i soggetti con un eccesso ponderale compreso tra il 10 e il 20% ovvero, che è la stessa cosa, quelli con un indice di massa corporea compreso tra 25 e 27 nei maschi e tra 23 e 25 nelle femmine.

La prevalenza di sovrappeso è risultata due volte maggiore nelle donne rispetto ai maschi (16,5% vs. 7,9%); i soggetti più anziani hanno una frequenza di obesità maggiore sia nei maschi che nelle femmine come mostrato dalla tabelle n. 4 (maschi=n. 189) e n. 5 (femmine=n. 139).

TAB. 4 - PREVALENZA DI SOVRAPPESO E OBESITÀ NEI MASCHI IN BASE A BMI E ANNO DI NASCITA (n=189)

BMI	14 anni (1972)	13 anni (1973)	12 anni (1974)	TOTALE	
	n.	n.	n.	n.	%
25-27	6	2	1	9	4,7
> 27	1	3	3	6	3,2
	7	5	3	15	7,9

(In parentesi l'anno di nascita)

TAB. 5 - PREVALENZA DI SOVRAPPESO E OBESITÀ NELLE DONNE IN BASE A BMI E ANNO DI NASCITA (n=139)

BMI	14 anni (1972)	13 anni (1973)	12 anni (1974)	TOTALE	
	n.	n.	n.	n.	%
23-25	5	2	2	9	6,5
> 25	6	3	5	14	10,0
	11	5	7	23	16,5

(In parentesi l'anno di nascita)

La tabella n. 6 mostra il comportamento dell'I.O.C. nei soggetti con sovrappeso e obesità: la maggioranza delle donne presenta il tipo di distribuzione ginoide (I.O.C. <0,90), mentre nei maschi è presente in un terzo dei casi una distribuzione androide (I.O.C. >0,90).

TAB. 6 - VALORI DELL'INDICE DI OBESITÀ CENTRALE (I.O.C.) NEI SOGGETTI CON SOVRAPPESO E OBESITÀ.

I.O.C.	maschi		femmine	
	n.	%	n.	%
0,81-0,85	3	20	8	34,8
0,86-0,90	8	53,3	13	56,5
0,91-0,95	4	26,6	2	8,6
	15		23	

I valori medi assoluti del BMI, indice di obesità, I.O.C. e delle circonferenze corporee con le rispettive deviazioni standard (in parentesi) sono indicati nella tabella n. 7.

TAB. 7 - COMPORTAMENTO DEI PARAMETRI ESAMINATI E DI ALCUNI INDICI DERIVATI (MEDIA +/- DS).

	maschi (n=15)	femmine (n=23)
BMI	27,34 (1,7)	25,97 (2,2)
Indice di Obesità	+21,8 (9,3)	+18,0 (9,8)
IOC	0,885 (0,02)	0,869 (0,03)
collo (cm.)	34,5 (2,0)	32,5 (1,4)
torace (cm.)	95,9 (4,9)	90,2 (5,3)
addome (cm.)	87,7 (5,1)	80,4 (7,2)
braccia (cm. x 2)	63,4 (3,5)	61,8 (13,4)
cosce (cm. x 2)	118,3 (4,4)	113,5 (12,0)
gambe (cm. x 2)	64,4 (4,5)	58,1 (4,4)
peso (Kg.)	67,8 (6,3)	60,1 (5,8)

Le differenze fra i maschi e le femmine dei parametri misurati e degli indici derivati risultano sempre a favore dei maschi.

I valori medi delle circonferenze corporee calcolati in percentuale rispetto all'altezza sono indicati nella Tabella n. 8 e mostrano differenze a favore dei maschi; da notare che l'altezza media dei maschi è superiore di 5,5 cm. a quella delle femmine.

TAB. 8 - VALORI MEDI DELLE CIRCONFERENZE CORPOREE IN PERCENTUALE RISPETTO ALL'ALTEZZA.

	maschi	femmine
collo	22,0%	21,4%
torace	61,3%	59,3%
addome	55,9%	52,7%
braccia	40,5%	40,5%
cosce	75,2%	74,5%
gambe	40,8%	37,8%
altezza (cm.)	157,4	151,9

Ai fini del trattamento può essere utile considerare la classificazione, secondo Garrow, dei soggetti esaminati in base alla gravità dell'obesità (cfr. Tab. 9).

TAB. 9 - CLASSIFICAZIONE IN BASE ALLA GRAVITÀ DELL'OBESITÀ.

	maschi (n = 210)		femmine (n = 146)	
	n.	%	n.	%
Obesità grado 0 (20-24,9)	66	31,4	64	43,8
Obesità grado 1 (25-29,9)	16	7,6	16	10,9
Obesità grado 2 (30-40)	3	1,4	1	0,7
Obesità grado 3 (>40)	0	0,0	0	0,0
	85	40,4	81	55,4

DISCUSSIONE

Risulta evidente che la prevalenza di obesità aumenta con l'età raggiungendo il 12% della casistica esaminata a conferma che in una città come Matera il «fenomeno obesità» giovanile è sovrapponibile a quello di altre città dove sono stati condotti studi analoghi (vedi Milano) (3,4).

In conseguenza di questi risultati l'eccedenza ponderale, il rischio di obesità e delle malattie correlate non sono nella nostra popolazione condizioni da sottovalutare.

La classificazione secondo la gravità dell'obesità (2) mostra che il 40% dei maschi ed il 55% delle femmine presentano problemi di eccesso ponderale tali da richiedere adeguati interventi, individuali e/o collettivi, dal punto di vista psicologico, sociale e nutrizionale: educazione alimentare, attività fisica, correzione stili di vita, educazione di gruppo, digiuno modificato, terapia comportamentale e/o farmacologica, psicoterapia.

I nostri dati confermano quelli della letteratura che gli uomini hanno più frequentemente una distribuzione del grasso a livello di tronco, anche se la prevalenza dell'obesità senza precisazioni topografiche è nettamente più elevata nelle femmine, in cui predomina la distribuzione periferica.

È stato dimostrato che il grasso bruno ha prevalentemente una localizzazione viscerale e gli obesi androidi (tipo mela) presentano un

accumulo di grasso intraddominale nettamente maggiore rispetto agli obesi ginoidi (tipo pera) ed inoltre che la distribuzione regionale del grasso è un importante fattore nelle alterazioni del metabolismo glucidico osservate negli obesi (7).

Infatti nei soggetti con una più bassa percentuale di grasso accumulato al tronco ed in quelli con un accumulo maggiore di grasso nel sottocutaneo si è osservata una maggiore sensibilità insulinica, mentre, al contrario, nei soggetti con grasso distribuito più abbondantemente al tronco è stata constatata una ridotta sensibilità insulinica; inoltre è stata dimostrata una forte correlazione tra grandezza degli adipociti addominali ed insulinemia a digiuno nei figli di madri con gravidanze caratterizzate da intolleranza al glucosio (8).

Sebbene resti da chiarire (5) se il tipo di distribuzione del grasso sia un fenomeno primario o secondario alle alterazioni metaboliche, le osservazioni cliniche che si vanno moltiplicando in letteratura sull'associazione tra grasso intraddominale e disturbi metabolici giustificano ampiamente il nostro interesse a condurre uno studio epidemiologico di tipo longitudinale su adolescenti obesi, al fine anche di confermare l'ipotesi interpretativa di un'aumentata incidenza di complicanze metaboliche e vascolari nell'obesità androide e di verificare l'evoluzione di questi soggetti nelle successive fasi della vita.

CONCLUSIONI

Il diabete mellito di tipo 2^a associato ad obesità è nella nostra comunità più frequente nel sesso femminile; i soggetti di sesso femminile con obesità centrale rappresentano nel nostro campione l'8,6% (2/23) delle ragazze obese con età compresa tra 12, 13 e 14 anni ovvero l'11,5% (3/26) di tutti i soggetti, se si considerano anche i ragazzi di 15 anni; anche se è noto come l'obesità sia spesso destinata a scomparire con lo sviluppo, alla luce dei più recenti studi, confermati da queste osservazioni, sono questi soggetti con obesità centrale a richiedere una sorveglianza particolare.

Un Servizio Sanitario Pubblico non può trascurare la problematica dell'obesità, che se indirizzata in modo particolare agli obesi androidi, potrebbe trovare, senza sprechi di risorse, soluzioni efficaci.

BIBLIOGRAFIA

1. Badier Ch, Tramoni M., Vague Ph, *Peut-on reconnaitre cliniquement les obèses à risque de complications?* Le Revue du praticien, 34, 3101, 1984.
2. Cairella M., *Contro l'obesità. Il giornale del medico*, 36, 1986.
3. Giovannini M., Scaglioni S., *L'obesità del bambino. Il giornale del medico*, 16, 1986.
4. Zoppi G., *La vita in crescendo da zero a undici anni. Il giornale del medico*, 43, 1986.
5. Enzi G., Crepaldi G., *Subcutaneous obesity and visceral obesity: two distinct entities?* Medicographia Vol. 8, 2, 18-21, 1986.
6. Hiramatsu R., Yoshida K., Sato T. *Valutazione della distribuzione dell'adipe nell'obesità centrale: una tecnica di screening e monitoraggio della sindrome di Cushing.* Jama, 3, 43-47, 1984.
7. Krotkiewski M., Bjorntorp P., Sjostrom L., Smith V., *Impact of obesity on metabolism in men and women: importance of regional adipose tissue distribution.* J. Clin. Invest. 72, 1150-1162, 1983.
8. Abbot W.G.H., Thuillez P., Howard B.V. e coll.: *Body composition, adipocyte size, free fatty acid concentration, and glucose tolerance in children of diabetic pregnancies.* Diabetes, 35, 1077-1080, 1986.

A. CAPOBIANCO, R. CORDOVA, R. BENEVENTI, G. SMALDORE,
M.T. BARNABA, T. IASILLI, S. LIMONGELLI,
C. DE STEFANO*, G. DE STEFANO*, A. CARBONE*, G. PAPPANO*
Unità Sanitaria Locale n. 2 - Ospedale San Carlo Potenza
Servizio di Patologia Clinica - Primario Dr. R. LIMONGELLI
**Divisione di Malattie Infettive - Primario Prof. R. NIUTTA*

L'ISOAMILASI PANCREATICA QUALE ESPRESSIONE
DI DANNO PANCREATICO
NELLE EPATOPATIE ACUTE E CRONICHE

INTRODUZIONE

La compromissione pancreatica, in corso di epatopatia, acuta o cronica, può realizzarsi attraverso fattori eziologici e con il concorso di meccanismi patogenetici, la cui ricerca richiede una accurata indagine anamnestica, clinica e laboratoristico-strumentale, al fine di risolvere l'episodio acuto e di prevenire eventuali recidive.

La liberazione, l'attivazione in situ di enzimi (lipasi, proteasi, peptidasi, amilasi ecc.) e la conseguente autodigestione pancreatica, rappresentano il momento patogenetico comune di confluenza dei vari agenti eziologici, indipendentemente dai meccanismi attraverso cui i diversi fattori causali siano in grado di darne l'avvio.

L'evento pancreatoliesivo da essi esplicito può rappresentare:

- a) Un momento secondario e non obbligato nell'ambito della preminente patologia epatica: è il caso di virus primitivamente epatotropi, per effetto diretto (HAV) o immunomediato (HBV non A non B) i quali, occasionalmente, possono ledere, attraverso gli stessi meccanismi

responsabili del danno epatico, la cellula acinosa pancreatica (citoleività da localizzazione del virus, immunocomplessi, T linfociti citotossici e NK); talora con il concorso di altri eventi; turbe irrorative per lesioni vascolari o per fenomeni neuroriflessi o umorali, alterazioni canalicolari bilioduodenali, terapia con steroidi glicoattivi, uso di droghe E.V. (nel caso di tossicodipendenti) ecc.

b) l'espressione di un effetto citolesivo epatopancreatico, concomitante ed obbligato, condizionato da fattori individuali, (costituzione genotipica, meiopragia di organo, reattività immunitaria ecc.); è il caso dell'alcolismo che agisce sia favorendo il reflusso di bile nei dotti attraverso alterazioni flogistico-discinetiche, sia inducendo la riduzione di antienzimi tissutali e di citrati ad effetto solubilizzante nel succo pancreatico.

Se, arrivare ad una diagnosi certa di pancreopatia è facile, nelle forme conclamate di danno primitivo, acuto, per effetto di biliopatie o alcolismo acuto, per contro vi sono condizioni cliniche di danno pancreatico minimo o modesto, scarsamente espressivo e, poco differenziabili da patologie extrapancreatiche, che rendono indispensabile, ai fini diagnostici, il ricorso al laboratorio.

A tale scopo si dosano nel siero i livelli di AMILASI, (enzima idrolitico che scinde i legami 1-4 glicosidici dei polisaccaridi) i cui organi di maggiore produzione sono pancreas e ghiandole salivari, seguiti da polmoni e tube di Falloppio.

L'attività dell'enzima è dosabile con vari metodi: saccarogenico, amiloclastico, cromogenico e cinetico (quest'ultimo, di più recente introduzione e di maggiore affidabilità, utilizza sistemi di combinazione di enzimi, che permettono l'analisi cinetica dei livelli di amilasi).

L'affidabilità diagnostica dell'amilasi totale sierica, è espressa da una SENSIBILITÀ oscillante tra il 70 ed il 98% (falsi negativi: campioni prelevati troppo precocemente o troppo tardivamente, forme necrotizzanti fulminanti con estesa distruzione delle cellule acinose, iperdislipidemie) ed una SPECIFICITÀ fra il 70 ed il 76% (varie condizioni tra cui lesioni salivari, macroamilasemia, farmaci, chetoacidosi diabetica, peritoniti, ileomeccanico, ulcera perforata, gravidanza ectopica, che possono rendersi responsabili di iperamilasemia, in conseguenza della immissione in circolo dell'enzima, di danno pancreatico secondario ad altra patologia).

Il dosaggio dell'isoenzima pancreatico dell'amilasi permette pertanto di raggiungere una sensibilità del 100% ed una specificità del 92% (secondo i dati più recenti della letteratura), grazie all'organo-specificità dell'isoenzima stesso, differenziabile da quello di origine salivare

mediante elettroforesi e cromatografia a scambio ionico e, grazie ad un inibitore catalitico estratto dal germe di grano, 100 volte più attivo, nei confronti della frazione salivare rispetto a quella pancreatica.

SCOPO DEL LAVORO

Scopo del presente studio, di cui peraltro si rendono noti solo i risultati preliminari, meritevoli di controlli successivi, è rilevare condizioni di flogosi pancreatica, scarsamente espressive sul piano clinico, caratterizzate da valori amilasemici ai limiti, in cui, incrementi percentuali della ISO-P, passano far porre sospetto diagnostico fondato di Pancreatite.

MATERIALI E METODI

Si sono esaminati 60 pazienti, ricoverati presso il Reparto di Malattie Infettive dell'Ospedale San Carlo, affetti da patologia epatica, che sono stati suddivisi come segue:

- I GRUPPO: 30 pazienti di cui 10 con Epatite Cronica Etanolica e 20 con Epatite Cronica Attiva.
 II GRUPPO: 15 pazienti con Epatite Acuta di tipo B e non A e non B
 III GRUPPO: 15 pazienti sani di controllo, uguali per caratteristiche di età e sesso, ai pazienti degli altri due gruppi.

I markers sierologici di infezione sono stati testati con metodiche E.L.I.S.A.

Il dosaggio degli enzimi epatici è stato effettuato mediante apparecchio SMAC 20 della ditta Technicon con metodiche della stessa ditta.

L'amilasi totale e l'isoamilasi pancreatica sono state dosate con metodo enzimatico-colorimetrico, della ditta BIOCHEMIA (tab. 1).

MATERIALI E METODI

Strumentazione:

MULTISTAT III^o (Instrument Laboratory)
 BECKMAN (Mod. 42)

Reagenti:

Kit -AMILASI - PNP
 metodo enzimatico colorimetrico

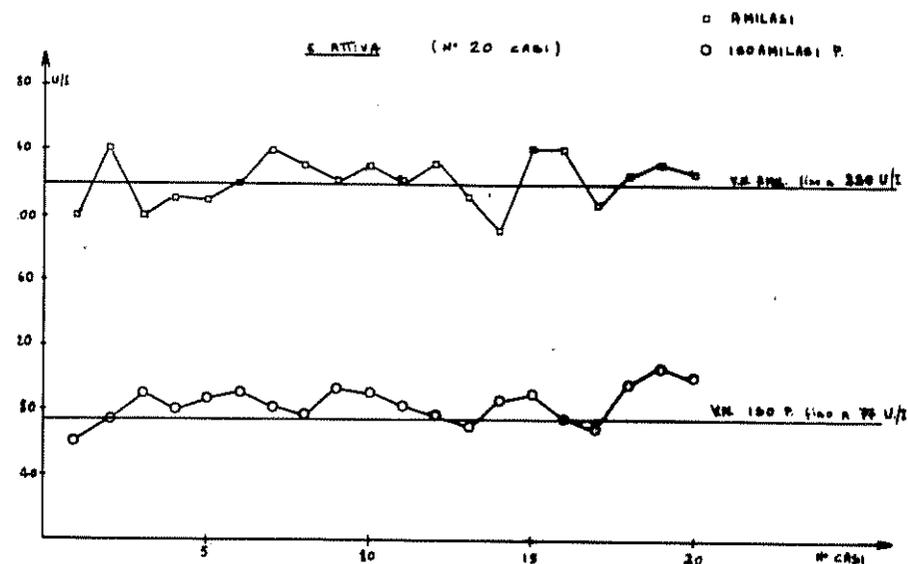
Kit ISOAMILASI PANCREATICA
 metodo enzimatico colorimetrico

Biochemia

RISULTATI

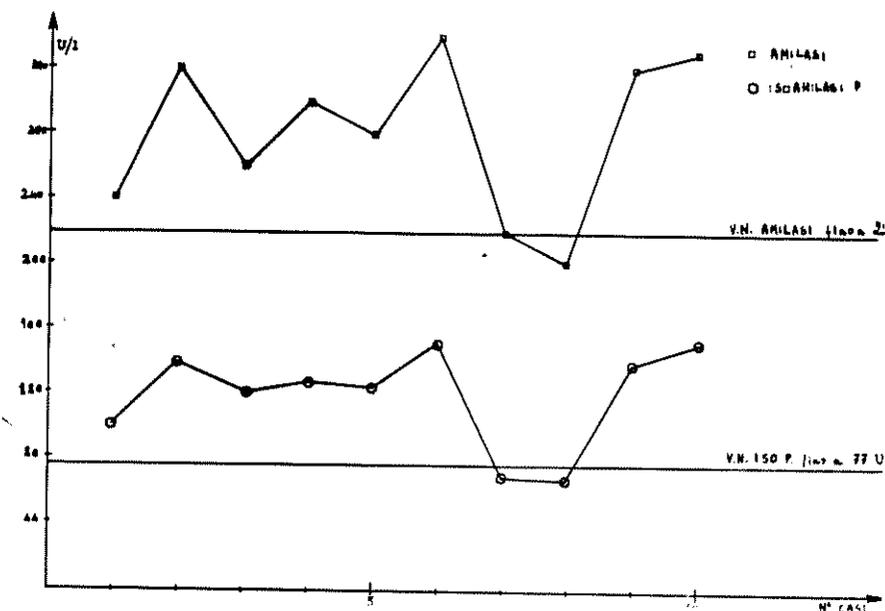
1) Epatiti Croniche Attive: in questo gruppo i valori dell'amilasi totale sono risultati nei limiti della norma e si è avuto un aumento dell'ISO P compreso fra il 5% ed il 15% (tab. 2)

TAB. 2 - DISTRIBUZIONE DEI LAVORI NELLE FORME DI EPATITE CRONICA



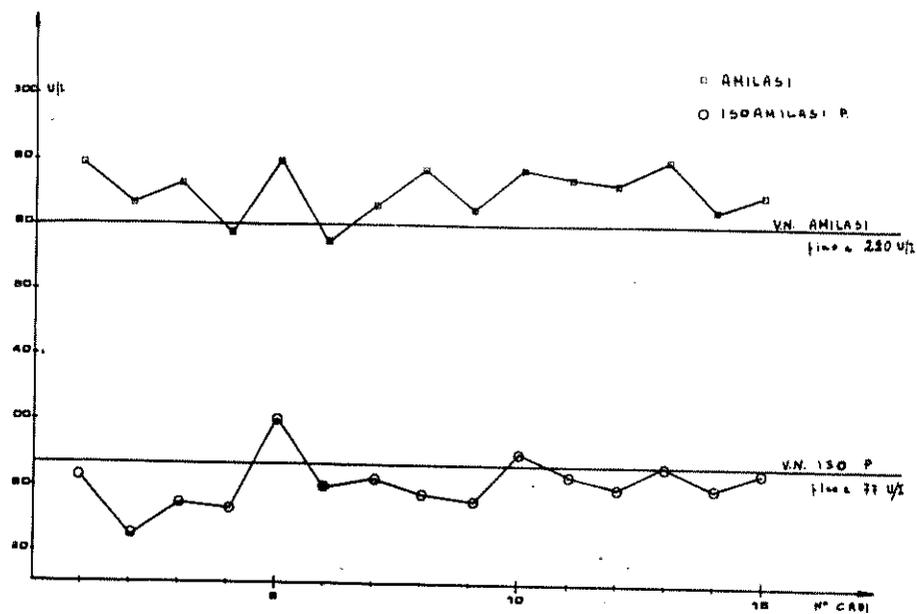
2) Epatiti Croniche Etanoliche: in questo gruppo l'aumento dell'amilasi totale è stato del 50% con comportamento parallelo dell'Iso P. (tab. 3)

TAB. 3 - DISTRIBUZIONE DEI LAVORI NELLA EPATITE CRONICA ETANOLICA



3) Epatiti Acute di Tipo B e non A e non B: in questo ultimo gruppo si è evidenziato un incremento dell'amilasi totale (compreso fra il 5% ed il 15%) e dell'Iso P (compreso fra il 10% ed 20%) rispetto ai valori normali. (tab. 4).

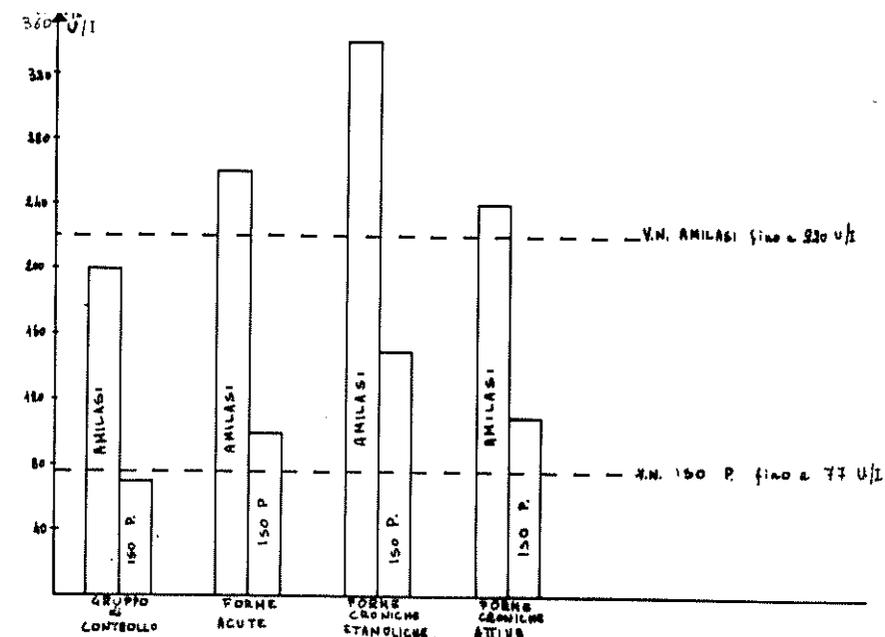
TAB. 4 - DISTRIBUZIONE DEI VALORI NELLA EPATITE (CASI N. 15)



CONCLUSIONI

La tab. 5 permette un'analisi comparativa globale del comportamento dell'Amilasi e dell'ISO-P nell'ambito delle varie forme di patologia epatica e rispetto al gruppo di controllo.

TAB 5 -



In pratica possiamo affermare che soprattutto nelle forme croniche etanoliche, dove i valori dell'amilasi totale risultano discretamente elevati, il dosaggio della ISO P, permette di rilevare delle forme discrete di compromissione pancreatica, che altrimenti passerebbero inosservate.

BIBLIOGRAFIA

1. Burlina A., Rizzotti P., Burlina A.B.: *A rapid technique for the amylase isoenzymes demonstration*. IRCS Med. Sci. 8, 822, 1980.
2. Cavalieri S., Dattoli R., Mariotti M., Rossi E., Marabini A., Franchi R.: *Il danno pancreatico in corso di virus-epatite*. G. Mal. infett. 27, 216, 1975
3. Geokas M.A., Alsen H., Swawson V.: *The association of viral hepatitis and acute pancreatitis*. Calif. Med. 117, 1, 1972.
4. Lechi A., Montesi G., Solbiati M., Dattoli R., Rizzotti P., Zanchetta M., Perobelli L., Burlina A.: *Serum pancreatic enzyme alteration in acute viral hepatitis*. Hepato-gastroenterol. 30, 233, 1983.
5. Shimoda T., Shikata T., Ravasawa T., Tsukagoshi S., Yoshimura M., Sakurai T.: *Light microscopic localization of hepatitis B virus antigens in the human pancreas. Possibility of multiplication of hepatitis B virus in the human pancreas*. Gastroenterology 81, 998, 1981.
6. Rizzotti P., Zanini D., Montesi G., Lechi A., Burlina A.: *Exocrine pancreatic involvement in acute viral hepatitis*. La Ricerca 1984.

A. CARDINALE, V. CONTUZZI, T. SCANDIFFIO, P. CALCIANO
B. SILVESTRI, A. R. RIZZI

Unità Sanitaria Locale n. 6 - Presidio Ospedaliero di Matera
Divisione di Cardiologia - Primario: Dr L. TANTALO

ARTERIOPATIE ORGANICHE PERIFERICHE IN PAZIENTI CON IMA. STUDIO DOPPLER

Sono ancora oggi validi i dubbi espressi nel 1856 da Virchow e nel 1944 da Roessle: l'arteriosclerosi è un processo degenerativo o infiammatorio?

Secondo recenti e moderne acquisizioni in tema di arteriosclerosi (1,2,3,4,5) di cui l'aterosclerosi è una tappa frequente e non obbligatoria, l'ipotesi più accreditata è quella infiammatoria intesa come reazione vascolare, umorale e cellulare-tissutale ad una noxa meccanica (ipertensione) o chimica (colesterolo, derivati piastrinici, tossine, immunocomplessi, batteri, virus) in grado di rompere l'omeostasi di un qualunque distretto dell'organismo.

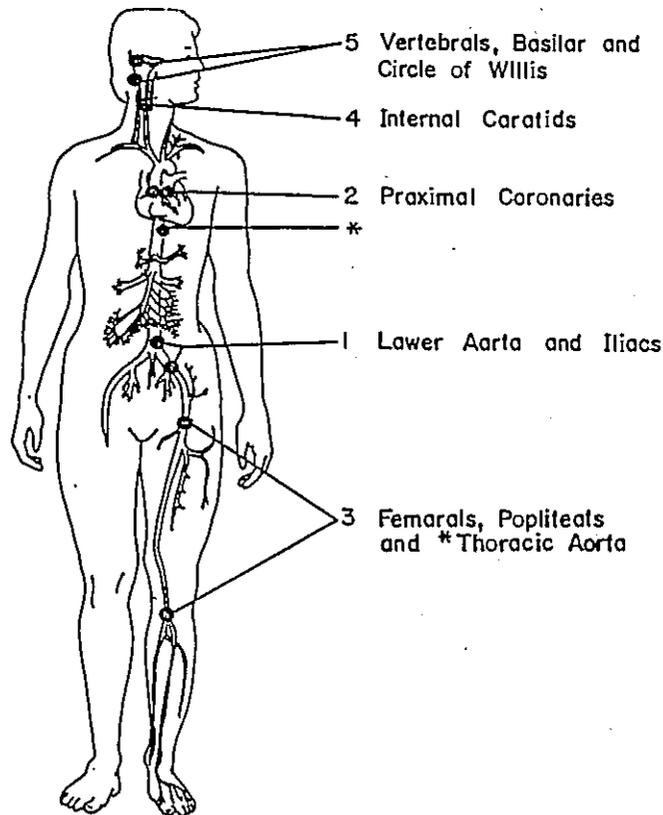
L'aterosclerosi come malattia di fondo delle vasculopatie è fondamentalmente una malattia d'organismo dal momento che la pluralità di fattori (multifattorialità) che si associano alla sua comparsa ed al suo sviluppo sono chiaramente operanti su tutti i distretti vascolari.

L'aterosclerosi - procedendo nel tempo, anche a poussée - finisce con l'interessare determinati distretti vascolari, determinando una vasculopatia ischemizzante distrettuale clinicamente evidente, alla quale

spesso si associano altre lesioni dello stesso genere, localizzate in altri distretti ed ancora apparentemente mute. In caso - quindi di vasculopatia distrettuale ischemizzante (coronarica nel nostro caso) la polidistrettualità è sempre da sospettare e possibilmente va accertata.

Pur essendo ormai acquisita in letteratura la tendenza al coinvolgimento «sistemico» dell'aterosclerosi con particolare predilezione per i distretti coronarico-cerebrale e periferico (fig. 1) (6,7), meno noti e discordi appaiono i dati forniti dalla letteratura circa le correlazioni esistenti tra la compromissione clinicamente manifesta di un distretto vascolare e l'interessamento asintomatico ma con potenzialità morbigena di altri distretti vascolari.

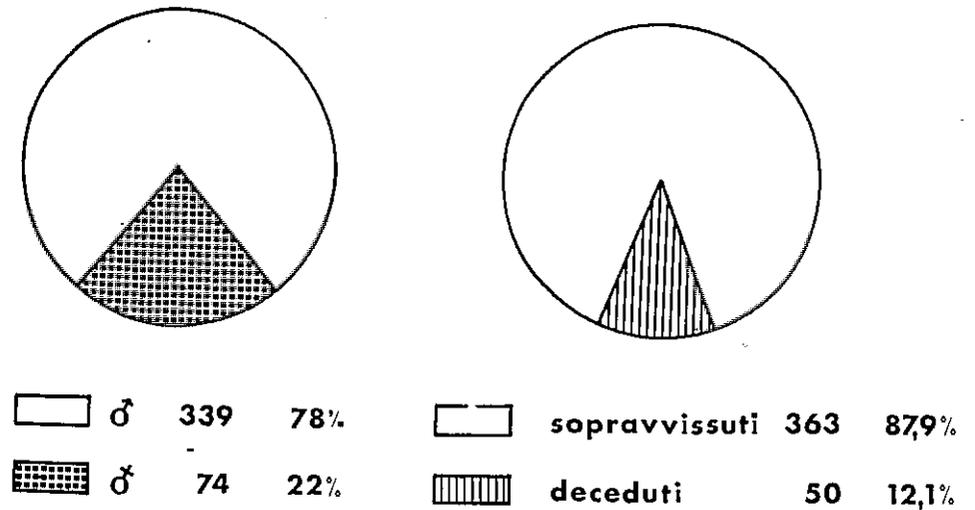
FIG. 1 - SITES OF PREDILECTION FOR CLINICALLY SIGNIFICANT ATHEROSCLEROSIS, IN USUAL RANK ORDER. SUBSTANTIAL EXCEPTION CAN OCCUR, OFTEN WITHOUT AN OBVIOUS REASON. (Bronuwood Heart Disease 1980)



L'avvento di metodiche di esplorazione vascolare (Doppler CW) non invasive, ripetibili, affidabili, di facile esecuzione e ad elevato potere di risoluzione ha consentito - in presenza di compromissione clinicamente manifesta del circolo coronarico (infarto del miocardio) - di esplorare i diversi distretti vascolari possibili «siti» di predilezione dell'aterosclerosi e di meglio delineare le alterazioni aterosclerotiche anche asintomatiche con la conseguenza di poter impostare una terapia più corretta.

In questa comunicazione vogliamo riferire la nostra esperienza di studio con indagine Doppler CW su 413 pazienti ricoverati in UTIC di Matera per infarto acuto del miocardio nel periodo 1981-1985 (Figg. 2,3,4,5).

TAB. 2 - CASISTICA GENERALE - 413 PZ. RICOVERATI IN U.T.I.C. PER I.M.A. - PERIODO 1981-85



TAB. 3 - MORTALITÀ MASCHILE E FEMMINILE

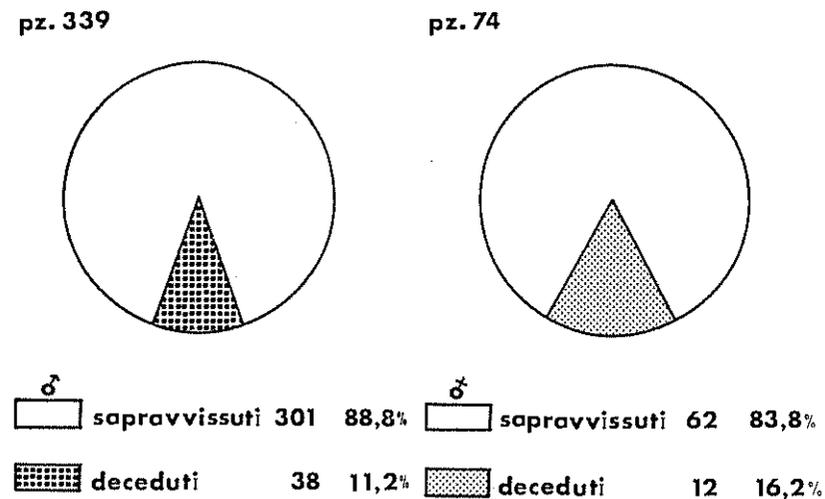


FIG. 4 - ARTERIOPATIE ORGANICHE IN 413 PAZIENTI COLPITI DA I.M.A.

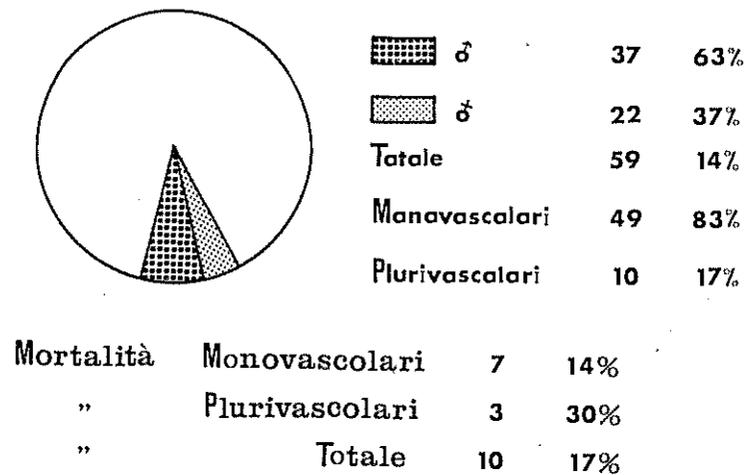


FIG. 5 - LOCALIZZAZIONE DELLE ARTERIOPATIE PER DISTRETTI (I.M.A. = 413)

ART. OBLIT. ARTI INF.	30	7%	UOMINI = 26
			DONNE = 4
ART. OBLIT. CEREBRALE	19	4,5%	UOMINI = 10
			DONNE = 9
PLURIVASCOLARI	10	2%	UOMINI = 6
			DONNE = 4

I pazienti che all'esame obiettivo presentavano segni di compromissione aterosclerotica di altri distretti oltre quello coronarico, clinicamente manifesta, sono stati sottoposti ad indagine Doppler vascolare alla ricerca di eventuali altri distretti coinvolti anche se asintomatici.

In base a quanto emerso da questa nostra esperienza si possono trarre le seguenti considerazioni conclusive:

- la localizzazione dell'aterosclerosi è frequentemente pluridistrettuale;
- esistono associazioni preferenziali tra coronaropatia ed arteriopatia obliterante degli arti inferiori, specialmente tra fumatori;
- in coronaropatici severi esiste un'incidenza di lesioni aterosclerotiche in altri distretti da valutare accuratamente in vista di eventuale terapia chirurgica (priorità o simultaneità di intervento);
- data la multidistrettualità delle alterazioni aterosclerotiche, è consigliabile ricorrere sistematicamente ad indagini vascolari non invasive per una ricerca attendibile di lesioni aterosclerotiche emodinamicamente significative oppure a rischio.

La polidistrettualità dell'aterosclerosi - ampiamente dimostrata in letteratura - deve trovare sbocchi terapeutici che non devono interessare solamente la sindrome ischemizzante distrettuale (by-pass aorto-coronarico, PTCA, ecc.), ma la malattia d'organismo agendo possibilmente sui molteplici fattori di rischio, sul meccanismo di base e sul modo di evolvere della malattia stessa con la prevenzione primaria e secondaria e con la terapia antiaggregante piastrinica razionalizzata.

BIBLIOGRAFIA

1. Sirtori C.: *I cardini dell'arteriosclerosi da Virchow a De Duve*. Gazzetta Sanitaria, N° 1, 1976

2. Lusiani L. e Coll.: *Prevalenza di lesioni aterosclerotiche della biforcazione carotidea rilevate con tecnica eco-doppler in pazienti candidati ad intervento di by-pass aorto-coronarico*. G. It. Cardiol., Vol. 16/1, Feb. 1986
3. Di Perri T.: *Profilassi e trattamento medico delle lesioni vascolari polidistrettuali*. Atti SIC Congresso XLVI, 1985.
4. Thiene G., Angelini A.: *La placca aterosclerotica: aspetti anatomici*. Atti 19° Corso di Aggiornamento - Milano 1985
5. Pioselli D. et Altri: *Le possibili evoluzioni dell'aterosclerosi coronarica*. Atti 19° Corso di Aggiornamento - Milano 1985
6. Borgatti E.: *Aterosclerosi coronarica ed aterosclerosi in altri distretti vascolari*. Atti 19° Corso di Aggiornamento - Milano 1985
7. Braunwald E.: *Trattato di medicina cardiovascolare*. Piccin ed. Padova, 1984.

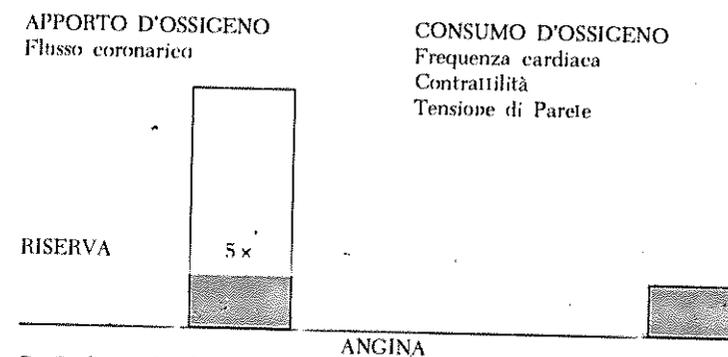
V. CONTUZZI, A.R. RIZZI

Unità Sanitaria Locale n. 6 - Presidio Ospedaliero di Matera
Divisione di Cardiologia: Primario Dr. L. TANTALO

APPROCCIO «RAZIONALE» ALLA TERAPIA MEDICA DELL'ANGINA PECTORIS

Il circolo coronarico - sistema a basso flusso e ad elevata estrazione di ossigeno (75%) ha il compito di fornire una quantità di ossigeno (O_2) adeguata alle esigenze metaboliche del miocardio (Fig. 1).

FIG. 1 - FISIOPATOLOGIA DELL'ANGINA



Da Cardiovascular drug therapy, Cardiovascular clinics series, Vol. 6, MELMON KL (ed.), Philadelphia, F.A. Davis Company, 1974.

In condizioni normali, a riposo, la richiesta e la disponibilità di O_2 sono bilanciate. Quando aumenta la frequenza cardiaca, la contrattilità miocardica e/o la tensione miocardica di parete, le richieste miocardiche di O_2 aumentano e la vasodilatazione coronarica - indotta metabolicamente - può provocare un aumento - di 5 volte - del flusso coronarico e - quindi - dell'apporto di O_2 ;

Se la riserva di flusso coronarico e dell'apporto di O_2 è compromessa dall'aterosclerosi coronarica (stenosi organica) (Tab. 1) si verifica uno squilibrio energetico tra le richieste e l'apporto di O_2 con conseguenti alterazioni biochimiche, meccaniche ed elettriche: si verifica - cioè - l'ischemia miocardica acuta transitoria (Angina pectoris secondaria o classica da sforzo di Heberden), che si può definire come quella condizione patologica nella quale in rifornimento energetico è insufficiente alle richieste metaboliche del cuore.

TAB. 1 - CLASSIFICAZIONE PATOGENETICA DELL'ANGINA PECTORIS

	Meccanismo patogenetico
Angina primaria	da vasospasmo
Angina secondaria	da sforzo
Angina mista	vengono combinati i criteri delle due forme precedenti: = Prev. primaria = Bilanciata = Prev. secondaria

I pazienti possono presentare variazioni dell'ECG durante l'attacco e avere episodi sintomatici o silenti.

Da MASERI A.: Pathogenetic mechanism of Angina Pectoris: ex-panding views. Brit. Heart J.

Lo squilibrio energetico - di contro - si può verificare per riduzione acuta transitoria del flusso coronarico e - quindi della disponibilità di O_2 ad opera di uno spasmo coronarico (Angina primaria o spontanea) oppure ad opera di ambedue i meccanismi patogenetici - primari e secondari - (Angina mista). La presenza o l'assenza di una stenosi organica non esclude la partecipazione di una riduzione funzionale dell'afflusso di O_2 nella genesi dell'angina. È opinione diffusa tra gli AA. che la maggioranza dei pazienti ha un'angina mista - cioè dovuta tanto ad aumenti eccessivi della richiesta miocardica di O_2 quanto a una riduzione acuta transitoria dell'apporto di sangue coronarico -, e che l'importanza relativa di questi due meccanismi principali è diversa

nelle varie fasi della cardiopatia ischemica. Una concezione patogenetica - quindi - «non più univoca e ancorata all'aterosclerosi coronarica, ma multicausale, che si riflette necessariamente sulla terapia che diventa più differenziata e diretta in modo più specifico sui singoli meccanismi patogenetici».

Pertanto, il trattamento «razionale» del paziente anginoso o supposto tale - dopo oltre un secolo d'impiego empirico dei nitroderivati - si avvale della disponibilità di interventi terapeutici, mirati sulla storia individuale e sulle fasi della malattia.

Farmaco di prima scelta nel trattamento dell'attacco anginoso è la nitroglicerina sublinguale (TNG) (l'isosorbide dinitrato nei pazienti edentuli), il cui meccanismo d'azione sembra essere rappresentato dalla vasodilatazione periferica con predominanza dell'effetto venulare su quello arteriolare: la riduzione del precarico e - in misura ridotta - del post-carico porta alla riduzione della tensione di parete ventricolare e - quindi - del consumo miocardico di O_2 . Sembra improbabile che la nitroglicerina ed i nitrati possano dilatare arterie coronariche gravemente sclerotiche: tuttavia, alcuni ricercatori ritengono che si possa avere un incremento del flusso collaterale con redistribuzione a favore delle aree ischemiche per la dilatazione dei grossi vasi di capacità.

In conclusione, secondo McGregor M., i nitrati opererebbero per 4 vie, ciascuna delle quali può prevalere in tempi diversi:

- 1) quando i vasi di conduttanza (grossi rami epicardici) sono ristretti per lesioni aterosclerotiche o per spasmo, attraverso il rilasciamento del tono normale o aumentato delle cellule muscolari lisce della parete vascolare;
- 2) quando il vaso è occluso o stenotico ed il suo territorio è irrorato in tutto o in parte dai rami collaterali, per dilatazione di questi o dei vasi di conduttanza da cui sorgono;
- 3) per riduzione indotta del tono venoso con formazione di un pooling venoso dagli effetti benefici sull'apporto e sulla domanda di O_2 , specialmente in presenza di pressione diastolica ventricolare elevata;
- 4) quando sia necessaria ed utile una riduzione della pressione sistolica, attraverso un significativo risparmio di O_2 , purchè sia prevenuta la tachicardia riflessa.

La nitroglicerina e i nitroderivati hanno in comune lo stesso meccanismo d'azione, ma si differenziano per le diverse modalità di somministrazione e per le loro proprietà farmacocinetiche. (Tab. 2).

TAB. 2 - VIE DI SOMMINISTRAZIONE E CARATTERISTICHE FARMACODINAMICHE DEI NITRODERIVATI

VIA DI SOMM.	INIZIO D'AZ.	DURATA D'AZ.	EFFECT FIRST-PASS
<i>Sublinguale</i>			
TNG 0,3 mg	30"	60'-2-4 H	SCARSO
ISDNT 5 mg	2-5'	2 H circa	LENTO
<i>Orale</i>			
ISDNT	20-30'	4-6 H	IMPORTANTE
IS. 5-MONONITRATO		6-8 H	ASSENTE
<i>Percutanea +</i>			
TNG UNGUENTO	30'	6 H	SCARSA
TNG CEROTTO	30'	12 - 24 H	SCARSA
<i>Endovenosa ++ (VENITRIN)</i>			
	IMMEDIATO		SCARSA

+ ASSORBIMENTO COSTANTE NEL TEMPO
 ++ LIVELLI EMATICI REGOLABILI CON INFUSIONE CONTINUA E, QUINDI, D'IMPIEGO PREVALENTEMENTE OSPEDALIERO SOTTO MONITORAGGIO DELLA FREQ. CARDIACA E DELLA P.A.

Il picco degli effetti emodinamici della nitroglicerina sublinguale (TNG) si aggira dai 3 ai 5 minuti. Perciò se l'angina non recede dopo una dose, la seconda può essere assunta dopo 5 minuti. La somministrazione può essere ripetuta ancora una volta. Se non vi è ancora risoluzione dell'attacco, questo può significare che il paziente può essere stato colpito da IMA ed è pertanto consigliabile l'immediato ricovero ospedaliero.

Poiché la TNG sublinguale non è tossica ed è così efficace nel trattamento dell'accesso anginoso, si dovrebbero avvertire i pazienti sull'uso migliore e più razionale di tale farmaco: va incoraggiato l'uso della TNG sublinguale - come profilattico - prima di intraprendere qualsiasi attività prevedibilmente capace di provocare angina. La maggior parte dei pazienti che usa frequentemente la TNG sublinguale può rendersi facilmente conto della perdita di efficacia, dal momento che le perle inefficaci non provocano la solita lieve cefale e la sensazione urente sotto la lingua.

La nitroglicerina per infusione venosa (VENITRIN) - 0,75 - 1,5-3 mg/ora - sotto monitoraggio continuo della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa e - quindi - di uso esclusivamente ospedaliero - è farmaco di prima scelta - da solo o in associazione ai calcio-antagonisti - per il trattamento dell'angina instabile o ingravescente.

L'aumento del dosaggio e le monopolazioni farmaceutiche cui sono state sottoposte negli ultimi tempi le preparazioni di alcuni nitroderivati orali hanno consentito di superare gli inconvenienti del primo passaggio epatico e della elevata biotrasformazione, e quindi - di poterli utilizzare nella profilassi dell'angina stabile da sforzo, in cui si richiede un effetto prolungato.

L'isosorbide dinitrato - il più studiato subisce l'effetto epatico del primo passaggio, per cui le concentrazioni plasmatiche risultano molto basse e l'emivita plasmatica breve.

La metabolizzazione dà luogo alla comparsa di due derivati, il 2-mononitrato e il 5-mononitrato di isosorbide, ai quali si debbono gli effetti farmacologici caratteristici. In particolare, l'isosorbide 5-mononitrato - di recente introduzione nella farmacopea - presenta nei confronti del farmaco progenitore una biodisponibilità del 100% (quindi una minore variabilità interindividuale dei livelli plasmatici) per assenza del primo passaggio, una prolungata emivita plasmatica - circa 8 volte quella dell'ISDN - che consente una prolungata attività terapeutica, una durata d'azione di almeno 6 ore e conseguentemente una più uniforme e prevedibile risposta clinica.

È noto che i farmaci dovrebbero avere un margine di sicurezza rispetto al dosaggio, cioè alla loro concentrazione, e che esiste una concentrazione ottimale teorica che dovrebbe essere mantenuta in continuazione.

Tale concentrazione ottimale non può essere assicurata con una erogazione discontinua del farmaco, la quale determina inevitabilmente dei picchi e degli avvallamenti; queste oscillazioni sono tollerabili, purché ai loro estremi mantengono un effetto terapeutico evitando effetti tossici.

Ma per certi farmaci è indispensabile che l'erogazione avvenga in misura costante; ciò ha portato all'adozione di sistemi di erogazione a velocità controllata che - per definizione - somministrano il medicamento in quantità precise nel tempo.

Uno di questi sistemi è rappresentato dalla via transdermica ed è stato ampiamente seguito per la nitroglicerina: unguento e cerotto. Si è osservato, infatti che la somministrazione di nitroglicerina sotto forma di unguento topico riduceva l'entità della metabolizzazione epatica di primo passaggio ed aumentava la durata dell'effetto clinico, ma con alcuni inconvenienti che rendevano il suo uso relativamente difficile se non in pazienti ospedalizzati, o comunque costretti a rimanere a casa. La sua efficacia ha indotto perciò - a ricercare nuovi mezzi di somministrazione transdermica della nitroglicerina e si è giunti alla

preparazione di dischi adesivi, da applicare una volta nelle 24 ore e teoricamente capaci di erogare in modo continuo la quantità predeterminata di medicamento.

Questi dischi hanno avuto immediato e largo successo, ma indagini successive hanno fatto sorgere seri dubbi: sta di fatto che le concentrazioni plasmatiche di nitroglicerina ottenute per questa via sono nettamente inferiori a quelle ottenute con la pomata, comunque al di sotto dei livelli terapeutici. Tanto che alcuni autori consigliano di applicare i dischi non una sola volta nelle 24 ore, ma ogni 12 ore.

Tra gli effetti collaterali indesiderati - legati all'uso della nitroglicerina e dei nitroderivati - ricordiamo: la cefalea (pulsante) controllabile con opportuni adattamenti della posologia e spesso destinata a risolversi dopo pochi giorni di terapia;

episodi sincopali (soprattutto nei pazienti che assumono la nitroglicerina in posizione eretta) con bradicardia spiccata di origine vagale da anossia cerebrale, legata a insufficienza del ritorno venoso.

Tutti gli effetti vasomotori della nitroglicerina possono essere potenziati dalla concomitante somministrazione di altri vasodilatatori, in particolare di alcool, il quale è anche capace di inibire il metabolismo della nitroglicerina.

Sono ormai numerose le segnalazioni in letteratura di assuefazione ai nitrati organici quando questi vengono usati a dosaggi elevati e in modo cronico nella profilassi della angina pectoris, anche se non vi è accordo unanime sulla sua entità.

L'assuefazione ad un farmaco può dipendere da variazioni nel comportamento farmacologico della sostanza oppure ad una minore azione a livello dell'organo bersaglio (assuefazione farmacodinamica).

Recentemente è stato osservato che l'assuefazione all'azione emodinamica dell'isosorbide dinitrato per via orale si sviluppa entro poche ore dall'inizio del trattamento, per scomparire rapidamente dopo l'interruzione della somministrazione.

Ricerche condotte in pazienti con angina cronica stabile, sottoposti a trattamento con vari dosaggi d'isosorbide dinitrato o di nitroglicerina, per os o per via transdermica, hanno confermato che durante la somministrazione prolungata gli effetti emodinamici ed antianginosi si attenuano precocemente (tachifilassi); tuttavia, altrettanto rapidamente si ripristina la sensibilità ai nitroderivati dopo sospensione della somministrazione.

Ma - con le dosi - somministrate in modo intermittente, oppure con due dosi quotidiane, una la mattina e una nel primo pomeriggio, è possibile un trattamento antianginoso a lungo termine efficace senza che compaiano fenomeni di assuefazione.

BETABLOCCANTI

Ahlquist - nel 1948 - definì chiaramente il concetto di recettori alfa e beta-adrenergici e dimostrò che gli effetti della stimolazione cardiaca indotti dalle amine simpatico-mimetiche sono mediati interamente da recettori beta-adrenergici.

Una delle prime applicazioni cliniche dei farmaci bloccanti i recettori beta-adrenergici è stato il trattamento dell'angina pectoris. (Tav. 3).

TAV. 3 - MECCANISMO D'AZIONE DEI FARMACI ANTI-ANGINOSI

	NITR.	βBL.	Ca-ANT.	AMIOD.
Frequenza cardiaca	↑	↓	↑→	↓
Pressione arteriosa (post-carico)	↓	↓	↓→	↓
Tensione di parete (pre-carico)	↓	↑	↓	↓
Contrattilità	↑	↓	↓	↓
Flusso coronarico	↑	↑→	↑	↑

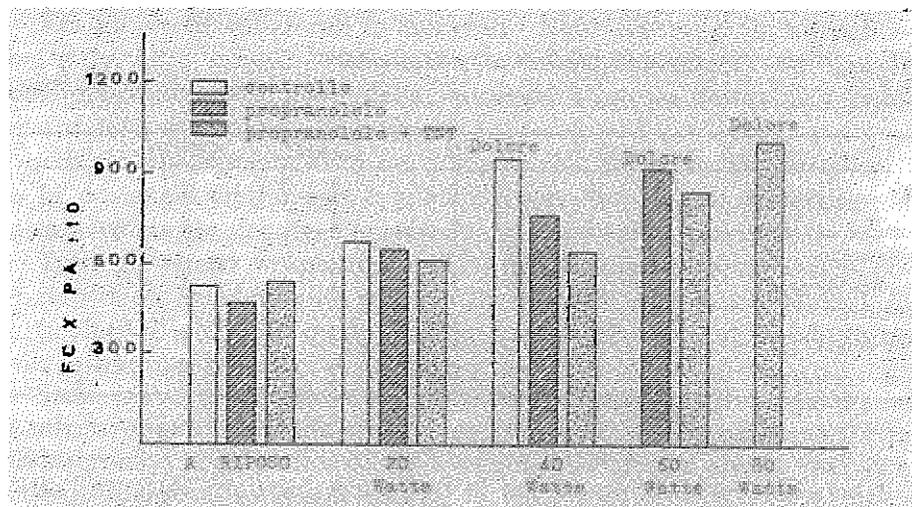
I beta-bloccanti diminuiscono la frequenza cardiaca durante l'attività fisica, la pressione arteriosa sistolica e la velocità di contrazione miocardica: tali modificazioni ridurrebbero il fabbisogno di O₂ del cuore. Di contro questi farmaci prolungano la durata del periodo di eiezione sistolica ed aumentano le dimensioni ventricolari. Ambedue queste modificazioni tendono ad aumentare le richieste di O₂ del miocardio, la prima prolungando il tempo durante il quale il ventricolo si mantiene in tensione e la seconda aumentando la tensione che si sviluppa nella parete del ventricolo per una data pressione.

Nonostante queste variazioni contrastanti indotte dal blocco beta-adrenergico, l'osservazione clinica - ormai consacrata nella letteratura - che l'angina trae beneficio dall'uso dei beta-bloccanti induce a ritenere che l'effetto finale sia quello di ridurre il consumo miocardico di O₂.

Studi emodinamici - condotti nell'uomo - sembrano avvalorare l'ipotesi secondo cui il blocco beta-adrenergico eserciti effetti favorevoli in pazienti anginosi riducendo le richieste di O₂ miocardico: impiegando il doppio prodotto (frequenza cardiaca × pressione arteriosa sistolica) - quale grossolano indice del fabbisogno di O₂ del miocardio,

alcuni AA. hanno dimostrato che l'angina pectoris si manifesta per un determinato doppio-prodotto- che è costante per ogni paziente e che rappresenta la massima quota di fornitura d'ossigeno disponibile per zone con irrorazione limitata.

FIG. 2 - DA EPSTEIN S.E., BRAUNWALDE - THE MEDICAL CLINICS OF NORTH AMERICA, VOL. 52, N. 5 - SEPTEMBER 1968



Nella Fig. 2 sono rappresentati gli effetti del propranololo e dell'associazione propranololo + nitroglicerina sul doppio prodotto a riposo e durante incrementi graduali dell'intensità di esercizio. Benchè l'angina sia comparsa all'incirca per valori uguali del doppio prodotto sia durante le indagini condotte coi farmaci che in quelle di controllo il prodotto frequenza-pressione al quale corrisponde l'insorgenza di angina è stato raggiunto a un livello più elevato di fatica dopo somministrazione di propranololo e ad un livello ancora più elevato dopo la somministrazione di propranololo + Trinitrina.

L'effetto antianginoso è comune a tutti i beta-bloccanti. Tab. 4. La presenza o meno di attività simpatico-mimetica intrinseca (ISA) e di selettività per i beta-ricettori richiama un particolare interesse, perchè non è stato chiarito in quale grado e in quali contesti clinici queste proprietà farmacologiche possano assumere rilevanza dal punto di vista terapeutico. Indagini comparative tra 100 mg di Atenololo-cardioselettivo e privo o quasi privo di ISA - e 3 dosi giornaliere di

5 mg. di Pindololo - non cardioselettivo e dotato di ISA - hanno dimostrato che ambedue i farmaci determinano una riduzione significativa di episodi anginosi da sforzo e dell'impiego di TNG sublinguale, ed un aumento della tolleranza allo sforzo fisico.

TAB. 4 - CARATTERISTICHE FARMACOLOGICHE DEI BETAIBIBITORI NELL'USO CLINICO

	CARDIOSELETTIVITÀ	ISA	ATTIVITÀ STABILIZZANTE DI MEMBRANA
PROPRANOLOLO	-	-	+
ALPRENOLOLO	-	+	+
OSSIPRENOLOLO	-	+	+
PINDOLOLO	-	+	+
SOTALOLO	-	-	-
TIMOLOLO	-	-	-
METOPROLOLO	+	-	-
ATENOLOLO	+	-	-
ACEBUTOLOLO	+	+	+

DA COLLY M.E.: FARMACOLOGIA DEI BETABLOCCANTI, PROG. CARDIOV. DIS., VOL. XIX, 3, 1976.

Il livello massimo di sforzo tollerato è risultato moderatamente maggiore per l'Atenololo che per il Pindololo ($p < 0,01$) e la durata del trattamento non influenza questo risultato. La documentata persistenza degli effetti circolatori e della maggiore tolleranza allo sforzo ancora 20 ore dopo l'ultima dose di Atenololo confermerebbe per questo farmaco l'efficacia antianginosa di una singola dose giornaliera. Non sembra-inoltre- che la cardioselettività modifichi l'effetto antianginoso comune a tutti i beta-bloccanti.

Il dosaggio ottimale del betabloccante nell'angina pectoris deve essere determinato individualmente (Tab. 5): in letteratura il dosaggio varia sensibilmente e di fatto il «range» di dosaggio stabilito per un determinato betabloccante è invariabilmente abbastanza ampio. Le marcate variazioni individuali del tono adrenergico-in primo luogo e il comportamento farmaco-cinetico dei diversi betabloccanti - in un secondo luogo sono la causa di questo così ampio spettro di dosi.

TAB. 5 - POSOLOGIA DEI PRINCIPALI BETA-INIBITORI (MG PRO DIE) NEL TRATTAMENTO DELL'ANGINA PECTORIS

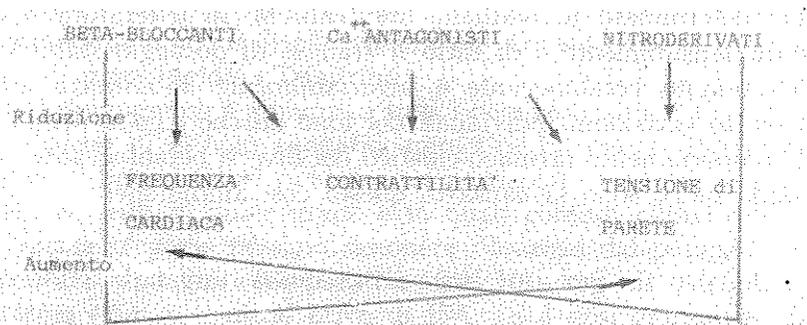
ACEBUTOLOLO +00	400-900	SECTRAL
ALPRENOLOLO +0	200-500	APTIN
ATENOLOLO +	100-200	TENORMIN; SELESBETA
METOPROLOLO +	100-300	LOPRESOR; SELOKEN
NADOLOLO	80-240	CORGARD
OXPRENOLOLO 00	40-480	TRASICOR
PINDOLOLO 00	10-45	VISKEN
PROPRANOLOLO 0	40-360	INDERAL
SOTALOLO	200-400	SOTALEX
TIMOLOLO	20-40	BLOCADREN

+ CARDIOSELETTIVITÀ
 0 ATTIVITÀ SIMPATICO-MIMETICA INTRINSECA
 0 ATTIVITÀ STABILIZZATRICE DI MEMBRANA

A scopo pratico è necessario individuare i pazienti da trattare tenendo sempre ben presenti gli effetti collaterali indesiderati (insufficienza cardiaca anche latente, broncospasmo, turbe della conduzione A-V, ecc.); iniziare il trattamento con dosi test relativamente piccole e saggiarne la efficacia valutando l'incremento della frequenza cardiaca durante sforzo o nel test all'ortostatismo.

Abbiamo già visto come i nitroderivati diminuiscano il consumo miocardico di O₂ - (Tab. 6) - riducendo il lavoro cardiaco attraverso la riduzione del ritorno venoso ed in misura ridotta dell'afterload, con il risultato finale della riduzione della tensione della parete ventricolare sinistra e come la riduzione delle resistenze vascolari periferiche e della P.A. stimoli i barocettori, causando una tachicardia riflessa. Perciò l'associazione nitroderivati-betabloccanti serve a ridurre il fabbisogno (Tab. 7) di O₂ con un meccanismo sinergico nel suo risultato finale; è possibile anche l'associazione del betabloccante ad un calcio-antagonista, che agisca prevalentemente sui vasi e sia privo di effetti cardiaci diretti, come la Nifedipina.

TAB. 6 - SINERGISMO ED ANTAGONISMO DEI VARI TIPI DI FARMACI D'IMPIEGO NEL TRATTAMENTO DELL'ANGINA PECTORIS.



TAB. 7 - ASSOCIAZIONE TRA FARMACI ANTI-ANGINOSI

- BETA-BLOCCANTE	+ NITRODERIVATO
- BETA-BLOCCANTE	+ CALCIO-ANTAGONISTA
- BETA-BLOCCANTE	+ CALCIO-ANTAGONISTA
- CALCIO-ANTAGONISTA	+ NITRODERIVATO
- AMIODARONE	+ NITRODERIVATO
- AMIODARONE	+ CALCIO-ANTAGONISTA

Recenti acquisizioni hanno dimostrato l'efficacia dei calcioantagonisti anche nella profilassi dell'angina classica da sforzo.

TAB. 8 - EFFETTI DEI PRINCIPALI CALCIO-ANTAGONISTI

		Diltiazem	Verapamil	Nifedipina
Freq. cardiaca		= ↓	= ↓	↑ °
Funzione vent. sin.		= ↑ °	= ↓	↑ °
Preload		=	= ↑	↓ =
After-load		↓	↓	↓↓
P.A. sist. e diast.		=		
Flusso coronarico		↑	↑	↑
ECG di superficie	PR	↑	↑ ↑	=
	QRS	=	=	=
	QT	=	=	=
ECG endocavitario	P-A	=	=	=
	A-H	↑	↑ ↑	=
	H-V	=	=	=

° Effetti indiretti; = immutato; ↓ riduzione; ↑ incremento.

Questi farmaci non hanno una struttura simile nè una identica specificità di tessuto (per il verapamil la specificità ha la sequenza nodo atrioventricolare » muscolo cardiaco » muscolo liscio); la nifedipina non ha effetto sulla funzione del nodo A-V e il diltiazem presenta la sequenza muscolo liscio » muscolo cardiaco). Questi farmaci si oppongono alla corrente in ingresso del calcio nelle cellule e determinano effetti tanto complessi che ogni interpretazione del loro preciso meccanismo nell'impedire gli episodi ischemici si deve considerare ipotetico. Il meccanismo d'azione è rappresentato dalla riduzione del consumo miocardico di O₂ attraverso la riduzione del postcarico-secondaria alla vasodilatazione arteriosa - e anche alla vasodilatazione coronarica.

La prevenzione dell'accumulo di calcio libero intracellulare sembrerebbe alla base dell'azione cardioprotettiva di questi farmaci in caso d'ischemia.

L'accumulo intracellulare di calcio - infatti - rappresenta una delle manifestazioni più precoci e più gravi dell'ischemia miocardica - responsabile di danni funzionali e strutturali.

Dati comparativi obiettivi - pubblicati dal gruppo di BOWLES - circa l'efficacia del propranololo (240 mg/die) e del verapamil (360 mg/die) nel trattamento di 22 pazienti con angina cronica stabile dimostrano un miglioramento della durata dello sforzo sotto verapamil rispetto al propranololo statisticamente significativo ($p < 0,01$) (Tab. 9).

TAB. 9

CALCIOANTAGONISTI	Verapamil Nifedipina Diltiazem		
VERAPAMIL (ISOPTIN) MECCANISMO DI AZIONE	→ Riduzione consumo miocardico di O ₂	→ Riduzione postcarico - riduzione contrattilità - riduzione della freq. cardiaca - vasodilatazione coronarica	→ Vasodilatazione arteriosa
Indicazioni: profilassi dell'Angina primaria e secondaria Posologia: 120 mg × 3-4/die Effetti collaterali / bradicardia sinusale, blocco A-V, insufficienza cardiaca, stipsi.			

La frequenza cardiaca a riposo e sotto sforzo massimale risulta significativamente ridotta dal betabloccante, ciò che si osserva solo in parte e limitatamente alle condizioni di riposo con il verapamil. L'efficacia globale del verapamil risulta migliore di quella del propranololo, ciò che apre nuove prospettive al trattamento farmacologico dell'angina specialmente in quei pazienti in cui sono controindicati i beta-bloccanti.

TAB. 10

CALCIOANTAGONISTI	Diltiazem Nifedipina Verapamil (Angizem, Tildiem, Dilzenc, Zilden)		
DILTIAZEM MECCANISMO	→ Riduzione consumo miocardico di O ₂	→ Riduzione postcarico - riduzione contrattilità - riduzione della freq. cardiaca - Vasodilatazione coronarica	→ Vasodilatazione arteriosa
Indicazioni: profilassi dell'Angina primaria e secondaria Posologia: 60 mg × 3-4/die → 360 mg Effetti collaterali: ipotensione, cefalea, flushing, bradicardia sinusale, blocco A-V, aggravamento della insufficienza cardiaca.			

Il gruppo di LINDERBERG di Boston ha pubblicato uno studio su 20 pazienti con angor da sforzo di grado moderato-severo trattati con dosi progressivamente crescenti di diltiazem. Il farmaco produce una riduzione dell'incidenza di episodi anginosi ed un miglioramento della capacità di sforzo dose-dipendenti (Tab. 10).

La nifedipina è un potente farmaco antianginoso tanto da far dire a SELLERS che l'insuccesso terapeutico con tale farmaco dovrebbe essere accettato solo quando sia constatata l'inefficacia di una dose pari a 120 mg/die o la comparsa di effetti collaterali insopportabili (Tab. 11).

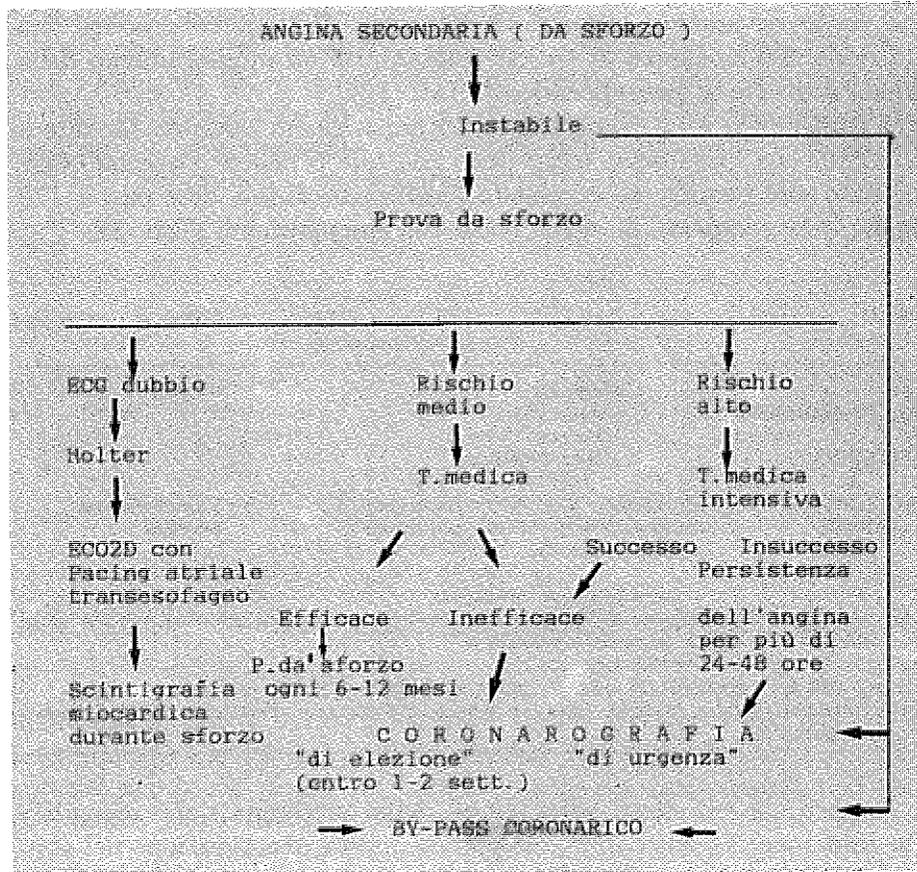
TAB. 11

CALCIOANTAGONISTI	Nifedipina Verapamil Diltiazem (Adalat, Nifedidor)		
NIFEDIPINA MECCANISMO DI AZIONE	→ Riduzione consumo miocardico di O ₂	→ Riduzione postcarico	→ Vasodilatazione arteriosa
Indicazioni: per via sublinguale nell'accesso Anginoso con ipertensione arteriosa: per via orale: nella profilassi dell'Angina primaria e secondaria Posologia: 10 mg × 4/die → 120 mg. 20 mg × 3-4/die. Effetti collaterali: cefalea, vertigine, flushing, nausea, ipotensione, tachicardia, edemi malleolari iperplasia gengivale.			

Sembra che gli effetti antianginosi della nifedipina siano secondari alla riduzione del postcarico, ciò che comporta una riduzione del consumo di O₂ del miocardio e forse anche ad un aumento della perfusione del miocardio ischemico (Specchia). EMANUELSSON e HOLMBERG ipotizzano anche il possibile intervento di meccanismi aggiuntivi, quali ad esempio un aumento del flusso collaterale, la dilatazione diretta dei tratti stenotici di arterie epicardiche od una riduzione della pressione tissutale intramiocardica-secondaria alla diminuzione della pressione di riempimento della cavità ventricolare sinistra.

L'angina secondaria o classica da sforzo di HEBERDEN (Tab. 12), se controllata da una terapia medica appropriata - va seguita con controllo semestrale del test ergometrico; se non controllata dal punto di vista farmacologico oppure divenuta instabile o ingravescente, si deve prendere in considerazione lo studio contrastografico (coronarografia + ventricolografia sinistra) in vista di altri approcci terapeutici quali l'angioplastica transluminale o il by-pass aortocoronarico.

TAB. 12 - ANGINA SECONDARIA (DA SFORZO)



Le casistiche di soggetti sottoposti a by-pass aorto-coronarico dimostrano che l'intervento ha buone probabilità di controllare la situazione ischemica nei pazienti con stenosi coronariche critiche.

Risultati meno soddisfacenti si hanno nei pazienti nei quali il ruolo del vasospasmo è preminente: in questi pazienti il by-pass aorto-coronarico può addirittura peggiorare la prognosi.

Numerosi studi clinici, anatomico-patologici e sperimentali hanno dimostrato - in corso di cardiopatia ischemica, anche dopo prova da sforzo - una ridotta sopravvivenza piastrinica rispetto a soggetti normali, uno stato di attivazione piastrinica ed un'esaltata aggregabilità piastrinica. Per questi motivi appare utile associare alla terapia vasodilatatrice gli antiaggreganti piastrinici - (Tab. 14) - specialmente

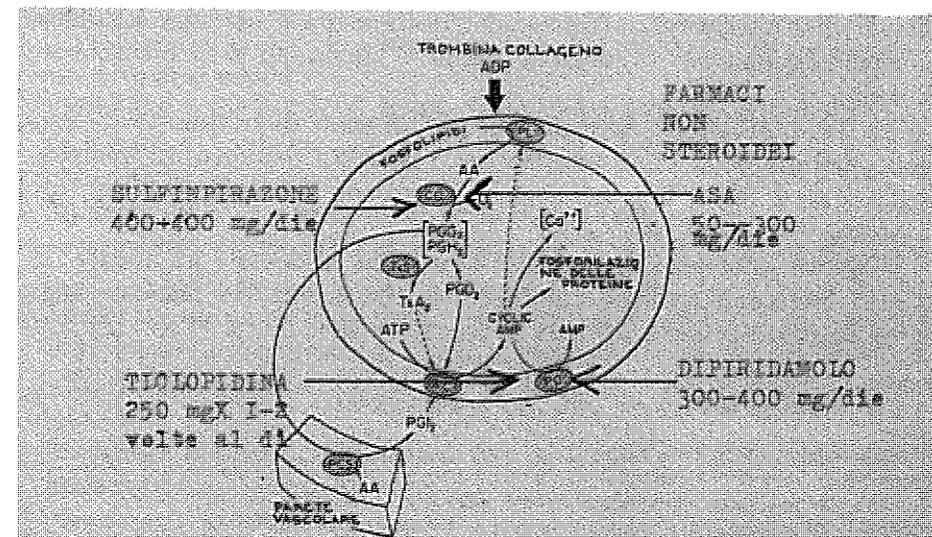
TAB. 13 - PROFILO DEI PAZIENTI CHE HANNO MAGGIORI PROBABILITÀ DI OTTENERE UNA MIGLIORE SOPRAVVIVENZA CON LA TERAPIA CHIRURGICA

- ETÀ >48 ANNI
- ASSENZA DI CARDIOMEGALIA
- ASSENZA D'INSUFFICIENZA CARDIACA CONGESTIZIA
- NON SEGNI DI VASCULOPATIA PERIFERICA ALL'E.O.
- ASSENZA DI DIABETE
- ASSENZA DI ARITMIA VENTRICOLARE NELL'ECG A RIPOSO
- AFFEZIONE BI-TRIVASALE (STENOSI >50%)

Da K.E. Hammermeister: by-pass coronarico e sopravvivenza. prog. cardiov. dis., vol. XXV, 4, 1983.

nell'angina pectoris instabile o ingravescente. Le sostanze aggreganti - trombina, collagene e ADP - attivano la fosfolipasi piastrinica (PL) per liberare acido arachidonico (AA). L'AA viene poi ossigenato dalla ciclo-ossigenasi (CO) a formare endoperossidi labili (PGG₂ e PGH₂) che vengono poi trasformati in trombossano A₂ (TxA₂) dall'enzima trombossano-sintetasi. TxA₂, PGG₂ e PGH₂ causano aggregazione piastrinica inibendo l'adenilciclasi.

TAB. 14 - ANTIAGGREGANTI PIASTRINICI



Da Schaler A.I., Handin R.I.: Piastrine e trombosi. Prog. Cardiov. dis., vol. XXII: 1979. (modif.)

L'aspirina a bassi dosaggi (sotto i 300 mg/die) inibisce l'aggregazione piastrinica e la loro attività di liberazione acetilando irreversibilmente la ciclo-ossigenasi piastrinica ed inibendo la formazione di endoperossidi prostaglandinici, PGG₂ e PGH₂, e del trombossano A₂.

A dosaggi più elevati l'aspirina è in grado di acetilare la ciclo-ossigenasi delle cellule endoteliali, inibire così la sintesi di PGI₂ da parte della parete vasale, con conseguente e paradossale effetto trombogeno, perchè PGI₂ è un inibitore dell'aggregazione piastrinica.

Il DIPIRIDAMOLO è un composto pirimido-pirimidinico che inibisce la fosfodiesterasi piastrinica e determina accumolo di AMP ciclico dentro le cellule.

Il SULFINPIRAZONE inibisce la ciclo-ossigenasi e quindi la sintesi di prostaglandine e trombossano a livello piastrinico.

La TICLOPIDINA inibisce la 3-5 adenosinaminofosfatodiesterasi e aumenta l'AMPciclico nelle emazie con conseguente riduzione della viscosità ematica e dell'adesività parietale piastrinica.

Tutti gli antiaggreganti piastrinici sono controindicati nell'ulcera peptica in fase attiva ed hanno come effetti secondari disturbi a carico del tubo gastroenterico (assumere il farmaco a stomaco pieno).

Il sulfinpirazone - inoltre - è controindicato in caso di insufficienza epatica e renale. Allo scopo di evitare possibile formazione di calcoli in coincidenza della massima escrezione di acido urico si raccomanda di prescrivere - all'inizio del trattamento e per una settimana almeno l'assunzione di adeguate quantità di liquidi e di bicarbonato di sodio.

La TICLOPIDINA richiede - nei primi mesi di trattamento - controllo mensile della crasi ematica per i possibili fenomeni di mielosicità - rari e reversibili entro pochi giorni con la sospensione del trattamento.

A questi interventi tipicamente biomedici, si devono affiancare oggi altri interventi rivolti a cambiare lo stile di vita del paziente anginoso: obiettivo prioritario della prevenzione secondaria (Tab. 15).

TAB. 15 - CONSIGLI AL PAZIENTE ANGINOSO. NORME GENERALI

Riduzione del sovrappeso con regimi dietetici adeguati
Correzione di eventuale dislipidemia con terapia dietetica ed, eventualmente, farmacologica
Controllo dell'ipertensione arteriosa e del diabete
Astensione assoluta dal fumo
Abolizione di sport pesanti e competitivi
È permessa una quantità moderata di alcool.

Più recentemente - (Tab. 16) è stata valorizzata una forma di angina caratterizzata da episodi di dolore toracico che si verificano senza una relazione apparente con l'aumento delle richieste metaboliche del miocardio e causata da una primitiva acuta riduzione transitoria del flusso coronarico: *Angina primaria o spontanea*. Successivamente numerosi studi hanno meglio definito le caratteristiche cliniche ed ecgrafiche dimostrandone l'estrema variabilità. La forma variante descritta da *Prinzmetal*, pur rimanendo il prototipo di angina primaria, ha cessato d'identificarsi con essa e appare oggi una delle possibili manifestazioni cliniche della sindrome.

TAB. 16 - FATTORI PATOGENETICI DELL'ANGINA PRIMARIA E FARMACI IDONEI ALLA LORO CORREZIONE

Meccanismo Patogenetico	Ridotto flusso coronarico
- Spasmo coronarico	
- da?	
scopo della terapia	Risoluzione dello spasmo
- Calcioantagonisti	
- Nitrati	
Antiaggreganti piastrinici	

Le manifestazioni cliniche suggestive dell'intervento di un meccanismo primario sono:

- l'ischemia miocardica si manifesta in assenza di condizioni conosciute capaci di aumentare le richieste di O₂ (sforzo, emozioni, crisi tachicardiche, o ipertensive);
- Distribuzione circadiana degli episodi ischemici;
- caratteristicamente l'episodio anginoso è di breve durata e limitato a pochi minuti (10');
- l'ischemia miocardica da sforzo - generalmente a soglia fissa - si manifesta anche in occasione di sforzi modesti abitualmente ben tollerati.

La recente introduzione dell'ECG Dinamico sec. Holter ha evidenziato che:

- l'ischemia miocardica può decorrere in forma completamente asintomatica;
- gli episodi asintomatici possono coesistere con episodi sintomatici nello stesso paziente.

In queste forme di angina il trattamento più «razionale» sarebbe quello mirante a prevenire l'attivazione del meccanismo che scatena il

vasospasmo, ma tentativi in questo senso - mediante l'impiego di farmaci alfa-bloccanti, atropina, interventi chirurgici di denervazione - hanno dato risultati molto modesti. Il trattamento più razionale - oggi possibile è rappresentato dall'utilizzazione di farmaci - Nitroderivati - e calcioantagonisti da soli o in associazione - che riducono in modo aspecifico il tono della muscolatura liscia delle arterie coronarie, confermato da numerosissimi studi controllati. Il gruppo di PEPINE ha pubblicato uno studio sul risultato clinico dei primi dodici mesi di terapia con calcioantagonisti attualmente usati in clinica: Diltazem, nifedipina e verapamil in 45 pazienti con angor a riposo. I tre gruppi di terapia sono simili quanto a età dei pazienti, frequenza delle manifestazioni anginose, durata dei sintomi e frazione di eiezione ventricolare sinistra. Il raggiungimento dell'efficacia terapeutica ha richiesto l'aggiunta di altri farmaci nel 44% dei pazienti. Dunque l'angina a riposo può essere trattata - almeno per il primo anno - efficacemente con i calcioantagonisti anche se ciò richiede l'associazione di altri farmaci.

Il trattamento dell'angina a riposo o mista con prevalenza della componente vasospastica rappresenta sempre un difficile problema clinico perchè il decorso clinico resta imprevedibile anche sotto terapia adeguata. Questa - infatti - non arresta l'incalzare degli eventi patologici che resta - per buona parte - legato alla gravità della sottostante coronaropatia.

Nella ricerca continua del calcioantagonista «ideale» (privo di effetti collaterali indesiderati) altri farmaci calcio-antagonisti sono in fase di avanzata sperimentazione clinica.

Il GALLOPAMIL (metossiderivato del verapamil) sembra avere efficacia antianginosa in misura leggermente superiore alla nifedipina senza l'effetto tachicardizzante di quest'ultima.

La FELODIPINA sembra avere come meccanismo d'azione la riduzione delle resistenze vascolari periferiche e un certo miglioramento della perfusione coronarica sotto sforzo.

BIBLIOGRAFIA

1. Dreyfus L.S., Brest A. N.: *Applicazioni cliniche dei farmaci cardiovascolari*. C.S.T., 1981.
2. Ferrari M.: *Farmacologia clinica cardiovascolare*. Piccin Ed., 1983.
3. Mason Zelis R.D.T. ed altri: *Current concepts in the drug management of angina pectoris*. In: *Cardiovascular drug therapy*. Cardiovascular clinics series 6 (2) Melmon KA (ed) Philadelphia. F.A. Davis Company, 1974.
4. Rossi P.: *La cardiopatia arteriosclerotica coronarica*. Piccin Ed., 1983.
5. Maseri A.: *Pathogenetic mechanism of angina pectoris: expanding views*. Brit. Heart J., 43, 648, 1980.
6. Maseri A., Chierchia S.: *Lo spasmo coronarico: dimostrazione, definizione, diagnosi e conseguenze*. Prog. Pat. Cardiov. Dis., XXVI, 3, 1983.
7. Maseri ed altri: *Approccio razionale alla terapia medica dell'angina pectoris: il ruolo degli antagonisti del calcio*. Prog. Cardiov. Dis., XXVI, 1983.
8. L'Abbate A.: *L'angina pectoris*. Terapia oggi. Edifarm, Apr. 1984.
9. Magnani B.: *Come muoversi fra tanti farmaci antianginosi* Atti I Simposio del Centro per la lotta contro l'infarto. Firenze, 1984.
10. McGregor M.: *The nitrates and myocardial ischemia*. Circulation; 66, 689-692, 1982.
11. Steudel H.: *Pharmacocinetik und stoffwechsil organischer nitrate* Z. Kardiol., 74, suppl. I, 1-7, 1985.
12. Dalal JJ. ed Altri: *Nitrate tolerance; influence of isorbide dinitrate on the hemodynamic and antianginal effects of nitroglycerin*. J. Am. Coll. Cardiol., 2: 115-120, 1983.
13. Abrams J.: *The brief saga of transdermal nitroglycerine discs: paradise lost?* Am. J. Cardiol., 54,220-224; 1984.
14. ABRAMS J.: *Transcutaneous nitroglycerin-ointment or disc?* Am. Heart J., 108, 1597-1600; 1984.
15. Breimer DD.: *Rationale for rate controlled drug delivery of cardiovascular drugs by the transdermal route*. Am. Heart J.: 108, 196-200, 1984.
16. Parker J.O.: *Tolerance to the hemodynamic and antianginal effects of the organic nitrates* Z. Kardiol, 74, suppl. I, 45-49, 1985.
17. Ramon V. ed Altri: *Gingival hiperplasia caused by nifedipine a preliminary report*. Int. J. Cardiol, 5, 195-204, 1984.
18. Epstein Se., Braunwald E.: *L'inibizione del sistema nervoso adrenergico nel trattamento dell'angina pectoris*. Med. Clin. North Am. 52, 5, 1968.
19. Lydtin H., Lohomoller: *I betabloccanti*. Geigy documenti 1981.
20. Bowles MJ. ed Altri: *Double-blind randomized crossover trial of verapamil and propranolol in chronic stable angina*. Am. Heart J.: 106; 1297-1336; 1983.
21. Sellers TD ed Altri: *Relation of therapeutic response to nifedipine to coronary anatomy and motion of ST segment during instable angina pectoris* Am. J. Med. 75,57-64; 1983.

22. Emanuelsson H. ed Altri: *Mechanism of angina relief after nifedipine; a hemodynamic and myocardial metabolic study*. Circulation, 68, 124-130, 1983
23. Pepine C.J. ed Altri: *Clinical outcome after treatment of rest angina with calcium blockers: comparative experience during the initial year of therapy with diltiazem, nifedipine and verapamil* Am. Heart J., 106, 1341-1347; 1983
24. Specchia G. ed Altri: *Effects of nifedipine on coronary hemodynamic findings during exercise in patients with stable exertional angina*. Circulation, Vol. 58, 5, Nov. 1983
25. Stone P.H. ed Altri: *Efficacy of nifedipine therapy in patients with refractory angina pectoris: significance of the presence of coronary vasospasm* Am. Heart J., 1983
26. Colly M.E.: *Farmacologia dei beta-inibitori*. Prog. Cardio. Dis., XIX, 3, 1976
27. Hammermeister K.E.: *By-pass coronarico e sopravvivenza* Prog. Cardio. Dis., XXV, 4, 1983
28. Goldstein R.E. ed Altri: *Trattamento medico dei malati di angina pectoris*. Prog. Cardio. Dis., XIV, 3, 1971.

A. MARTEMUCCI

Università degli Studi di Bari
Istituto di Medicina del Lavoro - Direttore: Prof. L. AMBROSI

LA PATOLOGIA DA RUMORE: SCREENING AUDIOMETRICO

RIASSUNTO

L'Autore illustra il metodo di screening audiometrico adottato dall'Istituto di Medicina del Lavoro dell'Università degli Studi di Bari che esamina l'innalzamento di soglia per le frequenze 2.000, 3.000, 4.000 Hz ed applica tale metodo ad un gruppo omogeneo di lavoratori di una cementeria esposti a rischio, confermando l'alta incidenza della ipoacusia da rumore e proponendo le misure preventive da adottare.

PREMESSE

Il rischio da rumore è quello cui più frequentemente sono esposti i lavoratori. Secondo dati I.N.A.I.L. sono circa 12.300.000 i lavoratori esposti (56% del totale degli assicurati I.N.A.I.L.) e la ipoacusia da rumore è la patologia più indennizzata (circa il 30%).

Il suono è una perturbazione prodotta da una sorgente sonora che propagandosi in un mezzo elastico provoca una variazione di pressione ed uno spostamento di particelle di materiale che possono essere rilevate dall'orecchio umano o da uno strumento idoneo.

Caratteristiche di questo movimento sono l'ampiezza di vibrazione e la frequenza.

I suoni udibili hanno frequenze comprese fra il 20 Hz ed il 20.000 Hz. La minima variazione di pressione che l'orecchio umano può percepire costituisce la soglia di udibilità. Esiste anche una soglia del dolore che a 1.000 Hz corrisponde ad un valore di 10^6 volte maggiore della soglia di udibilità. Usando la scala logaritmica la soglia di udibilità a 1.000 Hz corrisponde a 0 dB e quella del dolore a 120 dB.

Vi sono vari tipi di suoni in rapporto al tempo:

- 1) stabile o stazionario
- 2) fluttuante
- 3) variabile
- 4) impulsivo

L'esposizione di un soggetto normo-udente al rumore determina un innalzamento della soglia uditiva che in un primo tempo è transitorio: in tal caso si parla di Spostamento Temporaneo della Soglia uditiva o STS.

Si distinguono quattro tipi di STS:

- 1) brevissimo: dura 0,5 sec. dal termine della stimolazione;
- 2) breve: dura 1-2 m';
- 3) STS₂ o fatica uditiva fisiologica: dura 16 h circa;
- 4) STS Prolungato o fatica uditiva patologica: permane anche 16 h dopo la cessazione della stimolazione rumorosa.

Stimolazioni sonore per periodi di tempo lunghi ad alta intensità determinano uno Spostamento Permanente della Soglia uditiva o SPS; l'ulteriore prolungata esposizione produrrà un danno uditivo, cioè una Ipoacusia da Rumore.

Dal punto di vista anatomologico il rumore provoca la scomparsa delle cellule ciliate esterne del ganglio Spirale del Corti. Siccome il rumore industriale è in generale un rumore ad alta frequenza (bande comprese tra 2.000 e 11.000 Hz), le lesioni si verificano soprattutto a carico del neuroepitelio del giro basale. Questo danno uditivo zonale è prodotto dai vortici che si creano nei liquidi labirintici, che sono massimi nel giro basale della chiocciola ad 8-9 mm. dalla finestra ovale ove hanno sede i recettori per i 4.000 ed i 6.000 Hz (Furrer W., Rüdi L.).

Altri A.A., invece, sostengono l'interessamento di disturbi metabolici locali (dei mucopolisaccaridi ecc.) e di alterazioni del circolo labirintico con deficit di ossigenazione del neuroepitelio.

Nella esposizione cronica al rumore il lavoratore lamenta progressivamente acufeni a tonalità acuta, senso di orecchio pieno, lieve cefalea, senso di fatica, intontimento. Inizia quindi un periodo di latenza in cui tale sintomatologia tende a regredire per cui il lavoratore ritiene di essersi adattato al rumore. In tale fase sono presenti solo segni audiometrici. Nel terzo periodo il lavoratore si accorge di perdere l'udito. Il tracciato audiometrico mostra che la frequenza 2.000 (che con la 500 e 1.000 sono fondamentali per la discriminazione delle parole) ha superato il valore soglia di 25 dB. Infine nel quarto periodo il deficit uditivo diventa palese: insorgono acufeni persistenti; si ha una modificazione qualitativa dei suoni che sono percepiti distorti (fenomeno del Recruitment presente nel 58% dei casi); talvolta si associano sintomi di tipo vestibolare con vertigini rotatorie ed incertezza nella deambulazione.

Le caratteristiche fondamentali della ipoacusia da rumore si possono così riassumere:

- 1) bilateralità;
- 2) simmetria;
- 3) interessamento per le frequenze alte con un iniziale dip per i 4.000 Hz ed anche per i 6.000 Hz (in particolare per i rumori impulsivi) con una caratteristica risalita per le frequenze più alte, in seguito, con il protrarsi dell'esposizione, l'interessamento si estende alle frequenze più basse;
- 4) recruitment quasi sempre presente (nelle forme di vecchia data può anche mancare);
- 5) danno irreversibile e non evolutivo se cessa l'esposizione.

Oltre ai danni uditivi il rumore determina una serie di disturbi extrauditivi:

- a) Risposta d'Allarme: è una risposta organica breve e rapida, provocata da una stimolazione improvvisa con un interessamento dell'apparato cardiovascolare (tachicardia, aumento della pressione arteriosa, vasocostrizione periferica), gastroenterico (aumento della secrezione gastrica ecc.), ormonale, orripilazione e sudorazione. È una risposta che si esaurisce al ripetersi dello stimolo.
- b) N Risposta: è una risposta lenta che compare per stimoli sonori anche attesi e persiste per tutta la durata della stimolazione e non si esaurisce al ripetersi dello stimolo. I primi segni si manifestano a 70 dB Leq e consistono in minime variazioni cardiocircolatorie, riduzione della frequenza del respiro, ipertono dei muscoli scheletrici, disturbi neuropsichici.

Scopo di questa comunicazione è quello di riferire la metodologia dello screening audiometrico in fabbrica utilizzato dall'Istituto di Medicina del Lavoro dell'Università di Bari e di riportarne i risultati ottenuti nella valutazione dello screening audiometrico di una fabbrica di cemento.

MATERIALI E METODI

1) Visite Periodiche

Vengono in considerazione gli innalzamenti di soglia sulle frequenze 2, 3, 4 KHz della via aerea ed i deficit relativi alle due orecchie si sommano ottenendo un unico valore; da questo si detrae la quota spettante alla presbio-socio-acusia secondo la tabella di Rossi:

ETÀ	19-26	27-34	35-42	43-50	51-58	59-66
UOMINI	—	6	15	35	55	70
DONNE	—	—	2	15	30	50

I valori riportati in tabella sono espressi in dB per ciascun orecchio. Il risultato così ottenuto viene diviso per 6 ed il valore ricavato deve essere così valutato secondo le seguenti classi di rischio:

- A - fino a 20 dB tracciato audiometrico normale;
- B - da 20 a 25 dB iniziale innalzamento della soglia uditiva senza danno dell'udito sociale. Si consiglia l'uso di mezzi di protezione acustica individuale;
- C - da 25 a 25 dB innalzamento della soglia uditiva senza danno dell'udito sociale. Obbligo dell'uso di mezzi di protezione acustica individuale e controllo del rischio ambientale;
- D - oltre 35 dB ipoacusia bilaterale da ricontrrollare. Primo certificato I.N.A.I.L. Denuncia all'Ispettorato del Lavoro o USL competente per territorio. Non idoneo a mansioni che espongono a livelli sonori superiori agli 85 dBA Leq.

N.B.: prima di procedere alla certificazione ed alla denuncia richiamare il lavoratore a visita per visita specialistica ORL, nuova audiometria, eventuali ulteriori accertamenti su consiglio dello

specialista ORL, valutazione medico-legale dell'ipoacusia (ROSSI - AMA 61); in presenza di ipoacusia di rumore procedere alla certificazione ed alla denuncia come da punto D.

2) Visite Assunzione

Si preclude l'attività lavorativa in ambienti con livelli sonori superiori agli 85 dBA Leq ai soggetti che presentino:

- a) otopatie e vestibolopatie
- b) aumento di soglia bilaterale medio per via aerea superiore ai 25 dB per le frequenze 0.5-1-2-3-4 KHz indipendentemente dalla causa che può aver provocato l'aumento di soglia (B.I.T. 1976). Sulla certificazione verrà riportata la seguente dizione: non idoneo per lavorazioni che espongono a livelli sonori superiori a 85 dBA Leq.

3) Periodicità esame audiometrico

Periodicità semestrale nei primi cinque anni di lavoro se esposti ad un livello sonoro superiore agli 80 dBA Leq. Successivamente, frequenza dell'esame annuale.

Spostamento a mansioni con livelli di esposizione inferiore a 80 dBA Leq. qualora il lavoratore presenti un aumento bilaterale medio di soglia superiore a 25 dB per le frequenze 2-3-4 KHz nei primi cinque anni di lavoro in ambiente rumoroso.

4) Mezzi individuali di protezione acustica

L'obbligo all'uso di mezzi di protezione acustica individuale va prescritto per i lavoratori con anzianità lavorativa superiore a cinque anni e che presentino un aumento bilaterale medio di soglia tra 25 e 35 dB sulle frequenze 2-3-4 KHz, detratta la quota spettante alla socioacusia secondo la tabella di Rossi.

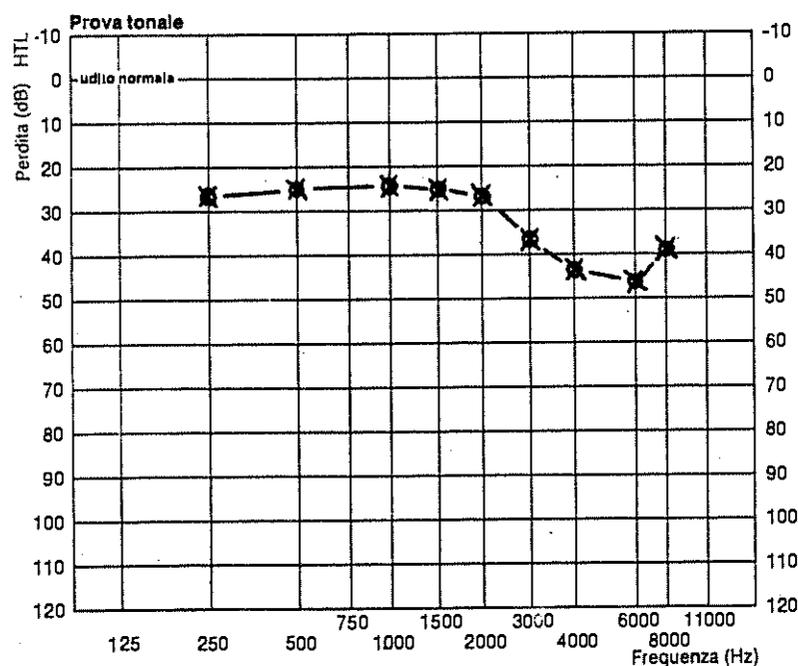
L'uso di cuffia va prescritto per periodi di tempo continuato non superiori a 120' ed eventualmente ripetuti nella giornata lavorativa, se l'esposizione è a livelli sonori superiori ai 95 dBA Leq. Per esposizioni inferiori può essere consigliabile l'adozione di inserti auricolari.

Nell'indagine sono stati esaminati 133 lavoratori a rischio con età media di 44,64 aa. (range 19-61). Ricordo che nell'industria del cemento il rischio da rumore è particolarmente evidente soprattutto nelle zone di macinazione del crudo (miscela di calcare e di argilla prima della cottura in forno) sia del cotto (clinker o cemento da macinare).

La macinazione avviene in mulini a palle la cui intensità sonora supera i 100 dBA.

Fra i lavoratori esaminati 22 erano affetti o lo erano stati in passato da otite, 1 praticava la pesca subacquea, 11 la caccia e 20 frequentavano abitualmente le discoteche. Nella figura n. 1 viene riportata la curva audiometrica media di tutti i lavoratori esaminati.

FIG. 1 - CURVA MEDIA: n. lavoratori 133, età media 44,64, indice ROSSI medio 23,17



RISULTATI

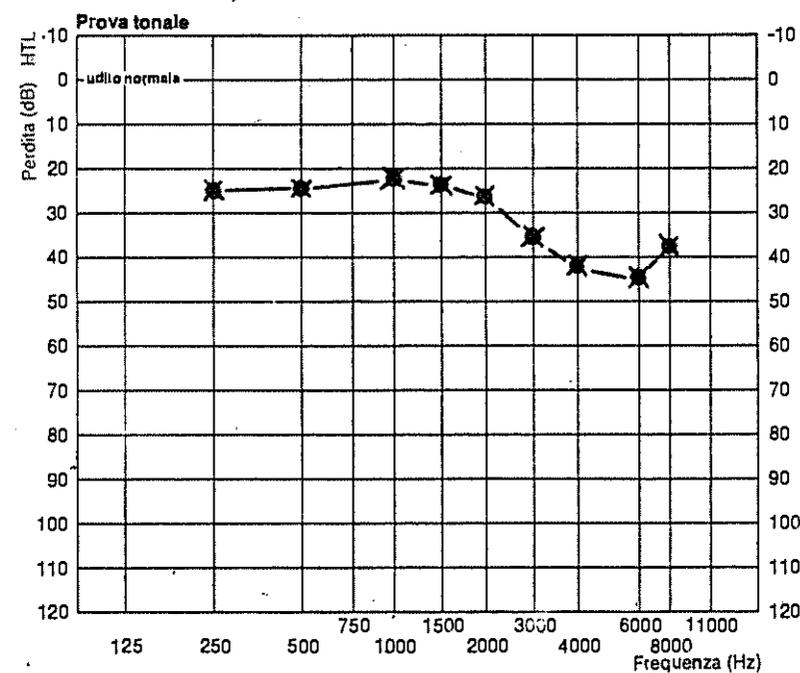
I singoli audiogrammi classificati secondo il metodo precedentemente indicato si distribuiscono nel seguente modo;

Classe di rischio	n. lavoratori	%
A	79	59,39
B	5	3,75
C	19	14,28
D	30	22,55

Valutando anche la curva media secondo il metodo indicato si osserva che essa si colloca nella classe di rischio B.

Desumendo dall'intera popolazione il numero dei lavoratori affetti da otite pregressa (fig. n. 2), considerata la minima variazione dell'età media, si constata che la curva audiometrica media non è sostanzialmente modificata conservando il classico andamento a becco di cucchiaino con caduta prevalente per le frequenze alte, senza cambiamento alcuno della rappresentatività delle singole classi di rischio (A,B,C,D) ancora una volta a dimostrare che la lesione prima è a livello del neuro-epitelio. Infine valutando le singole classi di rischio e le rispettive età medie si nota come nella classe A pari al 59,39% della popolazione esaminata, l'età media è bassa come anche l'anzianità lavorativa, mentre nella classe di rischio D pari al 22,55% l'età media è elevata così come l'anzianità lavorativa. Ciò dimostra come sia molto importante il fattore «tempo di esposizione».

FIG. 2 - CURVA MEDIA: n. lavoratori 111, età media 44,16, indice ROSSI medio 23,82



A questo punto è opportuno ricordare i più importanti sistemi di prevenzione del danno da rumore:

- 1) prevenzione ambientale: riduzione dei livelli di rumorosità negli ambienti di lavoro attraverso l'insonorizzazione degli impianti, dei posti di lavoro e le modifiche dei cicli tecnologici;
- 2) prevenzione organizzativa: programmi di ore lavorative che evitino prolungate esposizioni al rumore;
- 3) controlli audiometrici;
- 4) protezione acustica individuale: i mezzi protettivi usati comunemente, riducono soltanto la parte di energia trasmessa per via aerea attraverso il timpano e forniscono una attenuazione non superiore a 50 dB. I più usati sono le cuffie e gli inserti che hanno una attenuazione che va dai 25 ai 40 dB e dai 10 ai 30 dB rispettivamente.

Handicap grave dei mezzi di protezione acustica individuale riguarda i livelli d'intensità sonora della voce che, essendo regolata dal riflesso cocleo-laringeo, dipende dal livello sonoro percepito; con l'uso dei protettori, la voce emessa è proporzionale al rumore udito, inferiore a quello realmente esistente nell'ambiente per cui può risultare del tutto incomprensibile (soprattutto per coloro che presentano il fenomeno del recruitment) favorendo l'incidenza degli infortuni. Pertanto l'uso di mezzi individuali di protezione va sempre integrato da una fase di educazione sanitaria degli esposti e dalla modifica dei sistemi di allarme (allarmi ottici ed acustici).

CONCLUSIONE

In conclusione ritengo che la metodologia di valutazione dello screening audiometrico utilizzato dall'Istituto di Medicina del Lavoro dell'Università degli Studi di Bari e proposta da Rossi, consenta una lettura facile ed aderente alla realtà audiometrica dei lavoratori esposti a rischio da rumori.

RINGRAZIAMENTI

Ringrazio il Dott. F. Cassano, Ricercatore dell'Istituto di Medicina del Lavoro dell'Università degli Studi di Bari, per la collaborazione prestata.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Ama Committee on Medical Rating of Physical Impairment: *Guide to the evaluation of permanent impairment: ear, noise, throat and related structure*. J.A.M.A. 117, 489, 1961.
2. Rossi G.: *Un nuovo metodo di valutazione medico-legale della sordità*. Minerva Medica Legale 1978, 98, 129.
3. Rossi G.: *La valutazione della situazione uditiva nei lavoratori dell'industria*. Minerva ORL 29, 1, 1979.
4. Rossi G.: *Stato attuale dello «Screening» audiometrico nell'industria*, atti XVII Congr. Naz. Soc. Italiana Audiologia Torino 14-16/X/81.
5. Rossi G.: *Il danno uditivo da trauma acustico*. Supp. n. 5 Riv. Inf. e Mal. Prof. 1984.
6. Cassano F., Elia G.: *Possibilità e limiti della protezione acustica in esposti a rumore industriale*. Riv. Med. Lav. ed Ig. Ind.: VII, Gennaio-Marzo 1983.
7. Cassano F., Elia G.: *Possibilità e limiti della protezione acustica individuale: gli inserti auricolari*. Riv. Med. Lav. ed Ig. Ind. VIII Aprile-Giugno 1984.

A. LAULETTA
*Centro Medico «KOS»
Convenzionato con la Regione Basilicata*

USO DEGLI ULTRASUONI NEL CONTROLLO DELLE PAZIENTI PORTATRICI DI I.U.D.

INTRODUZIONE

L'utilizzazione degli I.U.D. a scopo contraccettivo incontra sempre maggiori consensi sia nella classe medica che nella popolazione femminile e costituisce senz'altro un caposaldo nell'ambito della contraccezione. L'affermazione di tale tecnica anticoncezionale è da imputare al basso costo ed al facile inserimento dello I.U.D. ed alla notevole capacità contraccettiva (con i dispositivi della seconda generazione si è potuto registrare un indice di Pearl variabile tra 1,7 ed 1,8).

Naturalmente importante per la buona efficacia del metodo è la giusta scelta del tipo di I.U.D. in funzione della cavità uterina in cui questo deve essere inserito.

A tale riguardo l'indagine ecografica risulta associata all'esame bimanuale, la tecnica principe come momento diagnostico iniziale.

Infatti per prima cosa esclude la presenza di una gravidanza in atto misconosciuta fin dalle sue fasi iniziali ed inoltre, permette, una corretta misurazione dell'isterometria. Lavori recenti hanno posto

l'attenzione sulla correlazione tra valore dell'isterometria e maggiore o minore facilità di espulsione e gravidanza.

Infatti minore è l'isterometria e maggiore è la facilità di espulsione del dispositivo intrauterino mentre, di contro, maggiore è l'isterometria e più alta è la percentuale di gravidanze.

L'inserzione di uno I.U.D. porta frequentemente, dopo un intervallo variabile, alla esigenza di una verifica:

- sia quando il ginecologo abbia incontrato qualche difficoltà al momento dell'inserzione;
- sia quando intenda controllare regolarmente la localizzazione del dispositivo.

Fino agli ultimi anni un tale controllo, era possibile solo con una radiografia del piccolo bacino in proiezione antero-posteriore e laterale. Bisogna però riconoscere che, se la lastra radiografica evidenzia lo I.U.D. e la sua localizzazione nella zona di proiezione dell'area uterina, non permette in alcun modo di affermare con certezza la sua posizione intracavitaria; pertanto, risulta utilissima l'ecografia, in quanto, permette, subito dopo l'introduzione, di verificare l'esatto posizionamento dello I.U.D., escludendo fin dall'inizio, il pericolo di perforazione completa o incompleta o una malposizione dello stesso. Inoltre è utile tale metodica diagnostica nel caso di «lost I.U.D.», per escludere una gravidanza, una espulsione misconosciuta o una perforazione secondaria della parete uterina.

Infatti, l'ecografia è l'unico esame, esclusa l'isteroscopia, in grado di discriminare gli esatti O.U.I. e O.U.E.

Naturalmente anche nei controlli a distanza non esiste migliore metodo d'indagine dell'ecografia, data la non invasività e la sua attendibilità e per quanto riguarda il posizionamento che la patologia estranea o indotta dallo I.U.D. (in tali casi l'ecografia conferma o mette in evidenza la presenza di una patologia intercorrente, generalmente annessiale).

Proprio al fine di valutare l'esatto posizionamento dello I.U.D., abbiamo ritenuto realizzare un monitoraggio ecografico a 1,2 mesi ed a 1 anno dall'inserimento del dispositivo intrauterino (in accordo con Wittmann e Coll., secondo i quali le espulsioni avvengono, con frequenza maggiore, nei primi mesi di applicazione dello I.U.D.).

Tale monitoraggio è stato effettuato anche in assenza di sintomi che potessero far sospettare l'avvenuta espulsione dello I.U.D. o la perforazione uterina con dislocamento del dispositivo nella pelvi.

MATERIALE E METODI

L'indagine ecotomografica è stata eseguita con un ecografo lineare Toshiba, utilizzando sonde, da 3,5 e 5 MHz, con la tecnica della vescica piena. Sono state eseguite scansioni multiple nei diversi piani dello spazio.

Il gruppo di pazienti esaminato era rappresentato da 50 donne di età compresa tra i 25 e i 40 anni (media 31,5 anni), di 12 nullipare e 38 pluripare.

Come parametro di valutazione della sicurezza contraccettiva non ci si è uniformati ai vecchi parametri, spesso fallaci, presi in considerazione da Meyenburg e Schmiott (distanza tra I.U.D. e fondo uterino), ma a quello utilizzato dalla II Clinica Ostetrica dell'Università di Vienna, secondo cui uno I.U.D. è normoposizionato quando la distanza tra fondo uterino e spirale è inferiore a: spessore parete anteriore + spessore parete posteriore/2 \times 4/3.

RISULTATI

In 18 casi (36%) lo I.U.D. è stato rinvenuto malposizionato o dislocato verso il basso con o senza risalita dei fili. (Tab. 1).

TAB. 1 - NOSTRA ESPERIENZA

Reperti Ecografici	Numero dei casi	%
I.U.D. normoposizionato	25	50
I.U.D. malposizionato	18	36
Flogosi pelvica	5	10
I.U.D. incistato nel miometrio	2	4
	<u>50</u>	<u>100</u>

Fra questi è stata ritrovata una cavità uterina inferiore ai 4 cm., in 6 casi (33%).

In 2 casi (4%) lo I.U.D. si presentava completamente incistato nel miometrio. Nè in questi ultimi, nè nei 18 precedenti casi con malposizione dello I.U.D. coesisteva uno stato di gravidanza, pur presetandosi una condizione di rischio. In 25 casi (50%) si è riscontrato un corretto posizionamento della spirale.

DISCUSSIONE

Quanto sopra esposto, proprio per non aver assistito all'insorgenza di alcuna gravidanza, ci porterebbe ad affermare che la posizione in utero della I.U.D. non ne influenza il potere contraccettivo. Lo scarso numero di pazienti esaminate, però, ci induce a pensare che la mancata insorgenza di gravidanza sia solo da imputare a fortuite circostanze ed al fatto che nei casi nei quali alla seconda indagine ecografica (due mesi dopo l'inserimento dello I.U.D.) si era ancora in presenza di una non corretta posizione della spirale, si è provveduto, nel rispetto della volontà delle pazienti, alla rimozione della stessa ed al seguente corretto riposizionamento sotto guida ecografica, dello I.U.D.

Quindi, da questa nostra esperienza, possiamo solo dire che poichè una corretta applicazione della tecnica per l'inserimento dello I.U.D. richiede una completa collaborazione della paziente, ed una perfetta conoscenza dell'anatomia della pelvi della paziente, noi saremmo portati ad enfatizzare una routinaria applicazione delle tecniche ecotomografiche sia prima sia durante l'inserimento dello I.U.D. e sia a 1, 2 mesi ed a 1 anno dall'applicazione dello stesso.

È proprio garantendo una maggiore tranquillità alla donna che si avvicina a questa tecnica di contraccezione e prestando maggiore attenzione alla sua necessità d'informazione, che si può limitare la piaga dell'aborto e favorire una cosciente ed equilibrata crescita della cultura contraccettiva in Italia.

BIBLIOGRAFIA

1. Bernaschek G. et al: *Zur lagekontrolle von Intrauterinepessaren*. Geburtsh n. Frauenheilk 41, 566 - 569, 1981.
2. Callen P. W. et al: *Intrauterine contraceptive devices: Evaluation by sonography*. A.J.R. 135: 797 - 800, oct 1980.
3. Catizone, Ianniruberto, Zulli: «*Atlante di Ecografia Ostetrico-Ginecologica*». C.I.C. Roma.
4. Di Meglio et al: «*Isterometria ecografia: una metodica di valutazione volumetrica uterina*». Atti Congresso S.I.S.U.M. Palermo 1982.
5. Ros. A.; *Geometria uterina e geometria degli I.U.D.* Contrac. Fert. Sessualità 7, 15, 1980.
6. Wittmann B.K. et al.: «*Diagnostic ultrasound in the management of patients using intrauterine contraceptive devices* Br. J. Obstet. Gynecol 83: 802-808, Oct. 1976.

M. AUTILIO, G. TRAMICE, V. LAVIERI
R. BENEVENTI*, M.A. RIZZO*

Unità Sanitaria Locale n. 2 - Ospedale S. Carlo di Potenza
Divisione di Medicina Generale - Primario ff: Dott. V. LAVIERI
*Laboratorio di Patologia Clinica - Primario: Dott. R. LIMONGELLI

STUDIO DELLA COAGULAZIONE IN PAZIENTI AFFETTI
DA CEREBROVASCULOPATIA ACUTA ISCHEMICA

L'aterosclerosi del circolo arterioso cerebrale ed il sovrapposto processo trombotico (aterotrombosi), sono spesso causa diretta (tromboembolismo) o indiretta (riduzione del flusso) di accidenti cerebrovascolari ischemici (1).

In medicina clinica è stata spesso avanzata l'ipotesi che tali patologie fossero in gran parte predisposte e favorite da una diatesi trombofilica. La trombofilia appare essere una condizione patologica cui concorrono vari meccanismi, tra cui il più importante e frequente è di sicuro la ipercoagulabilità (2). Uno stato di ipercoagulabilità può essere inteso come una situazione caratterizzata da un aumento dei tassi circolanti dei fattori della coagulazione, associato ad una riduzione della attività dei loro inibitori (3). Per valutare il possibile ruolo del sistema emocoagulativo nella genesi della vasculopatia acuta cerebrale ischemica ed eventualmente identificare test significativi della malattia, abbiamo effettuato uno studio della emocoagulazione su 20 pazienti nel corso di un episodio acuto di ischemia cerebrale.

MATERIALE E METODO

Lo studio è stato eseguito su 20 pazienti di sesso maschile affetti da cerebrovasculopatia acuta ischemica. Tutti i pazienti sono stati esaminati nel corso di un ricovero presso la Divisione di Medicina Generale del nostro nosocomio nel 1985.

N. 10 di essi saranno classificati clinicamente affetti da RIA (attacchi ischemici reversibili) e 10 come ictus cerebrale ischemico con esiti. La diagnosi era confermata da esame TAC cerebrale.

Ai pazienti, di età compresa tra 37 e 73 anni, venivano effettuati prelievi ematici immediatamente prima della terapia. Per la valutazione del sistema Trombino-Fibrino formatore si sono determinati i seguenti parametri: Conta delle piastrine; PT, PTT, TT, Fibrinogenemia, Antitrombina III, Prot. C, Monomeri di Fibrina. Per la valutazione del sistema Fibrinolitico si sono valutati i seguenti parametri: Alfa 2 antiplasmina e Prodotti di degradazione del Fibrinogeno (FDP).

Il dosaggio del PT (Ortho-Brain-Thromboplastin; v.n. 70-100%), del PTT (PTT a liquido B.M.G.D. v.n. 27"-37") del TT (Trombina B.M.G.D. v.n. 17"-24") e del Fibrinogeno (fibrinogeno B.M.G.D.) veniva rilevato per mezzo di Fibrintimer Biochemia.

La conta delle piastrine veniva determinata per mezzo di contatore ELT-8- ORTO; la ricerca dell'attività biologica dell'antitrombina III è stata condotta con metodica che utilizza substrati cromogenici. Questa sostanza è un inibitore di numerosi fattori attivanti la coagulazione: trombina, X^a; IX^a; XI^a; XII^a; Kallikreina ed anche della plasmina; è costituita da una singola catena polipeptidica di peso molecolare pari a 62000 circa che migra con le alfa 2 globuline, ed è attività dall'eparina di cui appunto viene definita come «cofattore». I suoi livelli plasmatici sono pari a circa 0,29 gr/l ma nel presente lavoro è stata dosata la sua attività biologica, che espressa in percentuale ha un range di normalità compreso tra 70 e 120%.

Il dosaggio dell'attività della Proteina C (dosata solo su 10 casi) è stato effettuato con metodo immunoenzimatico per determinazione quantitativa.

È un enzima vit. K dipendente, che sintetizzata nel fegato è attivata dalla trombina ed ha come cofattore la Trombomodulina, una proteina presente sulle membrane delle cellule endoteliali. L'attivazione della prot. C è regolata dalla prot. S e da un inibitore specifico. Le sue proprietà anti-coagulanti dipendono dalla sua capacità di bloccare l'attività dei fattori Va e VIIIa e dalla sua probabile stimolazione sulla fibrinolisi. (4-5-6). La sua concentrazione plasmatica è pari a circa

4 microgr./ml. Nel presente studio è stata valutata la sua attività biologica che espressa in percentuale ha un range di normalità compreso tra 70 e 120%.

La ricerca dell'attività biologica dell'alfa2 antiplasmina è stata condotta con metodica che utilizza substrati cromogenici. Essa è il più importante inibitore fisiologico della fibrinolisi mediata dalla plasmina; agisce con meccanismo di competizione con la fibrina per i siti leganti la lisina (LSB) del plasminogeno e ne neutralizza il centro attivo serin-proteasico (SP) (7). Ha un peso molecolare di 6.700 ed è presente in circolo in concentrazione pari a 0,07 gr/l. Nel presente lavoro si è valutata la sua attività biologica con un intervallo di normalità compreso tra 70 e 120%.

La ricerca dei Prodotti di degradazione della fibrina è stata condotta con metodo di agglutinazione al lattice, che dosa sia i prodotti di degradazione della fibrina, che del fibrinogeno. Gli FDP si formano per la degradazione del coagulo di fibrina determinato dall'attacco enzimatico della plasmina che appunto può in alcuni casi agire anche sul fibrinogeno. La loro presenza indica attivazione plasminica. La metodica utilizzata permette solo un dosaggio qualitativo.

La ricerca dei Monomeri di Fibrina è stata condotta con test di emoagglutinazione diretta; essi vengono liberati allorché si determina l'attacco enzimatico della trombina sul fibrinogeno.

Infatti il distacco dei fibrinopeptidi A provoca la formazione dei fibrinmonomeri I che possono complessarsi con altre molecole uguali o di fibrinogeno dando luogo ai cosiddetti complessi solubili di fibrina (8). Il suo dosaggio è di tipo qualitativo.

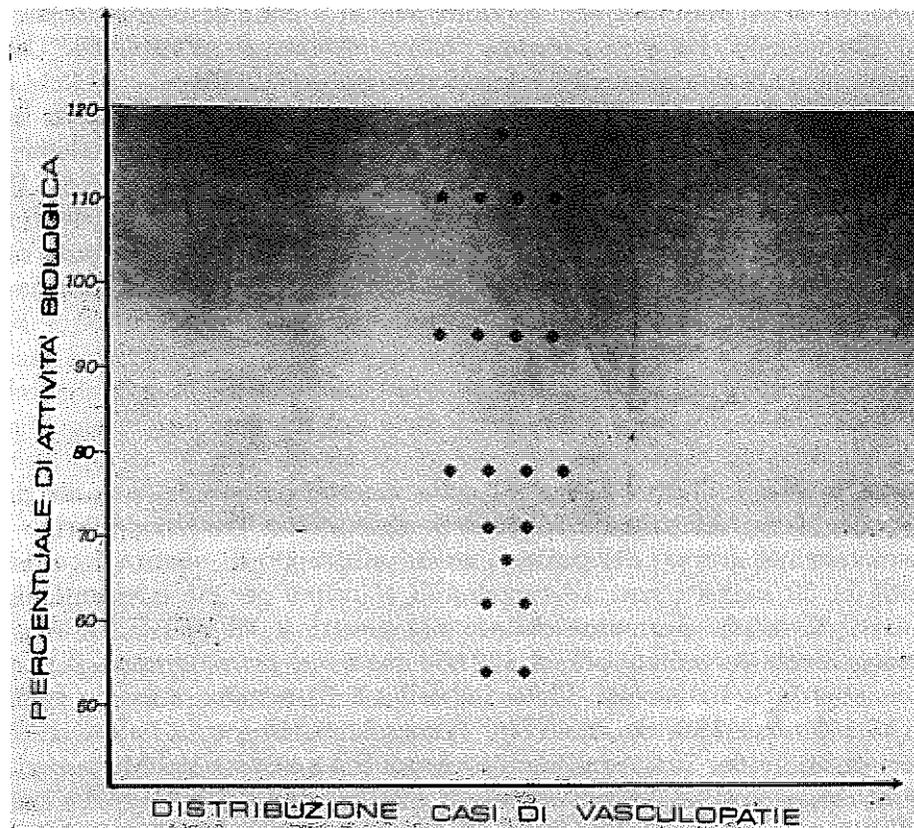
RISULTATI

La tabella I illustra i risultati della determinazione dei parametri emocoagulativi relativi alla valutazione del sistema Trombino-Fibrino-formatore nel gruppo dei pazienti ed in un gruppo di controllo costituito da 20 soggetti sani, sovrapponibili al primo per età e sesso. Dai dati si rileva una normalità della conta piastrina, PT, PTT, TT. La fibrinogenemia è risultata pari a 322 ± 80 mg% nel primo gruppo, e pari a 315 ± 71 nel controllo. L'attività dell'AT III è stata in media pari al 85,1% e nel 25% dei casi (Fig. 1) sono stati riscontrati valori inferiori al limite del 70%, considerato normale. La ricerca dei Monomeri di fibrina è risultata positiva nel 28,4%, mentre l'attività biologica della Proteina C è risultata in media pari al 105% (su 10 casi).

TAB. 1 - SISTEMA TROMBINO-FIBRINO FORMATORE

	Pazienti vasculopatici	controlli
CONTA PIASTRINE	197.200 ± 44.000	211.000 ± 53.000
FIBRINOGENO	322 ± 80 mg/%	315 ± 71 mg/%
PT	91,2 %	V.N. 70-100%
PTT	29"	V.N. 27"-37"
TT	17,3"	V.N. 17"-24"
AT III	85,1%	V.N. 70-120%
PROT. C	105%	V.N. 70-120%
MONOMERI DI FIBRINA	Presenti nel 28,4%	Assenti

FIG. 1 - DISTRIBUZIONE CASI DI VASCULOPATIE



La Tab. 2 illustra i risultati della determinazione dei parametri della fase Fibrinolitica.

La ricerca degli FDP è stata positiva nel 50% dei pazienti, mentre l'attività dell'Alfa 2 antiplasmina è risultata in media pari al 96,5%.

TAB. 2 - SISTEMA FIBRINOLITICO

	Vasculopatici	Normali
ALFA2 ANTIPLASMINA	96%	70-120%
F.D.P.	Presenti nel 50%	Assenti

DISCUSSIONE

È stato riportato da alcuni studi che nelle cerebrovasculopatie ischemiche possa esistere uno stato di ipercoagulabilità ematica (9-11).

Tra l'altro esperienze effettuate a distanza di qualche settimana dell'insorgenza dell'episodio ischemico, hanno mostrato un aumento dell'antiattivatore del plasminogeno (10)- del fattore mostrato un aumento dell'antiattivatore del plasminogeno (10)- del fattore VIII C, ed anche se più di rado e forse solo nel sesso femminile, un aumento del fattore VIII R Ag (9). Inoltre è stato notato anche un aumento del fatt. VIII V. W (12), una riduzione dell'attività dell'AT III (15), un aumento del tasso antigenico dell'AT III nelle cerebrovasculopatie ed anche nei diabetici (10-17), ed infine un aumento della fibrinogenemia.

Quest'ultimo dato potrebbe anche rivestire un importante ruolo nei fattori di rischio per la malattia cerebrovascolare (16). Inoltre è stato possibile constatare in altre patologie tromboemboliche, la riduzione dell'attività dell'AT III e della Prot. C con secondario stato trombolitico associato all'aumentata attività trombinica ed alla mancata inattivazione dei fattori Va e VIIa con eccessiva formazione di fibrina. (13-14)

Il nostro studio ha mostrato valori globalmente normali dell'attività dell'AT III, anche se nel 25% dei pazienti essa è risultata essere inferiore al limite della normalità. Anche l'attività dell'alfa2 antiplasmina è stata riscontrata nell'ambito della normale variabilità.

Non ci è stato possibile dosare il tasso antigenico dell'AT III, nè quello dei vari componenti del fattore VIII e dell'antiattivatore del plasminogeno, per cui non siamo in grado di esprimere su questi dati una nostra valutazione.

Gli altri parametri di laboratorio quali la piastrinemia, il PT, PTT ed il TT sono risultati tutti nell'intervallo di normalità; ciò può essere dovuto al fatto che queste più comuni metodiche dello studio in vitro della coagulazione, per le caratteristiche cinetiche delle reazioni, non sono capaci di mettere in evidenza uno stato di attivazione della stessa. Il valore della fibrinogenemia è risultato non essere statisticamente differente da quello del gruppo di controllo, anche se tende ad essere più elevato.

Si ricorda che questo dato potrebbe correlarsi all'aumento aspecifico di questa sostanza appunto nella fase acuta della malattia.

La ricerca dei Monomeri di fibrina ha rilevato la loro presenza nel 28% dei pazienti in fase acuta, per cui ci sembra che essi, nonostante siano piuttosto specifici di attivazione trombinica, non abbiano contribuito in modo significativo a rilevare uno stato di ipercoagulabilità. Solo la ricerca degli FDP, positiva nel 50% dei pazienti, può almeno in parte rilevare, una attivazione plasminica, probabilmente secondaria alla formazione di fibrina. L'attività della proteina C è risultata in tutti i casi entro i limiti della normalità.

CONCLUSIONI

Uno stato di ipercoagulabilità è stato spesso sospettato essere alla base di un processo cerebrovascolare ischemico.

Il nostro studio, diretto alla valutazione di alcuni parametri emocoagulativi nella fase acuta delle cerebrovasculopatie acute ischemiche, non ha rilevato significative differenze rispetto ai valori ritenuti normali. Inoltre anche il dosaggio delle attività di alcuni inibitori presi in considerazione (AT III, Proteina C, Alfa2 antiplasmina) non ha presentato variazioni rispetto al range di normalità. La ricerca dei Monomeri di Fibrina per quanto specifica di attivazione trombinica è, almeno nel nostro studio, poco sensibile. Infine la presenza in circolo degli FDP in circa il 50% dei pazienti può essere correlata con un'aumentata attività fibrinolitica propria della fase acuta della malattia, per cui è risultato un testo discretamente sensibile, ma è poco specifico per la diagnosi di ipercoagulabilità.

D'altronde se si considera che alla luce di recenti esperienze (18) anche il dosaggio del FPA, indice indiretto, ma molto sensibile, di attivazione trombinica, non si discosterebbe dalla norma, almeno nei soggetti affetti da TIA, probabilmente in relazione alla dipendenza di tale patologia da un'attivazione piastrinica più che da una aumentata fibrino-formazione, si può affermare che solo quando sarà possibile dosare direttamente la concentrazione plasmatica dei vari fattori attivati della coagulazione e soprattutto della trombina, avremo a disposizione test più sensibili e specifici per la diagnosi di ipercoagulabilità.

BIBLIOGRAFIA

1. Kistler J.P.: *Therapy of ischemic cerebral vascular disease due to atherothrombosis (first part)* N. Engl. J. Med. 311-27-34. 1984.
2. Neri Serneri G.G.: *Fisiopatologia e terapia della ipercoagulabilità*. Medico e paz. 8; 1616-24; 1985.
3. Lokrou A.: *Hemostatic disorders in diabetes mellitus*. Sem. Hop. Paris. 62; 4; 181-88; 1986.
4. Kisiel W. *Human plasma protein C* J. Clin. Invest. 64; 761-69; 1979.
5. Esmon T.C. et al: *Biochemical and physiological aspects of protein C*. La ric. Clin. Lab. 14; 455-68; 1984.
6. Griffin J.H. et al: *Studies of protein C in thromboembolism disease*. La Ric. Clin. Lab. 14; 469-73; 1984.
7. Coccheri S.: *La terapia trombolitica*. Feder. Medica. 38, 1052-65; 1985.
8. Storti E. et al: *Fisiopatologia dell'emostasi in Ematologia*. Ed. UTET. 1984 - pag. 492-93.
9. Mettinger K.: *A study of haemostasis in ischemic cerebrovascular disease. I abnormalities in factor VIII and Antithrombin*. Thromb. Res. 26; 183; 1982.
10. Mettinger K. et al: *A study of haemostasis in cerebrovascular disease. III; abnormalities in plasminogen activators, antiactivators and alpha2 antiplasmin*. Thrombos. Res. 26; 203; 1982.
11. Gamba G. et al: *Correlazioni tra alterazioni emostatiche, dislipidemia e incidenza di complicazione tromboemboliche nel diabete mellito dell'età adulta*. Abstract 8° Congresso nazionale S.I.S.E.T. Firenze 1984.
12. Uchiyama S. et al: *Platelet function test in thrombotic cerebrovascular disorders*. Stroke 14; 511. 1983.

13. Mackie M. et al: *Familial thrombosis: inherited deficiency fo antithrombin III*. Br. Med. J. 1; 1368; 1978
14. Morellou M.H.: *Deficit congenito di prot. C e malattia tromboembolica in 9 famiglie francesi*. Br. Med. J. Ediz. Italiana, 2; 329-333; 1985
15. Silveri F. *Modificazioni della funzionalità piastrinica nei vasculopatici*. Abstract atti della Soc. Ital. di Ematol. Ottobre 1985.
16. Wilhelmsen L. et. al: *Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction*. N. Eng. J. Med. 311; 501-5; 1984.
17. Grignani G. et. al: *Enhanced antithrombic mechanism in patients with maturity onset diabetes mellitus without thromboembolic complication*. Thromb. Haemost. 46; 3; 648-51. 1981.
18. Stewart M.E.: *Prognostic value of Beta Thromboglobulin in patients with transient cerebral ischemia*. Lancet 27 Agosto. 479-81-1983.

G. TRAMICE, M. AUTILIO, V. LAVIERI

Unità Sanitaria Locale n. 2 - Ospedale San Carlo Potenza
Divisione di Medicina Generale - Primario f.f. Dr. V. LAVIERI

FIBRILLAZIONE ATRIALE E VASCULOPATIE CEREBRALI ACUTE

PREMESSA

La fibrillazione atriale (FA) è l'aritmia cardiaca di più comune riscontro nella pratica medica dopo l'extrasistolia sporadica: è stato calcolato (9) che in media il 14.2% dei tracciati ECGgrafici eseguiti da un cardiologo presenta questa alterazione del ritmo, peraltro riscontrabile in forma così detta solitaria (2) in una percentuale consistente (6% secondo Chung) (4) di individui altrimenti sani, specie in età avanzata (11).

D'altra parte la FA predispone notoriamente all'embolia sistemica e si calcola che il 30% dei pazienti affetti da questa aritmia sia destinato a presentare almeno un episodio embolico (8). Sede molto comune di vasculopatie acute ischemiche, emboliche e non, nei pazienti fibrillanti è il circolo cerebrale, e la FA è ormai universalmente considerata un importante fattore di rischio per le cerebrovasculopatie acute (3,6,7,10,17).

Una volta appurato che la FA incrementa notevolmente le probabilità di ictus cerebrale, numerosi sono i problemi interpretativi che si pongono. In primo luogo la FA va considerata un rischio specifico oppure è un rischio semplicemente agganciato ad altre condizioni predisponenti all'ictus come l'età o l'ipertensione? (14) Infatti da un lato l'incidenza di FA aumenta con l'età (come del resto la pressione arteriosa) fino a superare il 5% negli ultrasessantenni sani (11), dall'altro la FA è presente nel 9% dei soggetti con ictus fra i 55 e i 64 anni, nel 18% fra i 65 e i 74 e nel 27% fra i 75 e gli 84 (18). Tuttavia un'analisi accurata dello studio di Framingham condotta da Wolf (16) ha permesso di aggiustare l'incidenza della FA nella popolazione con stroke tenendo conto dell'incremento di età e di pressione arteriosa: lo studio ha dimostrato che la presenza di FA non reumatica incrementa di ben 5 volte il rischio di stroke nelle medesime fasce di età ed a parità di valori pressori.

Altro problema ampiamente dibattuto in letteratura riguarda l'eziologia della FA ed il peso che essa ha nella genesi del rischio di stroke: è noto infatti che la FA fa comunemente parte del quadro clinico della valvulopatia reumatica, specie mitralica, ma accompagna anche altre affezioni cardiache, come le coronaropatie, e non cardiache, come l'iperfunzione tiroidea, oltre ad apparire sporadicamente in individui peraltro perfettamente sani. La letteratura contemporanea è concorde nell'affermare che il maggior rischio di cerebrovasculopatie acute (CVA) si registra nei pazienti che hanno una FA da valvulopatia reumatica: questi pazienti avrebbero una probabilità di stroke di circa 17 volte superiore ai controlli (16), mentre la FA di altra origine, così detta NVAFA (Non Valvular Atrial Fibrillation), incrementa di sole 5 volte il rischio di ictus cerebrale (12 13 15).

È d'altra parte naturale che il rischio di embolia sia legato non tanto all'aritmia in sé, quanto alle condizioni dell'atrio sx (superficie endocardica, diametri, pressioni endocavitari): in altre parole tale rischio varia grandemente e dipende dalla presenza, dalla natura e dalla severità della cardiopatia che accompagna l'aritmia: un lavoro recentissimo condotto da Caplan (3) con valutazioni ecocardiografiche ha dimostrato che i diametri dell'atrio sx sono significativamente maggiori nei pazienti con FA e stroke che nei pazienti con FA e senza stroke, suggerendo che il rischio di CVA embolica aumenti col crescere dei diametri dell'atrio sx nei pazienti con aritmia da FA.

Non è comunque sempre l'atrio la sede di origine degli emboli nelle CVA dei pazienti fibrillanti e la grandezza degli emboli stessi varia da paziente a paziente: infatti alcuni autori hanno studiato la durata e

l'intensità dell'ictus in corso di FA. Secondo Harrison (6) l'incidenza di FA, che è del 2.7% nelle CVA in generale, è nettamente più alta nei pazienti con stroke completo (5,6%) che nei pazienti con TIAs (1,6%) in quanto gli emboli di provenienza atriale sono in grado di occludere vasi di grosso calibro: l'autore giustamente sostiene che gli emboli di provenienza atriale difficilmente causano TIA, più spesso causano stroke completo o comunque RIA; per contro i TIAs in corso di FA sono più spesso imputabili ad altre sedi emboligene, come le placche ateromasiche carotidiche (5). Queste ultime, sollecitate in maniera incostante e discontinua da onde sfimiche irregolari prodotte dalla FA, possono distaccarsi parzialmente o frammentarsi producendo emboli più piccoli di quelli di origine atriale capaci di indurre TIAs o RIAs: si tratta in pratica di un fenomeno comune in corso di FA, la così detta embolia locale o «artery-to-artery embolism» (1).

La letteratura contemporanea ha dunque indagato su molteplici aspetti che riguardano la FA e l'importanza che essa assume come fattore di rischio per le CVA; non abbiamo tuttavia avuto occasione di riscontrare nella letteratura consultata un dato emerso in un nostro recente lavoro (14) il quale fa supporre che il rischio di ictus cerebrale nella popolazione fibrillante sia molto maggiore nel sesso femminile. L'incidenza di FA nella nostra popolazione affetta da CVA è infatti decisamente maggiore fra le donne (29%) che fra gli uomini (5,3%). Scopo del presente lavoro è verificare questo dato rapportandolo all'incidenza di FA in un gruppo di controlli dei due sessi.

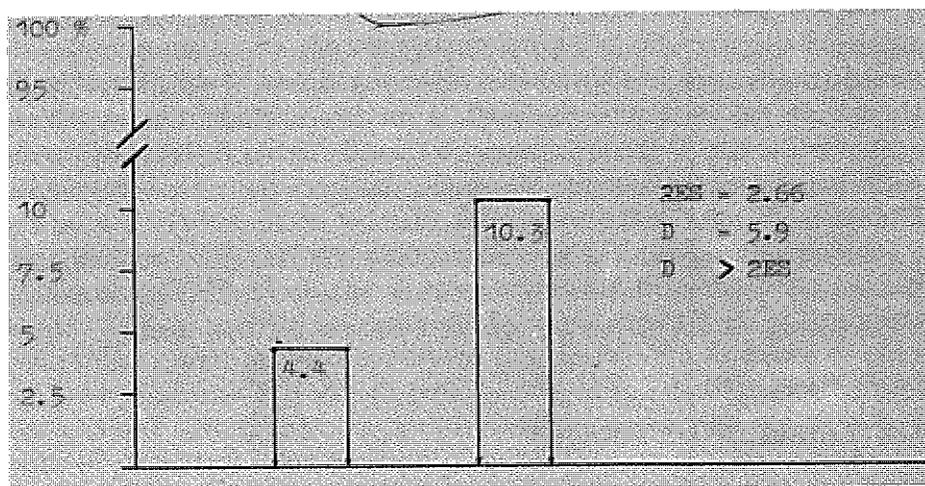
MATERIALE E METODO

Uno studio retrospettivo di 57 mesi indaga sull'incidenza di FA in un gruppo di 681 soggetti, 386 maschi e 295 femmine, ricoverati per ictus cerebrale presso la divisione di Medicina Generale dell'Ospedale S. Carlo di Potenza dall'1-1-80 al 30-9-85. I risultati vengono raffrontati all'incidenza della stessa aritmia in un campione causale di 1000 soggetti, 500 maschi e 500 femmine, ricoverati presso la stessa divisione. Le differenze di incidenza vengono sottoposte ad analisi matematica atta a valutarne l'eventuale significatività statistica mediante calcolo dell'errore standard. Si indaga inoltre su quanti pazienti fibrillanti nel campione casuale hanno presentato episodi cerebrovascolari acuti e sulla significatività statistica della differenza riscontrata fra i due sessi.

RISULTATI

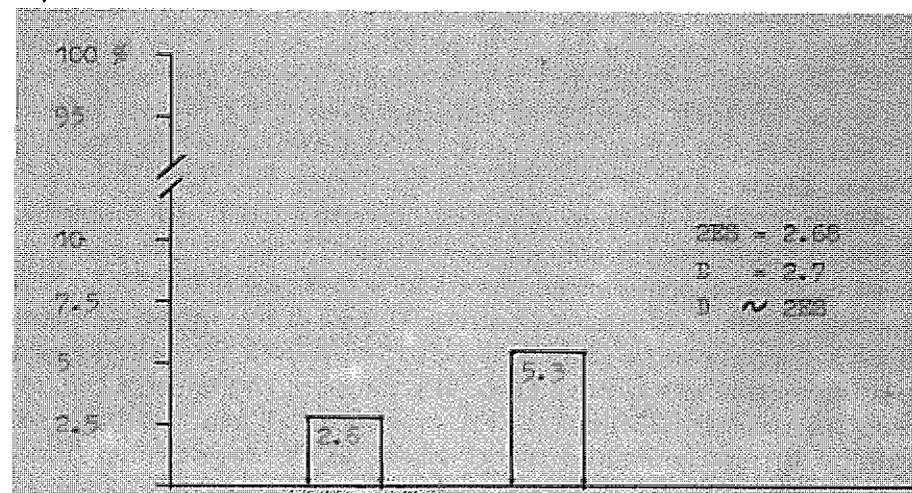
1) Abbiamo potuto rilevare che l'incidenza di FA nel campione casuale di 1000 soggetti di ambo i sessi è del 4,4% e sale al 10,3% nei 681 soggetti affetti da CVA (Tab. I). La differenza fra le due percentuali è statisticamente significativa (maggiore del doppio dell'errore standard) e questo conferma quanto ripetutamente riportato in letteratura, e cioè che la FA costituisce un importante fattore di rischio per le CVA.

TAB. I - INCIDENZA DI FA NEL CAMPIONE CASUALE DI 1000 SOGGETTI (4,4%) E NEI 681 PAZIENTI AFFETTI DA CVA (10,3%) - DIFFERENZA STATISTICAMENTE SIGNIFICATIVA



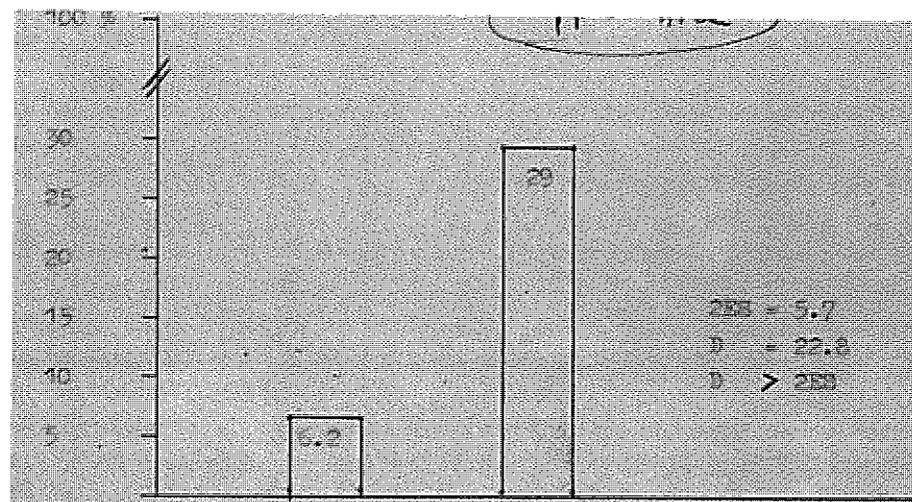
2) L'incidenza di FA nel campione casuale di 500 uomini è del 2,6% e sale al 5,3% nei 386 maschi affetti da CVA (Tab. II); tuttavia la differenza fra queste due percentuali è al limite della significatività statistica (quasi sovrapponibile al doppio dell'errore standard: $2,7 \sim 2,68$) il che lascia pensare che la maggiore incidenza della FA nei vasculopatici cerebrali rispetto al campione casuale sia prevalentemente imputabile al sesso femminile.

TAB. 2 - INCIDENZA DI FA NEL CAMPIONE CASUALE DI 500 UOMINI (2,6%) E NEI 386 MASCHI AFFETTI DA CVA (5,3%) - DIFFERENZA AL LIMITE DELLA SIGNIFICATIVITÀ STATISTICA.



3) Infatti l'incidenza di FA nel campione casuale di 500 donne è del 6,2% e sale vertiginosamente al 29% nelle 295 femmine affette da CVA (Tab. III); la differenza fra le due percentuali è ampiamente significativa dal punto di vista statistico.

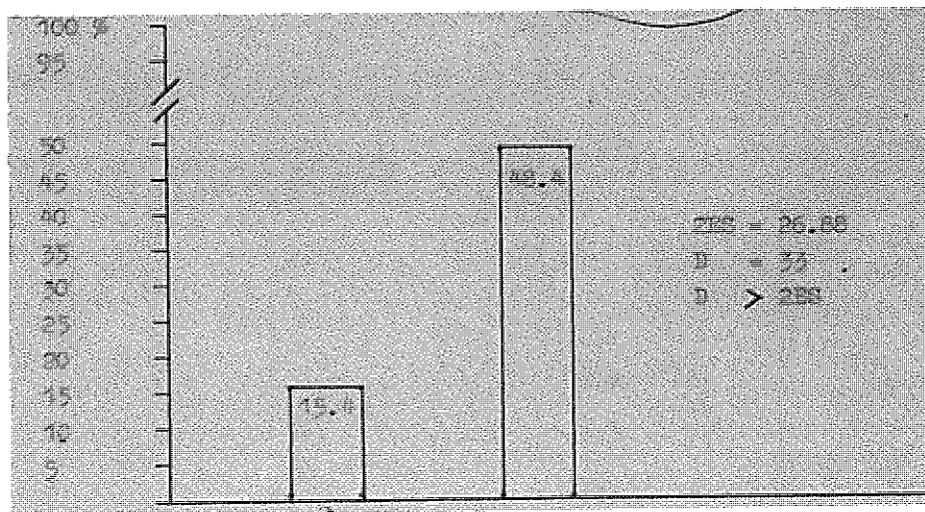
TAB. 3 - INCIDENZA DI FA NEL CAMPIONE CASUALE DI 500 DONNE (6,2%) E NELLE 295 FEMMINE AFFETTE DA CVA (29%) - DIFFERENZA STATISTICAMENTE SIGNIFICATIVA



4) A questo punto viene spontaneo un quesito: è possibile che la differente incidenza di FA nei pazienti dei due sessi affetti da CVA più che dimostrare una maggiore importanza del fattore di rischio nel sesso femminile rispecchi invece la prevalenza della FA fra le donne, siano esse affette o esenti da CVA? Il dubbio è lecito in quanto il nostro studio sui 1000 controlli ha dimostrato che la FA prevale nel sesso femminile (6.2/2.6%) in misura statisticamente significativa ($D=3,6$, $2ES=2.57$).

Abbiamo allora ritenuto opportuno invertire i dati del problema. Su 500 controlli maschi abbiamo riscontrato 13 casi di FA: quanti di questi hanno sviluppato anche una CVA? solo 2 cioè il 15,4%. Su 500 controlli femmine abbiamo riscontrato 31 casi di FA: quanti di questi hanno sviluppato anche una CVA? ben 15 cioè il 48,4%: la differenza è statisticamente significativa (Tab. 4) e dimostra chiaramente che, almeno fra i nostri ricoverati, la FA predispone all'ictus cerebrale soprattutto il sesso femminile: infatti solo il 15,4% degli uomini fibrillanti presenta un ictus cerebrale mentre quasi la metà delle donne fibrillanti è affetta da CVA.

TAV. 4 - INCIDENZA DI CVA NEI 13 SOGGETTI FIBRILLANTI DEL CAMPIONE CASUALE DI 500 UOMINI (15,4%) E NEI 31 SOGGETTI FIBRILLANTI DEL CAMPIONE CASUALE DI 500 DONNE (48,4%) - DIFFERENZA STATISTICAMENTE SIGNIFICATIVA.



RIASSUNTO

Gli autori, dopo aver esaminato quanto riportato nella letteratura contemporanea circa l'importanza della FA come fattore di rischio per l'ictus cerebrale, confermano il dato esaminando la propria casistica di 681 cerebrovasculopatie acute e pongono l'accento sulla maggiore importanza che assume l'aritmia nel sesso femminile quale elemento predisponente agli episodi tromboembolici cerebrali.

BIBLIOGRAFIA

1. Bennett: *Progress towards stroke prevention* - Neurol. 30-1212, 1980.
2. Braunwald: *Trattato di medicina cardiovascolare* - 1-705 Ed. Piccin Padova, 1985.
3. Caplan et al.: *Atrial size, atrial fibrillation and stroke* Ann Neurol 19-158, 1986.
4. Chung: *Le Aritmie cardiache* - 187 Ed. Piccin Padova, 1976.
5. Harrison: *Tromboembolism* - in Cerebral vascular disease 171-95 Ed Harrison e Dyken London, 1983.
6. Harrison et al.: *Atrial fibrillation, TIAs and completed strokes* - Stroke 15, 3-441, 1984.
7. Hinton et al.: *Influence of etiology of atrial fibrillation on incidence of systemic embolism* - Am. J. Card. 40-509, 1977.
8. Hurst - Logue: *Il cuore* 1 613. Ed. Vallardi Milano, 1973.
9. Jouve e al.: *Diagnostica elettrocardiografica* 435 - Ed. Leonardo Roma, 1966.
10. Kannel et al.: *Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study* - New Engl J Med 306-1018, 1982.
11. Moss: *Atrial fibrillation and cerebral embolism* - Arc Neurol 41-707, 1984.
12. Sacco et al.: *Survival and recurrence following stroke: the Framingham study* - Stroke 13-290, 1982.
13. Sage et al.: *Risk of recurrent stroke with atrial fibrillation: differences between rheumatic and arteriosclerotic heart disease* - Stroke 14-537, 1983.
14. Tramice et al.: *Incidenza dei fattori di rischio nelle vasculopatie acute cerebrali....* - Atti 46° Conv. S.L.M.C. Matera 30/11/1985.
15. Weinfeld: *The national survey of stroke* - Stroke 12.1, 1981.

16. Wolf et al. - *Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke* - *Neurol* 28-973, 1978.
17. Wolf et al. - *Current status of risk factors stroke* - *Neur. Clin.* 1-317, 1983.
18. Wolf et al. - *Atrial fibrillation and stroke in the elderly: the Framingham study* - *Stroke* 16-138, 1985.

M. ANNESE, G. ANNESE, A. FRAGASSO, M. SANGES
Unità Sanitaria Locale n. 6 - Presidio Ospedaliero di Matera

USO RAZIONALE DEL LACTULOSIO E DELLA NEOMICINA NELLA ENCEFALOPATIA EPATICA

Un semplice clistere evacuativo o l'uso di lassativi rimane probabilmente il trattamento più razionale, meno costoso, e più efficace, quando l'encefalopatia è scatenata dalla stipsi, dal sanguinamento o da un eccesso proteico alimentare (1).

Oltre questo, due sono le categorie di farmaci potenzialmente utili per ridurre la formazione di ammonio o di amine dall'intestino: i disaccaridi non assorbibili e gli antibiotici intestinali.

In quasi tutti gli studi queste due categorie di farmaci sono presentate a confronto o come standard di riferimento per altre terapie.

I suddetti farmaci riducono significativamente la produzione di ammonio nel colon, mentre non hanno alcun effetto nella produzione di ammonio da parte dell'ileo a partire dalla glutamina endogena (2).

La neomicina, antibiotico scarsamente assorbibile, è stata introdotta nella terapia della encefalopatia epatica a partire dal 1950, con lo scopo di ridurre la produzione di ammoniaca o di amine da parte della flora batterica ureolitica e proteolitica del colon (3).

Dopo la dimostrazione, nel cane, che la neomicina era in grado di ridurre i livelli di ammoniaca della vena porta, la neomicina venne usata la prima volta da Dewson et alii nel 1957 per trattare 12 pazienti in coma epatico (4).

Di questi, 7 migliorarono, 2 uscirono dallo studio, 3 peggiorarono.

Nello stesso anno si sono avute altre segnalazioni aneddotiche, e questo è stato sufficiente per introdurla nella routine terapeutica, fino a diventare il farmaco di riferimento, senza che alcuno studio controllato sia mai stato portato a termine.

In dosi fino a 6 gr/die pare quindi efficace, ma comporta il rischio della nefrotossicità, ototossicità, enterocolite stafilococcica e del malassorbimento intestinale.

Il rischio di queste complicazioni è minimo con dosi fino a 2 gr/die e limitando la terapia a pazienti con buona funzione renale.

In alternativa può essere usata la paramomicina con efficacia analoga.

Il *lactulosio* è stato introdotto da pochi anni nella pratica clinica. Si tratta di un disaccaride (galattosio + fruttosio) non assorbibile a livello intestinale per mancanza della disaccaridasi specifica.

Il *lactulosio* somministrato per os giunge intatto a livello della flora batterica del colon dove viene metabolizzato, producendo modificazioni che comportano una minore produzione di ammonio ed amine dal colon stesso.

Il meccanismo preciso è ancora oggetto di discussione.

Le ipotesi che il *lactulosio* provochi modificazioni della flora batterica in senso ammoniogenetico, oppure che causi un abbassamento del pH intraluminale responsabile di intrappolamento dell'ammonio e sua successiva escrezione sono logiche, ma non definitivamente provate (5-6).

Certamente l'azione catartica che esercita, non è la sola efficace nel ridurre l'ammonio.

Studi in vitro hanno documentato che il *lactulosio* deprime la produzione ammoniacale proveniente dal catabolismo degli aminoacidi operato dalla flora batterica.

Questa azione, comune peraltro a tutti gli zuccheri, è ben nota ai microbiologi e potrebbe associarsi ad una aumentata incorporazione di azoto da parte dei batteri, che spiegherebbe la maggiore escrezione di azoto fecale nei pazienti in terapia con *lactulosio* (7).

Ovviamente gli effetti del *lactulosio* sulla produzione di ammonio, possono essere trasferiti alla produzione di altre amine o sostanze azotate in genere, potenzialmente tossiche per il tessuto cerebrale.

Nonostante tutti questi dati sperimentali, anche per il *lactulosio* manca ogni sperimentazione clinica per dimostrarne l'efficacia.

Nei primi tre studi non controllati, il *lactulosio* si è dimostrato efficace, con risposte dall'83% al 100% (8-9).

In un unico studio controllato verso glucosio la percentuale di risposte nel gruppo di *lactulosio* (91%) non differisce significativamente dalla risposta al glucosio (70%).

Il *lactulosio* viene somministrato fino a 50 gr/die in dose tale da provocare 1-2 scariche alvine giornaliere.

È interessante rilevare come nei soggetti con deficit di lattasi, il *lactulosio* possa essere altrettanto efficace, con chiare implicazioni patogenetiche.

Spesso nella pratica clinica il *lactulosio* viene somministrato mediante clistere.

Sulla base delle conoscenze attuali si può affermare che non esiste alcun razionale all'uso di *lactulosio* per questa via.

Uribe e coll. (12) hanno dimostrato che altri zuccheri, nella fattispecie il lattosio, possono essere altrettanto efficaci quanto una terapia convenzionale (neomicina), se somministrati per clistere.

Questo semplice accorgimento consente un risparmio del 60% sul costo di ogni clistere.

Almeno due studi controllati per un totale di 300 pazienti hanno cercato di confrontare l'efficacia del *lactulosio* con quello della neomicina. L'alta risposta ad entrambi i farmaci, così come al placebo, impone che un elevatissimo numero di malati deve essere studiato per giungere a differenze significative.

D'altro canto, per la diversa formulazione dei due farmaci e per l'effetto catartico del *lactulosio*, gli studi non possono essere eseguiti in doppio cieco se non complicando molto il protocollo sperimentale.

I dati globali sono ragionevolmente in accordo nel sostenere un'efficacia comparabile dei due farmaci nelle forme lievi ed un piccolo vantaggio della neomicina nelle forme più severe.

Tenendo conto tuttavia delle controindicazioni e dei rischi della neomicina, si può affermare che il *lactulosio* è oggi il farmaco di prima scelta nella terapia della encefalopatia epatica, riservando la neomicina ai casi più gravi, previo controllo della funzione renale.

L'uso del *lactulosio*, a lungo termine, può divenire fastidioso. Le preparazioni del commercio, prescindendo da quelle cristalline, hanno una elevata contaminazione in glucosio, che può renderle controindicate nei pazienti diabetici. Sarà probabilmente presto disponibile sul

mercato un nuovo disaccaride, formato da galattosio e sorbitolo, in preparazioni cristalline insapori.

Uno studio pilota ha dimostrato che tale disaccaride è altrettanto efficace e meglio tollerato del lattulosio (13).

Un ultimo punto riguarda l'uso combinato di neomicina e lattulosio.

Considerando che l'efficacia dell'uno è legata al suo metabolismo da parte di una flora fermentativa, e che l'efficacia dell'altro dipende dalla sterilizzazione intestinale, l'uso combinato dei due farmaci dovrebbe essere svantaggioso.

D'altra parte alcuni microrganismi, come quelli della specie *Bacterioides*, metabolizzano molto efficacemente il lattulosio e sono invece resistenti alla neomicina.

Studi clinici, invece, hanno dimostrato che la somministrazione di neomicina non impedisce il metabolismo del lattulosio e che i due farmaci hanno un effetto di sommazione nel prevenire la formazione di ammoniaca nel lume intestinale (14-15).

BIBLIOGRAFIA

1. C. Marchesini: Atti del Convegno «Complicanze della cirrosi epatica: ascite, encefalopatia, nefropatia». Chianciano, 1985.
2. Weber FL. Jr., Fresard KM., Reiser BJ.: *Neomycin inhibits ureolysis in the presence of lactulose*. Gastroenterology; 79, 1064.
3. Pirotte J., Guffens JM., Devos J.: *Comparative study of basal arterial ammoniaemia and of orally - induced hyperammonemia in chronic portalsystemic encephalopathy treated with neomycin and lactulose*. Digestione 1974; 10, 435 - 444.
4. Uribe M., Farca A., Marquez Ma., et al.: *Treatment of chronic portalsystemic encephalopathy*. A double-blind controlled trial. Gastroenterology 1979; 76, 1347-1351.
5. Conn. Ho.: *The hepatic coma syndrome*. Marren-Teed G.I. tract. 1974; 4, 18-23.
6. Weber Fl., Jr; *The importance of the small intestine in gut ammonia production in the fasting dog*. Gastroenterology 1979; 277: 235-240.
7. Fischer CJ., Faloon WW.: *Blood ammonia levels in hepatic cirrhosis. Their control by the oral administration of neomycin*. N. Engl. Med. 1957; 256: 1030-1035.
8. Dawson AM., McLaren J., Sherlock S.: *Neomycin in the treatment of hepatic coma*. Lancet 1957; 2, 1262-1268.
9. Vince A., Zeengan R., Drinkwater JE., et al.: *The effect of lactulose on the fecal flora of patients with hepatic encephalopathy*. J. Med. Microbiol 1974, 7, 163-168.
10. Agostini L., Down PF., Murison J., et al.: *Fecal ammonia and pH during lactulose administration in man: comparison with other cathartics*. Gut 1972; 13; 859-866.
11. Weber FL. Jr.: *The effect of lactulose on urea metabolism and nitrogen excretion in cirrhotic patients*. Gastroenterology 1979; 77: 518-523.
12. Demeulenaere L., Rottiers R., Van Egmond J., et al.: *Lactulose treatment of spontaneous or induced paroxysmal hyperammonemia and of chronic hyperammonemia in the cirrhotic patient*. Probl rean 5 th series 1969, 855-868.
13. Cassi E., Sala E., Beretta R., et al.: *Treatment of chronic portal systemic encephalopathy with lactulose*. Clin Ter 1972; 63: 531-556.
14. Simmons F., Goldstein H., Boyle ID.: *A controlled clinical trial of lactulose in hepatic encephalopathy*. Gastroenterology 1970; 59: 827-832.
15. Welch JD Cassydi D., Prigatano GP., et al.: *Chronic hepatic encephalopathy treated with oral lactose in a patient with lactose malabsorption*. N. Engl J Med 1974; 291: 240-241.
16. Uribe M., Moreno-Berthier J., Lewis H.: *Lactose enemas plus placebo tablets versus neomycin tablets plus starch enemas in acute portalsystemic encephalopathy*. Gastroenterology 1981; 101-108.

V. MOLINARI, G.B. D'ANDREA, C. CANADEO
Unità Sanitaria Locale n. 2 - Ospedale San Carlo - Potenza
Sezione Autonoma di Neonatologia - Primario Dr. C. CANADEO

UN CASO DI OLOPROSENCEFALIA

Trattasi di una rara sindrome con frequenza 1:16.000 nati vivi caratterizzata da occhi ravvicinati, riduzione o appiattimento del naso e mancato sviluppo del proencefalo.

Spesso c'è labiopalatoschisi, a volte ciclopia, microcefalia. Trigonocefalia.

A carico del proencefalo è presente come reperto associato una incompleta e assente differenziazione, a volte arinencefalia in senso stretto, nullo è lo sviluppo psicomotorio.

Come forme cliniche si distinguono forme maggiori incompatibili con la vita e forme minori con ipertelorismo importante, microcefalia o trigonocefalia isolata, gola di Lupo o Fessura palatina.

Circa l'etiopatogenesi esistono elementi per una ereditarietà dominante semplice, o recessiva.

Spesso la sindrome è associata ad anomalie cromosomiche.

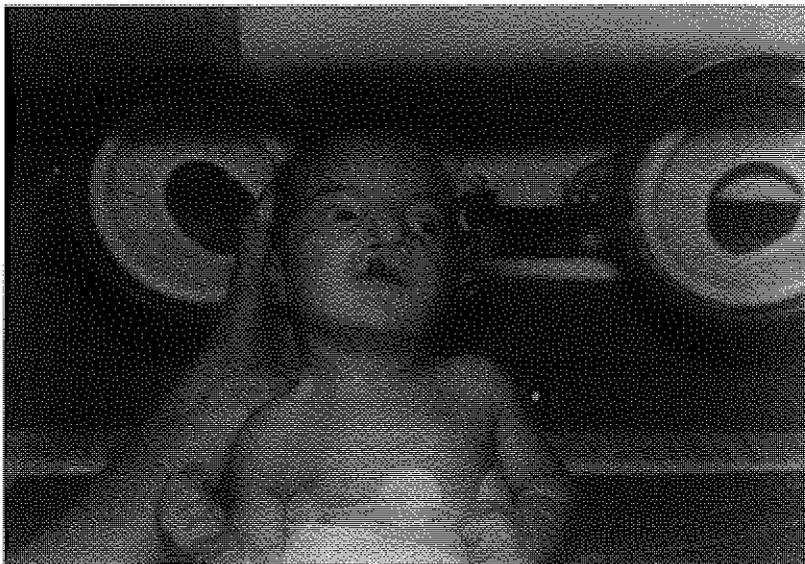
Le figure 1 e 2 mostrano un neonato di due giorni nato alla 12^a gravidanza da T.C. alla 41^a settimana E.G., con anamnesi patologica

comprendente 4 fratelli deceduti nel corso del 1° anno di vita per cause imprecisate e 4 aborti spontanei.

FIG. 1



FIG. 2



Evidenti sono la labioschisi, la trigonocefalia e la ipoplasia del naso. Coesiste sindattilia del 2° e 3° dito del piede destro, cardiopatia congenita non cianogena. Cariogramma normale.

T.C.A.: Agenesia del corpo calloso e dilatazione del ventricolo laterale sinistro.

BIBLIOGRAFIA

Embriologia umana ed anomalie congenite.

1. EM. Casasco 1985-233-239
2. Wiedeman et al.: *Sindromi caratteristiche*. 1978 - 16.
3. Aicardi et al.: *Neurologia Pediatrica*. 1973 - 139-40-41.

R. BENEVENTI, M.A. RIZZO, A. CALABRESE*
M. PIZZUTI*, D. BILANCIA*, F. RICCIUTI*
Unità Sanitaria Locale n. 2 - Ospedale San Carlo Potenza
Laboratorio di Patologia Clinica - Primario: Dr. R. LIMONGELLI
**Sezione di Ematologia - Resp.: Dr. F. RICCIUTI*

TERAPIA CON ANTICOAGULANTI ORALI: RISULTATI
PRELIMINARI DI UNO STUDIO BIENNALE SULLA
POPOLAZIONE A RISCHIO DELLA CITTÀ DI POTENZA

RIASSUNTO

Nel presente lavoro gli Autori hanno tentato di fornire al medico una guida per il monitoraggio della terapia con Anticoagulanti orali, sulla scorta delle esperienze maturate in due anni.

La terapia, con anticoagulanti orali (A.C.O.), come è noto, risulta poco maneggevole e, molto spesso, avara di risultati soddisfacenti. La causa di tali frequenti insuccessi va, a parere degli autori, ricercata in una serie di elementi talvolta poco conosciuti e molto spesso sottovalutati.

INTRODUZIONE

Schematicamente sono stati presi in considerazione:

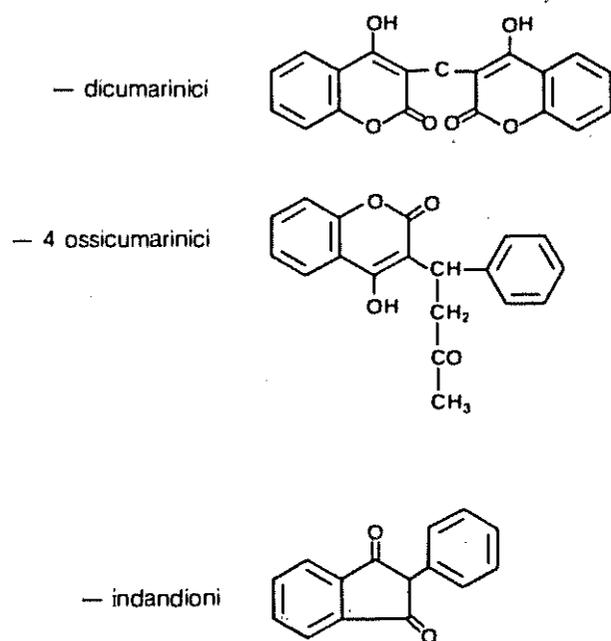
- La struttura chimica dell'A.C.O.;
- Il metabolismo;
- Il meccanismo d'azione;

- L'interferenza dei farmaci e della dieta;
- La sensibilità e la resistenza agli A.C.O.;
- I controlli di laboratorio;
- Le indicazioni clinico-terapeutiche;
- Le controindicazioni e complicanze in corso di trattamento con A.C.O..

Struttura Chimica. Dal punto di vista della struttura chimica gli A.C.O. possono essere suddivisi in 2 categorie: i Cumarinici, distinti a loro volta in dicumarinici e monocumarinici (derivati dalla 4 idrossicumarina) e, gli indandionici, derivati dall'indan I-3 dione.

Metabolismo. L'assorbimento degli A.C.O. avviene a livello gastrointestinale ed è abbastanza rapido e completo: inizia qualche ora dopo dell'assunzione si completa in 12-24 ore (ad eccezione del Dicumarolo).

FIG. 1 - CLASSIFICAZIONE DEGLI ANTICOAGULANTI (da Emostasi Coagulazione Fibrinolisi-Biochemia)



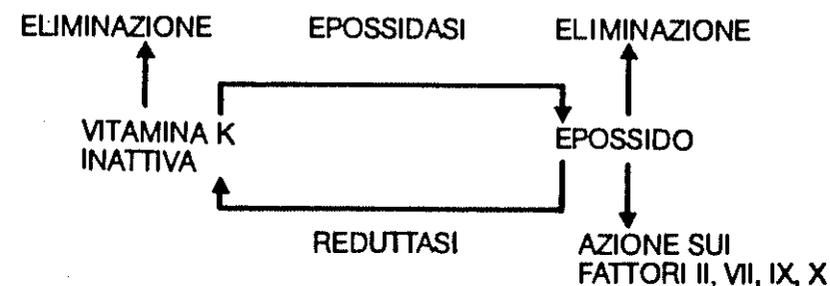
Gli A.C.O. si legano all'albumina per il 90-99%, la parte non legata rappresenta la quota attiva.

A livello dei microsomi epatici avviene la fissazione e la metabolizzazione, i metaboliti vengono secreti con la bile e poi riassorbiti attraverso il circolo enteroepatico ed escreti dal rene.

Meccanismo di Azione. Gli A.C.O. antagonizzano competitivamente, a livello microsomiale epatico, l'azione della vit. K, il cui epossido è indispensabile per la gamma carbossilazione dell'acido glutammico nelle quattro proteine della coagulazione dipendenti dalla vit. K: Fatt. II - IX - X - VII.

Solo attraverso questo gamma carbossile, infatti, gli ioni calcio, sono in grado di fare da ponte fra i fosfolipidi della membrana piastrinica e queste proteine ottenendone la configurazione sterica necessaria per l'attivazione enzimatica.

FIG. 2 - MECCANISMO D'AZIONE (da: Emostasi Coagulazione Fibrinolisi-Biochemia Robin, 1983)



Gli A.C.O. bloccano la reduttasi in modo che le riserve di vit. K si riducono progressivamente in quanto l'eossido non utilizzato viene eliminato attraverso il plasma.

INTERFERENZA DEI FARMACI E DELLA DIETA

Molti sono i farmaci che possono potenziare o inibire l'effetto degli A.C.O. agendo a livello dei legami con le proteine plasmatiche o a livello degli enzimi microsomiali.

TAB. 1 - FARMACI PIÙ USATI CHE INTERFERISCONO (da: La terapia con anticoagulanti orali-Immuno)

Farmaci più usati che interferiscono col sistema coagulativo	
Terapia emostatica	
Vitamina C	Estrogeni coniugati
Acido aminocaproico	Vitamina K
Acido tranexamico	Crioprecipitati
Aprotinina	Complesso protrombinico
Fibrinogeno	Piastrine
Terapia anticoagulante	
Eparina	Dicumarolici
Destrani	Anti-vitamina K
Terapia fibrinolitica	
Streptochinasi	Urochinasi
Interferenze con antivitaminine K	
- Potenzianti -	Inibenti -
Alimentazione parenterale	Alimentazione orale
Antibiotici	Fenobarbitone
Fenilbutazone	Barbiturici
Salicilati	Meprobamato
Indometacina	Estrogeni
Difenilantoina	Contraccettivi orali
Tolbutamide	Diuretici Tiazidici
Di-tiroxina	
Steroidi anabolizzanti	
Glucagone	
Antiaggreganti piastrinici	
Aspirina	Dipiridamolo
Sulfpirazone	Destrani
Piastrinopenizzanti	
Piramidone	Digitossina
Novalgina	Mesantoina
Salicilati	Chinidina
Diamox	Antidiabetici orali
Cloropromazina	Sulfamidici
Tegretol	Isoniazide
Meprobamato	Doraprim
Librium	Penicillina
Trimetadione	Tetraciclina
Fenitoina	Streptomina

I farmaci che potenziano la risposta richiedono una riduzione della dose dell'A.C.O., mentre quelli che la inibiscono, ne richiedono un aumento affinché rimanga valido l'effetto anticoagulante.

Alcuni alimenti, ricchi di vit. K quali i cavoli di Bruxelles, i cavolfiori, gli spinaci, i fagioli verdi possono interferire con l'azione dei farmaci A.C.O.

SENSIBILITÀ E RESISTENZA

Esistono due tipi di resistenza: uno geneticamente determinato, ed uno che compare in corso di un trattamento efficace; quest'ultimo, il più delle volte, deve essere messo in relazione o con l'assunzione di altri farmaci e/o alimenti, oppure per mancata assunzione dell'A.C.O.

MONITORAGGIO DEL TRATTAMENTO CON A.C.O.

In corso di terapia con A.C.O è indispensabile un costante controllo di laboratorio in quanto è l'unico mezzo:

1. per monitorare il raggiungimento di un opportuno livello terapeutico;
2. per modificare il dosaggio in corso di terapie associate;
3. per evitare il rischio emorragico.

Prima di iniziare la terapia con A.C.O. è necessario procedere all'accertamento dello stato fisico del paziente in modo da evidenziare eventuali fenomeni emorragici preesistenti.

CONTROLLI DI LABORATORIO

Una volta scelto l'A.C.O., in funzione del tempo di latenza e della durata di azione, si deve procedere ad un primo controllo a distanza di 2-3 giorni, in base al risultato, va modificata la posologia. Si procede quindi ad un controllo ogni due giorni per 2-3 settimane fino ad ottenimento di un buono stato di anticoagulazione.

Successivamente si devono effettuare controlli ogni 2-3 settimane a meno che lo stato di anticoagulazione non sia instabile.

La dose del farmaco deve essere tale da ottenere contemporaneamente un buono stato di anticoagulazione ed il minimo rischio di emorragia.

Il test comunemente usato per monitorare la terapia con A.C.O. è il Tempo di Protrombina (PT) che valuta la formazione della Trombina a partire dalla Protrombina, insieme alla successiva trasformazione

del fibrinogeno in fibrina attraverso la via estrinseca della coagulazione. Il Test si esegue come il tempo di ricalcificazione, aggiungendo al plasma citratato degli estratti tissutali ricchi di fattori tromboplastinici (insieme al Calcio esplora i fattori I-II-V-VII-X).

Attualmente la misura quantitativa dell'attività protrombinica, si esprime come percentuale dell'attività normale o in secondi. Ciò rende i risultati difficilmente standardizzabili e, soprattutto, poco confrontabili da laboratorio a laboratorio. Per tale motivo, si è pensato di esprimere i valori come Ratio ossia rapporto fra il (PT) paziente/ Pt controllo.

TAB. 2 - INDICAZIONI CLINICO TERAPEUTICHE (da: La terapia con anticoagulanti orali-Immuno)

A breve termine (settimane o mesi)	A lungo termine (anni o indefinitamente)
<ul style="list-style-type: none"> - Terapia delle Trombosi venose profonde (e/o Embolia polmonare) Acute, sequenziale all'Eparina - Profilassi antitrombotica in condizioni di rischio di breve durata (alternativa all'eparina minidose) - Post-operatoria in pazienti ad altissimo rischio (ortopedia) - Cardioversione - Protesi valvolari biologiche non complicate 	<ul style="list-style-type: none"> - Trombosi venose ricorrenti o idiopatiche - Cardiopatie emboligene (valvulopatie, fibrillazione atriale cronica, scompenso congestizio cronico, ecc.) - Protesi valvolari artificiali - Prevenzioni incidenti trombotici secondari in arteriopatie (alternativa ad antiaggreganti) - Cardiopatia ischemica - Attacchi ischemici transitori cerebrali - Arteriopatie periferiche - By-pass coronarici, periferici, shunt arterovenosi.

CONTROINDICAZIONI

Controindicazioni assolute:

- Scarsa affidabilità del paziente;
- Alcolismo;
- Impossibilità di eseguire regolarmente controlli di laboratorio;
- Presenza di difetti emostatici;

Controindicazioni relative:

- Ulcera peptica attiva;
- Ernia iatale;
- Insufficienza epatica;
- Insufficienza renale;

- Malassorbimento;
- Scarsa collaborazione del paziente;
- Età avanzata;

Ad eccezione di quelle indicate come assolute, tutte le altre devono essere considerate in relazione alla necessità o meno che il paziente ha di trarre benefici dalla terapia con A.C.O.

COMPLICANZE

Le complicanze più frequenti sono di tipo emorragico e possono essere gravi se il rischio non è stato ben valutato.

Due sono i tipi di rischio emorragico che il paziente può correre in corso di terapia con A.C.O.:

1) *A breve termine*: legato, per lo più, alla dose di carico e alla sensibilità individuale del paziente.

2) *A lungo termine*:
microematurie,
emorragie gastrointestinali,
emorragie cerebrali
complicanze che insorgono in stretta correlazione con l'intensità del trattamento.

3) *Complicanze non emorragiche*.

DISCUSSIONE

Presso il Laboratorio di Patologia clinica dell'Ospedale San Carlo di Potenza afferiscono circa 150 pazienti ambulatoriali in terapia con A.C.O; le patologie per le quali i soggetti sono in trattamento, sono di seguito riportate.

TAB. 3

	Maschi	Femmine
Trombosi Arteriosa	6	2
Ictus Cerebrale	4	2
By Pass	10	3
Sostituzione Valvolare (Aorta e Mitrale)	12	20
Coronaropatie	6	4
Infarto del Miocardio	39	1
Trombosi Venose	5	6
Totale	82	38
TOTALE PAZIENTI 120		
SESSO FEMMINILE	38 = 31,7%	
SESSO MASCHILE	82 = 68,3%	

Nel corso degli ultimi due anni si sono presentati alla nostra osservazione una serie di problemi che ci pare opportuno sottolineare.

Innanzitutto esistono condizioni diverse a seconda che il paziente sia ospedalizzato o ambulatoriale.

I problemi del monitoraggio dell'ospedalizzato sono, a nostro parere, più semplici e più facilmente risolvibili.

Passando ad esaminarli, si può notare che esistono soprattutto errori derivanti da ritardi nell'esecuzione del test (intervallo fra prelievo e esecuzione), o inerenti il prelievo, (indaginoso, con stasi etc...) Assunzione di farmaci che possono interferire, regime di vita, dieta.

Tutti i sopracitati problemi, risultano abbastanza facilmente risolvibili, per la possibilità di eseguire frequenti controlli di laboratorio per poter, se necessario, apportare aggiustamenti della terapia. Infine le variabili influenzabili sono tutte, ben controllabili.

Per i pazienti ambulatoriali invece il problema è più complesso. Sia che il soggetto inizi ad assumere la terapia ambulatorialmente, e sia dopo la dimissione dall'Ospedale il problema fondamentale è che i controlli di laboratorio risultano, per ovvi motivi, più diradati nel tempo (15-20 giorni) ed infine, le variabili che influenzano maggiormente la terapia con A.C.O. sono più difficilmente controllabili; abusi dietetici, assunzioni di alcolici, di terapia associata, tendenza da parte del paziente ad autodosare la terapia, scarsa educazione sanitaria.

CONCLUSIONI

- Gli autori ritengono che il paziente che si accinge ad iniziare una terapia con A.C.O. dovrebbe essere in un certo senso «educato» su:
- 1) gli scopi e i rischi della terapia con A.C.O.;
 - 2) sulla durata della terapia;
 - 3) sulla necessità di controlli regolari e periodici;
 - 4) sulla opportunità di una meticolosa assunzione della terapia consigliata;
 - 5) sulla necessità di indicare le eventuali terapie assunte in associazione con A.C.O.;
 - 6) sulla necessità di informare il medico tempestivamente in caso di insorgenza di complicanze.

BIBLIOGRAFIA

1. Acar J., Wewilde J., Samana M.: *Les Antivitamines K*- Rev. Prat. 1977 27,57.
2. Blatix CH., Tillement J.P., Israel J. et Charannots S.: *Metabolism des antivitamines K rev. franc.* Etude Clin. Biol. 1968 XII - 568.
3. D'Agostini F., D'Agostino M. Gambie' G. Cuccia A.: *Gli antagonisti della vitamina K*. Da Emoterapia ed Immunoematologia, Vol. XXX Fasc. 1, 1986.
4. De Bellis Vitti G., Gerna M., Pangrazzi J., Roncaglioni M., Valenti G. Donati M.B.: *I farmaci anticoagulanti: caratteristiche ed interazioni farmacologiche*, Agg. e Cultura Istituto «M. Negri» da il Medico di Italia Inserto supplementare al n. 28 del settembre 82.
- 5). Douglas A.S.: *Anticoagulant Therapy - Blackwell Scientific Publications*. Edito da Oxford 1962.
6. Ettore C., Schiavoni M., Morella A., Ciavarella N.: *Controllo di laboratorio della terapia anticoagulante orale*. Da Progressi in Coagulazione Emostasi e Trombosi 1982, pagg. 165-78.
7. Ettore C., Schiavoni M., Ciavarella N.: *La terapia anticoagulante Orale*. Da Progressi in Coagulazione Emostasi e Trombosi 1982 pg. 109-22.

G. ROMANO, L. SANTANDREA, G. SMALDONE, R. L. CANTORE.

*Unità Sanitaria Locale n. 2 - Presidio Ospedaliero di Potenza
Divisione Otorinolaringologica: Primario Dr. R. DE CUNTO*

SINDROMI MALFORMATIVE ASSOCIATE:
OSSERVAZIONE DI UN CASO

RIASSUNTO

Si descrive il caso clinico di una sindrome malformativa oto-cranio-faciale complessa non perfettamente inquadrabile in alcuna di quelle già note. Alcuni elementi suggerirebbero una disostosi cranio-faciale o malattia di Crouzon; però la presenza di elementi non caratteristici della malattia e l'assenza di altri invece descritti da più Autori, indurrebbe a pensare ad una forma, quantomeno, non tipica.

Senza dubbio si tratta comunque di un caso di otodisplasia maggiore non suscettibile purtroppo di terapia chirurgica per la presenza di una sordità completa monolaterale.

Parole chiave: sindromi malformative associate, otodisplasia maggiore.

Note di embriogenesi malformativa dell'orecchio medio ed esterno.

È noto che lo sviluppo dell'embrione avviene in funzione di tre fattori concomitanti: accrescimento, differenziazione e organizzazione

delle cellule. In particolare l'organizzazione implica l'interazione tra uno stimolo induttivo e un tessuto «competente», capace cioè di ricevere l'informazione induttrice e di avviare l'organogenesi. L'assenza di uno stimolo induttivo, la refrattarietà o la scarsa competenza del tessuto possono determinare la genesi o la displasia di un organo. Nel periodo che va dal 18° al 160° giorno, caratterizzato da una intensa attività proliferativa e morfo-istodifferenziativa e, per altro, più esposto all'azione di fattori teratogeni, le cellule si dispongono in tre strati: ectoderma, mesoderma, entoderma, con l'interposizione del mesenchima.

Per quanto riguarda l'organogenesi dell'apparato uditivo, sappiamo che mentre l'orecchio interno prende origine dall'ectoderma cefalico, l'orecchio medio ed esterno originano da tutti e tre i foglietti dei solchi e delle tasche branchiali. L'ectoderma che tappezza il I solco branchiale forma il rivestimento cutaneo del condotto uditivo esterno e lo strato cuticolare della membrana timpanica; l'arco mandibolare e l'arco ioideo danno origine al padiglione auricolare. L'entoderma della I e probabilmente della II tasca faringea (1), dà origine alla tromba di Eustachio, alla primitiva cavità timpanica e, secondariamente, alle espansioni pneumatiche di quest'ultima (antro, recesso epitimpanico, cellule della mastoide e della porzione petrosa dell'osso temporale).

Il mesoderma dà origine alla catena ossiculare e allo strato intermedio della membrana timpanica.

La maggior parte dell'organo dell'udito è compresa nell'osso temporale che si forma per fusione di tre porzioni ossee: petrosa, squamosa, timpanica, ancora nettamente distinte nell'embrione di sette mesi. In caso di disontogenesi di queste tre porzioni ossee si ha l'atresia auris congenita: il condotto uditivo esterno è assente o fortemente stenotico, la membrana timpanica spesso sostituita da una placca ossea, o placca di atresia, la cavità del timpano ipoplasica, la struttura ossiculare profondamente malformata. Si può talvolta riscontrare come vestigia, nell'atresia del condotto uditivo esterno, un cordone fibroso che unisce il cavum conchae con la placca di atresia (2). Nel caso particolare dell'otodisplasia, un'alterazione a carico del mesoderma branchiale ed un'anomala proliferazione dell'osso temporale e squamoso provocherebbero una displasia della porzione cartilaginea del condotto uditivo esterno, del suo rivestimento cutaneo e della porzione ectodermica della membrana timpanica; ne risulterebbe un disformismo della cassa timpanica e degli ossicini in essa contenuti.

Problemi di classificazione

Le malformazioni auricolari, per la loro stessa natura, sfuggono da ogni rigido inquadramento nosologico tanto che nel corso di questo secolo sono state elaborate diverse classificazioni. I criteri sui quali tali classificazioni si fondono sono differenti a seconda della finalizzazione dei diversi Autori. Si distinguono perciò classificazioni limitate al reperto obiettivo del padiglione e del condotto uditivo esterno (3,4); classificazioni limitate al reperto anatomico-chirurgico: vengono qui analizzate le condizioni malformative dell'orecchio medio nell'atresia auris congenita con o senza riferimento a quelle dell'orecchio esterno (5,6); classificazioni limitate al solo reperto radiologico (7). La tomografia ipocicloidale ha contribuito enormemente alla conoscenza delle malformazioni auricolari congenite e costituisce un'indagine fondamentale per l'indicazione alla chirurgia e alla scelta del tipo di intervento. È per questo che ci limitiamo a riportare solo la classificazione di Frey e Jensen (7) elaborata sulla base di rilievi radiografici nell'atresia congenita (Tab. I).

TAB. I - CLASSIFICAZIONE LIMITATA AL SOLO REPERTO RADIOLOGICO SECONDO FREY E JENSEN (7).

- I gruppo:	solo malformazioni della catena ossiculare.
- II gruppo:	stenosi o atresia del condotto uditivo esterno, fine lamina di atresia, cavità normale con malformazione della catena ossiculare.
- III gruppo:	stenosi o atresia del condotto uditivo esterno, lamina di atresia più spessa, parziale atresia della cavità timpanica e ossicini malformati.
- IV gruppo:	atresia completa del condotto uditivo esterno, con placca di atresia molto spessa, atresia parziale o totale della cavità timpanica ed ossicini non visibili.
- V gruppo:	malformazioni non considerate nei primi quattro gruppi.

Sindrome malformative associate

L'eredità e l'ambiente, da soli o contemporaneamente, rivestono un ruolo di primo piano nella eziologia anche se i meccanismi patogenetici, l'azione dei geni e le complesse interazioni fattori ambientali-geni non sono ancora interamente conosciuti. Nella Tab. II sono riportati i principali fattori che contribuiscono al determinismo di malformazioni congenite.

TAB. II - FATTORI AMBIENTALI CHE CONTRIBUISCONO AL DETERMINISMO DI MALFORMAZIONI CONGENITE (22).

Fattori biologici generali	Infezioni materne
Età dei genitori	Rosolia, influenza
Ordine della gravidanza	Poliomelite, morbillo
Stagione della nascita	Toxoplasmosi
Località geografica	Sifilide
Classe sociale	M. da citomegalovirus
Fattori psicologici	Ormoni
Incompatibilità materno-fetale	Androgeni
Diabete e pre-diabete materno	Progestinici sintetici
Immunità	Stilbestrolo
Fattori regionali (apparato genitale ed annessi fetali)	Agenti chimici:
Impianto anomalo	- Generali:
Gravidanza ectopica	ipossia
Gemellarità	iperossia
Briglie amniotiche	- Farmaci:
Posizione anomala del feto	talidomide
Deficienze della dieta materna	antimitodici
Insufficienza alimentare grave	antimetaboliti
Deficienza di sostanze in tracce	- Coloranti:
	triplan blu
Infezione materne	Agenti fisici
Rosalia, influenza	Raggi X
	Isotopi
	Radiazioni atomiche

È noto che l'otodisplasia branchiale può associarsi ad anomalie del I e II arco branchiale, scheletriche, del tessuto connettivo, cardiache, renali, oculari e polmonari. Dal vario combinarsi di queste anomalie originano numerose sindromi (Tab. III). Fra tutte queste ci sembra opportuno dare una descrizione, molto schematica, soltanto di quelle sindromi più diffusamente note.

- Disostosi mandibulo-facciale o sindrome di Berry o di Traeher-Collins o di Franceschetti-Zwahlen-Klein (8,9). A carico dell'orecchio medio si rileva: membrana timpanica dismorfa e dismetrica, spesso sostituita da una placca d'atresia; catena ossiculare variamente deformata con martello e incudine fusi fra di loro e fissati alla parete epitimpanica; il canale del Falloppio può essere deisciente; l'antro, l'epitimpano e il mesotimpano possono mancare o essere ridotti ad una sottile fessura di tessuto fibroso. Può esserci microtia, stenosi o atresia del condotto uditivo esterno. A livello dell'orecchio interno occasionalmente si può riscontrare: riduzione di cellule cigliate, perdita parziale del ganglio spirale nell'espressione più completa comprendono:

TAB. 3 - OTODISPLASIA BRANCHIALE E SINDROMI MALFORMATIVE ASSOCIATE (22)

A) Con anomalie del I e II arco branchiale	n) Osteite deformate
a) Sindrome del I e II arco branchiale	o) Osteogenesi imperfetta
- Microsomia emicranio-facciale	p) Osteoporosi
- Microsomia cranio-facciale bilaterale	q) Sindrome oto-palato-ogivale
b) Disostosi mandibulo-facciale	r) Sindattilia dell'alluce, ploidattilia ulnare ed anomalie dell'orecchio esterno
c) Palatoschisi, micrognatia, glossoptosi	C) Con anomalie del tessuto connettivo
d) Displasia oculo-auriculo-vertebrale	a) Mucopolisaccaridiosi
e) Perdita uditiva mista, impianto basso di orecchi malformati e ritardo mentale	b) Acondroplasia
f) Disgiunzione incudo-malleolare ed orecchio ispessito	D) Con anomalie cardiache
g) Fissità stapediale, palatoschisi ed oligodontia	a) Malattia congenita cardiaca, sordità e malformazioni scheletriche
h) Malformazione bilaterale simmetrica dell'orecchio esterno e medio con difetti faringei e del palato molle	E) Con anomalie renali
B) Con anomalie scheletriche	a) Sindrome oto-brachio-renale
a) Acrocefalosindattilia	b) Anomalie renali, genitali e dell'orecchio medio
b) Brevi collis	c) Anomalie auricolari associate a displasia renale ed immunodeficienza
c) Sindrome cervico-acustica	F) Con anomalie oculari
d) Disostosi cranio-facciale	a) Diplezia facciale
e) Disostosi cleido-craniale	b) Sindrome di Duan
f) Displasia fronto-metafisaria	c) Sindrome malformativa con criptoftalmo
g) Displasia cranio-metafisaria	G) Con anomalie polmonari
h) Deformità di Madelung	a) Osservazione personale
i) Sinfalagismo, strabismo e deficit uditivo	
l) Noduli fibrosi delle dita, leuconichia e sordità	
m) Sindrome oro-facciale-digitale	

inclinazione antimongoloide delle fessure palpebrali, coloboma delle palpebre, macrostomia, palato ogivale, malocclusione dentale, ipoplasia mandibulo-malare con possibile dismorfismo della mandibola (10, 11).

- Palatoschisi, micrognatia e glossoptosi o sindrome di Pierre-Robin. Si riscontra l'assenza completa del cavo timpanico con malformazione del padiglione auricolare. Anomalie associate: idrocefalo, microftalmia, distacco retinico, paralisi del VI, sindrome di Mobius, ipoplasia della mandibola; si può riscontrare coartazione dell'aorta, pervietà del dotto arterioso, difetti settali. Possono esserci anomalie scheletriche quali la spina bifida, il piede equino e la sindattilia.

La sordità è di tipo trasmissivo.

- Disostosi cranio-facciale o malattia di Crouzon (12, 10). Può esserci agenesia della membrana timpanica, anchilosi del martello alla parete esterna dell'epitimpano o della staffa al promontorio con fissità della catena ossiculare, dismorfismo del complesso incudo-malleolare, anomalie del nervo facciale. Frequentemente si osserva stenosi o atresia

del condotto uditivo esterno. Anomalie associate: esoftalmo bilaterale, ipertelorismo, strabismo esterno, craniosinostosi, prognatismo mandibolare ed ipoplasia mascellare, palatoschisi, palato ogivale e naso a becco. Talvolta vi è ipertensione endocranica, slargamento della sella turcica ed ipoplasia dei seni paranasali.

- Osteogenesi imperfetta o malattia di Van der Hoeve (13). La testa e le crura della staffa possono essere sostituite da tessuto fibroso. Anomalie associate: sclere blu (95% dei casi), abnorme struttura dell'osso e della dentina con possibili fratture dentali, cifoscoliosi, idrocefalo, lesioni cardiache ed atrofia della cute. La sordità è di tipo trasmissivo.
- Mucopolisaccaridosi o sindrome di Hunter ed Hurler (14). Cavità timpanica piccola e spesso ripiena di tessuto mesenchimale, antro piccolo, riduzione della pneumatizzazione mastoidea, assenza della finestra ovale e rotonda le cui nicchie sono obliterate da tessuto mesenchimale. Tra le anomalie associate spiccano quelle del viso che assume l'aspetto di una maschera delle cattedrali gotiche (da cui il termine di gargoilismo). Altre anomalie: cranio aumentato di volume, macrostomia, macroglossia, microdontia, cifosi, torace carenato, possibile nanismo, addome globoso e frequenti ernie inguinali e lombari.
- Diplegia faciale o sindrome di Mobius (15). Presenza di un'unica massa ossiculare, non si distingue né la finestra ovale né quella rotonda; microtia e stenosi del condotto uditivo esterno. Caratteristica è la paralisi bilaterale del nervo faciale. Anomalie associate: paralisi di altri nervi cranici, piede equino, anomalie digitali, anchilosi fibrosa delle articolazioni interfalangee e dislocazione congenita della anche.

Aspetti analitici dei dismorfismi del condotto uditivo esterno e dell'orecchio medio.

- *Condotto uditivo esterno.* Molto spesso le malformazioni del condotto uditivo esterno si associano a dismorfismi del padiglione o delle strutture dell'orecchio medio. L'anomalia più frequente è costituita dalla sua assenza completa nell'atresia auris congenita. Nei casi più tipici si ha totale imperforazione del condotto uditivo esterno, sostituito da una placca di tessuto osseo compatto (lamina di atresia). Altre volte il lume del canale uditivo è sostituito da tessuto fibroso o cartilagineo. Nella piccola displasia auricolare il condotto uditivo esterno può essere alterato per sede e dimensioni mentre il padiglione auricolare può essere dislocato infero-anteriormente (16).
- *Martello.* La malformazione può interessare il manico che può essere spesso atrofico, più sottile e più corto del normale, ma può anche assumere un aspetto tozzo a largo becco d'anitra (17). Si può anche

assumere un aspetto tozzo a largo becco d'anitra (17). Si può anche riscontrare fusione della testa del martello con la placca di atresia (18). È stato anche descritto un martello con progressiva trasformazione, dal collo in giù, del tessuto osseo in tessuto cartilagineo. La testa può essere fissata congenitamente alle pareti dell'epitimpano da ponti ossei (16). Tra le altre anomalie del martello si rileva l'anchilosi incudo-malleolare e la fusione dell'ossicino con l'incudine. Non è raro che il martello manchi del tutto (18).

- *Incudine.* Tra i più frequenti dismorfismi si rilevano fusioni o anchilosi incudo-malleolari e incudo stapediale. È stato anche descritto un aumento o una diminuzione delle sue dimensioni, una malformazione dell'apofisi breve e di quella lunga (9).
- *Staffa.* La testa della staffa può essere caratterizzata da un processo di aplasia o di ipoplasia. Le crura possono mancare del tutto o essere grossolanamente malformate (19). È stata segnalata anche la sostituzione del normale arco stapediale da parte di un arco monopodico formato da un'unica crura centrale a tipo «columella» (20).
- *Finestra ovale.* Può essere congenitamente assente o essere associata ad una staffa molto rudimentale (cosiddetta «staffa a banana»). In altri casi può apparire malformata, ridotta ad una sottile fessura riempita da tessuto fibroso o mixomatoso.
- *Finestra rotonda.* Analogamente a quella ovale può essere congenitamente assente o malformata. La nicchia può essere ripiena di tessuto mixomatoso e la membrana della finestra abnormemente spessa.

DIAGNOSI CLINICA E STRUMENTALE

Si distingue una otodisplasia maggiore ed una minore.

L'otodisplasia maggiore si caratterizza per i dismorfismi del padiglione, l'atresia o la stenosi del condotto uditivo esterno e le anomalie della membrana timpanica. Gli esami audiometrici permettono di valutare la compromissione della componente trasmissiva e l'eventuale interessamento di quella neuro-sensoriale dell'udito. Nello studio prognostico-chirurgico di grande importanza è l'indagine radiografica ed in particolare la stratigrafia che può essere eseguita anche nei primi anni di vita in anestesia generale (19).

Si parla invece di otodisplasia minore quando all'esame ispettivo non appare interessato l'orecchio esterno. Esiste però la possibilità di ipotizzare la presenza di un dismorfismo della catena ossiculare preoperatoriamente sulla base dei rilievi clinico-obiettivi, funzionali e radiologici. L'ispezione della regione cervico-faciale può svelare l'esistenza

di anomalie appena accennate in grado di insospettire l'otochirurgo: cisti e fistole congenite del I e II arco branchiale, asimmetria del velo del palato, bifidità dell'ugola. In alcuni casi l'orecchio esterno può presentare piccole anomalie del padiglione: un'elice maldisegnata con lobulo anomalo, un encondroma o una fistola pretragica. L'otoscopia può evidenziare un condotto uditivo normale ma più spesso stenotico con direzione alterata rispetto alla norma; una membrana timpanica grigiastra e poco luminosa; il manico del martello più o meno verticalizzato, assume un aspetto atrofico, avascolare, con colorito gessoso o bianco-cretaceo. Raramente all'esame otoscopico la membrana timpanica appare normale. Lo studio audiologico ha un'importanza fondamentale per la diagnosi di displasia minore. Infatti è sempre presente, sin dalla nascita, una grave ipoacusia, essenzialmente di tipo trasmissivo che si mantiene costante negli anni.

La perdita uditiva è generalmente superiore a quella che si produce secondariamente a processi patologici acquisiti (21). Ai fini della definizione diagnostica è necessario integrare lo studio audiologico comportamentale con la timpanometria e la ricerca dei riflessi muscolari dell'orecchio medio. Infine di enorme importanza è l'indagine radio-tomografica che consente di definire ogni aspetto malformativo dell'orecchio medio, il suo grado di dismorfismo e l'eventuale indicazione chirurgica.

Indicazioni e controindicazioni al trattamento chirurgico.

Le indicazioni alla chirurgia sono rappresentate fondamentalmente dai casi di bilateralità, dalle atresie di II e III gruppo secondo Frey (tab. I) e dai casi con via ossea normale. Alcuni autori (19) ritengono opportuno intervenire anche nei casi di otodisplasia monolaterale ritenendo che i rischi di provocare una paralisi del facciale o un'otorrea cronica sono stati, nel passato, troppo sopravvalutati. Un problema fortemente discusso riguarda l'età più opportuna per la correzione chirurgica. Nelle forme bilaterali i diversi autori concordano sulla necessità di intervenire quando più precocemente possibile al fine di evitare un deficit di sviluppo intellettuale e del linguaggio.

Le controindicazioni più importanti alla terapia chirurgica sono rappresentate dal dismorfismo del labirinto radiologicamente accertato, dall'atresia completa del condotto uditivo esterno con atresia parziale o totale della cavità timpanica ed ossicini non visibili (IV gruppo secondo Frey) e dalla presenza di ipoacusia percettiva.

CASO CLINICO

Il signor Carlo G. di anni 19 entrava nel reparto otorinolaringoiatrico dell'ospedale S. Carlo di Potenza il 7.4.1986 per un peggioramento della capacità uditiva nell'orecchio di destra verificatosi in coincidenza di un episodio di raffreddamento. Il solo esame ispettivo del capo forniva elementi validi per sospettare una sindrome malformativa cranio-facciale. Nulla da rilevare nell'anamnesi familiare e fisiologica; nella patologia remota invece, oltre ad una appendicectomia eseguita nella prima decade di vita, si rileva una compromissione profonda della capacità uditiva a sinistra e una grave ipoacusia a destra caratterizzata da periodi di maggiore compromissione in coincidenza di episodi di raffreddamento. Non acufeni, nè vertigini, nè storia di otiti recidivanti. All'esame otoscopico i padiglioni auricolari apparivano più piccoli della norma (microtia), simmetrici e con normali curve e depressioni. L'orecchio sinistro presentava un condotto uditivo esterno stenotico chiuso da un diaframma cutaneo. L'orecchio destro presentava un condotto uditivo esterno nella norma; la membrana timpanica appariva integra, opacata e con il triangolo luminoso ben evidente; il manico del martello appariva spostato posteriormente con il processo malleolare ben evidente. La piramide nasale si presentava più grande del normale con una lieve deviazione destro convessa verso la base e con una gibbosità osteo-cartilaginea; gli orifizi narinali apparivano più stretti del contorno determinato dalle cartilagini alari; il setto nasale presentava una deviazione doppia a esse italiana con convessità posteriore sinistra e concavità anteriore destra senza compromissione della funzione respiratoria (prova di Glatzel negativa). Caratteristico il reperto rino-faringeo per un'asimmetria delle coane (più ampia quella di destra) con degenerazione papillare del turbinato inferiore di destra e asimmetria dell'orifizio faringeo della tuba uditiva. In oroscopia si evidenziava una ipoplasia dell'ugola con palato nella norma; assenza di malocclusione dentaria. In laringoscopia si notava una lieve asimmetria del bordo libero di sinistra dell'epiglottide che appariva ispessita; normale la morfologia e la motilità cordale. L'esame del collo metteva in evidenza una modesta tumefazione in regione anteriore mentre all'esame del capo si notava turricefalia. L'esame obiettivo generale evidenziava soltanto un petto scavato. Una consulenza oculistica segnalava blefarofimosi e obliquità della rima (più evidente per l'occhio sinistro), torcicollo oculare, iperfunzione dei muscoli elevatori del bulbo (obliquo inferiore e retto superiore) all'occhio sinistro e ipertelorismo; fundus e visus nella norma. All'ECG compariva un'onda q

in D1, aVL e V5-V6: l'ascoltazione cardiaca era comunque nella norma e all'esame ecografico non si rilevavano alterazioni morfologiche delle cavità cardiache e degli apparati valvolari. Un esame radiologico del cranio evidenziava ipoplasia dei seni mascellari e sella turcica di forma ovalare a maggiore asse verticale con dorso sellare assottigliato e tubercolo sellare ipertrofico. All'esame audiometrico si rilevava anacusia sinistra e deficit trasmissivo di grado lieve a destra (40-50 dB); la ricerca dei potenziali evocati al troncoencefalo (ABR) mostrava un tracciato con morfologia e latenze nei limiti della norma a destra mentre a sinistra si evidenziava solo l'onda 1. La radiografia del torace e tutti gli esami emato-chimici risultavano nella norma.

In sintesi gli elementi di rilievo sono i seguenti: microtia, stenosi del condotto uditivo esterno di destra, anacusia sinistra, ipoacusia trasmissiva destra, naso a becco, blefarofimosi, ipertelorismo, turricefalia, ipoplasia dei seni mascellari, ugola ipoplasica, sella turcica ovalare e onda q in D1, aVL, V5-V6.

COMMENTO

Il caso descritto non è classificabile con assoluta precisione in alcuna delle sindromi citate nella Tab. II.

In effetti i vari elementi obiettivi e strumentali da noi rilevati non coincidono interamente con quelli descritti a proposito delle singole sindromi malformative cranio-facciali da noi attentamente esaminate (22). Alcuni elementi come la stenosi del condotto uditivo esterno, l'ipertelorismo, il naso a becco, l'ipoplasia dei seni paranasali e lo slargamento della sella turcica ci inducono a considerare con una certa tranquillità l'ipotesi che possa trattarsi di un caso di disostosi cranio-facciale o malattia di Crouzon (12,10). La presenza però di altri elementi come la blefarofimosi, la turricefalia, l'ugola ipoplasica e le anomalie elettrocardiografiche e soprattutto l'assenza di altri elementi come l'esoftalmo bilaterale, lo strabismo esterno, la craniosinostosi, la palatoschisi e il palato ogivale ci fa pensare che, se di malattia di Crouzon si tratti, sia certamente una forma atipica.

La presenza però di microtia e di stenosi del condotto uditivo esterno ci porta a concludere che si tratta comunque di un caso di otodisplasia maggiore (22) che ha l'unico elemento veramente importante in una perdita completa monolaterale della capacità uditiva (anacusia sinistra).

È doveroso segnalare che non è stata eseguita l'indagine tomografica ipocicloidale che indubbiamente avrebbe fornito preziose informazioni

prognostiche (19) sull'anatomia malformativa della cassa del timpano e della catena ossiculare in vista soprattutto di un intervento chirurgico correttivo che però nel nostro caso, purtroppo, è controindicato dalla presenza dell'anacusia sinistra.

BIBLIOGRAFIA

1. Anson B.J., Donaldson J.A.: *Surgical anatomy of the temporal bone and ear*. II Ediz. Sauder Co. Philadelphia, 1973.
2. Canciullo et al.: *Trattamento chirurgico delle manifestazioni congenite di competenza otorinolaringoiatrica*. XXIV Congresso Nazionale A.O.O.I. Punta Ala, 1971.
3. Marx H.: *Die Missbildungen des Ohres*. In: F. Henke e Lubarsch: *Hanbuch der Spez. Patha. Anat. und Hist.*, Berlino, Springer, Berlino, p. 620, 1926.
4. Jaffe B.F.: *Middle ear isolated anomalies*. In: Jaffe B.F. (ed.): *Hearing loss in children*. University Park Press, p. 286, Baltimora, 1977.
5. Ombredanne M.: *Thirty-three operations d'aplasie d'oreille avec imperforation du conduit auditif: Technique, constatations opératoires et résultats*. *Acta Otolaryngol.* (Stockh), 41, 69, 1952.
6. Gil. N.W.: *Chirurgia dell'atresia del condotto uditivo esterno*. In: Ballantyne J. (ed.): *Chirurgia operativa-orecchio*. J. Butterworths, Londra, 1977.
7. Frey K.W.: *Die Tomographie der Labyrinthmissbildungen*. *Fortschr. Geb. Roentgenstr. Nuclearmed.*, 102, 1, 1965.
8. Herberts G.: *Otological observations of the «Traecher Collins syndrome»*. *Acta Otol.*, 54, 457, 1962.
9. Sando I., Wood. R.P.: *Congenital middle ear anomalies*. *Otolaryng. Clin. North. Am.*, 4, 291, 1971.
10. Converse J.M.: *Reconstructive plastic surgery*. Vol. IV, Ed. Saunders Co., Philadelphia, 1977.
11. Silcox L., in Rubin A. (ed.): *Handbook of the congenital malformations*. W.B. Saunders Co., Philadelphia, p. 227, 1967.
12. Boedts D.: *La surdité dans la dysostose craniofaciale du maladie de Crouzon*. *Acta Otorhinolaryngol. Belg.*, 21, 143, 1967.
13. Hall J.G. et al: *The stapes in osteogenesis imperfecta*. *Acta Otol.*, 65, 345, 1968.
14. Rubin A.: *Handbook of congenital malformations*. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1967.

15. Livingstone G. et al.: *Malformation of the ear associated with congenitallophthalmic and other condition*. J. Laryngol., 82, 495, 1968.
16. Edwards W.G.: *Congenital conditions of the middle ear cleft*. In: Ballantyne J., Groves J. (eds.): *Disease of the ear, nose and throat*, Vol. II, p. 129, Butterworths, Londo, 1980.
17. Rasmussen N. et al.: *Inherited congenital bilateral atresia of the external auditory canal, congenital bilateral vertical talus and increased interocular distance*. Acta Otolaryngol., 88, 236, 1979.
18. Colman B.H.: *Congenital atresia of the ear: the otological problem* Proc. Roy Soc. Med., 67, 1203, 1974.
19. Colman B.H.: *Congenital atresia: Aspects of surgical care*. Acta Oto-rhino-laringol., Belgica, 25, 923, 1971.
20. Scheer A.A.: *Correction of congenital middle ear deafness*. Arch. Otolaryngol., 85, 269, 1967.
21. House H.P.: *Congenital fixation of the stapes footplate*. Otolaryngol. Clin. North Am., 2, 35, 1969.
22. Catalano G.B., Pinelli V.: *Problemi di chirurgia otologica in età pediatrica*. Edizioni Luigi Pozzi Roma, 37-104, 1980.

RINGRAZIAMENTI. Un vivo ringraziamento al Signor Biagio Romano per la collaborazione prestata nella compilazione del lavoro.

A. FRAGASSO, M. ANNESE, V. SEMERARO
 Unità Sanitaria Locale n. 6 - Presidio Ospedaliero di Matera
 Divisione di Medicina Generale - Primario: Prof. V. SEMERARO

INCIDENZA DEI RICOVERI PER EMOPATIE NEGLI OSPEDALI DELLA PROVINCIA DI MATERA NEGLI ANNI 1980-'85: RILIEVI E CONSIDERAZIONI

RIASSUNTO

Si è valutata l'incidenza dei ricoveri per emopatie negli Ospedali della Provincia di Matera, negli anni 1980-'85, che, complessivamente, è risultata del 75‰.

Nell'ambito di tali ricoveri, per i soggetti di età pediatrica si è riscontrata una netta prevalenza di quelli causati da anemie (85%); per i pazienti adulti le anemie incidono per il 48,5% e la patologia oncoematologica per il 47%.

Dal 1983 in poi si è registrato un netto e progressivo aumento dei ricoveri per malattie del sangue.

INTRODUZIONE

Scopo del presente lavoro è di valutare l'incidenza delle emopatie quale causa di ricovero negli Ospedali della Provincia di Matera negli ultimi sei anni.

Un'esatta stima della frequenza delle malattie del sangue è di difficile rilevazione, dato che, sebbene alcune malattie colpiscano primitivamente il sistema emopoietico, è altresì vero che ancor più frequentemente malattie di altri organi e sistemi provocano alterazioni della crasi ematica.

Si ricorda inoltre che un'indagine effettuata sui ricoveri ospedalieri non è indice attendibile della morbosità di una determinata affezione o di un gruppo di affezioni, sia per il fenomeno della mobilità ospedaliera (export di pazienti verso altre province, import di pazienti di altre province), sia perchè diverse patologie, quella ematologica in particolare, comportando trattamenti periodici, conducono ad un elevato numero di ricoveri per ogni singolo paziente.

MATERIALE E METODO

La popolazione residente nella Provincia di Matera, composta da 203.573 abitanti, può usufruire di cinque presidi ospedalieri, tre nell'U.S.L. n. 7 (Policoro, Tinchi e Stigliano) e due nella U.S.L. n. 6 (Matera e Tricarico).

Nel 1985 si è registrata una disponibilità, complessivamente, di 1243 posti letto, rispetto ai 1175 del 1980; l'ospedale di Tinchi è stato reso agibile nell'ottobre '80 (Tab. 1).

TAB. 1 - POSTI LETTO E RICOVERI NEGLI OSPEDALI DELLA PROVINCIA DI MATERA. ANNI 1980-85

OSPEDALE	p/l	ricov.	OSPEDALE	p/l	ricov.
Ospedale di Tricarico			Ospedale di Stigliano		
anno 1980	120	2.958	anno 1980	146	2.642
anno 1981	120	3.100	anno 1981	146	2.521
anno 1982	120	3.092	anno 1982	146	2.497
anno 1983	120	2.977	anno 1983	146	2.624
anno 1984	120	2.711	anno 1984	146	2.647
anno 1985	120	2.855	anno 1985	146	2.292
Ospedale di Policoro			Ospedale di Matera		
anno 1980	189	5.871	anno 1980	720	13.513
anno 1981	189	5.829	anno 1981	645	12.352
anno 1982	189	6.102	anno 1982	645	11.632
anno 1983	210	6.213	anno 1983	656	11.487
anno 1984	210	6.677	anno 1984	613	11.593
anno 1985	210	6.018	anno 1985	613	11.631
Ospedale di Tinchi (aperto nell'Ottobre '80)					
anno 1981	154	2.818			
anno 1982	154	2.749			
anno 1983	154	2.724			
anno 1984	154	3.305			
anno 1985	154	3.009			

Attualmente, quindi, nella Provincia di Matera vi sono sei posti letto per mille abitanti, mentre lo standard nazionale previsto dalla legge 23-10-85 n. 595 (Piano Sanitario Triennale 1986-'88) è di 6,5 posti letto per mille abitanti.

Ai responsabili delle Divisioni di Medicina e Pediatria degli Ospedali suddetti e per quello di Matera anche ai responsabili delle Divisioni di Geriatria e Malattie Infettive, sono state distribuite delle schede per la raccolta dei dati, in cui i ricoveri sono stati suddivisi per anno, per il sesso e l'età dei pazienti (sono state considerate due fasce d'età, una superiore ed una inferiore ai dodici anni) e per il tipo di patologia ematologica diagnostica (tab. 2).

TAB. 2 - SCHEDE PER RILEVAZIONE DATI

Anno.....	OSPEDALE di.....	ETÀ > 12 a. =		12 a. = Totale
		Maschi	Femmine	
		Sideropeniche		
		Anemie Emolitiche e Sindromi talassemiche		
		Altre (con esclusione anemia acuta post-emorragica)		
		Aplasie midollari		
		Leucosi acute e subacute		
		Leucemia mieloide cronica		
		Sindromi Emolitiche e Sindromi talassemiche		
		Mieloproliferative Croniche		
		Trombocitemia primitiva		
		Sindromi Linfoproliferative Croniche		
		Leucemia linfatica cronica		
		Altre		
		Para proteinemie		
		Mieloma multiplo		
		Waldenstrom		
		Altre		
		Linfomi		
		Linfoma di Hodgkin		
		Linfomi non Hodgkin		
		Da difetto vascolare (es. Schonlein-Henoch, vasculiti immuni etc.		
		Malattie emorragiche		
		Da difetto piastrinico (Piastrinopenie e/o piastrinopatie)		
		Da difetto plasmatico (emofilie, CID, etc)		

La classificazione delle emopatie utilizzata si fonda su concetti recenti e contemporaneamente noti della nosologia ematologica (1) e, sebbene sintetica, ha risposto a criteri di praticità.

Si sottolinea che sono state valutate solo le emopatie causa unica o preponderante di ricovero ospedaliero, dato che, diversamente, sarebbero state sicuramente sottostimate le patologie minori, in particolare l'eterozigosi beta talassemica, che non sempre sono menzionate nella diagnosi di dimissione dei pazienti.

RISULTATI E DISCUSSIONE

Negli anni 1980-'85 sono stati registrati globalmente 146.439 ricoveri; di questi 1175 sono stati causati da emopatie, con una percentuale del 75‰.

Il 64% dei ricoveri per emopatie è riferito a pazienti di età superiore ai 12 anni, il 36% a pazienti di età inferiore ai 12 anni; complessivamente la differenza di sesso è trascurabile (maschi 51%; femmine 49%), mentre nell'ambito delle singole fasce di età tale differenza è più significativa (tab. 3).

TAB. 3 - RICOVERI PER EMOPATIE NEGLI OSPEDALI DELLA PROVINCIA DI MATERA ANNI 1980-85

RICOVERI PER EMOPATIE PROV. DI MATERA - anni '80-85			
	Totale	Età > 12 a.	Età < 12 a.
	1175	753 (64%)	422 (36%)
MASCHI	601 (51%)	354 (47%)	247 (59%)
FEMMINE	574 (49%)	399 (53%)	175 (41%)

In età pediatrica prevale il sesso maschile (59%), in età adulta il sesso femminile (53%); tale dato è spiegato dalla notevole percentuale di ricoveri per favismo, affezione questa tipica del sesso maschile, in età pediatrica, e dell'altrettanto notevole percentuale di ricoveri per anemia sideropenica, affezione più frequente nel sesso femminile, in età adulta.

PAZIENTI DI ETÀ INFERIORE AI 12 ANNI (Tab. 4)

TAB. 4 - RICOVERI PER EMOPATIE NEGLI OSPEDALI DELLA PROVINCIA DI MATERA ANNI 1980-'85

		PAZIENTI ETÀ < 12 a.			
		M	F	TOT	%
Anemie	emolitiche e sindrome talassemiche	145	78	223	53%
	sideropeniche	63	42	105	25%
	altre (con esclusione anemia acuta post-emorragica)	11	20	31	7%
	da difetto vascolare	18	23	41	10%
Malattie emorragiche	da difetto piastrinico	7	9	16	3,5%
	da difetto plasmatico	—	—	—	—
Leucosi acute e subacute		1	3	4	1%
Linfomi	linfomi di Hodgkin	—	—	—	—
	linfomi non Hodgkin	2	—	2	0,5%

Valutando le singole patologie si è riscontrata una netta prevalenza dei ricoveri per anemie (85%), seguiti in ordine di frequenza, da quelli per malattie emorragiche (13,5%) e per leucemie e linfomi (1,5%).

Anemie emolitiche e sindromi talassemiche sono causa del 53% di questi ricoveri: tale elevata incidenza si accorda con il rilievo che nella nostra provincia l'eterozigosi beta talassemica è presente nel 9% della popolazione (2) e il deficit di G6PD, causa del favismo e di anemie emolitiche da farmaci, è presente nel 7% dei maschi della fascia ionica (3).

Nell'arco dei sei anni a cui si è estesa l'indagine, si rilevano quattro ricoveri per leucosi acute.

Le aspettative di leucemia acuta linfoblastica, che è la forma acuta più frequente in età pediatrica, rara nell'adulto, sono all'incirca di tre casi per 100.000 abitanti all'anno; è ragionevole presumere quindi, che la maggior parte dei bambini affetti da leucemia acuta sia stata precocemente indirizzata ad ospedali di altre province.

Fra le malattie emorragiche prevalgono le forme da difetto vascolare (prevalentemente pazienti affetti da sindrome di Schonlein-Henoch); non si rilevano casi di sindrome emorragica da difetto plasmatico.

PAZIENTI DI ETÀ SUPERIORE AI 12 ANNI (Tab. 5).

TAB. 5 - RICOVERI PER EMOPATIE NEGLI OSPEDALI DELLA PROVINCIA DI MATERA NEGLI ANNI 1980-'85

		PAZIENTI ETÀ > 12 a.			
		M	F	TOT	%
Anemie	sideropeniche	51	125	176	23%
	emolitiche e sindromi talassemiche	66	58	124	16,5%
	altre (con esclusione anemia acuta post-emorragica)	36	32	68	9%
Paraproteinemie	mieloma multiplo	47	40	87	12%
	Waldenström	1	—	1	—
	altre	—	3	3	0,5%
Linfomi	linfomi di Hodgkin	35	10	45	6%
	linfomi non Hodgkin	21	20	41	5%
Sindromi mieloproliferative croniche	leucemia mieloide cronica	24	30	54	7%
	policitemia vera	4	5	9	1%
	mielofibrosi	2	3	5	0,5%
	trombocitemia primitiva	—	3	3	0,5%
Leucosi acute e subacute		32	26	58	8%
Sindromi linfoproliferative croniche	leucemia linfatica cronica	17	16	33	4,5%
	altre	—	1	1	—
Malattie emorragiche	da difetto vascolare	3	4	7	1%
	da difetto piastrinico	7	16	23	3%
	da difetto plasmatico	—	3	3	0,5%
Aplasia midollari		8	5	13	2%

Per tali pazienti il quadro è ovviamente più complesso: prevalgono, seppure in misura più esigua rispetto ai soggetti di età pediatrica, le anemie (48,5%) seguite dalle paraproteinemie (12,5%), linfomi (11%), sindromi mieloproliferative croniche (9%), leucosi acute e subacute (8%), sindromi linfoproliferative croniche (4,5%), malattie emorragiche (4,5%) e aplasie midollari (2%).

Fra le anemie occupano il primo posto quelle sideropeniche (23%). Rilevante è il numero dei ricoveri per mieloma multiplo (in generale l'incidenza di tale patologia è di circa 2 casi per 100.000 abitanti all'anno): trattasi infatti di pazienti che richiedono trattamenti periodici e che, essendo quasi sempre di età avanzata, sono meno soggetti a fenomeni di export ospedaliero.

I ricoveri per leucemia mieloide cronica (7%) superano quelli per leucemia linfatica cronica, sebbene in realtà la seconda affezione abbia, nella popolazione totale, un'incidenza quasi doppia della prima: verosimilmente i più complessi problemi di gestione terapeutica e la peggior prognosi della LMC conducono a ricoveri più frequenti.

Per ciò che concerne le malattie emorragiche da difetto plasmatico, si segnala che i tre casi registrati si riferiscono a pazienti affetti da coagulazione intravascolare disseminata; nessun caso di emofilia è stato mai diagnosticato nei nostri ospedali negli anni 1980-'85.

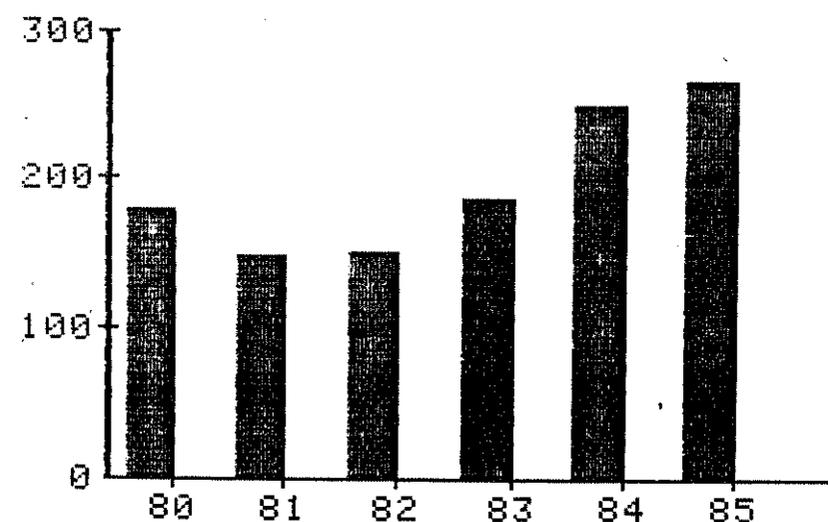
Variazioni del numero dei ricoveri per emopatie nella Provincia di Matera negli anni 1980-'85.

Si è osservata una lieve flessione del numero dei ricoveri per emopatie nell'81 e nell'82 ed un incremento sensibile, invece, dall'83 in poi (tab. 6); tale incremento non è evidenziabile solo in numero assoluto, ma anche in percentuale, rispetto al numero totale dei ricoveri nella nostra provincia, che è rimasto pressochè stazionario nel corso dei sei anni dall'indagine (tab. 7).

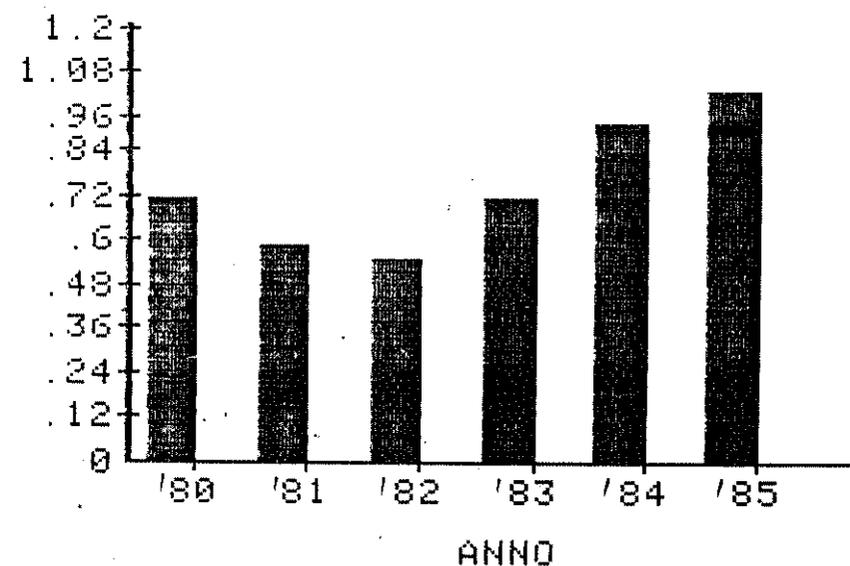
L'andamento dei ricoveri per emopatie è sovrapponibile per i pazienti di età adulta e per quelli di età pediatrica (tab. 8).

Si è voluto valutare a quali patologie poter addebitare l'incremento rilevato dall'83 in poi: globalmente si può affermare che quasi tutte le patologie ematologiche più significative sono state causa di un numero in progressivo aumento, di ricoveri (tab. 9).

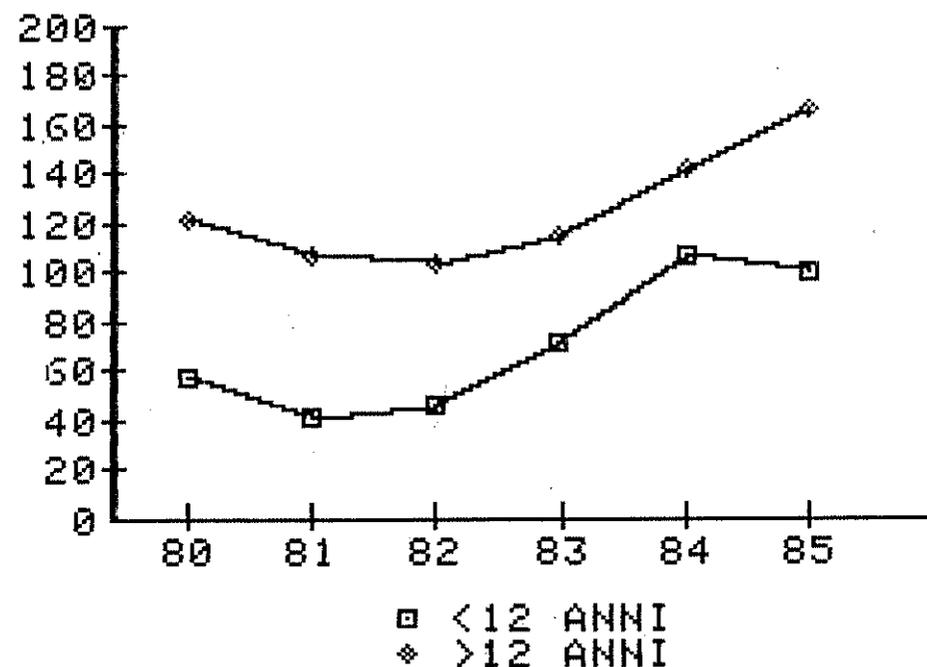
TAB. 6 - N. RICOVERI EMOPATIE OSPEDALI PROVINCIA DI MATERA



TAB. 7 - EMOPATIE IN % DEI RICOVERI TOTALI



TAB. 8 - RICOVERI SECONDO L'ETÀ (EMOPATIE)



TAB. 9 - VARIAZIONI DEL NUMERO DEI RICOVERI PER LE EMOPATIE PIÙ SIGNIFICATIVE NEGLI OSPEDALI DELLA PROVINCIA DI MATERA NEL PERIODO 1980-85

	1980	81	82	83	84	85	Totale
emolitiche e sindromi talassemiche	63	27	39	57	97	62	345
Anemie sideropeniche	31	44	27	56	43	80	281
altre	13	19	10	13	22	22	99
malattie emorragiche	14	16	16	11	10	23	90
linfomi	11	7	14	17	25	14	88
mielomi	18	12	12	10	14	20	86
leucosi acute	5	9	6	10	8	24	62
leucemia mieloide cronica	8	7	7	8	13	11	54
leucemia linfatica cronica	7	7	5	4	6	4	33

Si segnalano in particolare le anemie sideropeniche (31 ricoveri nell'80 e 80 ricoveri nel 1985) e le leucosi acute (5 ricoveri nell'80 e 24 nell'85).

La spiegazione di questo fenomeno è sicuramente articolata e complessa; hanno contribuito comunque un maggior affinamento delle tecniche diagnostiche e, verosimilmente, un incremento della percentuale di emopatici residenti che si è rivolta alla struttura pubblica locale per il ricovero.

Questi due fattori sono strettamente interdipendenti e si auspica che negli anni futuri, con l'ausilio di un più sofisticato corredo strumentale e di un indirizzo specialistico delle Divisioni di Medicina e Pediatria, possa confermarsi questa tendenza.

Per la Basilicata tale riscontro è di particolare importanza se si considera che la nostra, insieme a Campania, Sicilia e Calabria, è una delle regioni che maggiormente è afflitta dal fenomeno dell'emigrazione per il ricovero ospedaliero (5) (tab. 10).

TAB. 10 - MOBILITÀ OSPEDALIERA 1984 (da SCPS*)

	EXPORT	IMPORT
REGIONE BASILICATA	18331	5089

- EXPORT: ricoveri di residenti in Basilicata in altre regioni
- IMPORT: ricoveri in Basilicata di residenti in altre regioni
- SALDO dei RICOVERI: differenza fra ricoveri importati e ricoveri esportati
- LA BASILICATA (-13.242 ricoveri) è una delle regioni a maggior saldo negativo, dopo Campania, Sicilia e Calabria

(*SCPS: Servizio Centrale della programmazione sanitaria)

Si ringraziano i Primari e i Responsabili delle Divisioni di Medicina Generale e Pediatria degli Ospedali di Policoro, Stigliano, Tinchi e Tricarico; i Primari, con i loro collaboratori, delle divisioni di Geriatria, Malattie infettive e Pediatria dell'Ospedale di Matera; la Direzione Sanitaria dell'Ospedale di Matera e la sig.ra Angela Di Cuia per la preziosa collaborazione.

BIBLIOGRAFIA

1. S. Tura: *Lezioni di Ematologia*. Soc. Ed. Esculapio, 1984.

2. A. Cascone, D. Latorraca: *Incidenza della β talassemia in provincia di Matera*. Atti 38° Convegno della Società di Medicina e Chirurgia. 1983
3. A. Cascone, D. Latorraca: *Incidenza del deficit di G6PD nei centri della U.S.L. n. 6 di Matera*. Atti 44° Convegno della Società Lucana di Medicina e Chirurgia, 1985
4. E. Storti, V. Torelli, A. Ascari: *Ematologia*. Ed. UTET. 1983
5. ISIS: *Gli italiani e l'ospedale in cifre*. Iniziativa Ospedaliera - anno XXVI n. 1, Gennaio 1985

F.M. GALLO*, G.N. GALLO**, E.A. GIORDANO

*Specialista in Fisiopatologia e Fisiokinesiterapia Respiratoria

**Specialista in Chirurgia Generale

Istituto di Filologia Romanza - Facoltà di Lettere - Università di Bari

STORIA E TERMINOLOGIA DELLA RICETTAZIONE MEDICA DAL MEDIOEVO AI NOSTRI GIORNI

RIASSUNTO

Attraverso l'esame di antiche testimonianze manoscritte di opere di medici e farmacisti si offre un quadro della diversità di formulazione delle prescrizioni mediche soprattutto in considerazione della varietà e fantasiosità dei composti.

La prescrizione di farmaci è l'atto conclusivo del giornaliero rapporto fra medico e paziente. Il ricorso a sigle ed a nomi commerciali ha reso agli occhi del profano questo momento indifferente e privo di quell'aura, potremmo dire, sacrale che ha circondato nei tempi passati la figura del medico.

Abbiamo cercato con questa nostra ricerca di scandagliare un po' fra la documentazione di carattere medico-farmaceutico dei secoli scorsi, per riscoprire elementi che forse oggi farebbero apparire sulle nostre labbra un sorrisetto di commiserazione, ma che hanno invece

Le fotografie che corredano questo nostro lavoro sono tratte da due codici manoscritti, conservati nella Biblioteca Nazionale di Napoli; il ms. II-C-97 e il ms. VIII-G-67. Il primo contiene alcune prescrizioni mediche attribuibili ad esponenti della Scuola Salernitana e riguardanti la terapia da seguire in corso di epilessia e altre infermità; il secondo è invece una raccolta di ricette ascritte a Bruno da Longobucco, una singolare figura di medico italiano che svolse la sua attività di chirurgo presso vari atenei d'Italia e d'Europa. Il testo presentato è una traduzione in italiano del primo '400 delle opere originali, risalenti ad un periodo compreso fra il 1000 e il 1200, redatte in latino.

FIG. 1 - RIMEDI CONTRO L'EPILESSIA, IL MAL DI TESTA, DI OCCHI E DI COLA



FIG. 2 - RIMEDI CONTRO VARIE AFFEZIONI DEL NASO

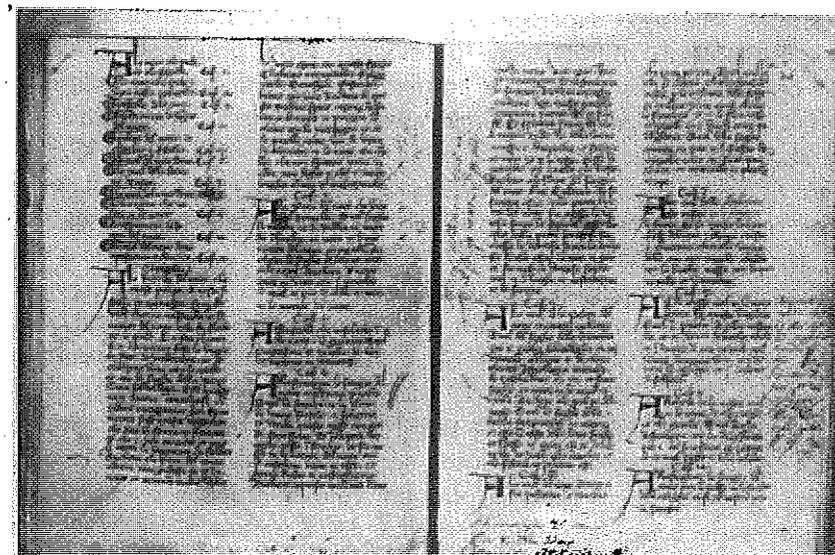
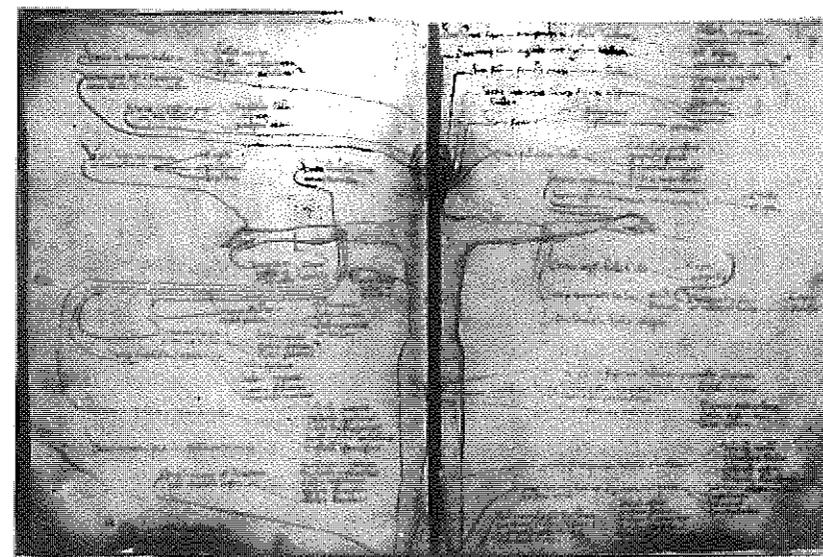


FIG. 3 - TAVOLA ILLUSTRATIVA DELLE PRINCIPALI VENE DEL CORPO UMANO



Fanno comparsa in questi ricettari elementi tratti soprattutto dal regno vegetale e minerale e non sono trascurati antidoti composte da strane sostanze, che oggi saprebbero più di fattucchiera che di medicina.

I medicinali in questione potevano essere preparati dal medico stesso oppure dal farmacista o *confectionarius*, il quale, però, doveva approntare queste confezioni in presenza del medico, secondo le formule stabilite, senza frodi.

Per le sostanze che non si conservavano oltre un anno si dovevano pagare tre tari all'oncia (circa 80 centes.), mentre se ne pagavano sei per quelle che si conservavano più a lungo. E si cercava di mettere un freno sia all'avidità dei farmacisti che a quella dei medici. Leggiamo, infatti, in alcuni *Ordinamenti* di Federico II di Svevia a proposito di materia medica: «*Il medico visiterà i suoi ammalati almeno due volte al giorno e da quelli non riceva per giorno più di mezzo tari*».

La prescrizione dei farmaci era regolata da norme ben precise, i cui elementi fondamentali erano, secondo la dizione che troviamo nell'Opera di Michele Savonarola, un valente clinico e chirurgo che operò in varie branche della medicina nella metà del '500 a Firenze: *base*: medicamento fondamentale che entrava nella composizione; *ordine*: riguardante la forza più o meno grande dei vari componenti; *grado*: quantità delle medicine usate; *virtù*: l'intensità dei singoli elementi.

Ecco, per esempio, come Cesare Magati, archiatra alla corte degli Estensi nella metà del '600, redigeva alcune sue ricette

- (per un caso di ipocondria):

- *Rp. zucchero rosato, borragine, conserva di fiori di betonica once 2 e con sciroppo di corteccia di limoni sia composto a forma di bolo;*

- (per un caso di artrite)

- *Rp. santalorio rosso, rose rosse, farina di orzo, semolino, fave: di ognuno 1 oncia, polvere di assenzio once 5, radice di peonia, di acacia once 3. Si cuocia tutto in 9 litri di vino nero stiptico e poi si aggiunga olio rosato, olio di cera once 2. Di tutto poi si faccia un cataplasmo.*

Ancora in un testo di farmacopea, opera del tedesco Schroeder, in auge in pieno '700 in tutta Europa, si elencavano tutti i medicinali che si potevano ricavare dal regno animale. L'asino, per esempio, era un animale al quale la farmacologia doveva essere grata: le unghie, infatti, erano utili contro l'epilessia, il sangue era un diuretico, lo sterco un emostatico, il latte serviva per la tisi, il grasso per le ferite. Altri animali che potevano risultare utili con le loro parti nella cura di infermità erano, secondo la dottrina di quei tempi, anche il bue ed il porco.

APPENDICE

Offriamo in questa appendice la parafrasi ammodernata di alcuni passi tratti dalle carte dei manoscritti che abbiamo presentato nelle pagine precedenti.

Ms. II-C-97 (Bibl. Naz. di Napoli)

Rimedi contro l'epilessia... «Se vuoi essere sicuro dell'epilessia / e dalla paralisi e da ogni altra malattia, / ti stia bene a mente che si genera dalla flemma. / Se il ventre è raffreddato e per quel giorno non andassi (di corpo), / non tentare in alcun modo di dormire finchè non sia andato in bagno.

Se vuoi confortare la vista e il cervello / e similmente vuoi conservare l'udito, / devi spesso mangiare mirobalano candido; / un'altra cosa è utile, ricordatene: continua sempre a mangiare carne / e non disprezzare se avessi delle starne./....».

Ms. VIII-G-67 (Bibl. Naz. di Napoli)

Rimedi contro varie affezioni del naso. «Capitolo 1: Per la fistola del naso (che) si chiama polipo. Questa fistola si riconosce se tu vedi carne cresciuta nelle narici del naso, il che provoca flatulenza. La sua cura consiste nel mettervi sopra un unguento fatto di verderame, di calce viva con aceto e succo di portulaca selvatica; e se questo non giova, conviene incidere e poi mettervi sopra il predetto unguento, finchè (il polipo) non sia corrotto e poi mettervi l'unguento per cicatrizzare. § Ancora contro la flatulenza del naso: il vino cotto con queste spezie: calamo aromatico, spigonardo, garofani: poi lasciali consumare, bollendoli con vino. § Ancora di queste medesime spezie si faccia un suffumigi per il naso ...

Capitolo 2. Contro la flatulenza del naso che viene dal cervello: prendi succo di menta e di ruta e mescolali insieme e mettili nelle narici del naso e guarirà... § Ancora rose cotte in vino con un poco di miele: poi volale e mettile nelle narici del naso.

Capitolo 4. Per frenare il flusso del sangue dal naso: medicina sperimentata. Prendi dello sterco, la chiara di uovo fresco, fuligine e trita queste cose con aceto fortissimo e incorpora bene ogni cosa insieme e sia messo nelle narici del naso... § Ancora per questo medesimo, si dicano queste parole: In nomine Patris (segno di croce), Filii (segno di croce) et Spiritus Sancti (segno di croce). Longino giudeo colpì con la lancia il Signore Iddio e venne giù sulla testa sangue ed acqua. Disse

Dominiddio: Sul e quello si fermò. § Ancora per il flusso del sangue dal naso. Disse Galeno che se il sangue esce dalla parte destra del naso sia messa la ventosa sul fegato; se esce dalla parte sinistra, la ventosa sia posta sulla milza; e se il sangue esce da tutte e due le narici, la ventosa sia messa su entrambi i luoghi ed il sangue si frenerà...».

BIBLIOGRAFIA

1. A. Benedicenti: *Malati-medici e farmacisti*, Milano, 1947

F.M. GALLO*, G.N. GALLO**, E.A. GIORDANO

*Specialista in Fisiopatologia e Fisi-Kinesiterapia Respiratoria

**Specialista in Chirurgia Generale

Istituto di Filologia Romanza - Facoltà di Lettere - Università di Bari

ALCUNE NORME DIETETICHE DETTATE DA UN MEDICO DI MIGLIONICO ALLA CORTE ARAGONESE AGLI INIZI DEL '500

RIASSUNTO

La scelta di un conveniente regime alimentare al fine di garantire il mantenimento di uno stato di salute ottimale e prevenire l'insorgere di gravi e fastidiose malattie è l'aspetto che si segnala in un «Trattato di Igiene e Dietetica» di un medico lucano operante alla corte aragonesa a cavallo fra Quattro- e Cinquecento. Del voluminoso lavoro di questo anonimo medico di Miglionico si esaminano alcune norme dietetiche, contenute in un manoscritto della Biblioteca Nazionale di Napoli, e riguardanti alimenti quali il pane, le carni e i pesci.

Diete e regimi alimentari rientrano ormai nei canoni più moderni di un completo schema terapeutico che la medicina si propone di introdurre come prevenzione di malesseri più gravi e mantenimento di uno stato di salute ottimale per i componenti del tessuto sociale in cui opera.

Ma è questo un aspetto che anche l'antica medicina si sforzava di presentare, e uno dei documenti più corposi e completi sulla prevenzione

delle malattie, l'igiene e le consuetudini alimentari in un periodo culturalmente complesso quale il primo Rinascimento in Italia ci proviene dall'opera manoscritta, non completamente edita, di un medico lucano, che svolse la sua attività durante il regno di Federico I d'Aragona soprattutto al seguito del figlio dodicenne di quello, Ferdinando, inviato a Taranto in qualità di vicario reale generale durante l'assedio della città da parte degli Spagnoli di Consavo di Cordova nel 1502.

Un medico lucano, dunque, nativo di Miglionico - come ha modo egli stesso di dichiarare in una pagina del suo trattato dei pregi di sapore e profumo dei fichi di quella località -, ma di cui purtroppo non conosciamo il nome, poichè la prima pagina del manoscritto che contiene la sua opera è andata perduta con tutte le indicazioni relative all'autore.

Questo voluminoso trattato, più di 500 pagine fittamente scritte, è serbato nel manoscritto XII-E-7 della Biblioteca Nazionale di Napoli. Esso porta alla nostra conoscenza il frutto di dotti e documentati studi del nostro Autore in merito alla scelta degli alimenti per il giovane principe affidato alle sue cure e ci fornisce un quadro dettagliato delle condizioni igienico-sanitarie della sua epoca per le diverse componenti il tessuto sociale. Di formazione probabilmente padovana, il medico di Miglionico si dimostra attento conoscitore della società a lui contemporanea e non manca di inserire nei suoi consigli medici note sulle credenze religiose e comportamenti dei suoi conterranei.

Le prime annotazioni, rivolte al *conservatore della sanità* (cioè al medico), sono dedicate alle «regole» che l'individuo deve rispettare per una normale condotta igienica della sua giornata, cominciando dalle prime ore, con riferimento alle abitudini per le differenti stagioni, e tenendo conto anche dei tempi e modi da osservare per una corretta alimentazione:

«Dunque chi vuole conservarsi la salute deve osservare queste seguenti regole: che appena si sarà alzato dal letto si sforzerà di andare di corpo e ad urina, e non potendolo fare naturalmente, lo faccia in maniera artificiale con qualche supposta... Essendo state ben fatte queste cose, si spidocchierà in testa, massaggiandola d'inverno con un panno caldo e d'estate con un freddo. Si laverà il volto, le mani e gli occhi d'estate con acqua fredda e d'inverno con acqua calda, e poi deve strofinarsi i denti con cortecce di limone... Poi faccia anche esercizio a cavallo o piedi per luoghi piacevoli che siano piuttosto alti e sollevati che vallivi e bassi e distanti da cattivi odori, paludi, etc.; il quale esercizio si continuerà finchè non si sudi o ci si stanchi, purchè, dopo averlo fatto, ci si riposi, tardando finchè l'appetito lo richiede».

«.. Soprattutto è conveniente (durante le varie stagioni) osservare un debito ordine circa il mangiare: che d'inverno la persona non deve prendere il suo nutrimento molto presto, ma lasciare passare invece tempo, finchè l'aria non sia stata riscaldata dal sole; perciò deve aspettare fino a mezzogiorno, affinché l'umidità prodottasi durante la notte venga consumata da quel minimo calore solare e per lo stare sveglio. ...D'estate sceglierà per mangiare l'ora più fresca! ...Sbaglia grandemente la infinita moltitudine dei mortali, sia i più grandi maestri e gentiluomini che i plebei, i quali mangiano i loro cibi così d'estate come d'inverno, non facendo alcuna distinzione fra i detti tempi... (Tutti) evitino di assuefarsi a mangiare pesci e carni non usuali, come sono pesci palombi, delfini, pescicani... o carne di cavallo, di lupo, di orso, di bufalo, di volpe, gatto o serpente e altri peggiori di questi. ... Tuttavia in ogni tempo l'uomo non si deve riempire di cibo, ma alzarsi dalla tavola con un poco desiderio di cibo, lasciando un po' di spazio nello stomaco, perchè quegli scarsi residui di fame si perdono nel giro di un'ora.

Una gran parte del trattato è dedicata alla scelta dei diversi alimenti annoverabili in una dieta che tenga conto delle condizioni di salute dell'individuo, dell'età, del sesso, delle situazioni ambientali e del clima.

Il primo alimento considerato è il pane, *«quale cibo più necessario ed usuale, poichè quasi tutta la moltitudine degli uomini in ogni paese lo usa come principale sostentamento della vita. Il pane si può fermentare da molte specie di sementi, come frumento, orzo, miglio, spelta, segala - da noi meridionali chiamata 'germano' - e da molte altre sementi».*

Non manca un riferimento alla preparazione di farine con la parte amilacea delle leguminose o di altri frutti, quando afferma: *«ancora si può fermentare da legumi e molti altri frutti, come ghiande e castagne, secondo la necessità del tempo e la consuetudine della zona».*

In merito alla scelta del pane ricavato dal frumento ridotto in farina, pur se manca una precisa descrizione del tipo di macinazione, che doveva essere quasi certamente ancora a mole di pietra, con una minore resa, ma con una maggiore concentrazione in proteine, vitamine e sostanze oleose, precisa tre tipi di farina: *«il fiore di farina - che noi Italiani chiamiamo 'semola' -; una seconda parte, grossa e superficiale, la 'caniglia', dalla quale si fa pane se non in tempo di guerra o in caso di estrema necessità; e una terza, la 'farina purgata', che si usa generalmente per fare il pane».*

La scelta del tipo di farina non è legata esclusivamente a ragioni di gusto, ma deve tenere conto anche del fattore di digeribilità: «*il pane che si fa dalla semola è cibo usato dai ricchi sulle loro mense ed è di grande nutrimento.... è però stitico e non fa facilmente digerireIl pane mediocre, quantunque non sia di tanto nutrimento quanto quello di semola, è di più facile digestione.... Nel pane di semola ci si deve mettere più lievito - o, come noi meridionali diciamo 'levato' - e deve essere molto più impastato e rimenato del pane grosso, che si fermenterà con poco lievito e con minore impastazione. Il pane di semola si deve cuocere molto, quello grosso no*».

Una polemica raccomandazione riferentesi agli usi alimentari, ancora oggi vigenti in Italia meridionale, chiude la serie dei consigli riguardanti il pane: «*Per ultimo si consideri da parte di chi deve conservare la salute che non faccia al paziente riempire lo stomaco solo di pane, perchè nessun altro cibo produce indigestione quanto il pane*».

Il nostro medico passa quindi alla disamina delle carni, a proposito delle quali ritiene indispensabile indicare alcune regole basilari da tenere presenti nella scelta degli animali; questi, tanto bipedi o volatili in genere quanto quadrupedi domestici o di selvaggina, devono provenire da località montuose e non vallive, affinché le erbe che nascono in quei luoghi non infettino le carni degli animali che vi pascolano.

Non si discosta grandemente dalle moderne normative riguardanti le caratteristiche delle carni migliori ai fini nutritivi, quando afferma che:

- la carne non deve essere molto magra o molto grassa;
- gli animali vanno scannati e se ne deve estrarre tutto il sangue e sono da evitare le carni degli animali morti per malattie;
- nei quadrupedi la carne migliore è quella vicino all'osso e nei volatili le ali e il petto;
- sempre nei quadrupedi le parti più saporite e migliori sono quelle anteriori, e la destra più della sinistra, perchè sottoposte a maggior lavoro e quindi meno umide.

Contrariamente alle abitudini correnti ritiene che sia nei quadrupedi che nei volatili altamente nocive siano le interiora, come fegato, polmone, trippa, milza, cervello; fanno eccezione il fegato di galline, capponi e pollastri e il cervello e i testicoli del gallo.

Queste, a suo avviso, le carni migliori per quanto riguarda i quadrupedi:

- vitelli lattanti di massimo quattro mesi;
- carne di montone castrato di un anno;
- capretto di un mese e mezzo;
- maiale, purchè non abbia più di un anno.

Fra i volatili consiglia:

- pollastri; - fagiani;
- capponi; - starne;
- galline; - merli;
- pernici; - tordi;

e che siano tutti di piccola taglia.

In connessione con l'obbligo religioso di non mangiare carne di venerdì, il nostro Autore introduce le sue osservazioni sull'uso di alimentarsi anche con pesce e ne giustifica la convenienza con la necessità per l'organismo umano di non nutrirsi esclusivamente di pane e carne. Fra i pesci giudica che migliori siano quelli di mare rispetto a quelli di acqua dolce, ma soprattutto che il luogo in cui devono essere pescati sia lontano da città o centri abitati, per evitare che vengano inquinati dagli scarichi di fogne che si riversano nelle acque.

In riferimento alle caratteristiche del pesce ricorda l'odore, il sapore, la consistenza, la ricca presenza di squame e la scarsità di spine.

Ritiene particolarmente indigesti pesci palombi, pescicani, delfini, calamari, ostriche, seppie, ricci di mare, cozze bianche e nere.

Consiglia d'inverno pesce con carni molli arrostito sulla brace o fritto in padella con olio; d'estate, invece, pesce di consistenza maggiore lessato e condito con qualche salsa.

BIBLIOGRAFIA

1. L. Checcacci. *Igiene e medicina preventiva*, Milano 1975

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

INSUFFICIENZA MITRALICA E ROTTURA DI SETTO
INTERVENTRICOLARE NELL'IMA. DIAGNOSI DIFFERENZIALE
MEDIANTE ECO 2D DOPPLER PULSATO

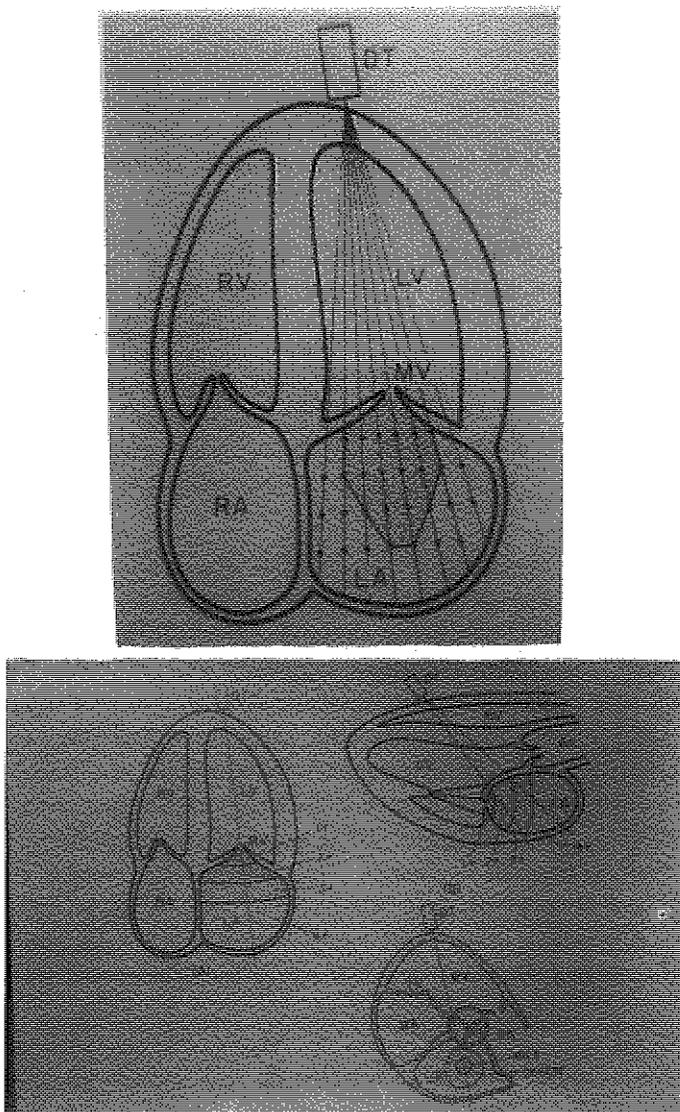
L'improvvisa comparsa di un soffio olosistolico durante la fase acuta dell'infarto del miocardio, eventualmente associato a peggioramento clinico, pone il problema della diagnosi differenziale tra rottura di setto interventricolare e rottura o disfunzione muscolo papillare. In tali situazioni l'ecocardiografia doppler è uno strumento prezioso per una diagnosi non invasiva e per una buona valutazione della complicazione in atto, condizione questa indispensabile sia per la specifica terapia medica, sia per la scelta del tempo dell'intervento.

Dal gennaio '84 a febbraio '86 sono stati esaminati con Ecocardiogramma bidimensionale - Doppler pulsato, nella nostra divisione di Cardiologia, 190 pazienti con diagnosi accertata di infarto acuto del miocardio. Gli esami sono stati eseguiti tra la 5^a e la 16^a giornata e sono stati esclusi dalla casistica i pazienti con pregressa patologia valvolare.

I flussi sistolici anomali sopra la Mitrale sono stati studiati mediante il mappaggio dell'Atrio sinistro in più proiezioni (Fig. 1), e sono stati suddivisi in tre gruppi in base all'area occupata nell'atrio:

turbolenza lieve, moderata e notevole: turbolenza lieve se limitata all'area appena al di sopra del piano valvolare; turbolenza moderata se estesa fino al terzo prossimale dell'atrio; turbolenza notevole quella registrata fino alla metà dell'Atrio o oltre (1).

FIG. 1 - MAPPAGGIO DELL'ATRIO SINISTRO E CLASSIFICAZIONE DEI FLUSSI ANOMALI IN ATRIO SIN. (Dal testo di N. Nanda: Doppler Echocardiography. p. 188-202 - 1985).



Abbiamo tenuto conto anche della larghezza del Jet, oltre che della profondità, nel senso che flussi profondi ma molto stretti sono stati considerati lievi. Abbiamo rilevato flussi sistolici anomali in 88 pazienti (pari al 46% della popolazione totale di infartuati) così suddivisi:

- A) turbolenza lieve in 72 pazienti (37,89%)
 B) turbolenza moderata in 16 pazienti (8,42%)
 C) turbolenza notevole, nessun caso.

Il gruppo di pazienti con turbolenza moderata ha un'età media quasi identica a quella del resto della popolazione in esame (60 anni), così come molto vicine sono le percentuali di diabetici ed ipertesi nei due gruppi: si rileva invece una maggiore incidenza di disfunzione muscolo papillare nel sesso femminile (12%) rispetto al maschile (7,43%) (Tab. 1)

TAB. I - CARATTERISTICHE DEI 16 PAZIENTI CON MAGGIORE TURBOLENZA SIST. IN ATRIO SIN.

UOMINI - 11 (= 7,43% della popolazione maschile)
DONNE - 5 (= 12,00% della popolazione femminile)
Diabetici - 3 (= 19,00%)
Ipertesi - 2 (= 12,00%)

Per quanto riguarda la localizzazione dell'infarto (Fig. 2), la sede anteriore appare più colpita (56%) rispetto all'infero posteriore (37%). Infine il gruppo dei 16 pazienti con maggior turbolenza in atrio sinistro presenta percentualmente le maggiori alterazioni del ventricolo sinistro, sia in termini di dimensioni che di motilità, in accordo con l'ipotesi patogenetica della insufficienza mitralica di natura ischemica, che chiama in causa non solo le alterazioni strutturali e funzionali dei segmenti di parete sottostante ai muscoli papillari (2-4), ma anche le modificazioni della geometria e delle dimensioni del ventricolo sinistro (Tab. II) (Fig. 3-4-5).

TAB. II - ALTERAZIONI DEL VENTRICOLO SIN. NEI PAZIENTI CON MAGGIORE TURBOLENZA SIST. IN ATRIO SIN.

1) Aneurisma precoce (2 Postero basale - 2 Apicale)	in 4 Pz. (25%)
2) Dilatazione globale del V.S.	in 3 Pz (19%)
3) Discinesia	in 7 Pz (44%)
4) Acinesia	in 10 Pz (62%)

FIG. 2 - DISTRIBUZIONE DELLE SEDI I.M. NEI PZ. CON DISFUNZIONE MUSCOLO PAPPILLARE

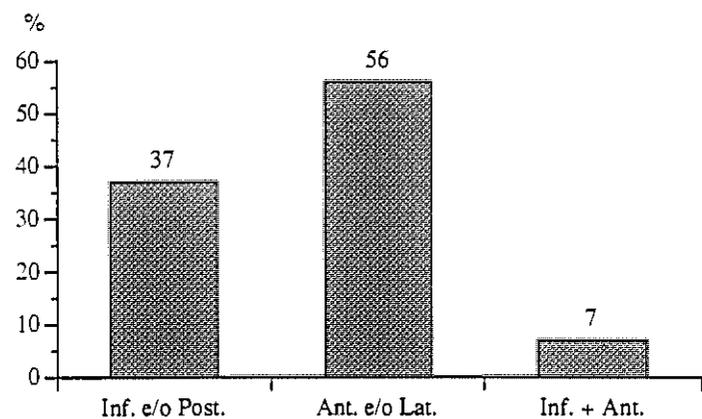


FIG. 3 - DUE PAZIENTI CON IMA IN 7° GG., DILATAZIONE VENTRICOLARE SIN. E DISFUNZIONE MUSCOLO PAPPILLARE

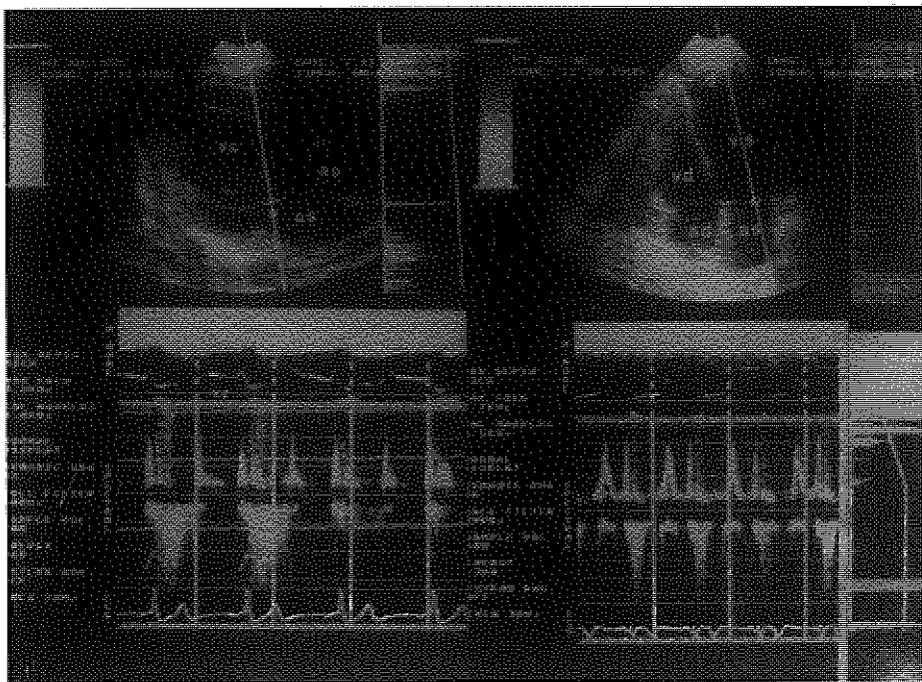


FIG. 4 - DUE CASI DI DISFUNZIONE MUSCOLO PAPPILLARE CON INCOMPLETA CHIUSURA DEL LEMBO ANTERIORE DELLA MITRALE (SEGNO DI GODLEY)

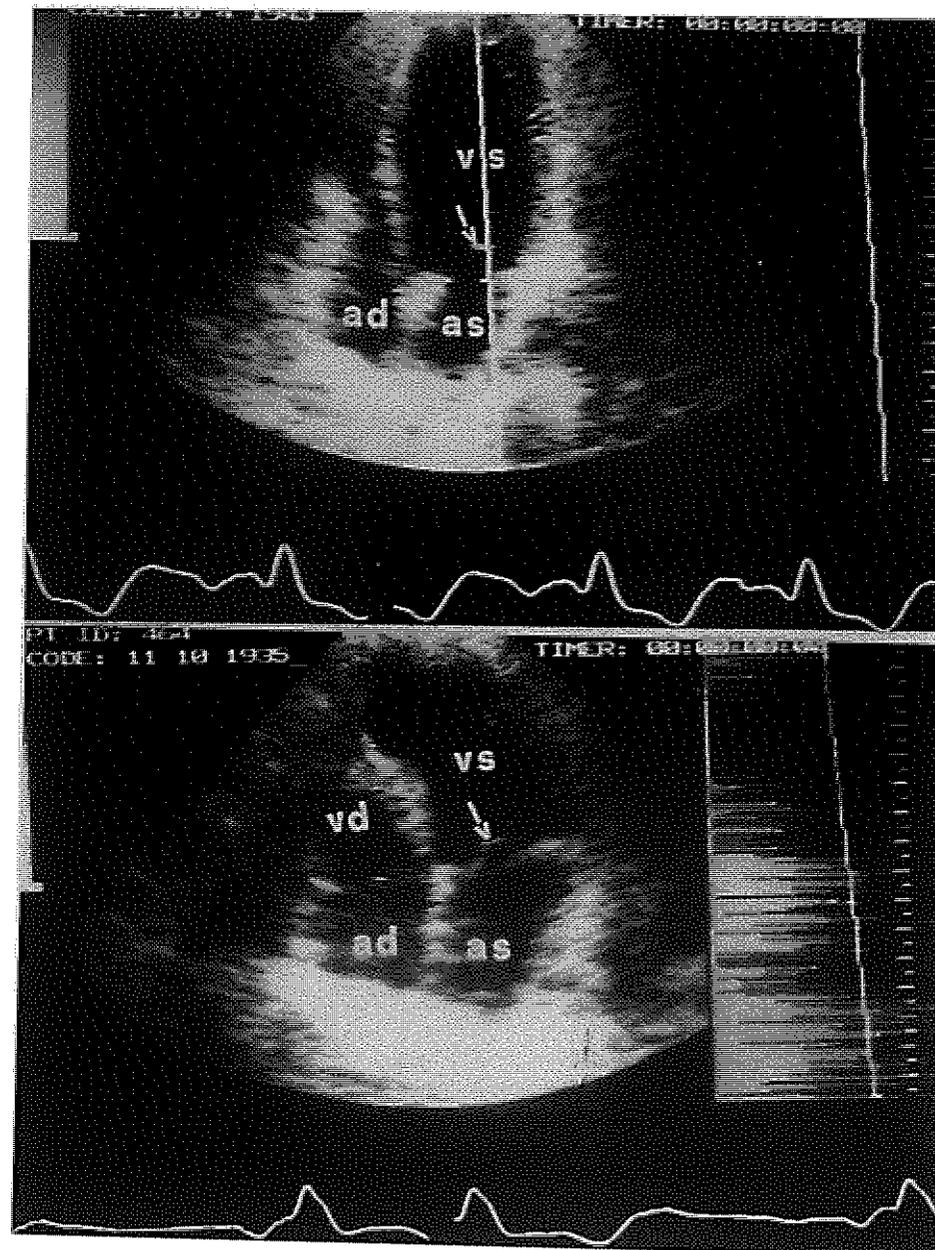
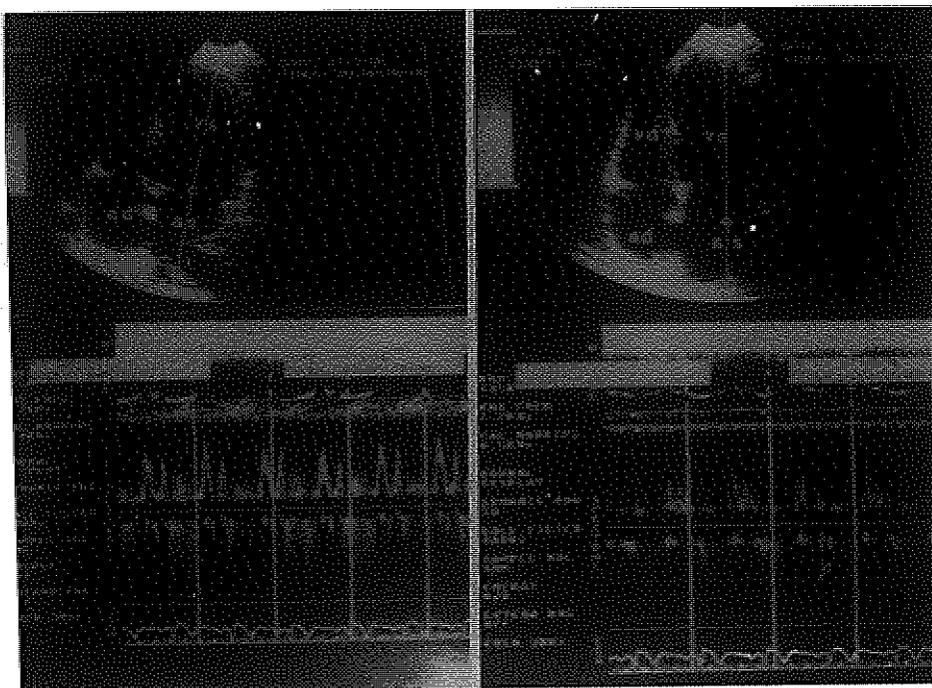


FIG. 5 - RIGURGITO MITRALICO CHE SI SEGUE FIN QUASI METÀ DELL'ATRIO SIN.



Nello stesso periodo (gennaio 84-febbraio 86) abbiamo diagnosticato 6 casi di rottura di setto interventricolare, pari al 30% del totale di infartuati: età compresa tra 44 e 74 anni, esordio tra la 2^a e la 6^a giornata, ipertensione e diabete quasi assenti, picchi enzimatici non particolarmente elevati (Tab. III).

TAB. III - ASPETTI CLINICI E DI LABORATORIO NEI PZ. CON IMA COMPLICATO DA ROTTURA DI SETTO INTERVENTRICOLARE.

Pz.	Età-Sesso	Esordio	Ipertens.	Diabete	GOT-picchi-CKMB	
1) L.G.	60 M	6 gg	NO	SI	215	161
2) G.G.	74 M	2 gg	NO	NO	257	125
3) M.R.	74 M	6 gg	NO	NO	180	92
4) N.E.	58 M	5 gg	NO	NO	387	365
5) S.F.	44 M	3 gg	NO	NO	244	193
6) V.N.	74 M	3 gg	NO	NO	162	45

All'ECO Bidimensionale abbiamo osservato gravi alterazioni della motilità parietale e discontinuità del profilo settale ben visibile in 5 casi su 6 e localizzata sempre posteriormente (Tab. IV).

TAB. IV - REPERTI STRUMENTALI NEI PZ. CON IMA COMPLICATO DA ROTTURA DI SETTO INTERVENTRICOLARE

	E.C.G. sede I.M.	Motilità	ECO 2D+D.P. Sede rott.	Flusso	CONF. DIAGN. Chir. o Cat.
1) L.G.	Ant.	An. Ant. Punt	1/3 M. Post.	Sist.	SI
2) G.G.	Inf. +Dx	Ac. Inf. + Lat.	1/3 M. Post.	Sist.	N.E.
3) M.R.	Ant.	An. Ant. Punt.	Post. Ap.	Sist.	SI
4) N.E.	Inf.	Ac. Inf.	Post. Bas.	Sist. + Diast.	N.E.
5) S.F.	Ant. +Dx	Ac. Ant.	Post. Ap.	Sist.	SI
6) V.N.	Ant. +Inf.	Disc. Ap. Setto	1/3 M. Post.	Sist. + Diast.	SI

All'esame Doppler la presenza di un rilevante flusso anomalo in sede di frattura, diretto dal ventricolo sin. al ventricolo destro ha reso molto più affidabile la diagnosi, come ampiamente descritto da vari autori (5-6-7). In due pz. era anche presente un evidente flusso diastolico (Fig. 6-7).

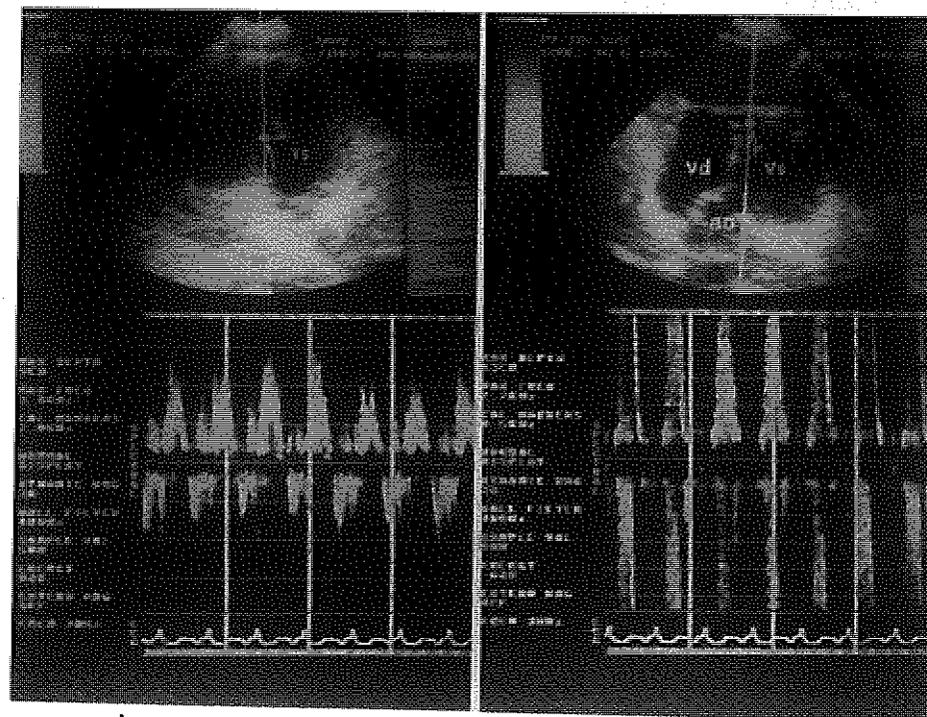
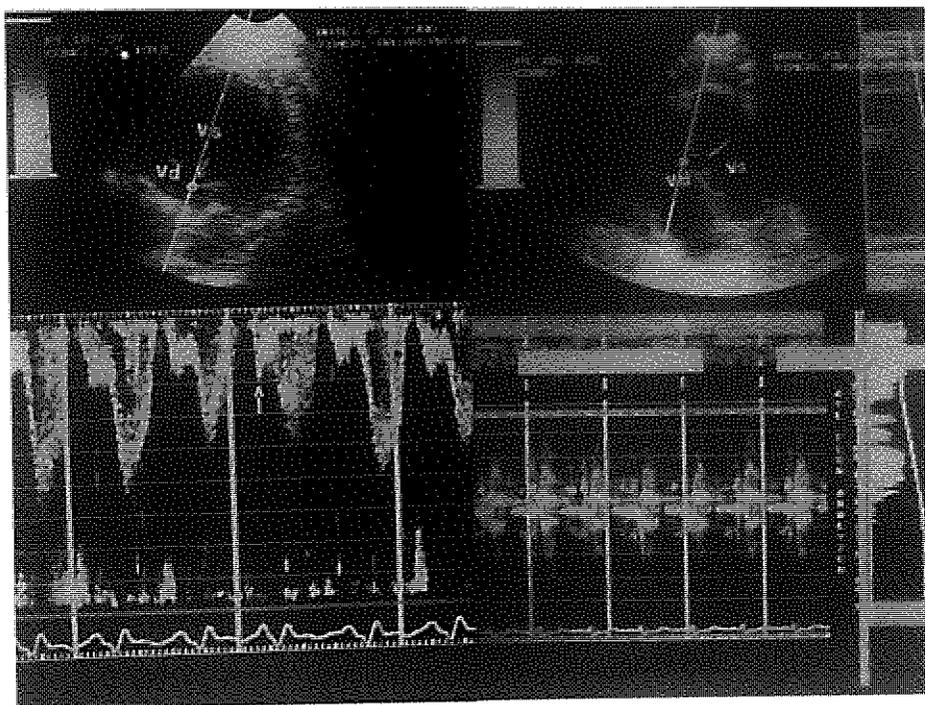
FIG. 6 - PAZIENTE DI 50 ANNI CON IMA E ROTTURA DI SETTO INTERVENTRICOLARE IN 5^a GIORNATA.

FIG. 7 - DUE PAZIENTI CON ROTTURA DI SETTO INTERVENTRICOLARE E FLUSSO DAL VENTRICOLO SIN. AL DESTRO SIA IN SISTOLE CHE IN DIASTOLE.



In tutti questi pazienti l'utilizzazione combinata del Doppler pulsato con l'ECO bidimensionale ci ha consentito una diagnosi affidabile, rapida e senza alcun disagio per il paziente.

BIBLIOGRAFIA

1. Nanda N.: *Doppler Echocardiography*. Ed. N. Nanda 188-202, 1985.
2. Fox A.C., Glassman E., Isom O.W.: *Complicazioni dell'infarto miocardico rimediabili chirurgicamente*. Progressi in Patologia Cardiovascolare, 6, 789, 1980.
3. Godley R.W., Wann L.S., Rogers E.W., Feiganbaum H., Weyman A.E.: *Incomplete mitral leaflet closure in patients with papillary muscle dysfunction*. Circulation 63, 565, 571, 1981.
4. Buonanno C. Moretti L., Nidasio G.P., Menegatti G., Vassanelli C., Zardini P.: *La Mitrale ischemica*. G. Ital. Cardiol. 15, 797-803, 1981.

5. Miyatake K, Okamoto M., Kinoshita N. et al.: *Doppler echocardiographic feature of ventricular septal rupture in myocardial infarction*. J. Am. Coll. Cardiol. 5, 182, 1985.
6. Recusani F., Raisaro A., Sgalambro A. et al.: *Ventricular septal rupture after Myocardial infarction: diagnosis by two-dimensional and pulsed doppler echocardiography*. Am. J. Cardiol. 54, 277, 1984.
7. Keren G., Sherez J., Roth A., Miller H., Laniado S.: *Diagnosis of ventricular septal rupture from AMI by combined 2-dimensional and pulsed Doppler Echocardiography*. Am. J. Cardiol. 53, 1202, 1984.

N. CALDERANO, N. FEMINELLA

Unità Sanitaria Locale n. 4 Lagonegro - Ospedale «G. de Lieto» Maratea
Divisione di Ostetricia e Ginecologia. Primario Dr. N. FEMINELLA

CONTRIBUTO ALLA CONOSCENZA DI UNA RARA
MALFORMAZIONE CONGENITA DELL'APPARATO
OSTEOARTICOLARE: LA OSTEONEGENESI IMPERFECTA

L'Osteogenesi imperfetta, così come è riportata sul Trattato Italiano di Ginecologia di Delle Piane «È una sindrome clinica congenita, letale. Si tende oggi a raggruppare la malattia (distinta in prenatale o *osteogenesi imperfecta* di Vrolik e postnatale o *osteopsatirosi* di Lobstein) in un'unica nomenclatura (malattia di Porak e Durante o malattia dell'osso di vetro). È una forma morbosa *recessiva monogenica* che compare in genere saltuariamente nella stessa famiglia. I bambini già alla nascita presentano numerose fratture di cui alcune già consolidate. Gli arti sono abnormemente corti e incurvati per cui la cute ha numerose pliche trasversali. Mani e piedi sono esili. Il cranio è diminuito di consistenza: testa di caucciù. Le sclere sono azzurro bluastrre per l'abnorme sottigliezza della sclerotica.

All'esame radiologico si notano numerose fratture per lo più circondate da callo osseo già calcificato; queste ossa si presentano allora raccorciate e tozze per la formazione del callo».

CASO CLINICO

I gravida a termine ricoveratasi presso la N/S divisione di Ost. e Gin. in travaglio di parto. c/c n. 3580-1983. Anamnesi familiare, personale remota e prossima: negative.

La paz. riferisce come unica nota patologica al riguardo della grav. in corso di aver notato sempre una scarsa attività motoria del feto e per tale motivo si sottoposte nel corso del 5°/6° mese a visita ostetrica e ad ecografia. Quest'ultima confermò gli scarsi M.A.F. ma non rilevò altre patologie ecograficamente apprezzabili a carico del feto o degli annessi.

L'esame ecografico fu ripetuto al 7°/8° mese e riconfermò gli scarsi M.A.F. che tali rimanevano anche dopo ripetute sollecitazioni impresse al feto dall'esterno.

Il feto che nell'esame ecografico eseguito al 5°/6° mese trovavasi con l'estremo cefalico in alto era stato nella stessa posizione che tale era al momento del ricovero e dell'inizio del travaglio spontaneo.

Data la presentazione di podice, la primiparità e i Nostri legittimi dubbi sulle condizioni fetali (vista la sua costante e scarsa attività motoria intrauterina), si optò per un T.C. nell'interesse del feto. L'intervento fu però rapidamente superato dagli eventi in quanto la dilatazione della bocca uterina procedette e arrivò a completezza in meno di un'ora ed il podice fetale si incuneò così profondamente nello scavo da consigliare come più opportuna un'assistenza al parto per il podice.

Tale assistenza venne fatta in sala operatoria con tutte le dovute cautele: venne fuori prima il podice da solo (trattavasi di una varietà natiche sole) e poi le gambe: si ruotò il tronco fetale afferrandolo per il bacino e si liberarono le spalle, poi si estrasse la testa che venne fuori senza difficoltà alcuna.

A questo punto ci si accorge che il feto estratto non respira, vani sono tutti i tentativi di rianimazione e ben presto si è costretti a constatarne il decesso.

La morte appare sulle prime inspiegabile data la presenza di un valido e sicuro B.C.F. durante tutto il travaglio e nel periodo espulsivo. Esaminando meglio il cadaverino si notano però alcuni elementi che nella concitazione dei primi momenti erano sfuggite: dei grossolani rigonfiamenti deformano ed accorciano le braccia e le cosce e al di sotto di esse si apprezzano delle evidenti fratture delle ossa lunghe sottostanti; il solco ascellare sin. appare lacerato ed il braccio sin. quasi sul punto di disarticolarsi, la ferita cutanea appare quasi esanguine e la cute particolarmente imbibita, dura ed anelastica.

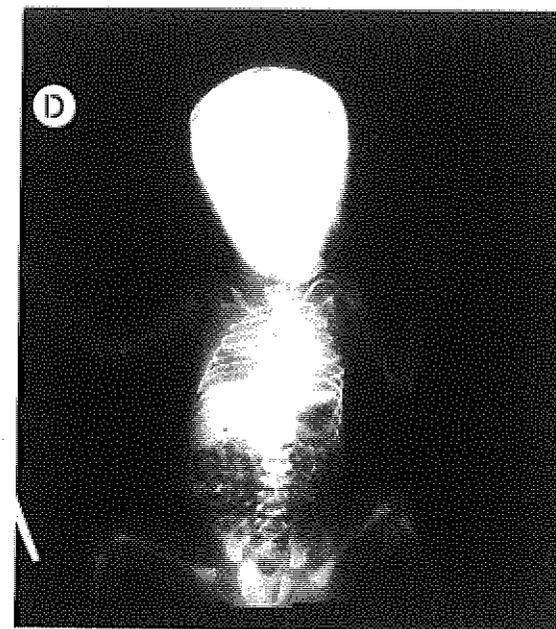
Decidiamo di sottoporre il cadaverino ad esame Rx-grafico e da questo risultano fratture ad entrambi gli omeri e ad entrambi i femori ed in più una frattura completa con notevole diastasi della 4° vertebra cervicale.

Quest'ultima lesione è stata con tutta probabilità la causa ultima della morte del feto durante il periodo espulsivo.

Abbiamo convinto i genitori sull'opportunità di un esame autoptico del feto morto e questo è stato eseguito dal N/S consulente anatomopatologo Prof. G. Maimone.

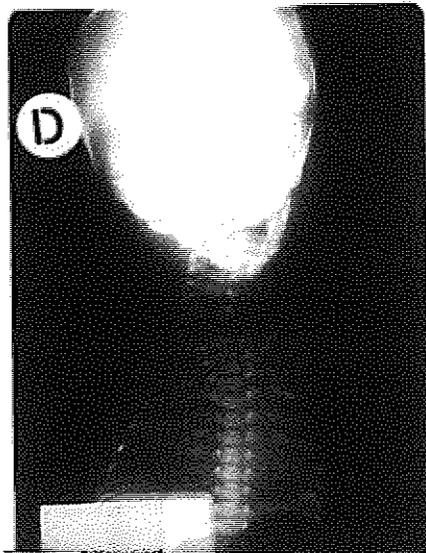
La relazione autoptica nel valutare l'apparato scheletrico si esprime come segue: «I frammenti prelevati nei diversi focolai di frattura nonché in vari altri segmenti ossei evidenziano tutti un quadro sovrapponibile e caratterizzato da una deficienza di atteggiamenti cellulari osteoblastici. L'osso primario a fibre intrecciate permane immutato e ad esso non segue, come di norma, la sostituzione di osso lamellare a fibre parallele. Le cartilagini epifisarie di accrescimento appaiono invece discretamente sviluppate e con regolare seriazione degli elementi. Nei focolai di frattura non è apprezzabile, in corrispondenza della superficie lesa, formazione di callo osseo».

FIG. 1



Le conclusioni dell'anatomo patologo sono le seguenti: «Le fratture multiple rilevate sono riferibili ad un processo malformativo di Osteogenesi Imperfecta»; esse sono state determinate dal semplice attraversamento dello scavo pelvico materno durante un parto che ci preme ancora una volta sottolineare è stato condotto nella maniera più cauta possibile senza alcuna manovra azzardata o trazione eccessiva anche perchè il feto in oggetto per peso e dimensioni ben si confrontava con bacino materno. (Peso alla nascita Kg. 2,200).

FIG. 2



CONCLUSIONI

Abbiamo voluto segnalare questo caso per la rarità della malformazione e per il rilevante danno fetale sofferto in assenza di manovre particolari o abnormi.

Tale lesioni sono, a nostro giudizio, state provocate non solo dal processo malformativo osseo, ma anche dalla particolare anelasticità della cute fetale, anelasticità che interessava anche i legamenti osteoarticolari

e che ha permesso la notevole diastasi dei frammenti del rachide cervicale con conseguente lesione midollare e conseguente morte improvvisa.

A conforto della tesi patogenetica espressa nelle generalità vogliamo qui segnalare che la paz. da noi consigliata ha seguito presso un centro di genetica medica la mappa cromosomica sua e del marito che sono risultate entrambe normali.

I consulenti genetisti hanno creduto di ravvisare nella paz. delle sclere tendenti all'azzurro (sclere Bleu) e poichè queste sono stimate di portatrice del carattere ereditario per la malattia dell'osteogenesi imperfecta, le hanno sconsigliato ulteriori gravidanze in quanto, l'incidenza della ripetizione della malformazione nella prole successiva, era, secondo la loro esperienza intorno al 50%.

La paz. però, desiderosa di una maternità, ha avuto una seconda gravidanza, seguita con particolare attenzione durante il suo decorso, sia con il dosaggio della alfa-feto-proteina che con il monitoraggio ecografico di cui se ne è misurato la lunghezza nelle varie epoche gestionali e se ne è valutato lo spessore. Il feto di questa II gravidanza - di sesso femm. - non ha mai avuto l'ipomobilità intrauterina che caratterizzava il I, al tempo opportuno ha mutato la sua posizione da podalica a cefalica ed è nato con parto eutocico sano e nella norma come peso.

Attualmente la paz. è di nuovo gravida già al 5° mese ed anche l'attuale grav. seguita con gli stessi criteri usati per la II pare non presentare le note patologiche della I; infatti il feto è dotato di validi M.A. i dosaggi dell'alfa-feto-proteina sono normali e così pure i valori medi della lunghezza degli omeri e dei femori corrispondono alle settimane di gravidanza.

BIBLIOGRAFIA

1. Delle Piane: *Trattato italiano di ginecologia.*

D. BILANCIA, M. PIZZUTI, G. LAUGELLO, F. RICCIUTI
R. DAMONE*, M.A. RIZZO*

Ospedale S. Carlo - Potenza

**Sezione Ematologia - Resp. Dr. F. RICCIUTI*

***Laboratorio di Patologia Clinica - Primario: Dr. R. LIMONGELLI*

IMPORTANZA DELLA CITOCHIMICA NELLA DIAGNOSTICA EMATOLOGICA ATTUALE

La diagnosi delle affezioni neoplastiche del sangue non è sempre agevole. Tuttavia nelle emopatie con carattere di cronicità quali la L.M.C., la L.L.C. o il Plasmocitoma i segni e sintomi clinici con il semplice esame microscopico degli strisci di sangue midollare o periferico consentono, quasi sempre, un preciso inquadramento clinico dello stato morboso.

Quadri di più complessa definizione sono invece le leucosi acute: emopatie neoplastiche ad etiologia ignota caratterizzate da proliferazione clonale di cellule staminali orientate in senso linfoide o mieloidi. Il quadro clinico è quantomai polimorfo. Anemia di grado variabile è pressochè costante, frequente è una sindrome emorragica che prende maggiore evidenza, per fenomeni di CID, nella leucemia a promielociti.

Adenopatie superficiali frequenti nei bambini con LAL sono presenti più sfumate negli adulti. Impegno mediastinico è frequente nelle forme linfoidi di origine T. L'epatosplenomegalia è spesso presente, di grado peraltro modesto. Nel 10% delle LAL vi è impegno testicolare;

segni neurologici legati a meningosi leucemica, ove non sia stata praticata la profilassi di questa, si manifesta fino nel 50% dei casi.

Ipertrofia gengivale e lesioni orofaringee richiamano la forma monocitica.

La diagnosi se pur sospettata non può poggiare esclusivamente sui rilievi clinici, saranno l'esame microscopico dello striscio periferico e la mielobiopsia, che mostra sempre una blastosi superiore al 30%, a darci la certezza diagnostica, con la accortezza di escludere una reazione leucemoide. Tuttavia i moderni indirizzi terapeutici presuppongono una corretta identificazione del «fenotipo cellulare» (morfologia e funzione) dei blasti leucemici, per il diverso comportamento prognostico e la variabilità di risposta ai farmaci antiblastici delle singole sottoclassi dei due principali gruppi di leucemie acute (mieloidi e linfoidi).

Da qui la necessità di un corretto studio citochimico, ultrastrutturale, immunologico, citogenetico.

A partire dal 1976 il gruppo FAB ha elaborato una classificazione puramente morfologica delle leucosi acute, fondata sulla classica colorazione panottica di Romanowsky con le sue principali modificazioni, Pappenheim, Wright e su di alcune reazioni citochimiche.

La classificazione FAB ha indubbiamente contribuito ad una maggiore uniformità diagnostica e ad una migliore programmazione chemioterapica fermo restando i limiti di un eccessivo schematismo dei criteri morfologici. Le metodiche citochimiche permettono di valutare visivamente, a livello di ogni singola cellula, la presenza di sostanze specifiche e la loro localizzazione intracellulare, rappresenta un tratto di unione tra studio morfologico e biochimico della cellula. La semplicità delle metodiche consente di praticarle anche in laboratori non eccessivamente attrezzati. Tuttavia è richiesto un estremo rigore tecnico nella esecuzione, per i rischi di falsi positivi dovuti ad artefatti di diffusione o di falsi negativi per contatto con inibitori o uso di reattivi alterati.

COMPONENTI CELLULARI STUDIATI

I composti cellulari abitualmente evidenziati e studiati con le reazioni citochimiche possono così essere raggruppati:

- a) Carboidrati, evidenziati dalla reazione all'acido periodico di Schiff o PAS;
- b) Enzimi Ossidanti, evidenziati dalla reazione per la perossidasi;

- c) Enzimi Idrolitici, come le fosfatasi alcaline e acide, la beta-glicuronidasi, le esterasi specifiche e aspecifiche evidenziate dalle relative reazioni;
- d) Lipidi, evidenziati dalla reazione al sudan nero o all'oil red, etc.;
- e) Composti inorganici, fondamentalmente il ferro intracellulare evidenziato dalla reazione al blue di Prussia o reazione di Perls.

COMPORTEMENTO DELLE REAZIONI CITOCHIMICHE NELLE LEUCEMIE ACUTE

La reazione classica per le LAL è il PAS che evidenzia il glicogeno intracitoplasmatico sotto forma di grossi accumuli color rosso magenta su uno sfondo negativo.

Positività diffusa, debole, è invece presente nella linea mieloide (la positività aumenta con la maturazione degli elementi, già i promielocidi possono apparire intensamente positivi); positivi sono anche gli eritroblasti leucemici ed i megacarioblasti. I monoblasti spesso negativi contengono talora accumuli granulari disposti a corona di rosario intorno al nucleo.

Sono soprattutto i blasti delle LAL-null o common ad essere positivi al PAS mentre le LAT-T lo sono raramente. Le rarissime LAL-B sono sempre negative, infatti il morfotipo L3 FAB che è quasi sempre un immunotipo B risulta PAS negativo.

Altre reazioni citochimiche largamente utilizzate per caratterizzare le LAL sono le fosfatasi acida e l'alfanaftil acetato esterasi.

I T linfoblasti risultano positivi, con positività focale.

Le LAL null o common hanno positività debole a granuli fini mentre le LAL B risultano negative ad entrambe le reazioni.

Le reazioni citochimiche comunemente utilizzate per la tipizzazione delle LANL sono la perossidasi, il sudan nero, le esterasi aspecifiche (alfa naftil acetato e alfa naftil butirrato esterasi) e specifiche (naftol ASD cloroacetato esterasi).

Le prime due reazioni hanno un comportamento sovrapponibile, danno una positività diffusa a tutto il citoplasma ed aumenta l'intensità con il maturare degli elementi della linea mieloide. I monoblasti ed i monociti leucemici sono negativi o hanno un piccolo accumulo citoplasmatico di positività. La naftol ASD cloroacetato esterasi o esterasi specifica ha un comportamento simile alle reazioni precedenti ma non è positiva nei monoblasti, ha quindi una particolare specificità per la linea mieloide.

LANL		
Morfologia	Citochimica	N. casi
M0 (Indifferenziata)	PAS-; MPO-; ANAE-; NASDCE-	1
M1 (Mieloblastica SSD)	PAS-; MPO+; ANAE-; NASDCE-±	2
M2 (Mieloblastica CSD)	PAS-±; MPO++; ANAE-; NASDCE++	7
M3 (Promielocitica)	PAS+/+++; MPO++++; ANAE-; NASDCE+++	2
M4 (Mielo-Monocitica)	PAS-; MPO++++; ANAE+/+++; NASDCE+/+++	8
M5 (Monoblastica)	PAS-/++; MPO-; ANAE++++; NASDCE-/+	4
M6 (Eritroleucemia)	-----	0
M7 (Megacarioblastica)	-----	0

LAL		
Morfologia	Citochimica	N. casi
L1 (piccole cellule)	PAS++++; ANAE+; FAc++; MPO-	15
L2 (medie/grandi cellule)	PAS++; ANAE+; FAc+; MPO-	9
L3 (tipo Burkitt)	PAS-; ANAE-; FAc-; MPO-	1

Al contrario le acetato e butirrate esterasi (specie quest'ultima a pH 6,3) sono intensamente positive nella linea monoblasto-monocitica.

LA NOSTRA CASISTICA

Negli ultimi dieci anni sono state diagnosticate presso la sezione di ematologia di Potenza 49 casi di leucemie acute di cui 24 mieloidi acute e 25 linfoidi acute. Avvalendoci dei criteri morfologici FAB e delle più comuni reazioni citochimiche le mieloidi acute sono state classificate in:

M0	1 caso	M4	8 casi
M1	3 casi	M5	4 casi
M2	6 casi	M6	0 casi
M3	2 casi	M7	0 casi

mentre le linfoidi acute sono state sottoclassificate in:

L1	14 casi
L2	10 casi
L3	1 caso

CONCLUSIONI

Riteniamo la citochimica un ausilio notevole, non infallibile, per la diagnostica ematologica, di facile applicazione ed interpretazione.

BIBLIOGRAFIA

1. G. Spremmolla et al.: *Leucemie acute: rilievi morfologici, citochimici e ultrastrutturali in 92 casi*. Omnia medicamenta et therapeutica 1983.
2. A.M. Marmont: *Recenti progressi nelle leucemie*. Atti conv. internazionale (*leucemia oggi: aspetti clinici ed etico sociali*) Livorno 1986.
3. G. Torlontano e al.: *Le leucemie acute e croniche diagnosi e trattamento*. Ed. Goliardica Pescara.
4. Woessner, R. Lafuente. *La citologia optica en el diagnostico hematologico*. Ed. Torayss. A. Barcelona, 1980.
5. G.L. Castaldi. *Morfologia e citochimica delle leucemie*. Atti della XXIX settimana medica degli ospedali di Fiuggi. 1984.
6. D.A. Nelson. *Leukocyte studies*. In Hematology Williams-Beutler et al. McGraw-Hill book company N.Y. 1983.
7. C.Y. Li et al.: *Esterases in human leukocytes*. The journal of histochemistry and citochemistry vol. 21 n. 1 pp. 1-12, 1973.
8. R. Invernizzi et al.: *Cytochemical characterization of A.L.L.*. Haematologica 1986, 71, 183-7.
9. A. Schibata et al (ICSH): *Recomanded methods for cytological procedur in haematology*. Clin. Lab. 1985, 7, 55-74.
10. U. Lippi et al.: *Alfa naphthyl butyrate esterase (A selective cytochemical monocytmarker)*. La ricerca clin. Lab. 13, 467, 1983.

50° Convegno

Villa D'Agri
25 ottobre 1986

SALUTO DEL PRESIDENTE

Colleghi,
a distanza di un mese dalla riunione di Maratea, che non mi fu possibile presiedere per gravi motivi familiari, ci rivediamo oggi in questo suggestivo paesaggio di Villa D'Agri per dare inizio al 50° Convegno della Società Lucana di Medicina e Chirurgia.

Nel porgere a tutti i presenti il mio cordiale saluto, ringrazio il Dipartimento della Sicurezza Sociale della Regione Basilicata, la USL n. 3 e la 3° Clinica Chirurgica della Università «La Sapienza» di Roma diretta dal Prof. Di Matteo che hanno patrocinato la riunione monotematica di oggi.

Altresì va menzionata la collaborazione della For-Hospital per la buona riuscita del Convegno.

Desidero inoltre rivolgere i miei più vivi complimenti al Dott. Lاراia - Vice Presidente della Società Lucana di Medicina e Chirurgia - per l'impegno sostenuto nella brillante organizzazione della riunione scientifica.

Colleghi, allorquando, in Consiglio Direttivo, fu proposto il tema odierno: 'I Tumori del Colon-Retto' mi chiesi se fosse stata legittima l'attualità dell'argomento.

Senza dubbio sì; se si pensa al comune riscontro dei tumori del grosso intestino con una frequenza minore soltanto alle neoplasie bronchiali e polmonari, e paradossalmente con un incremento di incidenza mortale veramente modesto negli ultimi trenta anni.

Il tutto si spiega non solo con le massicce campagne di educazione sanitaria ma anche per la diagnosi precoce del tumore, la perfezione delle indagini diagnostiche e - soprattutto - per l'affinamento delle tecniche chirurgiche, tali da rendere oggi - effettivamente - «radicale» l'intervento operatorio di un tumore del colon-retto.

Ed in tale ottica appare oltremodo attuale il pensiero del compianto Prof. Stefanini allorquando in occasione del Congresso della Società Italiana di Chirurgia tenutosi a Roma nel 1978 ebbe a dire: «Se proprio avessi la sfortuna di ammalare di cancro, lo preferirei del grosso intestino».

Ecco perchè il tema odierno è senz'altro attuale e merita tutta l'attenzione da parte dei colleghi che operano in campo chirurgico ed in quello medico.

Sono sicuro che le promesse che si intravedono nel programma dei lavori si realizzeranno sia attraverso l'autorevole contributo di ognuno dei relatori, sia attraverso la discussione - che mi auguro - ne seguirà in modo molto ampio.

Ringrazio, quindi tutti gli illustri relatori che hanno accettato l'invito a partecipare a questa riunione così interessante e passerei subito la parola al moderatore Prof. Di Matteo.

GIUSEPPE GUARINI

Titolare 3° Cattedra Semeiotica Medica dell'Università «La Sapienza» Roma

LETTURA

LA COLITE ULCEROSA

Dedico questa lettura alla memoria di Giandomenico Bonito, uomo di grandissima umanità, Maestro di medicina, impareggiabile amico.

Presidente, Gentili Signore, Signori, cari Colleghi, mi è sembrato opportuno in un convegno che ha per tema «I tumori del colon-retto», svolgere come internista «La colite ulcerosa» sia per le condizioni di «all'erta chirurgico» che questa malattia talvolta pone con le sue complicità: enterorragia e megacolon tossico, sia per l'alto tributo che questa malattia paga alle neoplasie del colon retto.

Data la vastità del tema e la brevità del tempo disponibile mi limiterò, in questo quarto d'ora, solo ad una messa a fuoco di alcuni problemi di fisiopatologia della colite ulcerosa ed alla illustrazione di alcuni recenti risultati acquisiti dal mio gruppo di studio in 67 casi mediante ricerche integrate con il team del Prof. Ransohoff della Pritzker School of Medicine di Chicago ed il team del Prof. Vatn del Medical Department Rikshospitalet di Oslo.

Uno dei primi problemi che esamineremo è quello diagnostico. Mentre in questi ultimi anni le coliti ulcerose da salmonella o shigella

sono diminuite, aumentate sono invece quelle da yersinia, da campylobacter e, nella forma membranosa, da clostridium difficile. Queste coliti nella loro sintomatologia (stimolo imperioso alla defecazione, diarrea commista a sangue e dolore post-evacuativo) ricalcano quella della colite ulcerosa in modo tale da rendere ardua la diagnosi differenziale non solo dal punto di vista clinico ma anche da quello rettocoloscopico. Da qui la necessità che nella diagnostica differenziale della colite ulcerosa l'esame rettocoloscopico sia sempre accompagnato e seguito da più coproculture.

Recentemente è stato dimostrato come il contenuto di lattosio-deidrogenasi nel tessuto displastico dei pazienti affetti da colite ulcerosa è molto elevato mentre risulta normale o appena aumentato nei pazienti affetti da pregressa colite infettiva. È facile intuire il notevole interesse di tale osservazione in quanto sarebbe possibile porre o confermare anche retrospettivamente una diagnosi di colite ulcerosa. Ricerche in corso indirizzate a valutare l'attendibilità di questa tecnica diagnostica retrospettiva sono attuale oggetto di studio del mio gruppo di lavoro.

Un altro problema di notevole importanza è quello della terapia di alcune complicanze della colite ulcerosa. Se nelle gravi enterorragie, nelle enterorragie recidivanti e nel megacolon tossico la terapia d'urgenza è solo di tipo chirurgico, controversa invece è la terapia delle complicanze extraintestinali (vedi tabella 1). È noto infatti in letteratura e dalla nostra modesta esperienza che nei pazienti sottoposti a colectomia (per gravi e/o ripetute enterorragie e/o per evoluzione tumultuosa della malattia e/o per scarsa efficacia della terapia media) l'incidenza e/o la gravità delle complicazioni extraintestinali si modifica. L'anemia sideropenica scompare. L'artrite, i rash cutanei, l'irite e l'uveite sono di rarissima osservazione.

TAB. 1 - INCIDENZA DI COMPLICANZE

67 CASI	
- anemia sideropenica	67 (100%)
- artrite	18 (26,0%)
- rash cutanei	12 (17,9%)
- irite	4 (5,9%)
- uveite	3 (4,4%)
- megacolon acuto	1 (1,4%)

Peraltro nei casi in cui tali complicanze sono già in atto la colectomia ne provoca una regressione; molto spesso una definitiva remissione.

Da tutto ciò appare evidente come sia dovere del medico prospettare l'opportunità di una colectomia a tutti quei pazienti in cui l'artrite, l'uveite, l'irite assumono una gravità tale da compromettere la prognosi «quoad valutedinem». Comunque il problema della colectomia diventa veramente drammatico e pone a dura prova le capacità decisionali del medico in quei casi, per fortuna rari, in cui alla gravità delle complicanze extraintestinali fa riscontro una colopatia tale da non richiedere «di per se» un intervento così demolitivo. In tali casi il medico dovrà procedere sempre con molta umiltà e scrupolosità ad una approfondita disamina dei singoli, specifici problemi che ogni paziente offre, nella prospettiva di raggiungere risultati definitivi o quanto meno validi a lunga scadenza.

Sempre nell'ambito delle complicanze della colite ulcerosa va richiamata all'attenzione dei medici di base la pancreatite cronica. Questa complicanza un tempo raramente segnalata in letteratura è oggi di frequente rilievo sia nei pazienti con malattia in atto che in soggetti guariti. Ancora non è chiaro se ciò sia dovuto alle più affinate tecniche diagnostiche di cui oggi disponiamo o se sia dovuto all'impiego di farmaci molto efficaci, come la sulfosalazina ed i suoi derivati, capaci di provocare a lungo andare effetti lesivi a livello pancreatico. Pertanto lo studio della funzione pancreaticca è auspicabile che sia sempre praticato in questi pazienti anche più volte nel decorso della malattia.

Certamente il problema più scottante della colite ulcerosa è la complicanza tardiva della neoplasia del colon. I farmaci molto efficaci di cui noi oggi disponiamo per la terapia di questa malattia ci consentono di raggiungere in una elevatissima percentuale di casi una vera guarigione clinica. Non purtroppo una guarigione anatomica. Residua sempre una *displasia* della mucosa più o meno estesa a secondo della gravità e della durata della malattia. Sebbene non sia stata dimostrata una correlazione diretta fra incidenza delle complicanze neoplastiche e l'estensione delle lesioni displastiche, è pur vero che queste lesioni sono fattori di un alto rischio, progressivo con il passare degli anni, di tumori del colon-retto (Tab. 2).

TAB. 2 - INCIDENZA DELLA NEOPLASIA DEL COLON IN SOGGETTI AFFETTI DA COLITE ULCEROSA

da anni	rischio rispetto alla popolazione sana
10	+10%
12	+11%
14	+16%
16	+20%
18	+22%
20	+22%

Pertanto l'unica vera profilassi della complicità neoplastica della colite ulcerosa è e rimane la colectomia. Questa potrebbe essere evitata solo se il paziente si sottoponesse ad indagini coloscopiche ritmate ogni 6 mesi per tutto il resto della sua vita. L'esperienza ci insegna che purtroppo con il passare degli anni tale indagine viene praticata dal paziente sempre più raramente sicchè essa viene a perdere ogni significato di valido presidio profilattico specie quando le condizioni di rischio sono notevolmente aumentate.

Vorrei accennare infine ad un altro **attualissimo problema**: quello della profilassi della colite ulcerosa. Risultati di recenti indagini dimostrerebbero che il momento patogenetico centrale di questa malattia sarebbe da ricondurre ad una degradazione fisico-chimica del muco enterico. Tale degradazione sarebbe opera di particolari enzimi di origine batterica quali la D-galattosidasi, la beta-D-galattosidasi, la beta-Nac-D-glucosaminidasi, la alfa-L-fucosidasi e la neuraminidasi. È ovvio che se tali dati troveranno inoppugnabile dimostrazione un gran passo avanti si sarà fatto non solo nella conoscenza della eziologia della colite ulcerosa ma anche nel meccanismo patogenetico immune, nella terapia e nella ricerca di un affidabile sistema di profilassi di questa malattia. Malattia ancor oggi riservata nelle prognosi sia a breve che a lungo termine e talvolta devastante nelle sue molteplici e gravi complicanze.

Gentili e cortesi Ascoltatori nel concludere questo mio dire so di aver suscitato in voi più dubbi che certezze. Ed era giusto che così fosse per un Pubblico così eletto. D'altra parte solo il dubbio spinge l'uomo alla ricerca della certezza e solo nella certezza l'uomo, il medico in particolare, può operare bene e con successo.

Grazie

A. MOLFESE

I Dirigente Medico del Ministero della Sanità

EPIDEMIOLOGIA DEL CANCRO COLO-RETTALE

I carcinomi del colon e del retto sono in costante aumento in molti paesi del mondo compreso l'Italia.

Ricerche accurate sul cancro colo rettale eseguite negli USA segnalano: annualmente 100.000 nuovi casi, incidenza del 0,037% per tutte l'età, 0,1% per età sopra i 40 anni, nell'anno 1979 erano stimati 112.000 nuovi casi, 52.000 morti, 13,6% di tutte le morti per ca, 2,4% di tutti i decessi, 22 morti per 100.000 abitanti (bianchi), 18 per i non bianchi. In Italia nel 1987 la mortalità è stata di 21/100.000 abitanti.

Le statistiche e le dimensioni del problema sono riportate nella Tab. 1.

TAB. 1

12% di tutte le diagnosi per tumori
12.000 decessi/anno
26.000 nuovi casi/anno
Rischio cumulativo 4,2 per i maschi e 2,8 per le donne
Aumento progressivo del Ca Colon Rettale dal 1956 al 1978.

Il Cancro compare dopo i 40 anni con una incidenza massima nella 4, 5, 6 decade di vita; altri studi hanno stabilito invece che la incidenza è elevata fino a 75 anni; di poi vi è un decremento della incidenza.

Solo il 4,5% di tutti i tumori colo rettali compaiono al di sotto dei 40 anni. L'età minima segnalata è a 9 mesi.

Il sesso più colpito è quello maschile con un rapporto medio che si aggira intorno a 1,4.

Studi epidemiologici riguardanti l'età di insorgenza del Ca Colon Rettale elaborati dall'Istituto Regina Elena di Roma hanno messo in evidenza che l'età di comparsa - Ca Colon - tende sempre più a ritardare per cui a 75 anni la incidenza nell'anno 1971 in riferimento a quella del 1951 è quasi triplicata sia nei maschi che nelle femmine.

Per i tumori del retto anche questo ha mostrato una tendenza a comparire in età sempre più tarda (75 anni) e la incidenza del 1971 in riferimento a quella del 1936 è quasi quintuplicata.

Per quanto riguarda la Basilicata i dati forniti dal Registro Tumori hanno messo in evidenza:

Periodo 1971/1974 71 maschi 55 femmine	codice 153	(Ca intestino crasso) Morti/100.000 ab. tasso standard europeo	6,92	7,94
57 maschi 30 femmine	codice 154	(Ca intestino retto) tasso europeo standard	5,59	2,58 (F)
Per la Provincia di Potenza Cod. 153 54 maschi 66 femmine		tasso europeo standard	7,55	7,58
Cod. 154 48 maschi 18 femmine		tasso europeo standard	6,75	2,25
Per la Provincia di Matera Cod. 153 17 maschi 29 femmine		tasso europeo standard	5,43	8,51
Cod. 154 9 maschi 12 femmine		tasso europeo standard	2,93	3,39

Per il Ca dell'intestino crasso la provincia di Potenza e di Matera presentano un tasso complessivo di incidenza della mortalità nei maschi più bassa che va da 4,5 a 10,5. Tale incidenza è simile a quella che si osserva in buona parte dell'Italia centrale e meridionale (compresa la insulare).

Nel Settentrione d'Italia il tasso di mortalità aumenta fino a giungere ad un tasso del 20,7 - 25/100.000 abitanti. Per le femmine si è

avuto per le stesse provincie un tasso di incidenza e di mortalità più basso in assoluto e comunque inferiore a 10.

Per il Ca dell'intestino retto la provincia di Potenza presenta un tasso di incidenza del 5-9 simile a quello mostrato da Foggia e Catania, mentre la provincia di Matera ha mostrato il più basso tasso di incidenza, pari a 2,4-5 casi per centomila abitanti, come la maggior parte delle provincie limitrofe e del centro sud.

Molti contributi per chiarire la eziologia del cancro colo rettale sono derivati da:

- sua distribuzione nei vari paesi (Geografia)
- variazioni di incidenza entro determinati periodi di tempo
- dati relativi alle emigrazioni
- differente incidenza tra i sessi
- differente incidenza tra gruppi socio economici (compresi i gruppi religiosi).

Geografia del cancro.

Dai dati raccolti dalla A.I.R.C. (Agenzia Internazionale sulla ricerca del cancro), il tasso di mortalità nei vari paesi del mondo è correlato con lo sviluppo industriale.

Elevata incidenza: Nord America
Europa Settentrionale ed Occidentale
Nuova Zelanda

Media Incidenza: Europa Orientale
Australia
Giappone

Bassa Incidenza: Asia, Africa
America Latina (eccezione, Uruguay ed Argentina).

Emigrazioni.

Giapponesi con bassa incidenza del cancro che emigrano in California o alle Hawaii si adeguano alla incidenza del cancro esistente in quella regione entro la prima generazione.

I Negri che vivono in Usa si ammalano di Cancro in percentuale superiore a quelli che vivono in Nigeria (loro paese di origine).

I Giapponesi con reddito più elevato presentano una maggiore incidenza del cancro coloretale.

Negli USA il cancro coloretale è raro «negli avventisti del settimo giorno» e nei mormoni e nella popolazione dell'Utah che per motivi religiosi e tradizionali osservano abitudini igienico dietetiche particolari.

Studi epidemiologici approfonditi suggeriscono certe correlazioni che brevemente riassumiamo:

- Correlazione positiva tra cancro coloretale e malattia coronarica.
- Correlazione negativa con il Ca dello stomaco.
- Correlazione positiva con il Ca del Pancreas, dei Reni, della Mammella, dell'Utero, della Prostata.

Le coronaropatie seguono la incidenza del cancro del colonretto come conseguenza di alta ingestione di grassi e colesterolo.

La Finlandia è una nazione con bassa incidenza del Ca del Colon Retto ma con elevata incidenza delle coronaropatie.

È spiegata questa eccezione con il fatto che la dieta ad elevato contenuto di grassi è bilanciata da una dieta ad alto residuo.

La correlazione negativa con il cancro dello stomaco è in relazione al fatto che i regimi dietetici correlati alle due malattie sono completamente diversi:

Alimentazione povera —→ Cancro Gastrico
Alimentazione ricca —→ Cancro del Colon retto

L'insieme dei dati suggeriscono la esistenza di una correlazione netta tra i fattori ambientali e la dieta in particolare in rapporto alla genesi del cancro colo-rettale.

Esiste infatti una correlazione positiva tra quantità di grassi ingeriti ed incidenza di Ca coloretale sia nell'uomo che nell'animale.

L'alta incidenza del cancro è in rapporto con una dieta ricca di grassi e proteine animali (es. carne di manzo) ed una dieta a basso residuo (basso contenuto di fibre vegetali quali cellulosa, emicellulosa, pectina, lignina).

La Popolazione anglosassone ad alto rischio di cancro coloretale consuma 130/150 gr di grassi al giorno, che rappresentano il 40/45% delle calorie ingerite. Le popolazioni a basso rischio di cancro coloretale consumano 40/80 gr di grassi al giorno, che rappresentano il 10/20% delle calorie.

L'alta incidenza del Ca Colon retto è stata anche messa in relazione ad una maggiore escrezione fecale di metaboliti del colesterolo, degli acidi biliari ed una accentuazione dei batteri anaerobi (clostridii) della flora intestinale.

Aumentata escrezione di:

Colesterolo	Acidi Biliari
Coprostanolo	Acido Desossicolico
Coprostanone	Acido Litocolico
Altri Steroidi Neutri	Acido Taurocolico

Microflora intestinale

Aumento dei batteri anaerobi (Clostridii)	Aumento degli enzimi fecali
	Betaglicuronidasi
	Azoreduttasi
	Nitroriduttasi
	7 Deidrossilasi

La combinazione di tutte queste circostanze determinano la alterazione dei doppi legami dell'acido nucleinico della bile determinando così la formazione del 3 Metil colantrene ed altri correlati che sono agenti cancerogeni.

La riprova di questa ipotesi scaturisce dal fatto che nelle feci dei vegetariani con incidenza di cancro molto bassa le attività enzimatiche descritte sono state trovate ridotte; inoltre i batteri intestinali potrebbero convertire i metaboliti dell'ospite in composti carcinogeni quali la nitrosammina derivante dai nitrati e dalle ammine secondarie.

Anche questa altra ipotesi è stata verificata per cui una dieta ricca di fibre vegetali e a basso contenuto di grassi e proteine animali si accompagna ad una riduzione della concentrazione dei nitroso-composti nelle feci.

Alcune sostanze antiossidanti usate come additivi nella industria alimentare esplicano nei riguardi della insorgenza del Ca coloretale un effetto protettivo:

- Acido Ascorbico (Vitamina C)
- Carbone Disulfide (Metabolita del Disulfiran)
- Etossiquin
- Alfa Tocoferolo

Il meccanismo di azione non è ancora molto chiaro ma è probabile che agiscano mediante inibizione di alcuni cancerogeni quali il Benzopirene, Dimetilbenzantracene e l'Aflatossine.

I fattori protettivi contenuti nei vegetali come i cavoli di Bruxelles, cavolfiori, broccoli, carote, lattughe sono legati al fatto che contengono vitamina A / retinolo, vitamina C/acido ascorbico ed alfa tocoferolo.

Fattori occupazionali.

I lavoratori dell'acciaio e dell'asbesto presentano una elevata incidenza di ca coloretale così come operai giovani di alcune fabbriche di tappeti fabbricati con fibre sintetiche oltre che a contatto quotidiano con tinture e solventi (aniline).

Fattori genetici (familiari ed ereditari).

Nessun marker specifico è stato fino ad ora trovato ma esiste una evidenza statistica di una maggiore incidenza nei parenti di pazienti affetti da poliposi adenomatosa familiare:

- Sindrome di Peutz Jeghers
- Sindrome di Gardner
- Sindrome di Turcot

trasmesse da geni autosomici dominanti nell'80%.

Sindrome di Peutz Jeghers: Sindrome familiare ereditaria di poliposi del tubo digerente con una tipica pigmentazione cutaneo mucosa localizzata in sede priorale (macchie bruno scure molto ravvicinate ma non confluenti) e sulla mucosa delle labbra. (Melanosi periorifiziali naso labbra).

Sintomi complementari: dolori addominali, anemia ipocromica emorragie occulte recidivanti.

Sindrome di Gardner: Poliposi diffusa del colon, osteomi del cranio e della mandibola, cisti sebacea, fibrosi, lipomi della cute e del sottocutaneo.

La malattia (Poliposis coli) è la più precancerosa ed è caratterizzata dalla presenza di centinaia di polipi adenomatosi sparsi lungo tutto il colon.

La frequenza è di un caso ogni 7-24.000 soggetti.

Due terzi dei soggetti affetti ai primi disturbi sono già affetti dal cancro e il 50% sviluppa un cancro all'età di 30 anni, il 65% sviluppa un cancro entro i 50 anni.

Comunque la durata della fase poliposa prima della fase dello sviluppo del cancro è di circa 10 anni.

Nell'ambito delle famiglie cancerose esistono 3 sottogruppi importanti di alterazioni:

- A - Cancer family syndrome con alta incidenza di cancro del colon e dell'utero
- B - Cancro ereditario «sito specifico» che è caratterizzato da cancro coloretale insorgente in più componenti della stessa famiglia sempre nella stessa sede.

C - Sindrome gastro-colica che si manifesta con cancro del colonretto più cancro dello stomaco.

- Questi tre sottogruppi presentano alcune caratteristiche comuni:
- Inizio precoce della neoplasia (prima dei 40 anni)
- Presenza di localizzazioni Coliche multiple
- Tendenza della Malattia a localizzarsi nel colon destro.

Lesioni precancerose (Colite Ulcerosa, Morbo di Crohn).

Non sono queste malattie sicuramente trasmesse per via genetica ma specie la prima deve essere considerata sicuramente una condizione precancerosa.

La colite ulcerosa presenta un rischio di cancro del colon del 3/5%, percentuale che è 4-5/10 volte superiore a quella prevista nella popolazione generale; il rischio aumenta con la durata della malattia. Quanto più precoce è il suo esordio tanto più grave è il suo decorso. Il precedente personale di cancro del colon è un grave fattore di rischio per lo sviluppo di una nuova neoplasia.

La incidenza di carcinomi primari del colon in pazienti già operati per cancro del grosso intestino è dell'ordine del 3,5 per mille e cioè tre volte superiore a quella osservata nella popolazione generale.

La presenza di polipi adenomatosi nel pezzo operatorio aumenta di circa sei volte il rischio di una nuova neoplasia del colon.

PREVENZIONE

Trattandosi di una malattia che riconosce nell'ambiente i più importanti fattori patogenetici, cioè una malattia cosiddetta prodotta dall'uomo, dovrebbe dall'uomo poter essere prevenuta mediante prevenzione.

Questa si basa sulla modificazione dei fattori eziologici noti (*prevenzione primaria*), sulla diagnosi e trattamento delle lesioni precancerose e sulla diagnosi precoce del cancro (*prevenzione secondaria*).

Modificazione dei fattori eziologici noti (Prevenzione primaria)

- A - Riduzione della quantità totale dei grassi con la dieta al 30% delle calorie.
- B - Riduzione dell'apporto totale di colesterolo a 300 mg
- C - Aumento nella dieta di fibre vegetali.

Diagnosi e trattamento precoce delle lesioni precancerose.

- Asportazione dei polipi del colon superiori a 12 millimetri.

- Asportazione dei polipi specie del tipo adenomatoso.
- Colectomia Totale (nelle poliposi familiari)
- Rettosigmoidoscopia nei familiari da 10 a 60 anni.
- Periodico esame dei «negativi»
- Follow up di pazienti con colite ulcerosa e morbo di Crohn (controlli endoscopici bioptici e radiologici)
- Colectomia in caso di grave displasia o sospetto cancro
- Controllo endoscopico e bioptico del moncone rettale negli operati per colite ulcerosa o poliposi del colon.

Diagnosi precoce del cancro.

È un tumore che nonostante le moderne metodiche diagnostiche quando viene posta la diagnosi la maggior parte dei pazienti è già al di là di ogni speranza di cura radicale.

La sopravvivenza complessiva a 5 anni è del 40% ma sale al 90% per i soggetti asintomatici in cui la diagnosi viene posta nella fase di localizzazione alla sola mucosa. (Stadio A di Dukes).

Lo screening diagnostico dovrebbe essere periodico:

- ogni anno nei pazienti asintomatici che hanno superato il 40° anno di età
- ogni anno per quelli con familiarità di cancro o poliposi del colon
- ogni 6 mesi nei soggetti con colite ulcerosa o morbo di Crohn del colon
- nei soggetti con polipi inferiori a 12 millimetri.
- ogni 3 mesi nei pazienti operati di cancro o di polipi del colon.

L'attuazione dello screening dovrebbe prevedere.

- Ricerca sangue occulto nelle feci
- Uso del test che dia maggiori garanzie e più basse percentuali di falsi positivi
- Semplicità di uso del test e buona rispondenza alle aspettative.

Allo stato attuale il metodo che offre maggiori garanzie per la ricerca di sangue occulto nelle feci è quello della carta da filtro impregnata di guaiaco (Hemoccult).

Questo metodo rispetto a quelli tradizionali quali la benzidina, la ortotoluolidina e la tintura di guaiaco presenta:

- più bassa percentuale di falsi positivi
- 1% di falsi positivi
- maggiore specificità per sangue di origine colica
- valore predittivo del test del 25-50%.
- percentuale di falsi negativi del 8%.

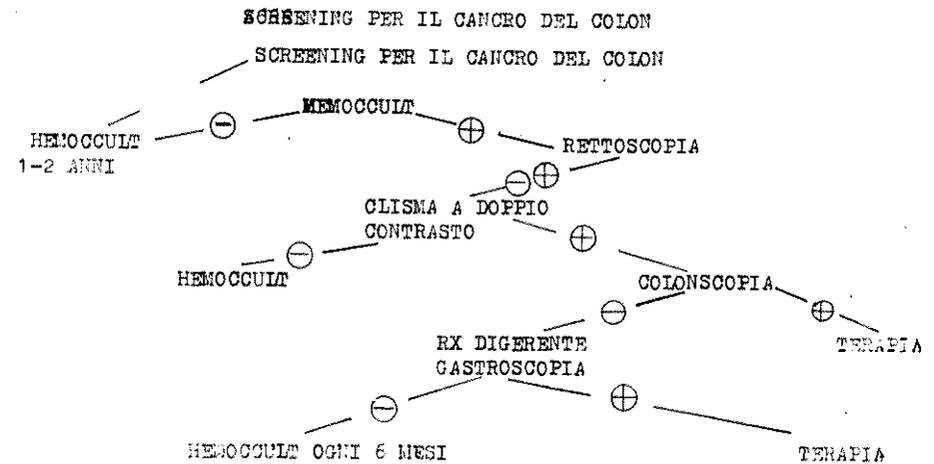
Questo ultimo dato è il principale limite del test.

Le modalità di uso dell'hemoccult è semplice:

- il paziente prepara 2 cartine al giorno per 3 giorni consecutivi (totale 6 cartine);
- osservare una dieta priva di carne ed ad alto residuo;
- evitare ingestione di vit. C., composti antireumatici ed a base di Ferro;
- compilare con il test un questionario sull'anamnesi familiare e personale.

In caso di risposta positiva nella ricerca di sangue occulto nelle feci deve essere attuato un accurato procedimento diagnostico secondo lo schema che segue inteso a dimostrare l'origine del sanguinamento.

FIG. 1 - SCREENING PER IL CANCRO DEL COLON



Seguendo questi criteri la possibilità di individuare cancri asintomatici del colon in screening di massa sono dell'ordine di +4 a 1000.

I costi sono elevati per il conseguimento di un beneficio non sicuro. Inoltre al momento mancano studi controllati che indicano che lo screening con hemocult per il cancro coloretale riduca effettivamente la mortalità per questa neoplasia nella popolazione oggetto di indagine.

La International Workgroup on Colorectal Cancer dopo studi approfonditi ha stabilito:

- Ha sconsigliato gli screening di massa;
- Ha raccomandato screening selettivi;
- Ha consigliato screening su popolazione ad alto rischio;
- Ha suggerito di condurre indagini in centri specializzati con protocolli standardizzati inseriti in programmi multicentrici;
- Ha raccomandato una raccolta di dati sufficientemente omogenei per una idonea elaborazione statistica.

L. MANENTE, A. MARZULLO, V. VERCILLO, A. CALOGERO
A. TIBERTI, D. MASCAGNI, P. URCIUOLI, L. CORBELLINI

*Il Cattedra di Anatomia ed Istologia Patologica
dell'Università degli Studi «La Sapienza» di Roma.
Direttore: Prof. C.D. BARONI.*

I TUMORI DEL COLON-RETTO: ANATOMIA PATOLOGICA

Le neoplasie del colon retto sono costituite prevalentemente da neoplasie di natura epiteliale originanti dalla tonaca mucosa.

I tumori non epiteliali sono rappresentati, in ordine di frequenza, da linfomi, lipomi, leiomiomi, leiomiosarcomi e, ancora più raramente dal sarcoma di Kaposi e dai tumori metastatici (melanoma, carcinoma polmonare, carcinoma renale e carcinoma prostatico).

Data la scarsa incidenza di queste neoplasie, ci limiteremo alla trattazione dei soli tumori epiteliali.

POLIPI:

Con il termine di «polipo» del colon-retto si intende qualsiasi formazione aggettante nel lume intestinale, sia che essa origini dalla tonaca mucosa (polipi epiteliali), sia che rappresenti una neoplasia sotto-mucosa (polipo linfoide, lipoma) o, ancora, della tonaca muscolare propria (leiomioma, leiomiosarcoma).

Noi tratteremo esclusivamente dei polipi epiteliali e, più precisamente, di quelli che hanno un chiaro significato neoplastico. Saranno quindi oggetto della nostra discussione i polipi «adenomatosi» e non verranno invece inclusi tra quelli epiteliali neoplastici quei tipi che vanno sotto il nome di polipi iperplastici o metaplastici, di polipi amartomatosi (Peutz-Jegher) e di polipi giovanili o da ritenzione.

Istologicamente possiamo distinguere gli adenomi in tubulari, tubulo-villosi e villosi. Dei 134 casi giunti alla nostra osservazione dal gennaio 1980 al dicembre 1985, 49 erano adenomi tubulari, 60 adenomi tubulo-villosi e solo 25 sono stati classificati come adenomi villosi.

Gli adenomi tubulari erano più frequenti nel sigma (34,7%) e nel retto (24,5%); in una discreta percentuale erano multipli e variamente dislocati (18,3%) e meno frequentemente erano presenti nel colon discendente (14,3%), nel colon trasverso (4,0%), nel ceco (2,1%) e colon ascendente (2,1%).

Anche gli adenomi tubulo-villosi presentavano distribuzione analoga: sigma 35,0%, retto 30,0%, sedi multiple 16,0%, colon discendente 11,6%, colon trasverso ed ascendente 3,4%; nel ceco non si sono osservati adenomi di questo tipo.

Per quanto riguarda la distribuzione topografica degli adenomi villosi, si osserva una maggiore frequenza in sede rettale (36,0%), una uguale distribuzione per il sigma e sedi multiple (24,0%) ed una incidenza minore per il colon discendente (16,0%), mentre non se ne sono osservati nelle altre sedi.

Gli adenomi tubulari possono presentarsi macroscopicamente come sessili o, più frequentemente, con peduncolo di varia lunghezza e possono essere singoli o multipli. Istologicamente si osserva un aumento numerico delle ghiandole rispetto alla mucosa normale e le cellule contengono nuclei ipercromatici, spesso in mitosi e citoplasma in genere povero di mucina.

Sezioni multiple di alcuni adenomi tubulari mostrano degli aspetti «villosi». Questo tipo di configurazione si osserva più frequentemente nei polipi di diametro maggiore e, quando tale caratteristica è presente in più del 30% della neoformazione, configura le caratteristiche dell'adenoma tubulo-villoso o villo-ghiandolare.

Nelle poliposi multiple come la poliposi familiare, la sindrome di Gardner e quella di Turcot gli aspetti macroscopici ed istologici dei polipi sono indistinguibili da quelli sopra detti.

Un importante aspetto istologico che frequentemente si osserva in formazioni di questo tipo e che necessita di attenta valutazione è la cosiddetta pseudoinvasione del peduncolo: gruppi di ghiandole si possono

trovare al di sotto della muscularis mucosae e possono portare ad una erronea diagnosi di trasformazione adenocarcinomatosa.

I criteri istologici che consentono un corretto orientamento sono i seguenti:

- 1) Gli aspetti citologici delle ghiandole poste oltre la muscularis mucosae sono sovrapponibili a quelli che si possono osservare nelle ghiandole della superficie del polipo;
- 2) Queste ghiandole sono circondate da stroma lasso contenente elementi infiammatori e macrofagi carichi di pigmento emosiderinico;
- 3) Si può osservare una proliferazione di sottili bande di muscularis mucosae, invece della reazione desmoplastica che si associa tipicamente al carcinoma. Probabilmente questi aspetti pseudo-invasivi sono il risultato di ripetute torsioni del peduncolo del polipo sul proprio asse.

Fondamentale importanza nella definizione di questi tumori riveste la valutazione del grado di displasia che può essere direttamente correlata con la potenzialità di trasformazione neoplastica del polipo stesso.

Si distinguono tre gradi di displasia: lieve, moderata e severa.

Questo in base a modificazioni nucleari e citoplasmatiche quali alterazioni di volume, pleomorfismo, perdita della polarità secretiva, pluri-stratificazioni ed aumento del numero delle figure mitotiche, alcune delle quali possono essere atipiche.

La displasia severa viene considerata quasi universalmente come un carcinoma in situ. In circa il 60% degli adenomi si osserva displasia epiteliale lieve, nel 30% displasia moderata e nel 10% displasia severa. Comunque queste proporzioni variano molto a seconda delle dimensioni del polipo e del tipo istologico.

Gli adenomi villosi sono quelli che si osservano meno frequentemente; si presentano come formazioni sessili a larga base d'impianto e con numerose proiezioni papillari. Istologicamente queste papille presentano un distinto asse connettivo-vascolare ramificato, rivestito da epitelio che più frequentemente mostra aspetti di displasia di grado severo.

In una elevata percentuale di casi (30%-70%) queste neoformazioni possono assumere caratteri francamente maligni.

Riguardo la possibilità di degenerazione adenocarcinomatosa dei vari tipi di adenoma, essa sembra correlata al diverso grado di displasia epiteliale, alla sede ed alla dimensione del tumore.

CARCINOMI:

Dal gennaio 1980 al dicembre 1985 sono giunti alla nostra osservazione 212 casi di carcinomi del colon-retto.

La sede più frequentemente interessata era il sigma (39,1%), seguita dal retto (31,1%); notevolmente più bassa era l'incidenza a livello del colon ascendente (9,4%), del trasverso (7,1%), del ceco (6,2%) e del discendente (5,7%).

La diversa distribuzione geografica del carcinoma del colon-retto e studi epidemiologici analitici indicano una stretta correlazione con alcuni fattori ambientali e/o abitudini, piuttosto che con fattori genetici o razziali.

Fondamentale importanza si attribuisce alla dieta ricca di fibre vegetali che esplicherebbe azione protettiva sia modificando la composizione della flora intestinale, sia accelerando il passaggio di sostanze cancerogene e, in definitiva, facendo diminuire sia il tempo di contatto tra la mucosa e queste sostanze, che riducendo la concentrazione delle stesse.

Il tipo istologico più frequentemente osservato è l'adenocarcinoma che si può presentare macroscopicamente con aspetto polipoide o vegetante, ulcerato ed infiltrante.

In circa il 15% dei casi si può osservare il cosiddetto carcinoma mucinoso, caratterizzato dalla presenza di laghi di mucina con scarsi gruppi di cellule neoplastiche che assumono a volte la morfologia ad anello con castone; l'aspetto macroscopico in questi casi è simile a quello che si può osservare nella linite plastica dello stomaco.

La prognosi di questo tipo di neoplasia è estremamente severa.

Molto più raramente si possono osservare altri tipi istologici quali il carcinoide, il carcinoma adeno-squamoso ed eccezionalmente il carcinoma epidermoidale.

La prognosi dei carcinomi del colon-retto è strettamente correlata con alcuni aspetti isto-patologici, che assumono pertanto una grande importanza e vanno sempre segnalati dal patologo:

- 1) localizzazione del tumore;
- 2) estensione locale;
- 3) dimensioni;
- 4) tipo istologico e grado di differenziazione;
- 5) margini tumorali e reazione tissutale;
- 6) invasione vascolare e peri-neurale;
- 7) metastasi linfoghiandolari;
- 8) aspetti morfologici della risposta immunologica nei linfonodi drenanti il territorio sede di neoplasia;

9) presenza di perforazione intestinale o formazione di fistole.

Al fine di uniformare i criteri prognostici si adottano alcune classificazioni anatomocliniche quali quella di Dukes, di Astler e Coller e quella proposta dal U.I.C.C. con il sistema T.N.M.

Comunque nessuna di queste classificazioni prende in considerazione tutti gli aspetti osservabili istologicamente ed accreditati di una certa importanza ai fini di una corretta valutazione prognostica e, quindi, di una appropriata strategia terapeutica.

BIBLIOGRAFIA

Polipi epiteliali.

1. Arminski TC., McLean DW.: *Incidence and distribution of adenomatous polyps of the colon and rectum based on 1,000 autopsy examinations*. Dis Colon Rectum 7: 249-261, 1964.
2. Bacon HE., Eisenberg SW.: *Papillary adenoma or villous tumor of rectum and colon*. Ann Surg 174: 1002-1008, 1971.
3. Bussey HJR.: *Gastrointestinal polyposis*. Gut 11: 970-978, 1970.
4. Bussey HJR.: *Familial polyposis coli*. Baltimore, 1975. Johns Hopkins University Press.
5. Chapman I.: *Adenomatous polypi of large intestine. Incidence and distribution*. Ann. Surg. 157: 223-226, 1963.
6. Ewing MR.: *Villous tumor of rectum*. Ann. R. Coll. Surg. Engl. 6: 413-441, 1950.
7. Fung CH., Goldman H.: *The incidence and significance of villous change in adenomatous polyps*. Am. J. Clin. Pathol. 53: 21-25, 1970.
8. Greene FL.: *Epithelial misplacement in adenomatous polyps of the colon and rectum*. Cancer 33: 206-217, 1974.
9. Helwig EB.: *Adenomas of the large intestine and their relation to carcinoma*. Surg. Gynecol. Obstet 84: 36-49, 1947.
10. Helwig EB., Hanson J.: *Lymphoid polyps (benign Lymphoma) and malignant lymphoma of the rectum and anus*. Surg. Gynecol. Obstet 92: 233-243, 1951.
11. Muto T., Bussey HJR., Morson BC.: *Pseudo-carcinomatous invasion in adenomatous polyps of the colon and rectum*. J. Clin. Pathol. 26: 25-31, 1973.
12. Ramirez RF., Culp CE., Jackman RJ., Dockerty MB.: *Villous of the lower part of large bowel*. Jama 194: 121-125, 1965.
13. Valdes-Dapena A., Beckfield WJ.: *Adenomatous polyps of the large intestine*. Gastroenterology 32: 452-461, 1957.

14. Welch JP., Welch CE.: *Villous adenomas of the colon-rectum*. Am. J. Surg. 131: 185-191, 1976.

Correlazione col carcinoma e trattamento

15. Castleman B., Krikstein HI.: *Do adenomatous polyps of the colon become malignant?* N. Engl. J. Med. 267: 469-475, 1962.
16. Correa P., Strong JP., Reif A., Johnson WD.: *The epidemiology of colorectal polyps. Prevalence in New Orleans and international comparisons*. Cancer. 39: 2258-2264, 1977.
17. Hultborn KA.: *The causal relationship between benign epithelial tumors and adenocarcinoma of the colon and rectum*. Acta-Radiol. 113 :1-71, 1954.
18. Morson BC.: *The patogenesis of colorectal cancer. Vol 10 of Bennington Jll (consulting ed): Major problems in pathology*. Philadelphia, 1978, W.B. Saunders Co.
19. Muto T., Bussey HJR., Morson BC.: *The evolution of cancer of the colon and rectum*. Cancer. 36: 2251-2270, 1975.
20. Spratt JS., Ackerman LC.: *Small primary adenocarcinomas of the colon and rectum*. JAMA 179: 337-346, 1962.
21. Spratt J., Moyer C., Ackerman LV.: *Relationship of polyps of the colon to colonic cancer*. Ann. Surg. 148: 682-698, 1958.

Carcinoma

22. Amorn Y., Knight WA. Jr.: *Primary linitis plastica of the colon. Report of two cases and review of the literature*. Cancer 41: 2420-2425, 1978.
23. Balthazar EJ., Rosenberg HD., Davidian MM.: *Primary and metastatic schirrous carcinoma of the rectum*. AJR 132: 711-715, 1979.
24. Berg JW., Howell MA.: *The geographic pathology of bowel cancer*. Cancer. 34: 807-814, 1974.
25. Black WA., Wangh JM.: *The intramural extension of carcinoma of the descending colon, sigmoid, and recto-sigmoid*. Surg. Gynecol. Obstet. 87: 457-464, 1948.
26. Crismass JD.: *Adenosquamous and squamous cell carcinoma of the colon*. Am. J. Surg. Pathol. 2: 47-54, 1978.
27. Dukes CE.: *Histologic grading of rectal carcinoma*. Proc. R. Soc. Med. 30: 371-376, 1937.
28. Ekelund GR.: *Multiple carcinomas of the colon and rectum*. Cancer. 33: 1630-1634, 1974.
29. Gould VE., Chejfec G.: *Neuroendocrine carcinomas of the colon. Ultrastructural and biochemical evidence of their secretory function*. Am. J. Surg. Pathol. 2 :31-38, 1978.

30. Grinnell RS.: *The lymphatic and venous spread of carcinoma of the rectum*. Ann. Surg. 116: 200-216, 1942.
31. Hill MJ.: *Bacteria and the etiology of colonic cancer*. Cancer 34: 815-818, 1974.
32. Horne BD., McCulloch CF.: *Squamous cell carcinoma of the cecum. A case report*. Cancer. 42: 1879-1882, 1978.
33. Laufman H., Saphir O.: *Primary linitis plastica type of carcinoma of the colon*. Arch. Surg. 62: 79-91, 1951.
34. Patt DJ., Brynes RK., Vardiman JW., Coppleson LW.: *Mesocolic lymph node histology is an important indicator for patients with carcinoma of the sigmoid colon: an immunomorphologic study*. Cancer. 35: 1388-1397, 1975.
35. Spratt JS. Jr, Spjut HJ.: *Prevalence and prognosis of individual clinical and pathologic variables associated with colorectal carcinoma*. Cancer. 20: 1976-1985, 1967.
36. Symonds DA., Vickery AL. Jr: *Mucinous carcinoma of the colon and rectum*. Cancer. 37: 1891-1900, 1976.
37. Welch JP., Donaldson GA.: *Perforative carcinoma of the colon and rectum*. Ann. Surg. 180: 734-740, 1974.
38. Williams GT., Blackshaw AJ., Morson BC.: *Squamous carcinoma of the colorectum and its genesis*. J. Pathol. 129: 139-147, 1979.

Carcinoide

39. Horn RC. Jr: *Carcinoid tumors of the colon and rectum*. Cancer. 2: 819-837, 1949.

Altre lesioni

40. Cabaud PG., Harris LT.: *Lipomatosis of the ileocecal valve*. Ann. Surg. 150: 323-327, 1977.
41. Fry De., Amin M., Harbrecht PJ.: *Rectal obstruction secondary to carcinoma of the prostate*. Ann. Surg. 189: 488-492, 1979.
42. Golden T., Stout AP.: *Smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract and retroperitoneal tissues*. Surg. Gynecol. Obstet. 73: 784-810, 1941.
43. Haller JD., Roberts TW.: *Lipomas of the colon. Clinicopathologic study of 20 case*. Surgery 55: 773-781, 1964.
44. MacKenzie DA., Mc Donald Jr, Waugh JM.: *Leiomyoma and leiomyosarcoma of the colon*. Ann. Surg. 139: 67-75, 1954.
45. Roth JA., Schell S., Panzarino S., Coronato A.: *Visceral Kaposi's sarcoma presenting as colitis*. Am. J. Surg. Pathol. 2: 209-214, 1978.

B. LAMORGESE, V. MOLFESE, D. MAROSCIA
Unità Sanitaria Locale n. 2 - Ospedale S. Carlo - Potenza
Servizio di Radiologia

VALUTAZIONE DEI CARCINOMI DEL COLON-RETTO
CON LA TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA.
NOSTRA ESPERIENZA NELLO STAGING PRE-OPERATORIO
E NELLE RECIDIVE POST-OPERATORIE.

INTRODUZIONE

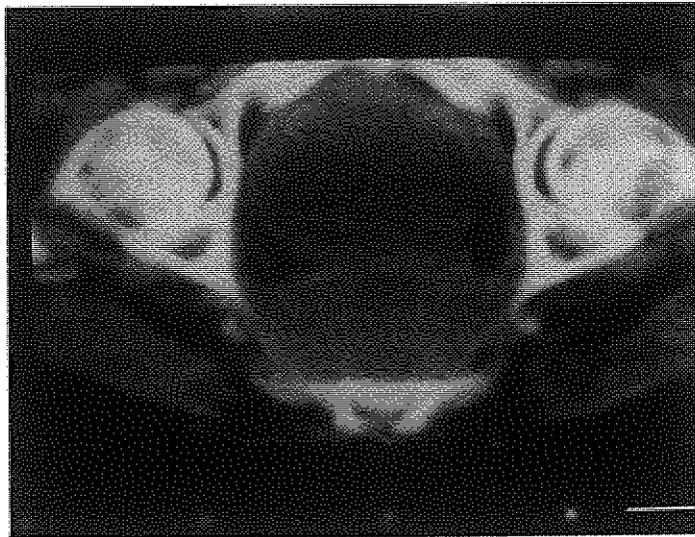
La diagnosi primitiva dei tumori del colon si basa essenzialmente sull'esame radiologico e su quello endoscopico, tuttavia nessuna delle due metodiche è in grado di stabilire l'estensione extraluminale della neoplasia. In passato, altre metodiche sono state impiegate per una corretta stadiazione, quali l'angiografia, la medicina nucleare e più di recente l'ecografia, ma a causa dei limiti di queste indagini, l'esplorazione chirurgica è rimasta la sola tecnica in grado di diagnosticare accuratamente l'estensione dei tumori del colon-retto e spesso la loro non resecabilità.

L'avvento della Tomografia Computerizzata (TC) ha portato un grosso contributo allo staging di queste neoplasie, in quanto visualizzando il tratto gastro-intestinale in sezione trasversa, riesce a studiare anche la superficie extramucosa del tratto alimentare, riuscendo a determinare la grandezza, l'estensione negli organi adiacenti e le metastasi linfonodali o a distanza, evitando di ricorrere alla laparotomia esplorativa.

Inoltre la TC è, allo stato attuale, l'unica metodica capace di diagnosticare precocemente una recidiva di tumore del retto-sigma nei soggetti sottoposti ad intervento di addominoperineale secondo Miles o a resezione anteriore.

Scopo di questo lavoro è di valutare, in base alla nostra esperienza, l'accuratezza diagnostica della TC nello staging pre e post-operatorio delle neoplasie del colon-retto.

FIG. 1 - GROSSA NEOFORMAZIONE SOLIDA IN SEDE PRESACRALE, ESPRESSIONE DI RECIDIVA LOCALE.



MATERIALE E METODO

Dal Marzo 1983 al Settembre 1986, abbiamo sottoposto ad esame TC 103 pazienti portatori di ca del colon-retto per uno staging pre-operatorio. In 26 casi su 65 abbiamo eseguito anche una TC nel post-operatorio in soggetti operati di addomino perineale o resezione anteriore. L'esame è stato eseguito con un apparecchio TC di IV generazione con tempo di scansione di 4,7 sec. e tagli dello spessore di 15mm. a partire dalle cupole diaframmatiche fino alla sinfisi pubica, previa somministrazione di 400-500 ml di gastrografin per os. L'infusione di mezzo di contrasto a bolo rapido è stata effettuata solo in casi selezionati alla ricerca di lesioni metastatiche del fegato.

Per la determinazione dello staging, si è analizzato la presenza della massa tumorale, l'estensione extraparietale, l'interessamento degli organi vicini, i linfonodi aumentati di volume superiori ad 1,5 cm e le metastasi a distanza, seguendo così lo schema proposto da Moss e Thoeni nel 1981.

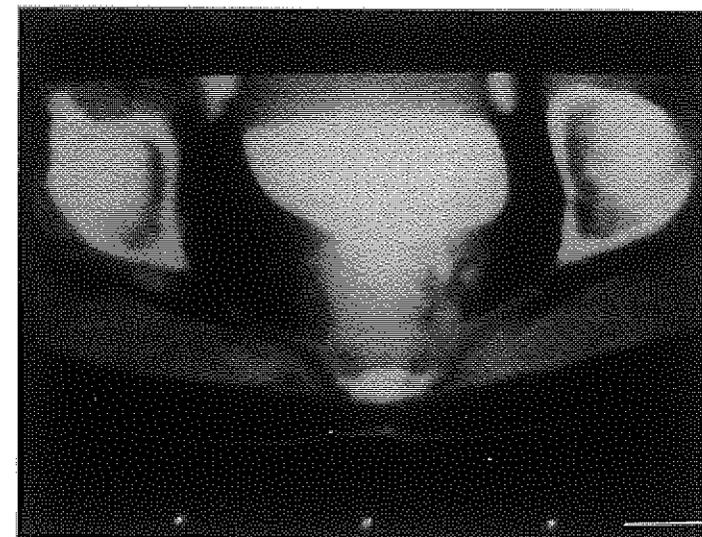
RISULTATI

Le sedi del tumore primitivo sono state le seguenti: 19 del retto, 41 sigma, 8 colon ascendente, 1 flessura splenica, 10 trasverso, 7 flessura epatica, 14 cieco e 3 colon discendente.

La TC ha dimostrato in circa l'85% dei casi il tumore primitivo sotto forma di ispessimento circonferenziale della parete o come massa di discrete dimensioni; negli altri casi si trattava di tumori di circa 3 cm. non visibili con la TC.

N. 12 pazienti presentavano metastasi epatiche (10,7%). La TC ne ha correttamente diagnosticato 10 su 12 con un'accuratezza globale del 90%. Abbiamo avuto un falso positivo rappresentato da un'angiomatosi diffusa del fegato ed un falso negativo per micro metastatizzazione della superficie del fegato.

FIG. 2 - FIBROSI POST-OPERATORIA



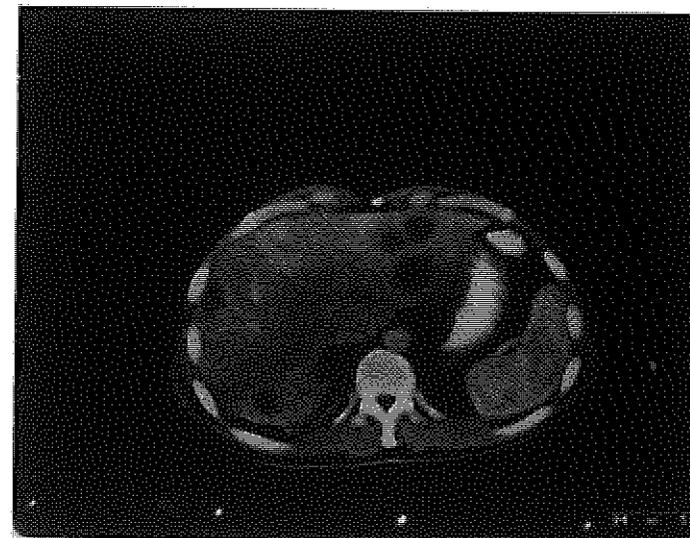
Per quanto riguarda la patologia linfonodale, considerando che molti linfonodi patologici contengono depositi tumorali microscopici, l'accuratezza diagnostica della TC è stata bassa. Nella nostra serie la TC ha osservato solo 7 casi su 27 di metastasi linfonodali, con un'accuratezza del 26%. Tuttavia l'inabilità della TC a dimostrare adenopatie preoperatoriamente, non è un problema clinico rilevante, giacché i linfonodi regionali vengono asportati al momento della operazione; ma tutto questo indica che, per la bassa accuratezza diagnostica, la TC non può essere adoperata come metodica affidabile nel determinare quali pazienti con lesioni polipoidi carcinomatose reseccate endoscopicamente, necessitano di conseguenza una terapia chirurgica e una dissezione linfonodale.

Nella valutazione della estensione locale del tumore, la TC si è dimostrata corretta in circa il 60% dei casi. I casi falsi negativi erano generalmente dovuti a estensione microscopica del tumore oltre la sierosa o nel grasso pericolicico.

FIG. 3A - RECIDIVA DI TUMORE DEL RETTO CON DISTRUZIONE DEL SACRO.



FIG. 3 B - LO STESSO CASO PRECEDENTE CON DIFFUSE METASTASI EPATICHE.



Nel post-operatorio si stima che vi sia un'incidenza di recidive di tumori del retto-sigma del 30-50%. Più dell'80% delle recidive si verifica nei primi due anni. L'accuratezza diagnostica della TC, nella nostra esperienza, è stata dell'87%, cioè abbiamo ottenuto una corretta stadiazione in 20 casi su 26 controllati per un periodo di 24 mesi.

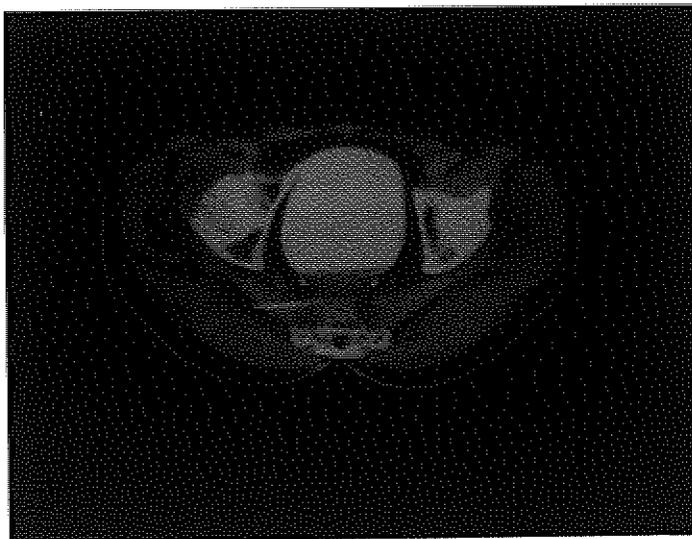
La maggiore difficoltà incontrata è stata nel distinguere tra recidiva locale del tumore e alterazioni post-operatorie (fibrosi, ematomi, ascessi). Il problema può essere risolto eseguendo una TC di controllo nel primo post-operatorio (2-4 mesi) e poi ad intervalli regolari ogni 6 mesi per 2 anni associando un controllo dei livelli di CEA, fosfatasi alcalina e GOT, così da identificare precoci recidive.

In tutti i casi dubbi è necessario eseguire una biopsia TC mirata peraltro di facile esecuzione e scarsamente traumatica.

CONCLUSIONI

Noi riteniamo, sulla base della nostra piccola esperienza, che l'accuratezza diagnostica pre-operatoria della TC nello staging delle neoplasie colo-rettali sia in complesso bassa e pertanto non utile clinicamente, ad

FIG. 4 - BIOPSIA TC GUIDATA IN UN CASO DI PRECOCE RECIDIVA DI TUMORE DEL RETTO.



eccezione della ricerca delle metastasi epatiche. Nel post-operatorio, in tutti i pazienti sottoposti ad interventi di addomino-perineale secondo Miles o a resezione anteriore, è necessario eseguire una TC, che rappresenta, allo stato attuale, l'unica indagine capace di diagnosticare una recidiva in fase precoce e di eseguire biopsie mirate in tutti i casi dubbi.

BIBLIOGRAFIA

1. Butch RJ., Wittemberg J., Mueller PR., Ferrucci JT. Jr. *Presacral masses after abdomino perineal resection for colorectal carcinoma: the need for needle biopsy.* AJR 144: 309-312, 1985.
2. Dixon AK., Fry IK., Morson BC. et al.: *Pre-operative computed tomography of carcinoma of the rectum.* Br. J. Radiol. 54: 655-659, 1981.
3. Husband JE., Hodson NJ., Parsons Ca.: *The use of computed tomography in recurrent rectal tumors.* Radiology, 134 :667-682, 1980.
4. Reznek RH., White Fe., Young JWR., Fry IK.: *The appearances on CT after abdomino perineal resection for carcinoma of the rectum: a comparison between the normal appearances and those of recurrence.* Br. J. Radiol, 56: 237-240, 1983.

5. Thoeni RF., Moss AA., Schnyder P., Margulis AR.: *Detection and staging of primary rectal and rectosigmoid cancer by computed tomography.* Radiology, 141: 135-138, 1981.
6. Thompson WM., Halvorsen RA., Foster WL. Jr, Roberts L., Gibbons R.: *Preoperative and post-operative CT staging of rectosigmoid carcinoma.* AJR 146: 703-710, 1986.

G. AMALFITANO

*Unità Sanitaria Locale n. 3 - Presidio Ospedaliero di Villa D'Agri
Divisione di Chirurgia - Primario: Dr. G. LARAIA*

I TUMORI DEL COLON - RETTO: DIAGNOSTICA ENDOSCOPICA

Dall'epoca in cui il primo strumento ideato per studiare cavità anatomiche, tra le quali il retto, era illuminato da una candela, la scienza ha fatto passi enormi giungendo ai moderni endoscopi flessibili in cui la luce è trasmessa da fibre ottiche.

L'applicazione delle fibre ottiche agli strumenti endoscopici ci consente di utilizzare questi per la diagnosi delle malattie più varie del colon-retto, per la diagnosi precoce delle neoplasie, per una terapia meno invasiva di quella chirurgica ove ciò sia possibile.

Lo strumentario di cui oggi si dispone è essenzialmente composto da:

- Rettoscopio rigido di varie lunghezze e calibro
- Sigmoidoscopio a fibre ottiche della lunghezza di 60-100 cm.
- Colonscopio della lunghezza di 180 cm.

Il rettoscopio rigido consente la visione degli ultimi 30 cm. del colon retto fino all'orifizio anale. Permette inoltre una corretta biopsia. Oggi tuttavia si dà la preferenza al fibrosigmoidoscopio che permette lo studio di un tratto di intestino 3 volte maggiore (fino alla flessura splenica); richiede un tempo di esecuzione leggermente superiore ed

una tecnica più fine ed accorta. La colonscopia infine permette lo studio di tutto il colon fino alla valvola ileo-cecale, consente la biopsia e l'asportazione di tumori, ove possibile.

TECNICA DI ESECUZIONE

La colonscopia è una indagine strumentale impegnativa che richiede pazienza ed attenzione. E perchè essa dia un risultato utile e determinante al fine di una corretta diagnosi, è necessario rispettare alcune norme fondamentali:

- Preparazione del paziente, che spesso purtroppo è insufficiente (soprattutto nei pazienti ambulatoriali) e costringe ad una proroga all'esecuzione dell'esame col risultato che il paziente diventa poco «paziente» e rinuncia all'indagine.
- Posizione del paziente all'atto dell'endoscopia
 - genupettorale;
 - decubito laterale sinistro;
 - posizione ginecologica;
- Insufflazione di aria o CO₂ in modica quantità.

I mezzi per una preparazione dell'intestino sono:

- Purganti (Senossidi) - Clisteri il giorno prima dell'esame
- Mannitolo 10% (1l). Da non usare se si prevede una endoscopia operativa (pericolo di esplosione del colon-retto).
- Dieta leggera e priva di scorie due giorni prima dell'esame.

Quali pazienti sottoporre ad una indagine endoscopica? (Non entrando nel merito di uno screening di massa).

Quali le indicazioni diagnostiche della colonscopia?

Direi che tutti i pazienti che presentano:

- Diarrea-dolore addominale-modificazione dell'alvo (stipsi o alvo alterno)-emorroidi-anemia-calò ponderale e soprattutto sangue nelle feci, dovrebbero essere sottoposti a rettosigmoidoscopia e a clisma opaco a doppio contrasto.

Le indicazioni diagnostiche della colonscopia sono:

- Ricerca della causa di sintomi non specifici e con esame radiologico negativo o dubbio;
- Restringimenti del lume intestinale;
- Diverticolosi;
- Poliposi;
- Emorragia;
- Disordini dell'alvo;
- Controllo post-operatorio a distanza (3 mesi);

Il reperto patologico di più frequente riscontro è il restringimento del lume: ed è in questa patologia che l'endoscopia interviene in maniera determinante per la diagnosi. Infatti il sopralluogo nella zona stenotizzata, unito alla biopsia-istologica, fornisce dati che sono conclusivi.

Possiamo distinguere:

- Restringimento del lume da causa estrinseca
- Restringimento del lume da causa intrinseca
- Restringimento del lume nel m. di Crohn
- Restringimento del lume nella colite ulcerosa
- Restringimenti da flogosi di organi vicini

In presenza di restringimenti del lume l'endoscopia deve discriminare tra stenosi benigne e stenosi maligne valutando l'elasticità parietale, la palpazione trasmessa e lo stato della mucosa sia nella sede della lesione che a valle di essa.

DIFFERENZE ENDOSCOPICHE FRA RESTRINGIMENTI BENIGNI E MALIGNI - STATO DELLA MUCOSA

	In sede di lesione	a valle della lesione
Stenosi Benigne	Disegno mucoso grossolano non scompaginato. Aree di disepitelizzazione. Non emorragie massive	Normale
Stenosi Maligne	Mammellonature Proliferazioni Fragilità ulcere Necrosi Emorragie	Infiltrazione Disepitelizzazione Proliferazione (Polipn Sentinella)

È verosimile che di fronte ad una stenosi del lume in cui la valutazione endoscopica propende per una stenosi di natura maligna, ci troviamo in presenza di un cancro in fase avanzata.

Questo si manifesta endoscopicamente come:

- vegetante: massa polilobulata, aggettante nel lume, ricoperta da mucosa facilmente sanguinante, di consistenza aumentata
- ulcerato: con bordi rilevati, irregolare di consistenza aumentata, sanguinante
- scirroso: stenosi a manicotto con parete colica rigida, mucosa facilmente sanguinante.

Dove tuttavia l'endoscopia trova oggi la sua enorme validità come procedimento diagnostico insostituibile, è nel riconoscimento delle lesioni precancerose, cioè di quelle lesioni che hanno in sé la potenzialità di trasformarsi in carcinomi del colon e del retto.

Le lesioni classificate come precancerose sono:

- Polipi
- Poliposi
- Rettocolite ulcerosa
- M. di Crohn

Il polipo è una formazione pedunculata o sessile che fa salienza dal piano mucoso.

Vi sono polipi esclusivamente benigni (nel senso che non evolvono in cancro, come i miomi, fibromi, lipomi ecc.) e polipi che invece possono degenerare, come gli adenomi; e sono solo questi che vanno inquadrati come lesioni precancerose perchè sono solo gli adenomi che degenerano. Il rischio che su un adenoma si sviluppi un cancro è correlato con la grandezza del polipo.

Dalla tabella 1 si nota che da un diametro inferiore ai 5mm. con frequenza di cancro inferiore all'1%, si passa, per polipi con diametro superiore ai 20mm. ad una frequenza di trasformazione carcinomatosa superiore al 50%. L'adenoma semplice è il più frequente dei tumori del colon. Appare endoscopicamente come una formazione pedunculata o sessile di dimensioni variabili (a volte occludenti il lume intestinale) con mucosa rosea o rossastra e a volte con soluzioni di continuità emorragiche.

TAB. 1 - POLIPOSIS E CANCRO - FATTORI DI RISCHIO

diametro del polipo	frequenza di cancro
1- 5 mm	- 1%
6-10 mm	1%
11-20 mm	10%
+ 20 mm	+ 50%

Gli adenomi semplici sono detti anche solitari perchè non si raccolgono in colonie. Possono però essere multipli e disseminati lungo tutti i segmenti colici.

Con il termine di poliposi si intendono formazioni aggettanti nel lume intestinale, peduncolate o sessili, che hanno la caratteristica di raccogliersi in colonie, di interessare altri segmenti del tubo gastroenterico (stomaco, tenue), di accompagnarsi a lesioni extraintestinali - osteomi, alterazioni dentarie, lesioni cutanee-nella s. di Gardner.

Pigmentazione della cute e della mucosa periorale come nella S. di Peutz-Jeghers- tumori del S.N.C. come nella s. di Turcot-alopezia e

distrofie ungueali nella s. di Cronkhite-Canada. Istologicamente sono degli amartomi la Peutz-Jeghers, la poliposi giovanile, la s. di Cronkhite-Canada e sono invece adenomi la poliposi rettocolica familiare, la s. di Gardner, la s. di Turcot.

La degenerazione dei polipi adenomatosi è praticamente la regola e il rischio di cancro è elevatissimo nella rettocolica familiare e nella s. di Gardner.

LE POLIPOSIS

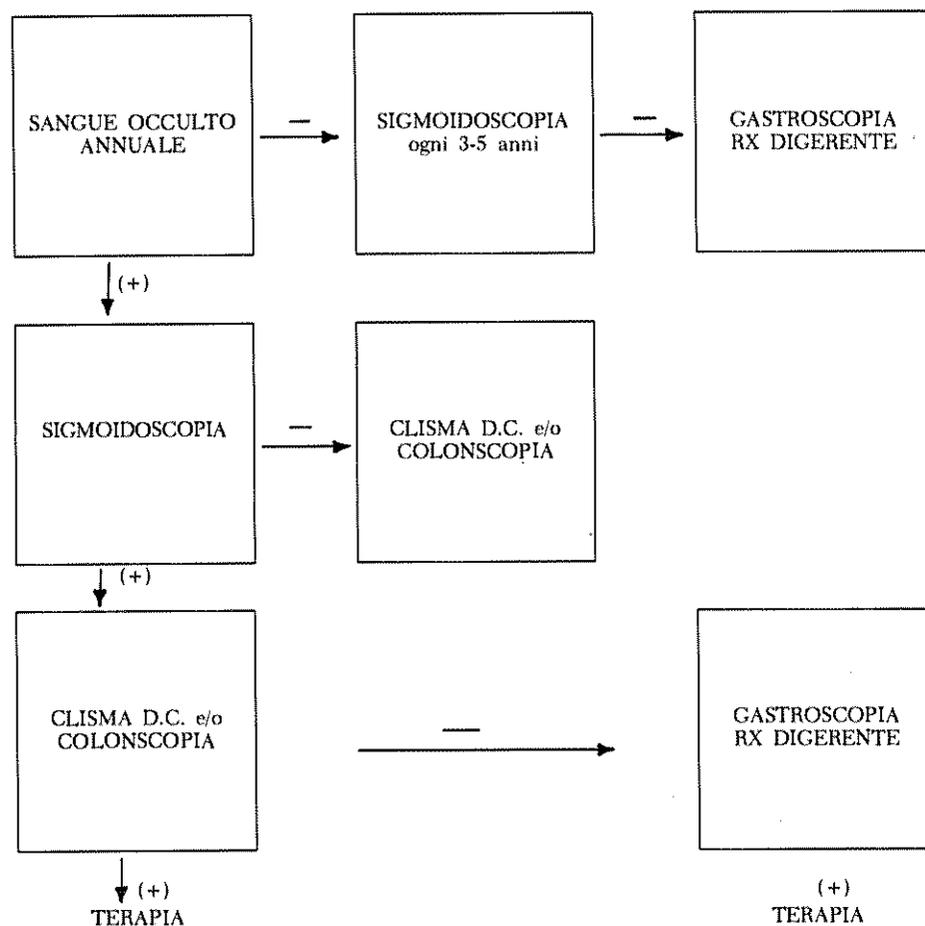
Poliposi	Localizzazione	Rischio di degenerazione
Poliposi Rettocolica Familiare	Colon retto	Elevato
Sindrome di Gardner	Colon retto tenue	Elevato
Sindrome di Peutz-Jeghers	Tenue, colon retto, stomaco	Scarso
Poliposi giovanile	Colon retto stomaco-tenue	No
Sindrome di Turcot	Colon	Presente
Sindrome di Cronkhite - Canada	Colon tenue-stomaco	No

La rettocolite ulcerosa e il m. di Crohn sono lesioni che rappresentano un aumento di rischio di ammalare di cancro rettocolico per i p. che ne sono portatori, rispetto alla popolazione generale.

L'endoscopia rettocolica dunque si inserisce come indagine primaria nel complesso ed affascinante campo della prevenzione del cancro del colon-retto. Se si pensa che in Italia la mortalità per cancro del colon è di 24:100.000 e che solo il 20% dei pazienti sopravvive a 5 anni dalla diagnosi e se si considera che nel caso di un tumore diagnosticato allo stadio A di Dukes (cioè un tumore che non ha superato la muscolaris mucosae) la sopravvivenza a 5 anni sale al 98%, è intuitivo che una tappa importantissima per giungere ad una alta sopravvivenza è la diagnosi precoce del tumore. Uno dei mezzi adottati in

molto paesi del mondo per conseguire questo scopo è lo screening di massa, cioè una indagine condotta su una vasta popolazione con l'utilizzazione di test specifici. Per il cancro del colon viene praticato il test del sangue occulto nelle feci. L'indagine interesserà una popolazione a medio rischio (pazienti che hanno superato i quarant'anni e che non presentano sintomi) e una popolazione ad alto rischio (soggetti con precedenti personali di polipo o precedenti familiari di cancro).

SOGGETTI A RISCHIO ASINTOMATICI



Dai risultati ottenuti rimane ferma la convinzione che solo l'individuazione ed il trattamento precoce del cancro e dei polipi consenta una sopravvivenza a 5 anni estesa ad un maggior numero di ammalati.

E. DE ANTONI, L. CORBELLINI, A. CATANIA, P. GRILLI, S. MAGGI
P. URCIUOLI, D. MASCAGNI, E. ORSI, F. HORVATH, G. PALAZZINI
A. REDLER, B. SALVATI, R. CAPOANO, B. COLIO

Università «La Sapienza» - Roma
Istituto III Clinica Chirurgica
Direttore Prof. G. DI MATTEO

CANCRO DEL COLON-RETTO: METODOLOGIE E TECNICHE CHIRURGICHE

La chirurgia demolitiva per i cancri del colon e del retto deve rispondere a due criteri fondamentali: radicalità dell'exeresi e buona vascolarizzazione dei monconi. Il rispetto di queste regole si fonda sulla precisa conoscenza di alcuni elementi di anatomia chirurgica, sulle modalità di vascolarizzazione e del drenaggio linfatico distrettuale dei vari segmenti del grosso intestino.

Ricordiamo che il colon destro, la flessura epatica e gran parte del trasverso ricevono sangue dall'a. mesenterica superiore attraverso i rami delle arterie ileo-cieco-colica, colica destra (quando esiste) e colica media.

In una piccola percentuale dei casi può essere presente un'arteria colica media accessoria che si porta direttamente dall'a. mesenterica superiore alla flessura splenica.

Il colon sinistro, con la flessura splenica e parte del trasverso sinistro, e la porzione intraperitoneale del retto, sono irrorati dall'arteria mesenterica inferiore attraverso i rami delle arterie colica sinistra, sigmoidee ed emorroidaria superiore.

I due sistemi arteriosi delle arterie mesenteriche comunicano tra loro attraverso un'arcata paracolica (di Riolano) in connessione con l'a. colica media da un lato e l'a. colica sinistra dall'altro.

La porzione extraperitoneale del retto è irrorata dalle arterie emorroidarie medie ed inferiori, che provengono dal circolo dell'ipogastrica.

Il drenaggio linfatico distrettuale si svolge dai linfocentri epicolici (a stretto ridosso del viscere), e paracolici (nell'ambito del meso in tutta vicinanza del bordo del viscere), a quelli intermedi (nell'ambito del meso lungo le arterie coliche) e principali (all'origine delle arterie mesenteriche). Di qui collettori postnodali si portano alla stazione lombo-aortica.

È chiaro pertanto come il colon destro e il sinistro (compresa la porzione intraperitoneale dell'ampolla) drenano, attraverso le stazioni intermedie, nei linfocentri alla origine rispettivamente dell'a. mesenterica superiore ed inferiore. Il colon trasverso, la flessura splenica, e parte del discendente possono però drenare, attraverso la stazione paracolica che accompagna l'arcata di Riolano e i linfocentri intermedi della colica media da un lato e dell'a. colica sinistra dall'altro, nelle stazioni linfonodali di entrambi i sistemi mesenterici.

Il drenaggio linfatico della porzione bassa extraperitoneale del retto e del canale anale si svolge su due peduncoli: il medio e l'inferiore. Il peduncolo inferiore comprende collettori extrapelvici che, dalla cute del perineo, raggiungono il linfocentro inguino-crurale e del triangolo di Scarpa, e collettori intrapelvici che, attraverso le stazioni intermedie delle arterie sacrali laterali, si portano ai linfonodi del promontorio e presacrali. Il peduncolo linfatico medio, attraverso le stazioni delle emorroidarie medie dello spazio pelvi-rettale, si porta ai linfonodi pelvi-parietali ipogastrici. Alcuni collettori inferiori si portano anche, lungo il sistema delle arterie sacrali laterali, ai linfonodi del promontorio.

Occorre ricordare, inoltre, che la rete linfatica della porzione extraperitoneale del retto comunica ampiamente, attraverso i linfocentri epicolici e paracolici, con quella della porzione intraperitoneale e, di qui, si porta, attraverso la catena dell'emorroidaria superiore, al linfocentro all'origine della mesenterica inferiore.

Da quanto esposto appare pertanto chiaro come, nella chirurgia dei cancri dei vari segmenti del colon, quello che maggiormente interessa è l'asportazione, con il tumore, di tutte le stazioni di drenaggio linfatico distrettuale. L'asportazione di queste ultime condiziona le sezioni arteriose da eseguire ed, in ultima analisi, l'estensione del tratto di colon da resecare per assicurare una buona vascolarizzazione dei monconi da anastomizzare.

Noi ci comportiamo in questo modo:

Nei *cancri del cieco* (compreso il carcinomide dell'appendice localizzato alla base o comunque evoluto verso il colon ed il meso e/o con metastasi linfonodali-60% dei casi) eseguiamo un'emicolecotomia destra estesa fino al ramo destro dell'arteria colica media e comprendente prossimalmente l'ultimo ramo ileale con i linfonodi satelliti. Si asportano così, con il colon destro, compresa la flessura epatica, gli ultimi 25 cm di ileo insieme all'intero ventaglio mesenterico e si fa una linfectomia accurata lungo l'a. mesenterica superiore.

Nelle *localizzazioni all'ascendente* allarghiamo l'exeresi a comprendere l'a. colica media con la relativa stazione linfatica intermedia: la sezione cade distalmente sul trasverso sinistro, in prossimità della flessura splenica.

I *tumori dell'angolo colico destro* vanno considerati, nella pratica, come tumori del colon destro e, di conseguenza, trattati come tali. L'emicolecotomia destra, allargata a comprendere tutto il trasverso sinistro, non necessita della sezione dell'ultimo ramo ileale il cui linfocentro satellite è sicuramente indenne da ripetizioni secondarie.

L'allargamento dell'exeresi può comprendere una resezione epatica più o meno regolata per metastasi uniche, l'asportazione di un tratto di parete addominale o di più anse ileali per infiltrazione diretta. Si può resecare ancora un tratto di uretere, con varie modalità di ricostruzione della via urinaria, eccezionalmente si ricorre alla nefrectomia. Nelle localizzazioni alla flessura epatica, problemi possono presentarsi di fronte ad aderenze del tumore con il duodeno, il pancreas, la cava, le vie biliari, il fegato.

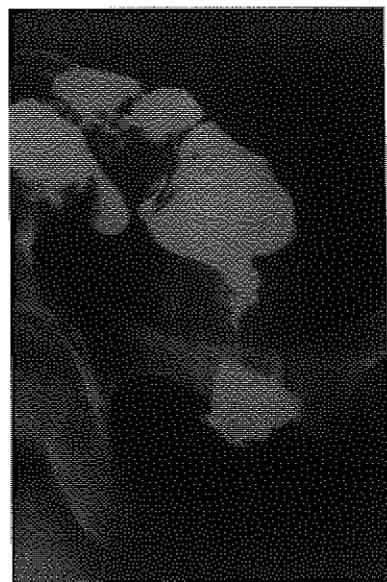
Se l'invasione di questi visceri non è massiva siamo comunque propensi all'allargamento dell'exeresi.

Dopo interventi di emicolecotomia destra, più o meno allargati, ricostruiamo la continuità digestiva con un'ileotrasverso-stomia terminolaterale, meccanica, di tipo «funzionale». Introduciamo la cucitrice circolare priva di incudine dal capo di sezione distale del colon, facciamo fuoriuscire l'asta dello strumento sul versante antimesenterico del colon trasverso a circa 4 cm dal capo di sezione.

Avvitata l'incudine, questa viene introdotta dal capo di sezione prossimale dell'ansa ileale su cui precedentemente era stata confezionata una borsa di tabacco. Serrata la borsa di tabacco sull'asta dello strumento, si assicurano i capi e si fa l'anastomosi meccanica. Infine il capo di sezione colico viene chiuso, in tutta prossimità della anastomosi, con cucitrice lineare. Nel passato, viceversa, eseguivamo l'ileotrasverso-stomia con metodica manuale di tipo latero-laterale, in doppio strato di sutura.

Nei tumori del trasverso propriamente detto ed in quelli della flessura splenica un intervento radicale deve prevedere la sezione all'origine delle arterie coliche media e sinistra con l'asportazione delle relative stazioni linfonodali intermedie. I monconi da anastomizzare vengono affidati all'irrorazione della colica destra da un parte e delle arterie sigmoidee dall'altra. In caso di assenza della a. colica destra l'exeresi da questo lato deve essere più estesa in modo da lasciare affidato il moncone all'irrorazione dell'a. ileocolica. In presenza infine di un'arteria colica media accessoria, nei tumori del trasverso ma non in quelli della flessura splenica, può essere conservata da questo lato l'a. colica sinistra le cui stazioni linfatiche satelliti non sarebbero interessate dalla diffusione metastatica, che viceversa avverrebbe in quelle dell'a. colica media accessoria. La continuità intestinale viene ristabilita con un'anastomosi meccanica tra cieco e sigma o tra cieco e retto, latero-terminale, di tipo «funzionale» (Fig. 1). L'anastomosi deve essere eseguita non in «trazione» e senza pericoli di torsione, previa mobilizzazione del cieco. Se non vi sono tali garanzie è preferibile estendere l'exeresi fino al cieco compreso confezionando una ileo-sigmoido o ileo-retto-stomia termino-terminale di tipo meccanico, preferibilmente con metodica di Ravitch (considerata l'incongruenza diametrica dei capi di anastomizzare).

FIG. 1 - CONTROLLO RADIOLOGICO DI ANASTOMOSI MECCANICA ASCENDENTE - RETTALE



Per i tumori del discendente e del sigma si fa di regola un'emicolectomia sinistra con legatura all'origine delle arterie colica sinistra e sigmoidee. La sezione colica cade prossimalmente a livello del trasverso sinistro (il moncone è affidato all'irrorazione del pilastro destro dell'arcata paracolica) e distalmente a livello della cerniera retto-sigmoidea (il moncone da questo lato rimane irrorato dall'a. emorroidaria superiore). Si asporta così col pezzo il ventaglio mesenterico con le relative stazioni linfonodali paracoliche e intermedie. Si completa l'intervento con un'accurata linfectomia dell'a. mesenterica inferiore, emorroidaria superiore e delle stazioni lombo-aortiche. La presenza di un'a. colica media accessoria non costituisce vantaggio sia perchè va asportata con le stazioni linfatiche satelliti, sia perchè non permette di abbassare convenientemente l'angolo colico sinistro. L'anastomosi trasverso-rettale, meccanica, termino-terminale viene eseguita introducendo lo Stapler dall'ano previa divulsione.

Nei cancri del retto c'è da dire innanzitutto che l'uso delle suturatrici meccaniche ha ridotto di molto l'incidenza delle amputazioni addomino-perineali, relegandole ai soli casi in cui le impongano precisi criteri di radicalità oncologica, ed ha reso inattuali complesse procedure conservative della continenza sfinteriale, quali l'abbassamento intrasfinterico secondo Toupet e l'anastomosi colo-ano secondo Parks. Nella pratica noi pensiamo che si possa eseguire una resezione colo-rettale quando esista un sufficiente margine di sicurezza del tumore dal bordo di sezione intestinale distale. L'intervento prevede la legatura e sezione all'origine dell'a. mesenterica inferiore e sezione dell'intestino prossimalmente sul trasverso sinistro e distalmente sull'ampolla rettale, 4-5 cm a valle del margine inferiore della neoplasia.

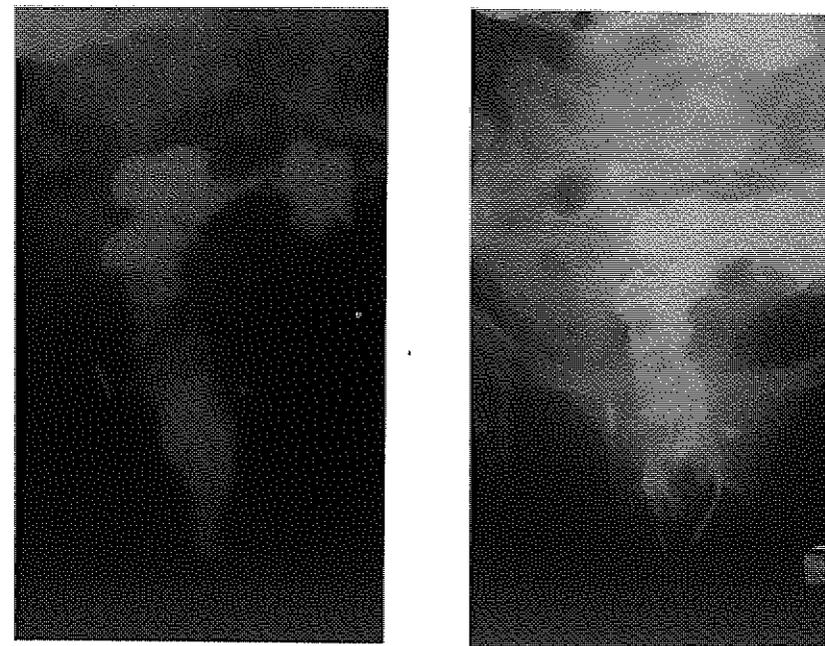
L'exeresi viene completata con l'ablazione delle stazioni linfatiche lombo-aortiche e di quelle pelviche. Alla linfectomia pelvica in particolare attribuiamo un ruolo specifico nella riduzione dell'incidenza di recidive locali dopo resezioni colo-rettali, di regola insorgenti sul «letto» del precedente tumore e quasi mai, viceversa, a livello della linea anastomotica. L'irrorazione dei monconi da anastomizzare viene ovviamente affidata al pilastro destro dell'arcata di Riolo da un lato, ed alle arterie emorroidarie medie ed inferiori dall'altro. La anastomosi, termino-terminale, meccanica, con cucitrice introdotta dall'ano, viene confezionata al di sotto della riflessione peritoneale (Fig. 2, 3, 4) e può essere eseguita con metodica di Ravitch nei casi di sproporzione diametrica dei capi da anastomizzare. Per tutti i tumori ampollari bassi che abbiano largamente superato la riflessione peritoneale e/o

con importante diffusione loco-regionale e per i cancri del canale anale eseguiamo un'amputazione addomino-perineale secondo Miles. Di estrema importanza è l'exeresi completa dei tessuti pelvici in modo da asportare le stazioni linfatiche sacrali, del promontorio, iliache ed ipogastriche, con la sezione dei muscoli elevatori dell'ano all'inserzione ossea. Eseguiamo l'intervento con due squadre operatorie che contemporaneamente eseguono il tempo addominale e quello perineale e chiudiamo «per primam» il cavo perineale lasciando in sede extraperitoneale due drenaggi e detensione.

FIG. 2 - CONTROLLO RADIOLOGICO DI ANASTOMOSI MECCANICA «ALTA» DOPO RESEZIONE COLO-RETTALE.



FIG. 3 e 4 - CONTROLLI RADIOLOGICI DI ANASTOMOSI MECCANICHE «BASSE» DOPO RESEZIONI COLO-RETTALI



CASISTICA CLINICA E RISULTATI

La nostra casistica consta di un totale di 353 interventi per neoplasie del colon-retto eseguiti nel periodo 1972-1986, tra cui 117 amputazioni addomino-perineali.

Gli interventi di resezione colica, pertanto, sono 236 (57 del colon destro e 179 del colon-retto), nei quali la continuità intestinale è stata ristabilita con anastomosi manuale o meccanica (Tab. 1, 2, 3, 4).

TAB. 1 - CANCRO COLON SINISTRO E RETTO - CASISTICA ('72 - Giugno '86)

Resezioni coloretali regolate	179
Amputazioni addominoperineali	117
Tot.	296

TAB. 2 - CANCRO COLON SINISTRO E DEL RETTO - ANASTOMOSI COLORETTALI CASISTICA ('76 - Giugno '86)

Dukes		
A	22	(12%)
B	65	(37%)
C	74	(41%)
D	18	(10%)
Tot.	179	

TAB. 3 - CANCRO DEL COLON DX - EMICOLECTOMIA DESTRA (57 casi)

Dukes		
A	8	(14 %)
B	20	(3,5 %)
C	25	(44 %)
D	4	(7 %)
Tot.	57	

TAB. 4 - CA. DEL RETTO - AMPUTAZIONE ADDOMINOPERINEALE CASISTICA (1972 - 1986)

Dukes		
A	12	(10%)
B	36	(30%)
C	58	(50%)
D	11	(10%)
Tot.	117	

Il primo gruppo (resezioni retto-coliche) comprende 78 interventi con anastomosi manuale e 101 con anastomosi meccanica. Le anastomosi manuali sono sempre state confezionate in monostrato, a punti staccati a tutto spessore in seta o Vycril 2/O; le anastomosi meccaniche, di principio termino-terminali, con suturatrice circolare introdotta per lo più dall'ano. In 12 casi, per incongruenza diametrica dei segmenti intestinali da anastomizzare, si è fatto ricorso ad un'anastomosi latero-terminale (3 casi), con inserzione della suturatrice dal capo colico prossimale sezionato, chiuso poi con suturatrice lineare, oppure ad anastomosi termino-terminale con metodica di Ravitch (9 casi). In tutti i casi trattati con metodica tradizionale è stata confezionata, di principio una colostomia escludente temporanea sul trasverso, che è stata chiusa in un periodo di tempo tra i 15 e i 60 giorni dopo la resezione, dopo aver effettuato il controllo radiologico dell'anastomosi. Solo in 4 dei pazienti operati con uso di suturatrice meccanica è stata confezionata una colostomia escludente, mentre 48 di questi pazienti operati

negli ultimi 3 anni sono stati sistematicamente sottoposti a NPT per 9-11 giorni nel postoperatorio.

Tutti i 179 pazienti sottoposti a resezione retto-colica possono essere considerati sufficientemente omogenei per indicazioni, età e tipo d'intervento, sia quelli sottoposti ad anastomosi manuale che quelli operati con uso di suturatrice meccanica. Indicazione fondamentale è stata la neoplasia del sigma distale o dell'ampolla rettale prossimale, con un'incidenza di allargamento dell'exeresi (parete addominale, utero, annessi, intestino tenue, vescica, stomaco) mediamente intorno al 20%.

Il livello dell'anastomosi è da considerare basso (tra gli 8 ed i 4 cm dalla linea ano-cutanea) nel 22% delle anastomosi manuali e nel 36% di quelle meccaniche.

Il secondo gruppo (resezione del colon destro) comprende 57 casi.

In 32 di questi è stata confezionata un'anastomosi manuale di tipo laterale-laterale in doppio strato; negli altri 25 è stata invece confezionata un'anastomosi meccanica di tipo latero-terminale cosiddetta «funzionale» (la suturatrice circolare, priva di incudine, è stata inserita dal capo di sezione distale del colon e l'asta fatta fuoriuscire a 4 cm circa dal capo di sezione. Eseguita la ileo-trasversostomia il capo di sezione colico è stato chiuso, in tutta prossimità dell'anastomosi, con cucitrice lineare).

Anche i pazienti di questo gruppo, sia quelli operati con metodica manuale che con suturatrice meccanica, sono da considerare omogenei per vari parametri.

RISULTATI

Vengono valutati sulla base di questi parametri: deiscenza della anastomosi, stenosi, recidive neoplastiche in loco, degenza postoperatoria.

Deiscenze

Nel primo gruppo (resezioni retto-coliche) registriamo 8 deiscenze su un totale di 76 anastomosi manuali (10,5%); nessuna ha richiesto il reintervento, anche per la presenza di una colostomia escludente che ne favoriva la guarigione spontanea, avvenuta in un periodo di tempo compreso tra il 14 ed i 48 gg. Le deiscenze sono invece state 3 su un totale di 99 anastomosi meccaniche (3%); in un solo caso si è reso necessario reintervenire per escindere la fistola e chiudere il difetto anastomotico.

Mentre per le anastomosi manuali di questo gruppo è stata fatta anche una valutazione radiologica della deiscenza (in quanto tutti i pazienti venivano sottoposti a clisma opaco prima della chiusura della colostomia), per le anastomosi meccaniche è stata fatta la sola valutazione «clinica» delle deiscenze (Tab. 5)

TAB. 5 - CANCRO DEL COLON SINISTRO E DEL RETTO - RESEZIONI COLORETTALI - MORTALITÀ E COMPLICANZE

	Anastomosi manuali	Anastomosi meccaniche
Mortalità	2/78 (2,5%)	2/101 (2%)
Deiscenze	8/76 (10,5%)	3/99 (3%)
Stenosi	0/76	1/99 (1%)
Emorragie	2/76	1/99 (1%)
Fissurazioni perianali	—	2/99 (2%)

Nel secondo gruppo (colon destro) riscontriamo 2 deiscenze su un totale di 32 interventi in manuale (6,2%) ed 1 deiscenza su 25 anastomosi meccaniche (4%), tutte valutate, per lo più, solo clinicamente (Tab. 6).

TAB. 6 - CANCRO DEL COLON DESTRO - EMICOLECTOMIA DESTRA - MORTALITÀ E COMPLICANZE

Mortalità	1/57	(1,7%)	
Deiscenze	3/57	(5,4%)	2/32 (6,2%) Manuali 1/25 (4%) Meccaniche
Stenosi	—		
Occlusioni	1/57	(1,7%)	

Stenosi

Un solo caso di stenosi su anastomosi meccanica rettocolica, trattata con dilatazioni endoscopiche: 1%. Si è peraltro osservata una certa tendenza alla riduzione del calibro anastomotico ai controlli Rx nei pp. con colostomia escludente prima della sua chiusura, e completa normalizzazione dopo ristabilimento del transito.

Recidive

4 su un totale di 52 casi controllati di resezioni colo-rettali (8%), di cui: nessuna su 8 casi con neoplasia allo stadio A sec. Dukes, 1 su 21 casi allo stadio B, 3 su 23 casi allo stadio C.

Nella serie di pazienti operati di amputazione addomino-perineale, registriamo 5 recidive su un totale 49 casi controllati (10%), di cui: nessuna su 7 casi di neoplasia allo stadio A di Dukes, 2 su 19 casi allo stadio B, 3 su 23 casi allo stadio C. (Tab. 7).

TAB. 7 - CA DEL COLON SINISTRO E DEL RETTO - RECIDIVE LOCALI

Dukes	Miles	Resezioni coloretali
A	0/7	0/8
B	2/19 (10%)	1/21 (5%)
C	3/23 (13%)	3/23 (13%)
Tot.	5/49 (10%)	4/52 (8%)

Sopravvivenza

La sopravvivenza fino ad una massimo di 5 anni dall'intervento è del 59%, indipendentemente dallo stadio, per i pazienti operati di resezione colo-rettale (33 su 56 pp. controllati - Tab. 8), e del 53%, sempre indipendentemente dallo stadio, per i pazienti operati di amputazione addomino-perineale (29 su 54 casi controllati - Tab. 9)

TAB. 8 - CANCRO DEL COLON SINISTRO E DEL RETTO - RESEZIONI COLORETTALI SOPRAVVIVENZA A 5 AA. (56 casi)

Dukes		
A	7/8	(87%)
B	15/21	(71%)
C	11/23	(48%)
D	0/4	
Tot.	33/56	59%

TAB. 9 - CANCRO DEL RETTO - AMPUTAZIONE ADDOMINOPERINEALE - SOPRAVVIVENZA A 5 AA. (54 casi)

Dukes		
A	6/7	(85%)
B	12/19	(63%)
C	11/23	(47%)
D	0/5	
Tot.	29/54	(53%)

La sopravvivenza media a 5 aa. per i pp. operati di resezione del colon destro è stata del 56,6% (17 su 30 casi controllati - Tab. 10).

TAB. 10 - CANCRO DEL COLON DESTRO - EMICOLECTOMIA DESTRA SOPRAVVIVENZA A 5 AA. (30 casi)

Dukes		
A	4/4	100%
B	8/11	72%
C	5/13	38%
D	0/2	0%
Tot.	17/30	56,6%

Degenza postoperatoria

In media è stata per il primo gruppo (resezione rettocolica) di 39 gg. dopo anastomosi manuale e di 18 gg. dopo metodica meccanica.

Questa netta differenza è dovuta, in gran parte, all'abbandono della colostomia escludente di routine.

Per il secondo gruppo (resezione del colon destro) il periodo medio di degenza (13 gg.) è stato sostanzialmente indipendente dal tipo di ricostruzione effettuata.

CONSIDERAZIONI E CONCLUSIONI

Quelli che abbiamo esposto sono, in linea di principio, i criteri cui ci atteniamo per l'exeresi dei cancri del colon-retto. Criteri che corrispondono a quello che, secondo noi, deve essere il concetto dominante del trattamento chirurgico del cancro: asportazione completa della massa neoplastica e di tutte le stazioni di drenaggio linfatico distrettuale (anche, e non ultimo, per una corretta stadiazione del tumore).

Elemento fondamentale nel ridurre l'incidenza di recidive loco-regionali, cosiddette «sul letto del tumore», dopo resezioni colo-rettali va considerata, secondo la nostra esperienza, l'allargamento dell'exeresi linfonodale alle stazioni pelviche.

Oltretutto, in questo campo della chirurgia, l'uso delle suturatrici meccaniche ha reso affidabili le metodiche di sutura, riducendo l'incidenza di fistole e complicanze postoperatorie, accorciando i tempi di degenza, riducendo l'incidenza di interventi di amputazione addomino-perineale del retto ed ha reso inattuali complesse procedure conservative della continenza sfinteriale, quali l'abbassamento intra-sfinterico secondo Toupet e l'anastomosi colo-anale.

C'è da sottolineare inoltre che questo aumento percentuale del numero delle resezioni «basse», che ha relegato l'indicazione all'intervento di Miles ai soli criteri di radicalità oncologica, non ha comportato d'altro canto un aumento delle recidive locali dopo resezioni rettocoliche in quelle casistiche in cui i vantaggi tecnici delle suturatrici sono stati utilizzati abbassando il livello di sezione al fine di aumentare il margine di sicurezza del tumore dal bordo di sezione intestinale distale.

BIBLIOGRAFIA

1. Adloff M., Arnaud J.P., Ollier J.C.: *Les sutures mécaniques en chirurgie digestive. premier bilan.* J. Chir. (Paris) 117, 231, 1980.
2. Becker H., Ungeheuer E., Probst M.: *L'impiego di cucitrici nella confezione dell'anastomosi dopo resezione anteriore del retto.* Minerva Chir. 36, 565, 1981.
3. Bezzi M., Tucci G., De Angelis R., Ciulli A., Ramacciato G., Valabrega S., Angelini L.: *Esperienza e risultati dell'anastomosi meccanica coloretale bassa nella chirurgia del cancro del retto.* Minerva Chir. 37, 373, 1982.
4. Cade D., Gallagher P., Scofield P.F., Turner L.: *Complications of anterior resection of the rectum using the EEA stapling device.* Br. J. Surg. 68, 339, 1981.
5. Chassin J.L., Rifkind K.M., Sussman B., Kassel B., Fingaret A., Drager S., Chassin P.: *The stapled gastrointestinal anastomosis: incidence of postoperative complications compared with the sutured anastomosis.* Ann. Surg. 188, 689, 1978.
6. Contessini Avesani E., Taschieri A. M., Mezzetti M., Vincentini L., Nistri G.: *Suture meccaniche nella chirurgia del retto.* Atti Soc. Ital. Chir. 81° Congr. 11, 727, 1979.
7. Cutait D. E., Cutait R., Da Silva H.J., Manzione A., Kiss D.R., Lourenco J.L., Calache J.E.: *Stapled anastomosis in colorectal surgery.* Dis. Colon & Rect. 24, 115, 1981.
8. Di Matteo G., Cancrini A. Jr, Palazzini, G., Bellotti C., Boemi L., Mascagni D., Pasquale R., Marchesi M., Angelini R., Grilli P., Raschella G.F., Panzironi G., Barillà M., Campana F.P.: *Nostra esperienza di anastomosi colo-rettali. Tecniche a confronto.* Giorn. Chir. 6, 433, 1985.
9. Faure J.L., Rey J.C., Vignal J.: *La pince à autosuture EEA dans la chirurgie colo-rectale.* Lyon Chirurgicale 77, 264, 1981.
10. Fazio V. W., Jagelman D.G., Lavery I.C., Megonagle B.A.: *Evaluation of the Proximate ILS circular stapler. A prospective study.* Ann. Surg. 201, 108, 1985.
11. Fegiz G., Angelini L., Bezzi M.: *Le suture meccaniche coloretali.* Atti Soc. Ital. Chir. 81° Congr. 1, 608, 1979.
12. Fielding L.P., Stewart-Brown S., Blesovsky L., Kearney G.: *Anastomotic integrity after operations for large bowel cancer: a multicentric study.* Br. Med. J. 77, 411, 1980.
13. Goligher J.C., Lee P. W., Lintott D.J.: *Experience with the Russian model 249 suture gun for anastomosis of the rectum.* Surg. Gynecol. & Obstet. 148, 517, 1971.

16. Graham H.K., Johnston G.W., McKelvey S.T.D., Kennedy T.L.: *Five years' experience in stapling the esophagus and rectum*. Br. J. Surg. 68, 697, 1981.
17. Mari C., Liboni A., Scalo G.B., Guerrera C., Mascoli F., Pozza E., Donini I.: *La sutura meccanica nel tratto gastroenterico alto. Considerazioni e primo bilancio clinico*. Minerva Chirurgica 37, 2081, 1982.
18. Marti M.C., Fiala J.M., Rohner A.: *EEA stapler in large bowel surgery*. World J. Surg. 5, 735, 1981.
19. Olivero S., Foco A., Ibba F., Enrichens F., Chirardi O., Garbarini A.: *Suture meccaniche in chirurgia digestiva*. Minerva Chir. 37, 11, 1982.
20. Ravitch M.M., Steichen F.M.: *Techniques of staple suturing in the gastrointestinal tract*. Ann. Surg. 175, 815, 1972.
21. Ravitch M.M.: *Varieties of stapled anastomoses in rectal resection*. Surg. Clin. North Am. 64, 543, 1984.
22. Ravitch M.M.: *Intersecting staple lines in intestinal anastomoses*. Surgery 97, 8, 1985.
23. Steichen F.M., Ravitch M.M.: *Mechanical sutures in surgery*. Br. J. Surg. 60, 191, 1973.
24. Steichen F.M., Ravitch M.M.: *Contemporary stapling instruments and basic mechanical suture techniques*. Surg. Clin. North Am. 64, 425; 1984.
25. Tonielli E., Cola B., Calò G., Farella S., Gierdino R., Sommariva F., Beielli E., Porzio F., Franchini A.: *La nostra esperienza col più moderno strumento per anastomosi meccaniche del colon*. Atti Soc. Ital. Chir. 81° II, 733, 1979.

D. MASCAGNI, E. DE ANTONI, E. ORSI, P. URCIUOLI, L. MANENTE
 A. MARZULLO, A. CALOGERO, P. MASCAGNI Jr., L. CORBELLINI
 Università degli Studi «La Sapienza» di Roma
 Istituto di III Clinica Chirurgica
 Direttore: Prof. G. DI MATTEO

APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE NEL TRATTAMENTO DEL CANCRO DEL RETTO

La terapia del cancro del colon retto, rimane, ancor oggi, fondamentalmente orientata verso una soluzione chirurgica. Le percentuali di sopravvivenza per i pazienti operati per neoplasie diagnosticate in stadi evolutivi precoci sono decisamente migliorate negli ultimi anni, soprattutto grazie al perfezionamento delle tecniche chirurgiche.

Tuttavia bisogna considerare come, oggi, nonostante i progressi compiuti nel campo delle metodiche diagnostiche, la gran parte dei paz. operati si presenta con neoplasie con staging assai avanzato.

In questi pazienti, negli ultimi anni, si sono comunque ottenuti risultati incoraggianti soprattutto nei confronti della qualità di vita: nei cancri del retto, in particolare, l'utilizzazione delle suture meccaniche, ormai tecnicamente perfezionate, ha permesso di allargare decisamente le indicazioni per interventi conservativi, con il rispetto della funzionalità sfinterica, del tipo della R.A., nei confronti di interventi più demolitivi e sempre emotivamente insoddisfacenti per il chirurgo, come la A.A.P. sec. Miles. Rimaniamo comunque convinti della necessità di non abbandonare completamente quest'ultimo tipo di intervento,

almeno quando siano le caratteristiche biologiche di neoplasie situate negli ultimi 5-6 cm. del retto ad imporre una maggiore radicalità chirurgica. È di estrema importanza, d'altra parte, la possibilità tecnica offerta dalle suturatrici meccaniche, di abbassare il limite di sezione consentendo di aumentare la «distal clearance», allontanando così, il pericolo della recidiva loco-regionale. Ma ai successi che si sono registrati nella qualità di vita di questi pazienti non si sono associati analoghi progressi per quanto riguarda le percentuali di sopravvivenza a 5 anni.

Per quei pazienti con adenocarcinoma colo-rettale ad impronta mucinosa o scarsamente differenziati (G_3), infiltranti la muscolaris propria (B_2) e con coinvolgimento linfonodale (C_1 e C_2), le sopravvivenze a 5 anni stentano, ancor oggi, a raggiungere il 50%.

Da tutte queste considerazioni, quindi, si evince come, oggi, nella terapia delle neoplasie colo-rettali, debba essere considerato irrinunciabile un approccio multidisciplinare che permetta al chirurgo, all'oncologo clinico ed al radioterapista di *integrare* finalmente le loro conoscenze specifiche.

Nell'ambito delle terapie integrate, riteniamo, innanzitutto, che si debbano distinguere, proprio per un diverso approccio chemio-radioterapico, le neoplasie coliche da quelle retali.

Per quanto riguarda le neoplasie coliche, per le quali la radioterapia non si è dimostrata di alcuna utilità, l'unico trattamento che può essere tentato dopo una chirurgia «eradicante», è quello chemioterapico.

La chemioterapia per cancro del colon deve essere distinta in una chemioterapia precauzionale ed in una chemioterapia «della fase avanzata». Per la chemio adiuvante, che si pone come obiettivo la distruzione di tutte quelle micrometastasi che residuano ad un intervento chirurgico pur condotto con intento radicale, i numerosi studi prospettici controllati e randomizzati già conclusi e quelli ancora in corso, sia con mono (5-Fu) che con polichemioterapia (5-Fu+Metil CCNU, FAM, FEM1 e FEM2), non hanno dimostrato alcun vantaggio, in termini di sopravvivenza, rispetto ad un trattamento esclusivamente chirurgico.

Riteniamo quindi che, ove non si partecipi ai trials randomizzati sulla chemio precauzionale, seriamente impostati e condotti, ci si debba limitare ad un attento controllo post-operatorio, pronti ad intervenire al momento della ripresa della malattia.

Per quanto riguarda la chemioterapia condotta dopo chirurgia palliativa (presenza di metastasi, neoplasia che superi i limiti della chirurgia

radicale od una recidiva in cui non sia indicato un approccio loco-regionale), c'è la possibilità di un chemio sistemica o loco-regionale.

Siamo convinti, innanzitutto, della validità della resezione del tumore primitivo anche per queste neoplasie «diffuse» (aumento della sopravvivenza mediana, controllo della complicità, effetto citoreducente).

In pazienti altamente selezionati con metastasi epatiche singole o multiple unilobari (circa il 10% di tutti i pazienti con metastasi epatiche), la chirurgia diretta sulle m.e. da cancro del colon retto associata alle opportune terapie integrate può realmente portare ad un netto miglioramento della prognosi rispetto alla storia naturale di questa patologia. Ma il numero di pazienti con metastasi epatiche che possono essere legittimamente sottoposti ad un trattamento chirurgico non supera il 10%. Per gli altri pazienti, infatti, l'interessamento epatico ripetitivo bilobare, escludendo la possibilità di asportazione chirurgica, non permette altro che un trattamento puramente palliativo.

La chemioterapia sistemica ha raggiunto risultati tutt'altro che esaltanti: con la monochemioterapia le risposte obiettive si aggirano intorno al 10-20%, mentre con la polichemioterapia (FAM, FEM1, FEM2) si arriva al 30-40%.

Allo scopo di ridurre gli effetti collaterali del trattamento sistemico (alterazioni ematologiche, nausea, vomito, alopecia...) si guarda, oggi, sempre con maggiore interesse alla chemio loco-regionale che, negli ultimi anni, si è affermata grazie anche ad una maggiore disponibilità di sistemi di infusione (continui o «a bolo») totalmente impiantabili.

Il trattamento loco-regionale può usufruire sia della via arteriosa che di quella portale: studi sperimentali ed anatomo-patologici hanno dimostrato come le metastasi epatiche siano irrorate prevalentemente (80-90%) dall'arteria epatica (Breedis, 1954); al contrario, la vascolarizzazione delle micrometastasi dipenderebbe, principalmente, dal sistema portale (Taylor, 1979). Con l'infusione di farmaci del tipo del 5-Fu, o del FUDR, si raggiungono, nel tessuto tumorale, concentrazioni 5-20 volte superiori a quelle evidenziabili nel parenchima normale, con una drastica diminuzione dei livelli sistemici. Si riducono così, gli effetti collaterali del trattamento sistemico e si raggiungono risposte obiettive nell'80% dei casi, con una sopravvivenza apparentemente superiore a quella che si osserva nei pazienti non trattati (Ensminger, 1983).

Nell'ambito delle terapie adiuvanti, segnaliamo uno studio sulla chemio neo-adiuvante proposto da Taylor e ripreso più recentemente

da Gentile che prevede l'infusione e.v. di 5-FU nelle 96 h. precedenti l'intervento chirurgico; si posiziona, quindi, durante l'atto operatorio, un catetere che attraverso la vena gastroduodenale raggiunge la vena porta, permettendo di iniziare già in quinta giornata la chemio loco-regionale con cicli di 10 giorni di 5-FU ripetuti ogni due mesi per un anno.

Se per i cancri del colon destro e sinistro l'evoluzione più frequente è costituita dalla comparsa di metastasi a distanza, per le neoplasie del retto e della giunzione retto-sigmoidea «ad alto rischio» (B2, C1 e C2), l'insuccesso terapeutico è imputabile alla precocità della recidiva loco-regionale che incide fino al 30% ed oltre, anche dopo un corretto trattamento chirurgico.

Bisogna sottolineare ancora come queste recidive, intervenendo per l'80% dei casi nei primi due anni dopo l'intervento e portando a morte il 50% dei pazienti entro un anno dal momento del loro riscontro, influenzino fortemente la prognosi di questi pazienti.

L'impossibilità di un intervento risolutivo nei confronti di queste recidive una volta instauratesi ci ha spinto verso l'utilizzazione di un trattamento combinato radio-chirurgico la cui validità è oggi riconosciuta per le neoplasie del retto.

In particolare, negli ultimi tempi, ci siamo orientati verso un trattamento radioterapico «a sandwich» (irradiazione pre e post operatoria).

La finalità della radioterapia preoperatoria consiste principalmente nell'arrecare un danno alla cellule neoplastiche (più radioresponsive perchè con un'ossigenazione ancora non alterata dalle modificazioni vascolari portate dall'intervento chirurgico) in modo da inibirne le capacità proliferative e di attecchimento, riducendo pertanto le percentuali di recidive loco-regionali ed a distanza.

Per questi scopi si adottano schemi di trattamento che prevedono la somministrazione «random» di 500-1000 cGy, in un'unica seduta nelle 24h. precedenti l'intervento chirurgico. Il razionale della suddivisione in due bracci con dosaggi di 5 o 10 Gy è: 5 Gy è la dose più bassa che permette di sterilizzare una porzione utile di cellule (90% di depolazione di cellule ossigenate); 10 Gy è la dose massima che consente una chirurgia immediata (Nias).

L'intervento chirurgico deve essere effettuato entro 24 h. dalla radioterapia, ossia in un periodo in cui le cellule irradiate non hanno ancora recuperato le capacità riproduttive e di attecchimento.

Preferiamo un trattamento radioterapico preoperatorio a basso dosaggio non solo per la semplicità di esecuzione (somministrazione in

una sola seduta) con possibilità di intervenire subito chirurgicamente, ma anche perchè lo staging intraoperatorio non ne risulta alterato e, soprattutto, si limita il sovratrattamento in quella fascia di pazienti in cui la radioterapia non sarebbe in effetti utile (A, B1, D) e che, d'altra parte, non possono essere selezionati prima dell'intervento chirurgico (l'attendibilità dello staging preoperatorio non supera a tutt'oggi l'80%). Infine, la radioterapia preoperatoria a basse dosi, consente la realizzazione di un programma di terapia a «sandwich», evitando al paziente il rischio di una dose complessiva eccessivamente onerosa.

Solo i pazienti con cancro ad alto rischio (B2, C1, C2) vengono sottoposti a radioterapia postoperatoria, ricevendo una dose totale di 4500 cGy in 5 settimane, con frazionamento di tipo tradizionale (180 cGy al giorno/5 gg. alla settimana). Il trattamento postoperatorio dovrebbe iniziare entro 40 gg. dall'intervento: allo scopo, particolarmente vantaggiosa risulta la chiusura «per primam» del cavo perineale che eseguiamo sempre dopo A.A.P. sec. Miles, quando ce ne siano le indicazioni - fondamentalmente la possibilità di effettuare una buona emostasi -. Con questo accorgimento si riduce la degenza postoperatoria e si abbrevia, quindi, l'intervallo chirurgia - radioterapia postoperatoria.

Il trattamento viene effettuato usando la cobalto-terapia con tecnica cinetica rotatoria, escludendo gli 80° anteriori per preservare la vescica (preventivamente riempita) e l'intestino tenue, la cui risalita viene favorita dal leggero Trendelenburg in cui il paziente, in posizione prona, viene posto prima di essere irradiato.

Durante il trattamento postoperatorio è possibile apportare modifiche sulla tecnica di irradiazione, sulle dimensioni e sulla geometria del campo, in funzione dello staging e del grading istopatologico del tumore. Praticiamo sempre un «clipping» dei linfonodi asportati per favorire il centraggio del trattamento radioterapico postoperatorio, che può anche essere esteso fino al livello di L2 per includere anche le stazioni linfonodali principali a livello della c.d. ascella del retto di Bacon. Durante un trattamento attinico aggressivo come quello postoperatorio, il vero organo «critico» risulta, in definitiva, l'intestino tenue: allo scopo, durante A.A.P. sec. Miles, peritoneizziamo sempre in modo da sostenere le anse intestinali mantenendole al di fuori del campo di irradiazione.

Nel protocollo è inserito uno studio biologico effettuato sulle cellule del pezzo operatorio al fine di tastarne la capacità proliferativa, dopo una radioterapia preoperatoria, mediante conta delle colonie sviluppatesi, ottenendo così un indice prognostico.

Nei casi finora trattati preoperatoriamente (33 pz. con 5 Gy e 4 con 10 Gy), la tolleranza al trattamento è stata ottima: non si sono verificati nè aumento della morbilità all'atto operatorio, nè ritardo della chiusura del cavo perineale.

Al momento dell'intervento chirurgico sono state eseguite 20 A.A.P. sec. Miles e 17 Resezioni Anteriori.

Nei 20 pz. sottoposti anche al trattamento postoperatorio si è verificata solo una complicanza importante: un'enterite post-attinica di un'ansa del tenue trattata con una resezione chirurgica (attualmente il pz. sta bene ad un anno e mezzo dal primo intervento).

In 2 pz. sono state diagnosticate al follow-up recidive loco-regionali: in uno di questi pazienti, peraltro con staging (C2) ad altissimo rischio e che aveva completato il trattamento «a sandwich», la recidiva è stata riscontrata ad un anno dall'intervento chirurgico. Il paziente è stato avviato verso un trattamento chemioterapico. L'altro paziente (B2), operato di resezione anteriore, sottoposto anch'esso al trattamento radiante pre e post operatorio, è stato radicalizzato con una A.A.P. sec. Miles ed è attualmente in buona salute. Ad un altro paziente infine, sono state riscontrate metastasi epatiche ed ossee a soli tre mesi dall'atto operatorio. Attualmente è in trattamento chemioterapico sistemico.

Tutti gli altri pazienti sono viventi e liberi da malattia ad un follow-up che raggiunge i due anni e mezzo.

BIBLIOGRAFIA

1. Corbellini L., et al.: *Radioterapia adiuvante preoperatoria a basse dosi in pazienti con cancro del retto. Prospettive per un trattamento a sandwich dopo chirurgia curativa*. Giorn. Chir. 6 (5): 387, 1985.
2. Hoskins R.B.: *Adjuvant postoperative radiotherapy in carcinoma of the rectum and rectosigmoid*. Cancer 55: 61-71, 85.
3. Mascagni D.: *Prospettive della radioterapia adiuvante preoperatoria a due livelli di dose in pazienti con cancro del colon-retto: valutazione preliminare*. Comunicazione Soc. Ric. Chir. pag. 276, Nov, 1984.
4. Mohiuddin M.: *Results of adjuvant radiation therapy in cancer of the rectum*. Cancer 55: 350-3, 1985.

L. CORBELLINI, D. MASCAGNI, P. URCIUOLI, E. ORSI, B. BETTI
M. C. LANZA-TOMASI, P. MASCAGNI, G. PANZIRONI
G. F. RASCHELLÀ, E. DE ANTONI
Università degli Studi «La Sapienza» di Roma
Istituto di III Clinica Chirurgica
Direttore: Prof. G. DI MATTEO

IL TRATTAMENTO DELLE METASTASI EPATICHE DA CANCRO DEL COLON-RETTO

L'affinarsi delle tecniche di diagnosi ed i progressi ottenuti nell'ambito della tecnica chirurgica e della rianimazione postoperatoria hanno permesso di vincere una certa riluttanza, da parte del chirurgo, ad ammettere i vantaggi derivanti dal trattamento chirurgico delle metastasi epatiche, anche in virtù della considerazione che la chirurgia può realmente portare ad un netto miglioramento della prognosi nei pazienti con interessamento epatico nei confronti di quella che sarebbe la naturale evoluzione di questa patologia (Adson 1984).

Va sottolineato, ad ogni modo, che la scelta chirurgica è giustificata, oltre che in tutti i casi con interessamento epatico per contiguità, solo in quelle metastasi a distanza secondarie ad un cancro del colon-retto o, meno frequentemente, ad un carcinoide; questo perchè le metastasi uniche (purtroppo le meno frequenti) sono, nella maggior parte dei casi, secondarie ad uno di questi tumori che, peraltro, hanno una diffusione che spesso è solamente o principalmente epatica, tale così da giustificare un trattamento locale a livello del fegato.

I risultati, invece, sono assai meno confortanti in caso di tumori della mammella, del testicolo e di leiomiomasarcomi intestinali, che comunque possono ancora essere trattati chirurgicamente. Al contrario, un trattamento di questo genere non sembra proponibile per i cancri dello stomaco, del polmone, del pancreas e del melanoma, proprio per caratteristiche intrinseche a questo tipo di neoplasie.

Il trattamento chirurgico delle metastasi epatiche, atto a legittimare la speranza di migliorare decisamente le percentuali di sopravvivenza a distanza, è proponibile solo in un gruppo selezionato di pazienti: il 25% dei pz. con cancro del colon-retto presenta metastasi epatiche sincrone; il 20-30% di questi pz. sono operabili tecnicamente, ma non più del 5-10% può essere resecato con la speranza che l'intervento risulti curativo. I pz. con metastasi metacrone, inoltre, suscettibili d'intervento, non superano il 5-7%.

I pazienti che devono essere presi in considerazione, infatti, sono quelli con rischio operatorio contenuto in limiti accettabili, con assenza, dimostrata pre e peroperatoriamente, di localizzazioni secondarie extraepatiche e di altri segni indici di uno stato avanzato di malattia (ascite, ittero...).

Importante è quindi la ricerca di metastasi extraepatiche, in particolare dell'ilo epatico, del tripode celiaco, dei linfonodi periaortici (Fortner, 1984). Controindicazioni assolute, sono ancora rappresentate dall'interessamento della vena cava inferiore, da una cirrosi grave (ma, secondo Gennari ed altri, sarebbe evento davvero raro) e da un interessamento neoplastico bilobare o centrale con l'interessamento della vena porta.

Nelle più importanti casistiche viene evidenziata una differenza notevole di percentuali di sopravvivenza tra pazienti non trattati, pazienti che hanno subito solo un intervento palliativo di resezione del tumore primitivo ed infine pazienti che sono stati sottoposti anche all'asportazione delle metastasi.

Fortner, nel 1984, con un'accurata valutazione delle variabili che possono influenzare la sopravvivenza, individua nella *stadiazione* delle metastasi epatiche e del cancro primitivo i due fattori principali determinanti la prognosi. Le altre variabili (sede del cancro primitivo, lesione secondaria sincrona o metacrona, numero di metastasi, età, sesso, valori dei test di funzionalità epatica e del CEA...) sembrano svolgere un ruolo secondario.

Risulta quindi evidente la necessità di una classificazione comune delle metastasi epatiche così da programmare studi che prendono in considerazione pazienti omogenei, con la possibilità di ottenere risultati

paragonabili e di formulare un giudizio definitivo sulla reale efficacia dei vari trattamenti. Da più parti viene sottolineato come i risultati migliori derivino dal trattamento di metastasi uniche e di piccole dimensioni (diametro massimo di 4 cm.), con percentuali di sopravvivenza che variano dal 28% al 66% a cinque anni (Wood, 1976; Foster, 1978; Adson, 1980; Iwatsuki, 1983; Little, 1984); secondo alcuni questo potrebbe essere attribuito alla possibile presenza, nel caso di molteplicità delle lesioni, di una disseminazione neoplastica anche extraepatica che vanifichi l'intento radicale dell'atto chirurgico.

D'altra parte Adson (che pure nel 1976 e nel 1980 aveva sostenuto questa tesi) in due lavori successivi (1982, 1984) sostiene, sulla base della sua casistica di 141 pazienti con metastasi epatiche da cancro del colon-retto operati, che *non* esistono differenze statisticamente significative sulle percentuali di sopravvivenza nei pazienti sottoposti a resezione per metastasi «apparentemente» uniche o multiple unilobari.

Adson e Van Heerden, della Mayo Clinic, in un altro lavoro del 1984, riportano percentuali di sopravvivenza a cinque anni che impongono una serie di considerazioni: nell'ambito delle piccole lesioni (minori di 4 cm.) le metastasi sincrone multiple andrebbero meglio (50%) delle sincrone singole (26%); per le lesioni più grandi, le lesioni metacrone (singole e multiple) avrebbero una prognosi nettamente migliore di quelle sincrone. Secondo gli Autori la spiegazione potrebbe essere che il tempo impiegato dalle metastasi per diventare così grande, consentirebbe ad altre micrometastasi di raggiungere quelle dimensioni che ne permetterebbero l'evidenziazione facilitandone, quindi, l'asportazione.

Anche lo stato della lesione primaria (Fortner, 1984; Adson, 1984) è un fattore di primaria importanza nel determinare le percentuali di sopravvivenza dopo interventi chirurgici sulle metastasi epatiche. In particolare, Fortner riporta una possibilità di sopravvivenza a due anni del 65% per i Duke's B contro il 40% per i Duke's C; a cinque anni, inoltre, riferisce una sopravvivenza del 52% per il B1 (che purtroppo sono assai rari nei casi con metastasi), contro il 20% per i cancri c.d. «ad alto rischio» (B1, C1, C2). Secondo Bengmark, 1982, bisognerebbe prendere in considerazione, come elemento prognostico sfavorevole, soprattutto l'infiltrazione a tutto spessore della parete più che un eventuale interessamento linfonodale.

Dai dati che vengono riportati in letteratura si rileva come lo scopo fondamentale della condotta chirurgica sia l'asportazione di tutto il tessuto neoplastico clinicamente evidente.

Così la Wedge-resection (resezione a cuneo) può risultare efficace al pari di una resezione epatica maggiore, purchè la formazione ripetitiva venga rimossa «in toto» (Fortner, 1984; Adson, 1984). Si registrano, infatti, sopravvivenze a tre anni del 56% dopo wedge-resection per lesioni minori di 3 cm. di diametro (Attiyeh, 1978) e del 43% a cinque anni (Wilson e Adson, 1984). Le resezioni epatiche maggiori, quindi, dovrebbero essere limitate alle metastasi singole di grandi dimensioni (superiori ai 5-6 cm.) ed alle metastasi multiple unilobari; anche perchè, seppure la mortalità operatoria a 30 giorni per le resezioni maggiori, nelle casistiche più importanti, è contenuta in limiti accettabilissimi (7-10%), è sempre superiore a quella delle wedge-resection (0%).

Appare quindi evidente l'esigenza di metodiche diagnostiche pre, per e postoperatorie idonee ad individuare precocemente la presenza di metastasi epatiche e ad indirizzare il chirurgo verso l'ideale tattica operatoria.

Le indagini preoperatorie più usate sono l'ecografia, la scintigrafia, la TC: la specificità, la sensibilità e l'accuratezza diagnostica di queste metodiche sono assai elevate per lesioni con diametro superiore ad 1,5 cm. d'altra parte la laparoscopia e l'arteriografia riconoscono i propri limiti nella invasività della metodica stessa.

L'ecografia risulta senz'altro l'indagine di prima scelta, perchè è metodica semplice, facile ad eseguirsi, con un elevato rapporto beneficio-costi, ripetibile e ben tollerata dal paziente.

L'analisi dei valori di alcuni enzimi, in particolare fosfatasi alcalina, gamma GT, LDH, può fornire informazioni sia sull'interessamento neoplastico a carico del fegato sia sulla sua funzionalità residua.

Per quanto riguarda il CEA come guida per un «second look» è ancora dibattuta la sua reale utilità.

Nonostante tutte queste possibilità diagnostiche esiste una certa quota di metastasi epatiche che rimangono occulte e che varia dal 5-16% ad oltre il 25%, come è stato dimostrato autopicamente su pazienti deceduti a breve distanza dall'intervento e diagnosticati Mo alla laparatomia (Finley, 1982; Angelini, 1984).

Da qui l'utilità di un esame ecografico peroperatorio in «real time» che, evidenziando lesioni sospette anche minori di un cm., indirizzi, in caso di formazioni superficiali, alla biopsia-escissione, consentendo, invece, la citobiopsia aspirativa con ago tipo Tru-Cut o Sure-Cut, in caso di lesioni profonde.

Il numero di pazienti portatori di metastasi epatiche chirurgicamente asportabili non supera, comunque, il 5-10%.

La maggior parte dei pazienti, infatti, presentano metastasi epatiche diffuse ad entrambi i lobi, il cui trattamento non può che limitarsi al semplice palliazione.

In questi casi la qualità di vita deve essere sempre privilegiata anche nei confronti del possibile effetto terapeutico.

La chemioterapia sistemica, sia nella forma di mono che di polichemioterapia, ha conseguito risultati relativamente modesti con percentuali di risposta che si aggirano intorno al 10-20% per la monochemioterapia ed al 30-40% per la polichemioterapia, senza portare ad un miglioramento sostanziale delle percentuali di sopravvivenza (Moertel, 1981; Pellegrini, 1984).

La radioterapia permette una remissione della sintomatologia dolorosa nel 50-70% dei casi ma, anch'essa, non aumenta la sopravvivenza.

Si è cercato quindi di migliorare la prognosi di questi pazienti con trattamenti loco-regionali, quali l'infusione di chemioterapici per via arteriosa o portale e l'ischemia arteriosa del fegato. Queste metodiche sono state utilizzate in associazione tra loro e con la chemioterapia sistemica e la radioterapia.

Il razionale di questi trattamenti deriva da studi sperimentali ed anatomo-patologici che hanno dimostrato come le metastasi epatiche siano irrorate prevalentemente (80-90%) dall'arteria epatica (Breedis, 1954; Pinet, 1972), mentre, al contrario, la vascolarizzazione delle micrometastasi dipende principalmente dal sistema portale (Taylor, 1979).

In particolare, in questi ultimi tempi, grazie anche alla disponibilità di sistemi d'infusione (continui o «a bolo») «totalmente impiantabili», si è affermata la metodica della chemioterapia loco-regionale con infusione di farmaci nell'arteria epatica. In questo modo si raggiungono concentrazioni nel tessuto tumorale 5-20 volte superiori a quelle evidenziabili nel parenchima normale, con una drastica diminuzione dei livelli sistemici, specie per i farmaci come il FUDR che vengono metabolizzati per il 98% al primo passaggio del fegato ed escreti con la bile. Vengono così ridotti gli effetti collaterali del trattamento sistemico (alterazioni ematologiche, vomito, alopecia...), e si raggiungono risposte obiettive nell'80% dei casi, con una sopravvivenza prolungata o almeno apparentemente superiore a quella che si osserva nei pazienti non trattati (Reed, 1981; Ensminger, 1983).

Prima dell'impianto del catetere intra-arterioso, è indispensabile eseguire uno studio arteriografico ed una valutazione completa del paziente (sono controindicati pazienti con metastasi extraepatiche, ipertensione portale, insufficienza epatica, età superiore ai 65 anni, aspettativa di vita inferiore ai due mesi); l'incidenza di complicanze (trombosi della

arteria epatica, ostruzione o rottura del catetere, processi infettivi...), pur se notevolmente ridotta dall'uso di dispositivi totalmente impiantabili, deve sempre essere tenuta in considerazione.

In conclusione, per quanto riguarda il trattamento delle metastasi epatiche, si auspicano studi omogenei nell'impostazione e nella utilizzazione dei criteri adottati così da ottenere risultati finalmente confrontabili e valutare la reale efficacia della terapia chirurgica e delle varie metodiche complementari codificandone in tal modo il loro impiego.

BIBLIOGRAFIA

1. Adson M.A., Van Heerden J.A.: *Major hepatic resections for metastatic colorectal cancer*. Ann. Surg. 1980, 191: 576-583.
2. Bengmark e Coll. World J Surg 1982; 6:61.
3. Blumgart L.H., Allison D.J.: *Resection or embolization in the management of secondary hepatic tumors*. World Surg. 6, 32-45; 1982
4. Fortner J.G., Maelean B.J.: *The seventies evolution in liver surgery for cancer*. Cancer, 47, 2162-2166-1981.
5. Foster J.H., Lundy J.: *Liver metastases*. Current problems in surgery. Vol. XVIII n. 3; 1981.
6. Iwatsuki S., Shaw B.W. jr., Starzl T.E.: *Experience with 150 liver resection*. Ann. Surg. 197, 3. 247-253; 1983.
7. Thompson H.H., Tompkins R.K. Longmire W.P. jr.: *Major hepatic resection*. Ann. Surg. 197, 4:375-388; 1983.

F. CRIFÒ ANTONELLO, V. SAGONE, A. MARSICO, A. CAPRIO
 Unità Sanitaria Locale n. 3 - Ospedale di Villa D'Agri (Pz)
 Servizio di Anestesia e Rianimazione

TUMORI DEL COLON-RETTO: PREPARAZIONE, ANESTESIA E TRATTAMENTO POST-OPERATORIO

Per l'anestesista rianimatore la chirurgia dell'addome può essere considerata la specialità chirurgica di base, poichè, il più delle volte, ha fatto il proprio apprendistato in tale campo.

Le tecniche si sono evolute e il progresso degli ultimi anni in Anestesia e Rianimazione ha consentito la pratica di interventi molto impegnativi, anche su soggetti di età avanzata ed in condizioni di precarietà.

È stata dimostrata la frequenza di turbe della nutrizione e dell'immunità nei soggetti con patologia digestiva candidati all'intervento; l'assistenza nutrizionale, di conseguenza, è stata largamente applicata per la correzione delle turbe sopradette, sia nel pre- che nel post-operatorio, previa valutazione del grado di denutrizione mediante l'applicazione di alcuni criteri: biologici, che consistono nel dosare le proteine, in particolare l'albumina, prealbumina, transferrina e tasso di escrezione della creatinina nelle 24 ore, che si è rivelato un buon indice della massa muscolare; antropometrici quali il peso corporeo, anche se, a volte, in situazioni acute può non essere un valido indice.

Sono stati proposti anche criteri immunologici - studio della ipersensibilità cutanea ritardata - malgrado la denutrizione sia essa stessa una delle cause delle turbe immunitarie, il più delle volte multifattoriali. Al presente ci si serve dei tre criteri per valutare lo stato nutrizionale e si suol parlare di stato di denutrizione quando il calo del peso corporeo è superiore al 10% del peso abituale e la quantità di albumina serica si attesta attorno al 34%.

In chirurgia digestiva è frequente trovare, infatti, dal 20 al 30% di soggetti denutriti o malnutriti ed il cancro ne è la causa più frequente e più grave. Il meccanismo è complesso: da una parte la riduzione dell'alimentazione, dall'altra l'anoressia e il malassorbimento legato all'atrofia della mucosa intestinale. Sono ugualmente causa di denutrizione disordini metabolici quali l'aumento del metabolismo di base, turbe del metabolismo glicidico (iperlicemia), mentre il catabolismo azotato è aumentato.

È da sottolineare inoltre che la neoplasia nel suo continuo e disordinato accrescimento saccheggia le energie dell'organismo ospite, senza risentire delle scarsità nutrienti e spesso, nei portatori di neoplasie, il fabbisogno calorico eccede la possibilità di somministrazione.

La valutazione dello stato di nutrizione consente di impostare un programma nutrizionale, di scegliere il momento più opportuno per intervenire chirurgicamente e valutare il rischio operatorio in rapporto a complicanze quali sepsi, ipotensione, shock, ritardo di cicatrizzazione, deiscenza di anastomosi e aggravamento del dismetabolismo.

Ben nota è inoltre la sensibilità del denutrito ai farmaci anestetici, che si può manifestare per diversi fattori: esiste sempre una ipovolemia relativa, chiamata di adattamento; per la diminuzione della massa muscolare, infatti, si determina una riduzione del letto capillare che all'induzione anestetica si può dilatare bruscamente, determinando un collasso grave per squilibrio contenente/contenuto.

Il metabolismo e la cinesi dei farmaci sono, inoltre, perturbati: l'ipoalbuminemia favorisce l'aumento della frazione libera attiva legata alle proteine; il tasso di pseudocolinesterasi è diminuito proporzionalmente al calo ponderale, e il suo valore è ancora più basso nei soggetti trattati con citostatici - la non consapevolezza di quest'ultimo fenomeno potrebbe sfociare in curarizzazioni prolungate da succinilcolina. È necessario quindi, prima dell'intervento, tutte le volte che è possibile, mettere in opera un'assistenza nutrizionale adeguata per riportare il paziente ad un peso corporeo idoneo, con passaggio della fase catabolica a quella anabolica - bilancio azotato e del potassio positivo - migliorando anche il bilancio immunologico.

La nutrizione parenterale si applica ormai da diverso tempo nel paziente canceroso. Tenendo conto del turnover proteico, bisognerà somministrare almeno 0,25 g. di N/Kg/di; l'apporto calorico dovrà essere di circa 40 KCal/kg/di. Le tecniche di iperalimentazione parenterale, comunque, non sono scevre da complicazioni che possono essere metaboliche, respiratorie e, in particolare, infettive poichè si tratta quasi sempre di soggetti immunodepressi. Per questa problematica ci è venuto incontro il progresso tecnico-scientifico fornendo miscele nutritive nuove e permettendoci di utilizzare la via enterale anche nel canceroso con la possibilità di un supporto nutrizionale personalizzato (per esempio soluzioni a bassa osmolarità utili nei pazienti con ridotta funzionalità gastro-intestinale); tale via quindi sarà preferita tutte le volte che il tubo digerente conserva una certa funzionalità, perchè è più efficace, più fisiologica, meno costosa e comporta pochi rischi di infezione.

La migliore comprensione delle ripercussioni della malattia sull'intero organismo e anche delle complicazioni terapeutiche ha permesso la diminuzione della morbilità e della mortalità post-operatoria negli interventi di exeresi per cancro colico. L'American College of Surgeon ha condotto uno studio multicentrico su 50.000 casi di cancro colico operati, riportando una mortalità operatoria di 6.6% malgrado la morbilità sia rimasta elevata (le complicanze polmonari e cardiache hanno avuto una frequenza del 16%, le infezioni locali del 7%, le occlusioni intestinali post-operatorie del 3% e le fistole anastomotiche del 2%).

Nel cancro del colon-retto la denutrizione è meno accentuata e può essere spiegata con la minore incidenza dell'anoressia e delle turbe dell'assorbimento; per ciò che attiene al corredo immunitario il test cutaneo mostra una anergia relativa o assoluta nel 25-30% dei casi. La riequilibrio idro-elettrolitica non è strettamente specifica e le alterazioni qualche volta possono essere conseguenza della preparazione colica specie quando si fa uso di sostanze osmoticamente attive (mannitolo).

ANESTESIA

Gli imperativi maggiori in chirurgia addominale sono il rilassamento muscolare e la protezione neuro-vegetativa. Il rilassamento muscolare permette una buona esposizione viscerale con trazioni chirurgiche di minore entità, mentre i riflessi nocicettivi, indotti dalle manipolazioni chirurgiche, sono diminuiti. La durata dell'intervento inoltre è minore. La protezione presuppone anche una copertura analgesica con

soppressione dei riflessi vagali e simpatici. Le caratteristiche sopradescritte si possono ottenere sia con un'anestesia loco-regionale (rachianestesia-extradurale), sia con un'anestesia generale.

La rachianestesia può trovare indicazione nella chirurgia sottomesocolica. Dà buona analgesia, rilassamento muscolare e una certa protezione neuro-vegetativa senza diminuire la motilità intestinale né la ventilazione; determina però vasoplegia da blocco simpatico e richiede un riempimento vascolare supplementare. La extra-durale ha effetti circolatori più discreti ed è possibile il prolungamento della sua durata con la messa in situ di un catetere.

In definitiva le anestesi loco-regionali teoricamente possono essere soddisfacenti; in pratica l'anestesia di elezione resta la generale, anche in presenza di insufficienza respiratoria cronica. È noto inoltre che la chirurgia sottomesocolica aggredisce zone altamente riflessogene, la cui stimolazione determina risposta neuro-vegetativa con manifestazioni cliniche cardiovascolari quali tachicardia, ipertensione o bradicardia accompagnate da turbe ormonali e metaboliche; quasi costantemente vi è una iperglicogenogenesi, un'ipercorticismo, un aumento dell'aldosterone e dell'ormone antidiuretico; la iperglicemia per 4-5 giorni è quasi la regola.

Per la protezione dei fenomeni sopradescritti, è norma far ricorso ad un analgesico tipo Fentanile: la neuroleptoanalgesia, infatti, assicura una buona stabilità cardiocircolatoria e controlla parzialmente le turbe metaboliche e neuro-ormonali. Tra gli anestetici volatili si dà la preferenza agli ultimi composti alogenati - Ethrano e Furano; il Fluo-thano non è molto indicato poiché potenzia l'effetto delle catecolamine ed ha un'azione parasimpaticomimetica. Per la miorsoluzione si fa ricorso al Pancuronium Bromidum, preceduto dalla somministrazione di succinilcolina per l'intubazione oro-tracheale; naturalmente si fa sempre ricorso alla ventilazione controllata.

La rianimazione peroperatoria è orientata sulla sorveglianza respiratoria ed emodinamica: monitoraggio dell'attività cardiaca, pressione arteriosa, diuresi oraria e controllo stretto delle perdite di sangue e di acqua legate alla eviscerazione prolungata.

Ricordiamo ancora che gli interventi di exeresi colica portano con sé delle sequele; la colectomia, specie se interessa il colon dx, sopprime la zona fisiologicamente più attiva nel riassorbimento dell'acqua e degli elettroliti, compromette la digestione batterica dei residui celluloseici e in parte l'assorbimento dei sali biliari: possiamo avere quindi perdite elettrolitiche piuttosto notevoli, accompagnate a *Diarrea per presenza di abnormi quantità di sali biliari*. In caso di colectomia totale

la canalizzazione riprende verso la 48a ora con una decina di scariche diarroiche e conseguentemente perdita di 1500-2000 cc di acqua e fuga di potassio, sodio e bicarbonato. Sarà ancora compito dell'intensivista rianimatore, specie negli ambienti in cui esiste una buona collaborazione tra chirurghi ed anestesisti come nel nostro caso, cercare di correggere al più presto gli squilibri sopradetti.

Nel periodo post-operatorio la somministrazione di aminoacidi, albumina e plasma di pronto impiego è ormai routine. La Kinesiterapia pre e post-operatoria precoce evita o riduce al minimo la percentuale di eventratio ed eviscerazioni precoci e nello stesso tempo rappresenta una buona prevenzione della malattia trombo-embolica nell'operato.

È inutile ricordare l'importanza di un supporto psicologico.

Nel nostro Ospedale dall'80 ad oggi sono stati trattati chirurgicamente 42 portatori di tumori del colon-retto, 25 di sesso maschile e 17 di sesso femminile, con un'età media di 65 anni; di tali pazienti 29 sono stati sottoposti ad intervento radicale e 13 ad intervento palliativo.

Dei 42 casi, 12 pazienti sono stati operati d'urgenza nella quasi totalità dei casi in uno stato di completo squilibrio parenchimale e idroelettrolitico; 6 erano in condizioni generali scadute con un'età media di oltre 60 anni; 20 erano in discreto equilibrio respiratorio, cardiocircolatorio e metabolico; solo 4, di età media al di sotto di 50 anni non presentavano problemi se non quelli legati alla patologia di base.

Nei soggetti venuti a noi in fase acuta è stata attuata una breve preparazione eroica per consentire al chirurgo di intervenire con il minor rischio possibile per il paziente. Di tali pazienti 6 sono andati incontro ad exitus tra la 1^a e la 30^a giornata; 1 dopo 3 mesi ed 1 dopo 5 mesi.

Per gli altri soggetti, oltre agli accertamenti routinari, abbiamo sempre attuato uno schema di visite e di indagini preoperatorie standard, per poter valutare lo stato nutrizionale e l'equilibrio idroelettrolitico. Nella maggior parte dei casi si è riscontrato uno stato di denutrizione (calo del peso ponderale, ipotrofia muscolare) con ipoproteinememia (in particolare la frazione albuminica) nel 93% dei casi, ipotassiemia nel 30% dei casi, una riduzione marcata del tasso emoglobinico nel 33% dei casi, una riduzione delle pseudocolinesterasi nel 6% dei casi, un abbassamento delle gammaGT nel 3% dei casi. Tali dati coincidono con quelli riportati in letteratura.

Per correggere i vari disordini riscontrati abbiamo trattato i pazienti secondo protocolli standard ma personalizzati con somministrazioni di aminoacidi, albumina, plasma, sangue quando necessario, potassio ed anche risparmiatori di potassio.

Per quanto riguarda l'anestesia abbiamo eseguito sempre la generale mista. Come preanestetico, nella maggior parte dei casi, abbiamo usato una benzodiazepina (0,7 mg. pro kg) associata ad un parasimpaticolitico (atropina 0,07 mg/kg).

Il paziente è stato sempre monitorizzato. Per l'induzione ci siamo serviti del Pentothal Sodium (4-5 mg/kg) ad eccezione che per gli acuti per i quali abbiamo fatto ricorso alla Ketamina per non aggravare lo stato di shock preesistente. Come miorellassante ci siamo serviti della succinilcolina per l'intubazione e del Pancuronio per il mantenimento (in caso di marcata ipopotassiemia abbiamo usato solamente Pancuronio); l'analgescico di elezione è stato il Fentanile associato spesso al deidrobenzoperidolo; il narcotico di base, associato a protossido ed ossigeno, è stato fino al giugno '85 l'Ethrano, quindi l'isofluorano che dà una maggiore stabilità cardiocircolatoria, un risveglio pronto e privo di sequele; la miscela decontratturante è stata la prostigmina-atropina.

Il paziente è stato sempre sotto ventilazione controllata. Durante l'intervento ci siamo preoccupati di mantenere l'equilibrio idroelettrolitico e la volemia somministrando soluzioni polisalini bilanciate, soluzioni antisloodge (Rheomacrodex) ed emotrasfusione quando se ne è rilevata l'opportunità.

Nel post-operatorio abbiamo continuato a mantenere l'equilibrio idro-elettrolitico sotto la guida dei dati ematochimici; infatti abbiamo rilevato in tale periodo, oltre la ipopotassiemia (95%) e ipoproteinemia, un aumento della percentuale di iposodiemia (19%) ed ipocalcemia (19%); per cercare di portare il bilancio azotato in positivo, abbiamo continuato la somministrazione di aminoacidi, albumina e plasma di pronto impiego. Nei soggetti particolarmente defedati (10% dei casi) abbiamo fatto ricorso alla nutrizione parenterale totale mediante la somministrazione di aminoacidi essenziali e non al 6,9%, soluzioni glucosate al 50% con potassio e insulina attraverso una vena centrale; inoltre a tali pazienti sono state somministrate Vitamine del gruppo A,B,D ed E, protettori epatici ed anabolizzanti oligoelementi.

Dopo la canalizzazione abbiamo fatto ricorso alla ipernutrizione enterale, sostituendola alla parenterale.

Regolandoci nel modo prima descritto, i pazienti operati di elezione hanno avuto, per quanto ci riguarda, nel 90% dei casi un decorso post-operatorio soddisfacente, scevro da complicanze respiratorie, cardiocircolatorie e gravi squilibri metabolici, con ripresa dello stato nutrizionale altrettanto soddisfacente.

BIBLIOGRAFIA

1. American College of Surgeon: *Manuale del trattamento post-operatorio* - 1977 Piccin.
2. Galli E.: *Alimentazione parenterale ed enterale* - 1982 - Masson.
3. Gray T.C., Nurm J.F., Utting J.E.: *Anestesia generale* - 1980 - Verduci Roma.
4. Novelli G.: *Anestesia e Rianimazione* - 1982.
5. Gouin F., Martin C. e Auffray J.P.: *Principes généraux d'anesthésie-réanimation en chirurgie abdominale chez l'adulte*. Encycl. Med. Chir. Paris - Anesthésie-Reanimation.
6. Auffray J.P., Fulachier V., Hemon Y. e Gouin F.: *Anesthésie-réanimation dans la chirurgie du tube digestif* - Encycl. Med.Chir. Paris - Anesthésie-Reanimation.

G. LARAIA, D. LOFFREDO
Unità Sanitaria Locale n. 3 - Ospedale di Villa D'Agri (Pz)
Divisione di Chirurgia Generale - Primario: Dr. G. LARAIA

I TUMORI DEL COLON-RETTO: ESPERIENZA NEL NOSTRO OSPEDALE

RIASSUNTO

Gli A.A. riportano la loro esperienza sui tumori del colon-retto, basata su 42 casi trattati chirurgicamente nella Divisione di Chirurgia dell'Ospedale di Villa D'Agri dal 1979 al 1986.

I migliori risultati si ottengono con l'intervento radicale e la ricostruzione della continuità intestinale.

Nelle localizzazioni del sigma distale e del retto ampollare e sovra-ampollare va preferita la resezione anteriore alla resezione addomino-perineale secondo Miles, che va riservata soltanto alle localizzazioni del canale anale e del retto perineale.

* * *

I tumori del colon-retto costituiscono una delle cause più frequenti di morte per malattia neoplastica e, trattandosi di forma morbosa che ha la massima incidenza al di sopra dei 60 anni di età, ha un incremento in rapporto al progressivo aumento della vita media.

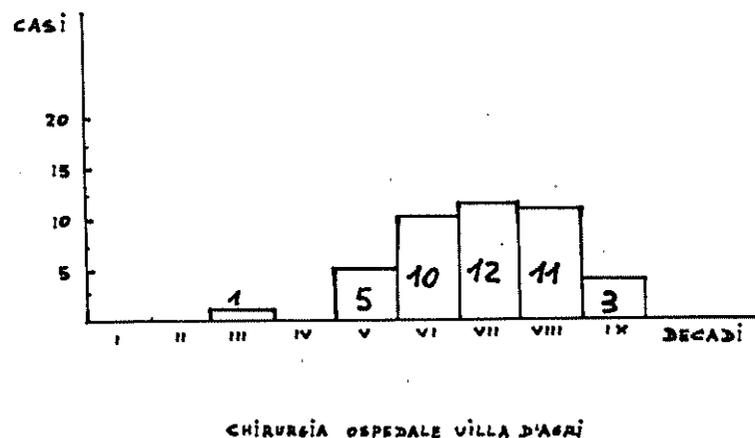
Presso la Divisione di Chirurgia dell'Ospedale di Villa D'Agri, dal 29 ottobre 1979, data di apertura dell'Ospedale, al 30 luglio 1986 sono

giunti 42 pazienti portatori di cancro del colon-retto. In rapporto al sesso, come si può dedurre dalla tabella n. 1, è predominante il sesso maschile con il 59,6% rispetto al 40,4% del sesso femminile. Tutti questi pazienti sono stati sottoposti ad intervento chirurgico. La età media è di 65 anni circa, da un minimo di 30 anni ad un massimo di 84 anni. I decenni più colpiti, nei due sessi, come si evince dalla tabella n. 2, sono il 6°, 7° e 8°. In relazione al sesso, prevalgono la 6^a e la 7^a decade nel sesso femminile, la 7^a e l'8^a nel sesso maschile.

TAB. 1 - NUMERO TOTALE: 42 CASI

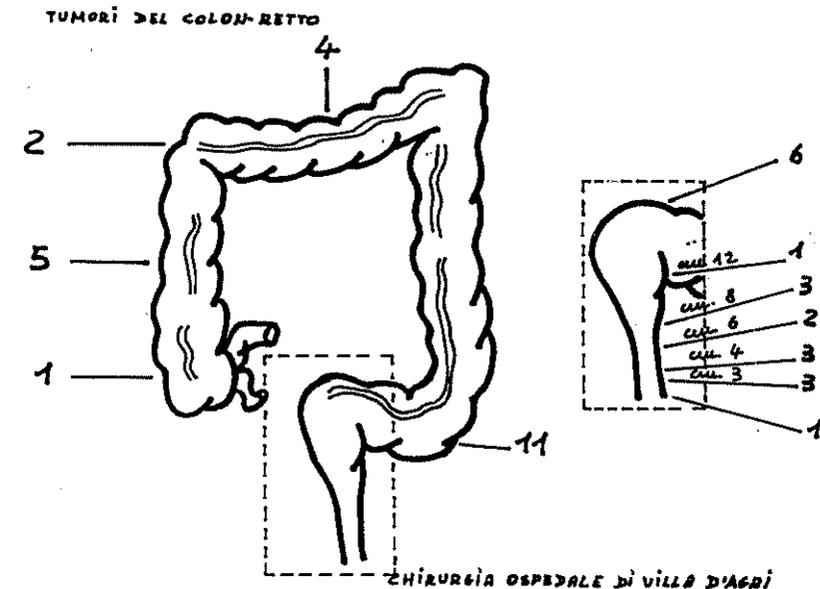
SESSO	N. CASI	%
MASCHI	25	59,6
FEMMINE	17	40,4

TAB. 2 - TUMORI DEL COLON-RETTO - DISTRIBUZIONE PER ETÀ



La Tab. 3 illustra la topografia della neoplasia con una prevalenza del segmento rettale (13 casi pari al 30,9%), seguito dal sigma (11 casi pari al 26,1%), dal giunto retto-sigmoideo (6 casi pari al 14,2%), dal colon ascendente (5 casi pari all'11,9%), dal colon trasverso (4 casi pari al 9,5%), dalla flessura colica dx (2 casi pari al 4,7%), dal cieco (con 1 caso pari al 2,3%).

TAB. 3 - TUMORI DEL COLON-RETTO - DISTRIBUZIONE PER SEDE



ANATOMIA PATOLOGICA

Macroscopicamente (Tab. 4) 20 casi si sono presentati nella forma vegetante, 20 casi nella forma stenotante e 2 casi nella forma ulcerativa.

TAB. 4 - ASPETTO MACROSCOPICO

Vegetante	20 casi
Stenosante	20 casi
Ulcerato	2 casi

I caratteri istologici del tumore (Tab. 5) sono stati nel 73,8% quelli dell'adenocarcinoma, nel 7,1% dell'adenocarcinoma gelatinoso, nel 4,2% dell'adenoma in degenerazione adenocarcinomatosa, nel 2,3% dell'epitelioma pavimentoso, nel 2,3% della carcinosi peritoneale, nel 9,5% non è stato definito l'istotipo.

TAB. 5 - DISTRIBUZIONE PER TIPI ISTOLOGICI

	N.
ADENOCARCINOMA	31
ADENOCARCINOMA GELATINOSO	3
CARCINOMA A CELLULE PAVIMENTOSE	1
ADENOMA DEGENERATO	2
CARCINOSI PERITONEALE	1
ISTOTIPO NON DEFINITO	4

Nella (Tab. 6) sono riportati gli stadi evolutivi della neoplasia secondo la classificazione di Dukes, con netta prevalenza dello stadio C, seguito dallo stadio D. In 10 casi non è stata possibile la definizione stadiale.

TAB. 6 - CLASSIFICAZIONE SECONDO DUKES

A	2
B	3
C	19
D	8
Non definito	10

TRATTAMENTO CHIRURGICO

Dei 42 casi venuti alla nostra osservazione, 29 sono stati sottoposti ad intervento chirurgico apparentemente radicale e 13 ad intervento palliativo (Tab. 7).

TAB. 7 - TIPI DI INTERVENTO

Radicali		Palliativi	
Emicolectomia dx	5	Resezione trasverso	1
Resezione trasverso	2	Resezione Anteriore	2
Resezione Anteriore	5	Derivazione Interna	1
Resezione Ant. allargata	2	Derivazione esterna:	
Resezione sec. Hartmann	2	Cecostomia	4
Intervento di Miles	13	Ano Sigmoideo	2
		Resezione sigma e vescica per fistola	2
		Resezione sec. Hartmann	1

Dei primi, 5, per tumore del colon dx, sono stati operati di emicolectomia dx, consistente nell'ablazione di tutto il colon dx, con sezione dei suoi peduncoli vascolari, ileocecolico e colico superiore dx. L'ileotrasversostomia è stata praticata in modo latero-terminale in duplice strato.

Due casi, con sede al terzo medio del colon trasverso, di cui uno con perforazione in situ e peritonite generalizzata, sono stati operati di trasversectomia con ampia mobilitazione delle flessure coliche e colocolostomia termino-terminale in duplice strato. Si è preferito operare d'emblée il caso con perforazione, perchè la stessa era insorta da poche ore, le condizioni del paziente erano più che soddisfacenti e la perforazione era localizzata nella sede del cancro. D'altra parte le trancie coliche da suturare erano in perfette condizioni anatomico-fisiologiche.

In cinque pazienti è stata attuata la resezione anteriore, di cui tre per tumore del sigma (sono qui compresi due casi di adenoma in degenerazione carcinomatosa con base di impianto superiore ai 3 cm) e due a localizzazione della giunzione retto-sigmoidea. In questi pazienti l'anastomosi è stata colo-rettale termino-terminale in duplice strato. L'arteria mesenterica inferiore è stata sezionata alla sua emergenza dall'aorta, la vena mesenterica inferiore a sinistra dell'angolo duodeno-digiunale. Si è eseguita sempre prima la sezione dell'arteria e poi della vena, onde evitare la accentuazione della diffusione neoplastica intraoperatoria per via linfatica. In due casi la resezione anteriore è stata integrata dalla resezione di altri organi. Nel primo caso, uomo di 63 anni, per aderenza del tumore del sigma alla parete posteriore della vescica, che al tavolo operatorio sembrava infiltrazione carcinomatosa, è stata praticata la resezione colosigmoidorettale e la cistectomia parziale. La cistorrafia, in triplice strato, è stata extraperitoneizzata. L'esame istologico ha escluso l'infiltrazione carcinomatosa a carico della vescica, evidenziando invece una infiltrazione infiammatoria. Questo caso è sotto stretto controllo, in quanto l'anatomopatologo ci ha segnalato la presenza di un polipo adenomatoso, senza caratteri di malignità a fianco dell'adenocarcinoma. Nel secondo caso, donna di 64 anni, la resezione anteriore è stata integrata da resezione ileo-cecale con ileocolostomia latero-terminale ed annessiectomia dx, in quanto il tumore del sigma aveva infiltrato l'ultima ansa ileale, il cieco e l'appendice. L'annesso di dx era inglobato nella massa neoplastica. L'esame istologico ha confermato l'infiltrazione carcinomatosa a carico dell'ultima ansa ileale, del cieco e dell'appendice, ma ha escluso l'interessamento dell'annesso dx, in preda a processo sclerotico.

In due casi, due donne, di 48 anni l'una e di 76 anni l'altra, è stata attuata la resezione segmentaria secondo Hartmann, l'una per tumore stenotico del sigma con occlusione intestinale, l'altra a localizzazione nel canale rettale con sindrome oclusiva. In tutti e due i casi, operati d'urgenza, si è preferita la resezione segmentaria, con colostomia sin. definitiva, ritenendo di risolvere in un sol tempo l'occlusione e la rimozione del tumore, e rinviando ad un secondo eventuale intervento il ripristino della continuità intestinale.

Nei tumori del retto, in 13 casi è stata praticata la resezione addomino-perineale secondo Miles. La sede del tumore, nel retto, è stata definita in base all'esplorazione rettale, alla rettoscopia ed al reperto operatorio. Nelle sedi rettali, anche in assenza di segni evocatori, sono stati ricercati, con urografia ed endoscopia, le eventuali infiltrazioni della vescica e degli ureteri. La resezione addomino-perineale secondo Miles, con ablazione in blocco del sigma, del retto e dell'ano con confezione di colostomia iliaca sin. definitiva, viene eseguita in due tempi, l'uno successivo all'altro, dalla stessa équipe chirurgica. L'arteria mesenterica inferiore è sezionata alla sua emergenza, la vena mesenterica inferiore in prossimità dell'angolo duodeno-digiunale. Lo scollamento presacrale si attua al davanti della fascia di Waldeyer, lo scollamento anteriore segue la fascia prostatopelvica. In tre casi è occorsa anche l'asportazione delle vescicole seminali. I legamenti alari del retto vengono sezionati il più lateralmente possibile. Si attua anche lo svuotamento linfonodale lungo le ipogastriche. Nel tempo perineale viene ampiamente sezionato l'elevatore dell'ano, trattandosi, nella maggior parte dei casi, di neoplasia ad avanzato stadio evolutivo. Nel caso operato di Miles per carcinoma anale ad epitelio pavimentoso, la lesione infiltrava ampiamente il canale ano-rettale. La lesione si è sviluppata su un fibropapilloma gigante arboriforme, di cui il paziente, di anni 74, era portatore dall'età di 30 anni circa. Alla Miles non è stata associata la linfadenectomia inguinale bilaterale, in quanto i linfonodi inguinali erano clinicamente indenni. Il paziente viene tenuto sotto controllo onde evitare un tardivo intervento in caso di insorgenza delle metastasi.

Gli interventi demolitivi palliativi, con demolizione della neoplasia in condizioni di diffusione oltre il limite della radicalità macroscopica, sono stati attuati in sei pazienti. La resezione del trasverso si è imposta per tumore stenotico con diffuse metastasi linfonodali e peritoneali. In due casi è stata attuata la resezione anteriore: l'uno di anni 76, con tumore stenotico del sigma, metastatizzato anche all'ombelico, in cui la resezione è stata integrata dall'onfalectomia, nell'altra, di

anni 54, portata in sala operatoria dell'équipe ginecologica per presunta cisti ovarica tonda, era affetta da adenocarcinoma del sigma con infiltrazione neoplastica massiva dello ovaio sin. torto sul suo peduncolo.

Un caso, donna di 64 anni, affetta da adenocarcinoma del giunto retto-sigmoideo, in fase avanzata con occlusione intestinale, è stata sottoposta ad intervento di resezione segmentaria secondo Hartmann.

In due casi, un uomo di 56 anni ed uno di 77 anni, la lesione neoplastica a partenza dal sigma, aveva invaso la pelvi con fissità posteriore ed anteriore, alla branca ileopubica sin., e fistolizzazione in vescica, non essendo possibile la evisceratio pelvica, è stata attuata la resezione segmentaria del sigma, con colostomia sin. definitiva ed affondamento del moncone distale a livello rettale e la resezione della parete posteriore e del fondo della vescica con cistorrafia.

La colostomia decompressiva definitiva esterna è stata necessaria in sei casi, al limite delle possibilità terapeutiche. In un caso è stata praticata la colostomia decompressiva interna (ileotrasversostomia).

INTERVENTI CHIRURGICI D'URGENZA.

Dei 42 pazienti sono stati operati d'urgenza 12 casi (pari al 28,57%), di cui dieci per occlusione intestinale, uno per perforazione nella sede del tumore, uno per emorragia (Tab. 8). Soltanto per sei di essi è stato possibile un intervento presumibilmente radicale, potendo attuare, in rapporto alla sede, in tre casi la resezione segmentaria secondo Hartmann, in uno l'emicolectomia dx, in un altro, perforato, la resezione ampia del trasverso, in un altro una resezione anteriore. In un caso, per grave emorragia di neoplasia rettale, è stato possibile praticare la resezione addomino-perineale secondo Miles. Gli altri casi hanno potuto usufruire soltanto di una colostomia esterna decompressiva.

TAB. 8 - INTERVENTI CHIRURGICI D'URGENZA

Causa	N.	Tipo intervento
Occlusione	3	Resezione sec. Hartmann
	1	Resezione anteriore
	1	Emicolectomia dx
	1	Ano Sigmoideo
	4	Cecostomia
Perforazione	1	Resezione trasverso
Emorragia	1	Intervento di Miles

COMPLICANZE

Una fistola entero-cutanea è occorsa in un caso di emicolectomia dx. La fistola si è manifestata in quinta giornata attraverso la sede del precedente drenaggio. Attuata l'alimentazione parenterale, la fistola è persistita, per cui si è reso necessario il reintervento di resezione ileocolica, con buon esito. Purtroppo il paziente è deceduto a 14 mesi dal primo intervento, per infarto del miocardio (Tab. 9).

TAB. 9 - COMPLICANZE

Complicanze	N.	Tipo intervento	Dukes
Fistola Entero - Cutanea	1	Emicolectomia DX	C
Deiscenza Radiografica	2	Resezione anteriore Resezione ant. allargata	C D
Urogenitali:			
Impotenza sex	1	Resezione anteriore	C
Calcolosi vescic.	1	Intervento di Miles	B
Ritenz. Urina (Ipertrofia prost.)	2	Intervento di Miles	C
Flebite arto inf.	2	Intervento di Miles	C
Ascesso Doccia Parieto-Colica	1	Emicolectomia DX	C

In due casi, l'uno operato di resezione anteriore, l'altro di resezione anteriore allargata, abbiamo evidenziato la fistola radiologica in dodicesima giornata, che non ha dato nessun problema nè clinico nè terapeutico.

I disturbi uro-genitali sono occorsi in quattro casi.

L'impotenza sessuale in un paziente di 53 anni, operato di resezione anteriore per tumore della giunzione retto-sigmoidea, probabilmente è stata determinata dall'ampio scollamento pelvico, dettato dalla preoccupazione di non essere sufficientemente radicali.

La ritenzione urinaria, verificatasi in due casi sottoposti ad intervento di Miles, è dovuta ad ipertrofia prostatica. L'intervento ha solo accentuato i disturbi già esistenti. Non è stato ritenuto conveniente associare alla Miles la adenomiectomia prostatica, onde evitare l'eventualità di una fistola urinaria. Questi pazienti vengono affidati all'urologo per la resezione endoscopica.

In un paziente di 30 anni, operato di Miles, si è verificata calcolosi vescicale con calcolo unico, trattato chirurgicamente ad un anno dal primo intervento.

Abbiamo fatto risalire la calcolosi vescicale al catetere a permanenza nel decorso post-operatorio.

L'ascesso della doccia parietale dx, in seguito ad emicolectomia, è certamente da attribuirsi a ristagno di secrezioni sierose-ematiche. Lo stesso si è peraltro risolto in breve tempo drenandosi dal foro del precedente drenaggio, attraverso cui è stato possibile il lavaggio endocavitario con soluzione antibiotica.

La flebite dell'arto inferiore sin. è occorsa in due pazienti sottoposti ad intervento di Miles, l'uno di 73 anni e l'altro di 79 anni, in cui è stata ampia la linfadenectomia pelvica. In un caso la guarigione si è avuta in 10 giorni, nell'altro il risultato è stato discreto a distanza di quattro mesi.

La Tab. 10 sintetizza il tipo di intervento in rapporto alla sede della neoplasia.

TAB. III - SEDE/TIPO INTERVENTO

Cieco	Emicolectomia DX	1
Colon Ascendente	Emicolectomia DX	2
	Derivazione interna	1
	Cecostomia	2
Flessura DX	Emicolectomia DX	2
Colon trasverso	Resez. radicale	2
	Resez. palliativa	1
	Cecostomia	1
Sigma	Resez. anteriore	3
	Resez ant. allarg.	2
	Resez. sigma e vescica	2
	Resez. ant. palliativa	2
	Resez. sec. Hartmann	1
	Ano Sigmoideo	1
Giunz. Retto-Sigmoidea	Interv. di Miles	2
	Resez. anteriore	2
	Resez. sec. Hartmann	1
	Cecostomia	2
Canale Ano-Rettale	Interv. di Miles	11
	Resez. sec. Hartmann	1
	Ano Sigmoideo	1

RISULTATI

Sul totale di 42 pazienti abbiamo registrato una mortalità post-operatoria, dall'immediato post-operatorio a 30 giorni, di sei casi pari al 14,2%, di cui uno operato di resezione anteriore palliativa, e cinque operati di colostomia decompressiva esterna, dalla 5^a alla 30^a giornata. Degli altri casi sottoposti ad intervento palliativo, la sopravvivenza è stata da un minimo di due mesi ad un massimo di undici mesi. Pertanto nell'arco di un anno dall'intervento si è avuto il 100% di mortalità dei pazienti sottoposti ad intervento palliativo (13 su 42 pari al 30,9%) (Tab. 11 e 12).

TAB. 11 - TIPO INTERVENTO / STATO SALUTE

Interventi palliativi	Vivente a	Deceduto a
Resez. Colon trasv.		11 mesi
Resez. Anteriore		Post operat. 3 mesi
Derivazione interna		2 mesi
Derivazione Esterna Cecostomia		5 giorni 14 » 15 » 15 »
Ano Sigmoideo		1 mese 7 mesi
Resez. Sigma e Vescica per fistola		2 mesi 6 mesi
Resez. sec. Hartmann		3 mesi

In rapporto agli interventi attuati in urgenza, fermo restando la mortalità dei cinque casi al limite delle possibilità terapeutiche, dei tre casi operati di Hartmann si è avuta la sopravvivenza di due pazienti rispettivamente a tre mesi ed a diciotto mesi.

Il terzo caso è apparentemente guarito ad oltre cinque anni dall'intervento. L'unico caso operato d'urgenza di resezione del trasverso per perforazione, è in ottime condizioni ad oltre cinque anni dall'intervento. Il caso operato di emorragia è deceduto a sette mesi dall'intervento per metastasi diffuse. Pertanto, nell'arco di sette anni, su undici interventi di urgenza, sopravvivono in apparente guarigione due casi pari al 4,7% del totale.

TAB. 12 - TIPO INTERVENTO / STATO SALUTE

Interventi radicali	Vivente a	Deceduto a
Emicolectomia DX	6 mesi (Metast. Polm.) 2 anni 4 anni	5 mesi 14 mesi (infarto)
Resez. del trasverso	5 anni 7 anni	
Resez. anteriore	8 mesi 1 anno 2 a 18 mesi	2 anni (Infarto)
Resez. ant. allargata	1 anno 18 mesi	
Resez. sec. Hartmann	5 anni	18 mesi
Intervento di Miles	3 mesi 4 » 6 » 7 » 1 anno » 2 anni (Met. Epat.) 2 » 4 » (2 casi) 5 » 6 »	7 mesi 2 anni

Le complicanze post-operatorie non hanno avuto alcuna influenza sui risultati definitivi.

Dei 29 pazienti trattati radicalmente, pari al 69% circa, quattro sono deceduti per metastasi, da un minimo di cinque mesi ad un massimo di due anni. Due casi sono deceduti, rispettivamente a 14 mesi ed a due anni dall'intervento, per cause indipendenti (infarto del miocardio). Due pazienti sopravvivono rispettivamente a sei mesi con metastasi polmonari ed a due anni con metastasi epatiche.

Ben 21 pazienti, pari al 50%, sono in buone condizioni. Di essi otto sono in guarigione clinica ad oltre quattro anni dall'intervento. Tre-dici pazienti, da oltre tre mesi a due anni, sono in buone condizioni, ma non vi è sufficiente intervallo di tempo per esprimere un giudizio definitivo.

Comunque ottimi risultati si ottengono quanto più breve è l'intervallo di tempo che intercorre tra l'inizio della sintomatologia ed il trattamento chirurgico, in quanto «è la malattia, non l'operazione, la causa di morte ed il primo compito del chirurgo è quello di asportare la malattia». (Crle, 1954).

BIBLIOGRAFIA

1. Baraldi U., Macellari G., Giustina A.: *Considerazioni su due casi di cancro metacrono giovanile del colon*. Min. Chir., 35, 1303, 1980.
2. Cagetti M., Casula G., Uccheddu A.: *Moderni orientamenti di terapia complementare nella chirurgia radicale del cancro rettale*. Min. Chir. 34, 335, 1979.
3. Caprilli R., Pietroiusti A.: *Epidemiologia e prevenzione del cancro del colon*. Federazione Medica XXXVI-4, 388, 1983.
4. Cavina E., Seccia M., Evangelista G., Ghilli S.: *Una prima esperienza di Chirurgia radicale per cancro del retto. Analisi critica della Letteratura e della casistica, con particolare riferimento alla metodologia «di sicurezza» e alla impostazione tecnica per ridurre complicanze e mortalità*. Min. Chir, 35, 1635, 1980.
5. Colombo C., Ramella A.: *Sulla terapia chirurgica del cancro rettale*. Min. Chir., 33, 1475, 1978.
6. Di Matteo G., Cancrini A. Jr., Palazzini G., Boemi L.: *Nostra esperienza con le suturatrici meccaniche in Chirurgia Digestiva*. Il Giornale di Chirurgia 6, 414, 1985.
7. Di Matteo G., Cancrini A. Jr., Palazzini G., Bellotti C., Boemi L., Mascagni D., Pasquale R., Marchesi M., Angelini R., Grilli P., Raschellà G.F., Panzironi G., Barillà M., Campana F.P.: *Nostra esperienza di anastomosi colo-rettali. Tecniche a confronto*. Il Giornale di Chirurgia, 6, 433, 1985.
8. Di Matteo G., Cancrini A. Jr., Palazzini G., Boemi L.: *Un quinquennio di suturatrici meccaniche nella chirurgia del colon*. Il Congresso congiunto S.I.P.A.D.-A.I.C.E.B. Padova 18-20 Aprile 1985.
9. Faggiani E., Grosso A.: *Neoformazioni polipose dell'intestino crasso e loro metamorfosi maligna*. Contributo clinico. Osp. It. Chir. 5, 207, 1961.
10. Gentileschi E., Pappalardo G., Forlini A., Giuliani G.: *Le alterazioni della minzione dopo amputazione addomino-perineale del retto*. Chirurgia Generale, I, 255, 1980. General Surgery.
11. Girodet J., Saimon R.J., Asselain B.: *Depistage colonscopico dei polipi nei soggetti operati di cancro colo-rettale*. Presse Med., Ed. It., 2, 58, 1986.
12. Guglielmini G., Zardo L., Bardella R., Ambu W., Marzocchi D.: *La colostomia temporanea defunzionalizzante, corollario non indispensabile nella terapia chirurgica di resezione anteriore secondo Dixon nel carcinoma del sigma-retto*. Min. Chir., 33, 1377, 1978.
13. Lavorato F., Germiniani R., Orio A., Maione G.: *L'occlusione intestinale nel cancro del colon-retto*. Min. Chir., 36, 505, 1981.
14. Mor C., Fornasir M., Parenti R., Trimarchi L.: *I tumori maligni dello stomaco e del colon-retto. Considerazioni statistico-epidemiologiche*. Min. Chir., 35, 1037, 1980.
15. Mosella G., Mozzi R.A., Ansalone M.: *Il trattamento locale dei tumori del retto*. Min. Chir., 35, 1103, 1980.
16. Paolucci R., Bianchi G., Zanoni F., Fialdini G., Sharif C.: *Il trattamento chirurgico delle complicanze del cancro del colon-retto*. Min. Chir. 32, 19, 1977.
17. Rossotto P., Azzena G.F.: *La resezione anteriore per la conservazione sfinterica nella Chirurgia del cancro del retto e del colon distale*. Min. Chir., 29, 1291, 1974.
18. Valle P., Rossi W., Pilotti A., Bianco E.: *Occlusione e perforazioni da carcinoma del colon e del retto*. Min. Chir., 32, 177, 1977.

A. CAPOBIANCO*, R. BENEVENTI*, T. IASILLI*, E. MAZZEO**
S. LIMONGELLI*, G. SISTI*

**Laboratorio di Patologia Clinica dell'Ospedale San Carlo Potenza
Primario Dr. R. LIMONGELLI*

***II Divisione di Chirurgia Generale dell'Ospedale San Carlo Potenza
Primario Prof. G. BARBIERI*

UTILITA' DEL CEA
(ANTIGENE CARCINO EMBRIONARIO)
NEL MONITORAGGIO DEI TUMORI DEL COLON

INTRODUZIONE

Lo scopo che, da anni, persegue la moderna Oncologia è quello di identificare una sostanza, dotata della massima specificità e sensibilità, tale da indicare con certezza la presenza di una neoplasia.

L'avvio delle ricerche in tal senso risale al 1965 quando Gold e Freedman isolarono, per la prima volta, in tumori gastrointestinali e in tessuti embrionali intestinali, una glicoproteina, termoresistente e solubile in acido perclorico: il CEA. Tale proteina inizialmente sembrò rispondere, ai requisiti di «marcatore assoluto» nei riguardi dei tumori gastroenterici. Purtroppo, studi successivi, dimostrarono la sua presenza anche in soggetti affetti da patologie non neoplastiche (infiammatorie e displastiche). Tale «marker» pertanto non può, allo stato attuale, essere utilizzato, quale unico parametro, nello screening delle neoplasie.

Il dosaggio del CEA ha, da tempo, trovato vasta applicazione nel monitoraggio dei pazienti affetti da neoplasie costituendo la migliore tecnica non invasiva, capace di riconoscere le recidive post operatorie del cancro coloretale.

MATERIALI E METODI

La determinazione del CEA è stata eseguita su siero, previa scomplementazione, per 30' a 56°C con CEA EIA Test (ROCHE). Si tratta di un test immunoenzimatico in fase solida, basato sul sistema sandwich.

I campioni di siero o plasma e gli standards di CEA vengono incubati contemporaneamente con un anticorpo monoclonale anti-CEA di topo, adeso su un supporto solido costituito da granuli inerti, e con un complesso perossidasi anti-CEA di capra.

Il CEA, eventualmente presente nel campione, forma un unico immuno-complesso con l'anticorpo legato alla fase solida e con le perossidasi anti-CEA.

Dopo la fase di lavaggio i granuli sono incubati con un substrato specifico per l'enzima perossidasi. La reazione enzimatica conseguente sviluppa un colore la cui densità dipende dalla quantità di perossidasi anti-CEA legata all'antigene CEA. L'intensità del colore formatosi, misurato a 492 nm, è proporzionale alla concentrazione del CEA nel campione. La curva di riferimento si prepara riportando in grafico la concentrazione di CEA negli standards in funzione delle rispettive estinzioni.

L'intervallo di normalità utilizzato nel nostro laboratorio va da 0 a 2,5 ng/ml. Secondo un nostro protocollo interno i valori compresi tra 2,5 e 10 ng/ml vengono considerati dubbi; valori superiori a 10 ng/ml vengono considerati altamente probatori per una neoplasia.

Sono stati esaminati 22 soggetti affetti da neoplasia del colon di cui 17 maschi con età media di 68 anni e 15 femmine con età media di 67,5 anni. A tutti è stata eseguita la determinazione del CEA secondo un nostro protocollo:

- 1) controllo preoperatorio;
- 2) controllo a 4 giorni dall'intervento;
- 3) controllo a 1 mese dall'intervento;
- 4) controllo ogni 3 mesi per i primi due anni;
- 5) controllo ogni 6 mesi nel periodo successivo.

Istologicamente tutte le neoplasie sono risultate adenocarcinomi, di cui 7 casi erano da annoverare tra le forme infiltranti.

RISULTATI E DISCUSSIONE

In questo lavoro si è voluta accertare l'utilità prognostica del CEA tramite il monitoraggio di soggetti affetti da neoplasia del colon-retto già diagnosticato in base ai reperti clinico-strumentali.

Dalla nostra esperienza, i valori di base del CEA hanno, in tutti i casi, confermato lo stadio della neoplasia: nel controllo preoperatorio 15 dei pazienti esaminati sui 22 totali ha presentato un valore medio di CEA di circa 12,5 ng/ml, in altri 5 il valore medio riscontrato era pari a 8,5 ng/ml; solo due presentavano un valore che rientrava nel range di normalità.

In tutti i pazienti è stato possibile eseguire intervento chirurgico radicale.

I dosaggi successivi all'intervento mostravano già in IV giornata una discreta diminuzione dei livelli di CEA, pari a circa un terzo di quelli preoperatori.

Nei controlli, eseguiti dopo un mese, i livelli di CEA risultavano rientrati nel range di normalità.

Il monitoraggio successivo, condotto per i primi due anni o con cadenza trimestrale, ha evidenziato in 11 pazienti un innalzamento dei livelli del CEA pari ai livelli preoperatori, in 8 di questi 11 pazienti è stato possibile diagnosticare la insorgenza di metastasi, per lo più epatiche, 3 degli 11 pazienti hanno presentato invece una recidiva locoregionale della neoplasia.

Gli 8 pazienti con metastasi sono stati sottoposti a cicli di polichemioterapia con F.A.M. e monitorizzati dopo ogni ciclo con il dosaggio del CEA.

In due dei soggetti trattati si è avuta una buona risposta al trattamento, confermato da un deciso decremento dei valori del CEA; negli altri soggetti la risposta è stata quasi del tutto assente e si è assistito ad aumento costante dei livelli del CEA che in alcuni casi si sono addirittura raddoppiati, confermando l'ulteriore aggravarsi della patologia neoplastica.

I tre pazienti con recidiva locoregionale sono stati sottoposti ad un secondo intervento chirurgico per asportare la massa neoformata; il CEA dosato dopo l'intervento è risultato essere nei range di normalità.

Gli altri 2 pazienti, che dopo il primo intervento radicale hanno continuato ad avere livelli di CEA nella norma, sono stati monitorizzati secondo il protocollo sopra descritto ed ancora allo stato attuale non presentano alcuna sintomatologia legata ad eventuale ricomparsa della patologia neoplastica.

La nostra esperienza colloca l'indice di mortalità dei pazienti monitorizzati intorno al 18,7% a quattro anni dalle diagnosi, in accordo con la media nazionale.

FIG. 1 - CEA: TRATTAMENTO CHIRURGICO INEFFICACE

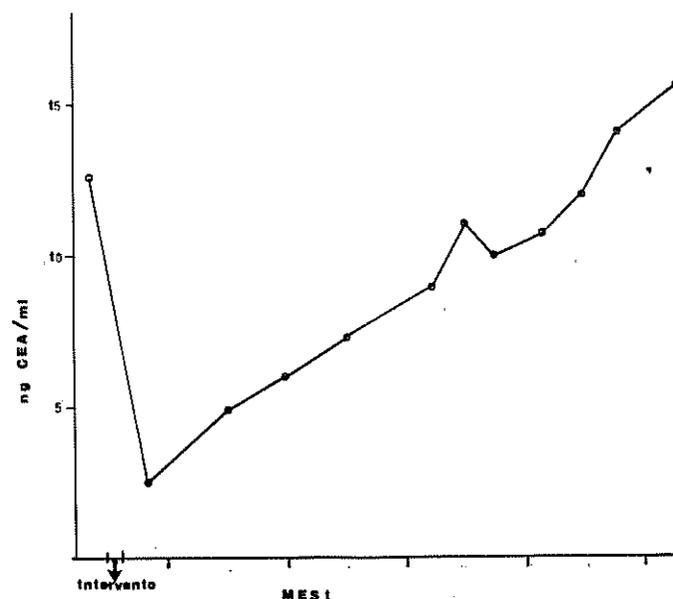
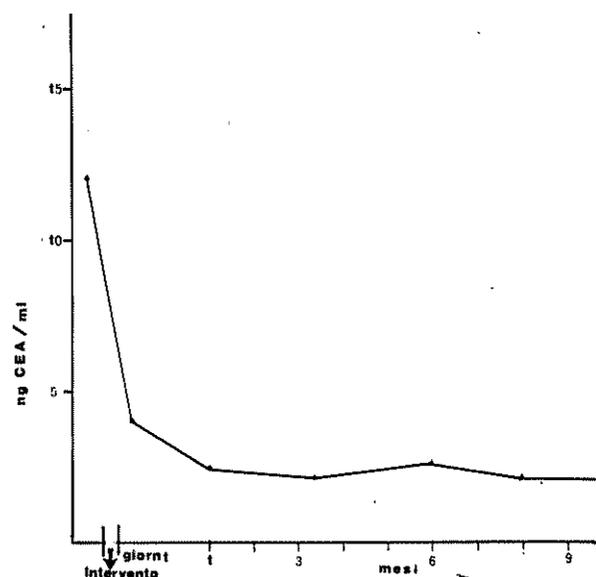


FIG. 2 - CEA: TRATTAMENTO CHIRURGICO EFFICACE



CONCLUSIONI

In base alla esperienza maturata in quattro anni di monitoraggio dei tumori colo-rettali abbiamo tratto le seguenti conclusioni:

- 1) Il CEA non può e non deve essere considerato un «Marker» assoluto di neoplasia maligna e non può essere utilizzato come test di screening nella diagnostica precoce delle neoplasie del tratto gastroenterico.
- 2) Il CEA deve essere considerato un valido parametro nel follow up dei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico radicale.
- 3) Valori elevati di CEA preoperatori devono essere considerati un elemento prognostico sfavorevole.
- 4) Valori elevati di CEA perduranti dopo intervento chirurgico sono segni di permanenza della malattia.
- 5) L'innalzamento dei livelli di CEA nel decorso post operatorio, dopo iniziale caduta è indice utile e precoce di insorgenza di metastasi o di recidiva della neoplasia e, pertanto può costituire un utile criterio per individuare i pazienti che possono trarre beneficio da un secondo intervento chirurgico.
- 6) I livelli di CEA costituiscono un utile parametro di valutazione dell'efficacia di una terapia antitumorale in quanto un loro aumento potrebbe significare una resistenza ad una chemioterapia dapprima efficace.

BIBLIOGRAFIA

1. Attiyeh F.F.: *Second-look laparotomy based on CEA elevations in colorectal cancer*. Cancer 47, 2119 - 2125 (1981).
2. Arnaud J.P., Koehl C., Adloff M.: *Carcinoembryonic antigen (CEA) in diagnosis and prognosis of colorectal carcinoma*. Dis. Colon. Rectum 23, 141 - 144, 1980.
3. Boey J., Cheung H.C., Lai C.K., Wong J.A.: *Prospective evaluation of serum carcinoembryonic antigen (CEA) levels in the management of colorectal carcinoma*. World J. Surg. 8:297 - 288 1984.
3. Bombardieri E. et al.: *Progressi diagnostici in oncologia*. p. 199 Ed. Veronesi, CEA 1980 Milano.
3. Gold. P., S.O. Freedmann: *Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive system*. J. Exp. Med. 122, 467-481, 1965.
4. Ladenson, J.H. and Mc Donald, J.M.: *Colorectal carcinoma and CEA - Clin. Chem.* - 26, 1213-1220 (1980).

D.P. DE SANCTIS, R. A. MAGLIETTA, A. LAULETTA, G. A. C. VITA
Unità Sanitaria Locale n. 2 - Presidio Ospedaliero - Potenza
Servizio di Anatomia Patologica e Citodiagnostica

MELANOSI DEL COLON

SOMMARIO

Viene riportato un caso di lesione melanotica in sito insolito. Col supporto di metodiche idonee (Immunoistochimica ed Istochimica) si è dimostrata la natura di tale pigmento. Infine viene fatta una breve discussione sulla presenza di melanociti al di fuori delle sedi classiche.

INTRODUZIONE

Si tratta di una affezione asintomatica caratterizzata da una pigmentazione nerastra, a chiazze, della mucosa del colon; i follicoli linfatici ed eventuali neoformazioni benigne o maligne, spiccano come punti bianchi. La pigmentazione può essere limitata a distretti isolati o estendersi per tutto l'intestino crasso, arrestandosi all'altezza della valvola ileo-cecale.

Il pigmento lo si trova, in genere, nel citoplasma di grosse cellule mononucleate, di natura macrofagica, che in gran numero sono disseminate nella tonaca propria e nella sottomucosa; in parte lo si può trovare libero nello stroma.

MATERIALI E METODI

Sono pervenuti minuti frustoli di colon, a P.N., di anni 73 (Es. ist: n. 28238), prelevati mediante biopsia endoscopica (Quadro endoscopico: aspetto tigrato della mucosa del colon).

Oltre alla colorazione con l'ematosilina-eosina, sono state effettuate, per dimostrare la natura melaninica del pigmento, le colorazioni Perls, la ricerca della proteina S100 col metodo di immunostochimica del PAP (Kit Ortho) e la Masson Fontana modificato per la melanina. Poichè tutto il materiale è stato fissato in formalina tamponata al 10%, non è stata eseguita la Dopa reazione.

DISCUSSIONE

La natura è discussa. Non è ancora definitivamente dimostrato che il pigmento corrisponda a melanina, infatti secondo alcuni autori si tratta di lipofuscina, secondo altri di melanina, come pure i due tipi di pigmento possono essere presenti contemporaneamente. In tal caso la loro disposizione è caratteristica, perchè i frammenti di melanina appaiono inglobati negli ammassi di cromolipidi. Per quanto riguarda la sua patogenesi i fattori che vengono maggiormente considerati sono la prolungata stasi fecale ed i rimedi terapeutici adottati in conseguenza.

Si ammette che il pigmento derivi dalla ossidazione ad opera delle tirosinasi, dei prodotti aromatici della disintegrazione proteica (indolo, scatolo) assorbiti dal colon (sec. Pick) o dall'uso di lassativi a base di antrochinonici (sec. Bockus).

Tuttavia soprattutto per la frazione cromolipidica, non è del tutto esclusa una origine dismetabolica locale.

Ancora è da sottolineare che non è stato trovato nessun rapporto di dipendenza tra melanoma e la melanosì del colon.

La diagnosi differenziale va fatta con la pseudomelanosì, dove il colorito scuro della mucosa intestinale è dovuto a formazione di solfuro di ferro, per azione di idrogeno solforato presente nel lume intestinale nell'emoglobina.

Essa riconosce la propria origine in stravasi ematici intra e sottomucosi. Rientrano in questo gruppo anche le pigmentazioni post mortali, di comune riscontro nel colon, dovuti all'azione dei gas putrefattivi, sull'emoglobina. (Fig. 1-2)

FIG. 1 - MELANOSI DEL COLON. NUMEROSI MELANOCITI NELLA SOTTOMUCOSA DI UN FRAMMENTO DI TESSUTO INTESTINALE; IL CITOPLASMA CONTIENE PIGMENTO MELANICO. (MASSON-FONTANA MOD. PER LA MELANINA. 100X).

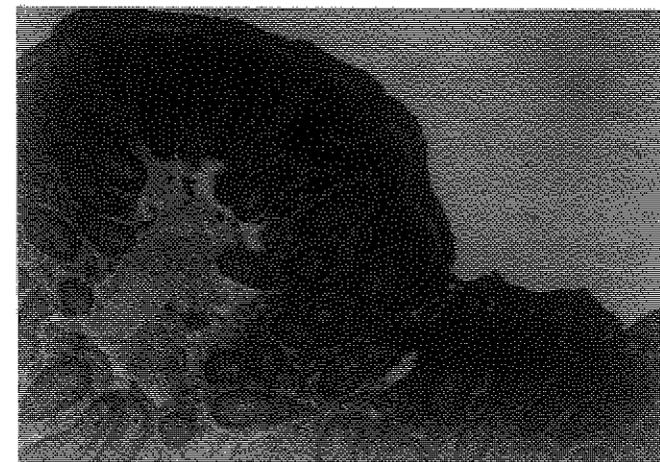
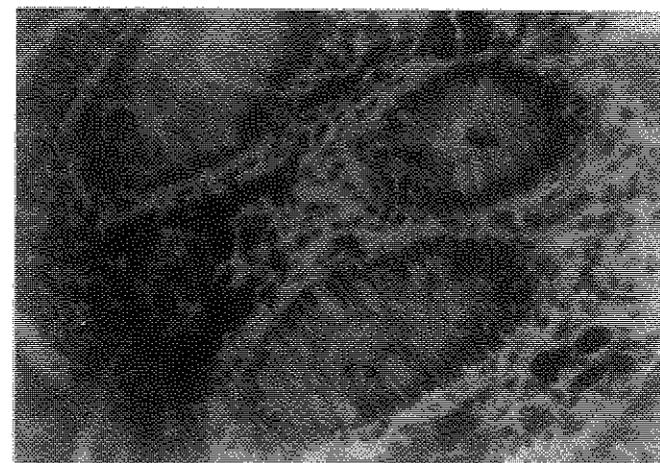


FIG. 2 - MELANOSI DEL COLON. TRA LUMI GHIANDOLARI SI OSSERVANO DIVERSI MELANOCITI CON CITOPLASMA DIFFUSAMENTE POSITIVO ALLA PROTEINA S 100 (400X)



Anche l'emocromatosi e pigmenti esogeni possono essere causa di pigmentazione del tubo digerente, facilmente distinguibile, come la precedente, dalla melanosi vera, in base ai caratteri istochimici delle sostanze depositate.

CONCLUSIONI

Infine va fatto un breve accenno alle varie teorie per spiegare la presenza di melanociti al di fuori delle sedi classiche.

Nichols e Reams (1960) sugli animali hanno dimostrato che i melanociti possono derivare da melanoblasti migrati dalla cresta neurale verso tessuti di origine mesodermica. Le cellule produttrici di pigmento melanico in sedi insolite potrebbero infine derivare da cellule autotone di natura nervosa sia di tipo perineurale che di tipo endoneurale: tali cellule potrebbero anche non identificarsi con i melanociti veri e propri, bensì potrebbero essere cellule con caratteri intermedi tra i melanociti e le cellule endo - e perineurali (Diaz de Molnar e coll. 1978).

Il caso da noi riportato, pur non permettendo alcuna ipotesi istogenetica, consente di portare un ulteriore contributo circa la presenza di cellule contenenti melanina in sede insolita, che non costituisce un reperto così raro come potrebbe apparire dalla letteratura. Una frequenza della melanosi del sistema digerente è abbastanza diffusa: non bisogna dimenticare che le stesse vie in numerosi mammiferi, quali ad es. il cane, sono molto spesso caratteristicamente e fortemente pigmentate e talora sedi di melanoma.

BIBLIOGRAFIA

1. Ascenzi A., Mottura G.: *Trattato di Anatomia Patologica*, Vol. I. Ed. UTET, 1976, TO.
2. Kaufman E.: *Trattato di Anatomia Patologica Speciale*, vol. I, Ed. Vallardi, 1962, MI.
3. Lanza G.: *Anatomia Patologica Sistematica*, vol. I, Ed. Piccin 1985, PD.
4. Romanelli R. e Coll.: *Pigmentazioni e lesioni melaniche in sedi insolite*. Pathologica vol. 77 Settembre-Ottobre 1985.
5. Raso M.: *Anatomia Patologica Clinica*, Volume II, Ed. Piccin, 1981 PD.

— INDICI —

INDICE GENERALE

49° Convegno (Maratea, 21 settembre 1986)

- 5 INTERVENTO DI ANTONIO POTENZA
Assessore Dipartimento Sicurezza Sociale della Regione Basilicata
- 15 PROF. CESARE BORDI
Sistema endocrino gastroenteropancreatico. Aspetti di morfologia funzionale e di patologia (lettura).
- 27 P. DE VIVO, A. DEL GAUDIO, G. SCETTINO
Blocco continuo del plesso brachiale: tecnica e indicazioni
- 33 L. PERFIDO, B. MARCHESE, A. DI MASSA, C. TOZZI
Buprenorfina in premedicazione. Valutazioni cliniche durante anestesia
- 45 F. LISANTI, D. SCAVETTA, M. VEGLIA, L. VEGLIA
Risultati a medio-termine di interventi medico-sociali in gruppi di fumatori
- 51 L. SANTANDREA, G. ROMANO, R.L. CANTORE
Potenziali evocati uditivi del tronco dell'encefalo (ABR): nostra normativa
- 63 M. PRINCIPALE, V. MOLINARI, G.B. D'ANDREA
Un caso di telarca precoce
- 69 A. CASCONI, D. LATORRACA, M. MASCIULLO
La malattia da HbH: tre casi di nostra osservazione
- 75 A. CASCONI, D. LATORRACA, M. MASCIULLO
La sindrome di Morris: due casi di nostra osservazione
- 83 V. CONTUZZI, T. SCANDIFFIO, G. CENTONZE, P. PERAGINE, A. CARDINALE,
A. SACCO, V. GAUDIANO, F. CASINO, D. CAGGIANO, V. VENEZIA
Pericardite uremica con tamponamento cardiaco in corso di emodialisi: pericardioec-
tesi con drenaggio continuo. Caso clinico.
- 93 A. CAPOBIANCO, A. D'ANDREA, R. BENEVENTI, M.T. BARNABA,
R. CORDOVA, T. IASILLI, G. SMALDORE, S. LIMONGELLI, G. SISTI
Dosaggio della mioglobina e del CK durante il parto
- 101 A. MAIOLI, G. NACCI, A. LEONE DE MAGISTRIS
Empty Sella: aspetti endocrinologici e neuroradiologici

- 107 A. MAIOLI, A. LEONE DE MAGISTRIS
Comportamento della risposta della prolattina al TRH in soggetti obesi: evidenza di un deficit serotoninergico centrale come causa di obesità ipotalamica
- 111 E. GONNELLA, M. SALVATORES, M. CELANO, G. TENORE, G. SANTORO
Broncopneumopatia malformativa da difetto anatomico: nostra casistica
- 119 R. CURTO, P. LASCARO, C. PALMA, A. RESTINI
E.P.H. gestosi ed epatogestosi
- 127 A. LAULETTA, E. FERRI, L. GUARINO, M. MAGLIETTA, D. DE SANCTIS.
Citologia oncologica endometriale: correlazioni cito-istologiche
- 133 L. GIORDANO, P. VIZZIELLO, A. CARDINALE, A.R. RIZZI
Osteoporosi ed eparinoterapia. Un caso clinico
- 149 C. SINNO, M.A. SINNO
Determinazione della soglia anaerobica e del VO_2 max mediante test da campo (di Conconi) in atleti amatoriali
- 159 A. VENEZIA, R. MOREA, F. DI TRINCO, F. LISANTI, L. VEGLIA, D. SCAVETTA
È possibile l'individuazione precoce di obesi a rischio di diabete mellito? Risultati preliminari di uno screening tra gli studenti di una scuola media.
- 167 A. CAPOBIANCO, R. CORDOVA, R. BENEVENTI, G. SMALDORE, M.T. BARNABA, T. IASILLI, S. LIMONGELLI, C. DE STEFANO, G. DE STEFANO, A. CARBONE, G. PAPPANO
L'Isoamilasi pancreatica quale espressione di danno pancreatico nelle epatopatie acute e croniche
- 175 A. CARDINALE, V. CONTUZZI, T. SCANDIFFIO, P. CALCIANO, B. SILVESTRI, A.R. RIZZI
Arteriopatie organiche periferiche in pazienti con Ima. Studio Doppler.
- 181 V. CONTUZZI, A.R. RIZZI
Approccio «razionale» alla terapia medica dell'Angina pectoris.
- 201 A. MARTEMUCCI
La patologia da rumore: screening audiometrico
- 211 A. LAULETTA
Uso degli ultrasuoni nel controllo delle pazienti portatrici di I.U.D.
- 215 M. AUTILIO, G. TRAMICE, V. LAVIERI, R. BENEVENTI, M.A. RIZZO
Studio della coagulazione in pazienti affetti da cerebrovasculopatia acuta ischemica
- 223 G. TRAMICE, M. AUTILIO, V. LAVIERI
Fibrillazione atriale e vasculopatie cerebrali acute

- 231 M. ANNESE, G. ANNESE, A. FRAGASSO, M. SANGES
Uso razionale del lactulosio e della neomicina nella encefalopatia epatica
- 237 V. MOLINARI, G.B. D'ANDREA, C. CANADEO
Un caso di oloprosencefalia
- 241 R. BENEVENTI, M.A. RIZZO, A. CALABRESE, M. PIZZUTI, D. BILANCIA, F. RICCIUTI
Terapia con anticoagulanti orali: risultati preliminari di uno studio biennale sulla popolazione a rischio della città di Potenza
- 251 G. ROMANO, L. SANTANDREA, G. SMALDONE, R. L. CANTORE.
Sindromi malformative associate: osservazione di un caso.
- 263 A. FRAGASSO, M. ANNESE, V. SEMERARO
Incidenza dei ricoveri per emopatie negli ospedali della provincia di Matera negli anni 1980-'85: rilievi e considerazioni
- 273 F.M. GALLO, G.N. GALLO, E.A. GIORDANO
Storia e terminologia della ricetta medica dal medioevo ai nostri giorni
- 279 F.M. GALLO, G.N. GALLO, E.A. GIORDANO
Alcune norme dietetiche dettate da un medico di Miglionico alla Corte Aragonese agli inizi del '500
- 285 G. CENTONZE, T. SCANDIFFIO, V. CONTUZZI, A.R. RIZZI, L. TANTALO
Insufficienza mitralica e rottura di setto interventricolare nell'Ima. Diagnosi differenziale mediante Eco 2D Doppler pulsato
- 295 N. CALDERANO, N. FEMINELLA
Contributo alla conoscenza di una rara malformazione congenita dell'apparato osteoarticolare: la osteogenesi imperfecta
- 301 D. BILANCIA, M. PIZZUTI, G. LAUGELLO, F. RICCIUTI, R. DAMONE, M.A. RIZZO
Importanza delle citochimica nella diagnostica ematologica attuale.
- 50° Convegno
(Villa D'Agri, 25 ottobre 1986)**
- 309 Saluto del Presidente
- 311 GIUSEPPE GUARINI
La colite ulcerosa (lettura)
- 315 A. MOLFESE
Epidemiologia del Cancro Colo-rettale

- 325 L. MANENTE, A. MARZULLO, V. VERCILLO, A. CALOGERO, A. TIBERTI,
D. MASCAGNI, P. URCIUOLI, L. CORBELLINI
I tumori del Colon-retto: anatomia patologica
- 333 B. LAMORGESE, V. MOLFESE, D. MAROSCIA
Valutazione dei carcinomi del colon-retto con la tomografia computerizzata. Nostra
esperienza nello staging pre-operatorio e nelle recidive post-operatorie.
- 341 G. AMALFITANO
I tumori del Colon-retto: diagnostica endoscopica
- 347 E. DE ANTONI, L. CORBELLINI, A. CATANIA, P. GRILLI, S. MAGGI,
P. URCIUOLI, D. MASCAGNI, E. ORSI, F. HORVATH, G. PALAZZINI,
A. REDLER, B. SALVATI, R. CAPOANO, B. COLIO
Cancro del Colon-retto: metodologie e tecniche chirurgiche
- 361 D. MASCAGNI, E. DE ANTONI, E. ORSI, P. URCIUOLI, L. MANENTE,
A. MARZULLO, A. CALOGERO, P. MASCAGNI Jr., L. CORBELLINI
Approccio Multidisciplinare nel trattamento del cancro del retto
- 367 L. CORBELLINI, D. MASCAGNI, P. URCIUOLI, E. ORSI, B. BETTI,
M.C. LANZA-TOMASI, P. MASCAGNI, G. PANZIRONI, G.F. RASCHELLÀ,
E. DE ANTONI
Il trattamento delle metastasi epatiche da cancro del Colon-retto
- 373 F. CRIFÒ ANTONELLO, V. SAGONE, A. MARSICO, A. CAPRIO
Tumori del Colon-retto: preparazione, anestesia e trattamento post-operatorio
- 381 G. LARAIA, D. LOFFREDO
I tumori del Colon-retto: esperienza nel nostro ospedale
- 395 A. CAPOBIANCO, R. BENEVENTI, T. IASILLI, E. MAZZEO, S. LIMONGELLI,
G. SISTI
Utilità del CEA (Antigene Carcino Embrionario) nel monitoraggio dei tumori del Colon
- 401 D.P. DE SANCTIS, R.A. MAGLIETTA, A. LAULETTA, G.A.C. VITA
Melanosi del Colon

AMALFITANO G.	341	DE SANCTIS D.P.	401
ANNESE G.	231	DE STEFANO C.	167
ANNESE M.	231, 216	DE STEFANO G.	167
AUTILIO M.	215, 223	DE VIVO P.	27
BARNABA M.T.	93, 167	DEL GAUDIO A.	27
BENEVENTI R.	93, 167, 215, 241, 395	DI MASSA A.	33
BETTI B.	367	DI TRINCO F.	159
BILANCIA D.	241, 301	FEMINELLA N.	295
BORDI C.	15	FERRI E.	127
CAGGIANO D.	83	FRAGASSO A.	231, 263
CALABRESE A.	241	GALLO F.M.	273, 279
CALCIANO P.	175	GALLO G.N.	273, 279
CALDERANO N.	295	GAUDIANO V.	83
CALOGERO A.	325, 361	GIORDANO E.A.	273, 279
CANADEO C.	237	GIORDANO L.	133
CANTORE R.L.	51, 251	GONELLA E.	111
CAPOANO R.	347	GRILLI P.	347
CAPOBIANCO A.	93, 167, 395	GUARINI G.	311
CAPRIO A.	373	GUARINO L.	127
CARBONE A.	167	HORVATH F.	347
CARDINALE A.	83, 133, 175	IASILLI T.	93, 167, 395
CASCONE A.	69, 75	LAMORGESE B.	333
CASINO F.	83	LANZA-TOMASI M.C.	367
CATANIA A.	347	LARAIA G.	381
CELANO M.	111	LASCARO P.	119
CENTONZE G.	83, 285	LATORRACA D.	69, 75
COLIO B.	347	LAUGELLO G.	301
CONTUZZI V.	83, 175, 181, 285	LAULETTA A.	127, 211, 401
CORBELLINI L.	325, 347, 361, 367	LAVIERI V.	215, 223
CORDOVA R.	93, 167	LEONE DE MAGISTRIS A.	101, 107
CRIFÒ ANTONELLO F.	373	LIMONGELLI S.	93, 167, 395
CURTO R.	119	LISANTI F.	45, 159
D'ANDREA A.	93	LOFFREDO D.	381
D'ANDREA G.B.	63, 237	MAGGI S.	347
DAMONE R.	301	MAGLIETTA M.	127
DE ANTONI E.	347, 361, 367	MAGLIETTA R.A.	401
DE SANCTIS D.	127	MAIOLI A.	101, 107

MANENTE L.	325, 361	ROMANO G.	51, 251
MARCHESE B.	33	SACCO A.	83
MAROSCIA D.	333	SAGONE V.	373
MARSICO A.	373	SALVATI B.	347
MARTEMUCCI A.	201	SALVATORE M.	111
MARZULLO A.	325, 361	SANGES M.	231
MASCAGNI D.	325, 347, 361, 367	SANTANDREA L.	51, 251
MASCAGNI P.	361, 367	SANTORO G.	111
MASCIULLO M.	69, 75	SCANDIFFIO T.	83, 175, 285
MAZZEO E.	395	SCAVETTA D.	45, 159
MOLFESE A.	315	SCHETTINO G.	27
MOLFESE V.	333	SEMERARO V.	263
MOLINARI V.	63, 237	SILVESTRI B.	175
MOREA R.	159	SINNO C.	149
NACCI G.	101	SINNO M.A.	149
ORSI E.	347, 361	SISTI G.	93, 395
PALAZZINI G.	347	SMALDONE G.	251
PALMA C.	119	SMALDORE G.	93, 167
PANZIRONI G.	367	TANTALO L.	285
PAPPANO G.	167	TENORE G.	111
PERAGINE P.	83	TIBERTI A.	325
PERFIDO L.	33	TOZZI C.	33
PIZZUTI M.	241, 301	TRAMICE G.	215, 223
POTENZA A.	5	URCIUOLI P.	325, 347, 361, 367
PRINCIPALE M.	63	VEGLIA L.	45, 159
RASCHELLÀ G.F.	367	VEGLIA M.	45
REDLER A.	347	VENEZIA A.	159
RESTINI A.	119	VENEZIA V.	83
RICCIUTI F.	241, 301	VERCILLO V.	325
RIZZI A.R.	133, 175, 181, 285	VITA G.A.C.	401
RIZZO M.A.	215, 241, 301	VIZZIELLO P.	133

finito di stampare
nel mese di giugno 1987
dalle Grafiche Paternoster - Matera