



DICEMBRE 2022

VOL. 24 N° 4

IL CADUCEO



RIVISTA PERIODICA DI AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO E CULTURA MEDICA



PUBBLICAZIONE A CURA DELL'U.S.I. UNIONE SANITARIA INTERNAZIONALE S.P.A. - VIA ESCHILO, 191 - ROMA

Le nostre strutture sanitarie al servizio della tua salute



Unione Sanitaria Internazionale

Tel. 06.32868.1 r.a.

ROMA

USI-PRATI*

Via V. Orsini, 18
Orari: 7.00-20.00 - sabato 7.00-18.00
prelievi: 7.00-12.00
domenica: 7.00-13.00 - prelievi 7.00-11.00

AXA-PALOCCO

Via Eschilo, 191
Orari: 7.00-19.00 - sabato 7.00-13.00
prelievi: 7.00-11.00

BORGHESIANA*

Via Casilina, 1838
Orari: 7.00-19.00 - sabato 7.00-13.00
prelievi: lunedì-venerdì 7.00-12.00 - sabato 7.00-11.00
domenica: 8.00-12.00 - prelievi 8.00-10.30

COLLATINO

Viale della Serenissima, 22
Orari: 7.00-19.00 - sabato 7.00-13.00
prelievi: 7.00-11.00

EUR-LAURENTINA

Via V. Cerulli, 2/b
Orari: 7.00-19.00 - sabato 7.00-13.00
prelievi: 7.00-11.00

EUR-SERAFICO

Via P. di Dono, 9
Orari: 7.00-20.00 - sabato 7.00-13.00
prelievi: 7.00-11.00

EUR-MARCONI

Viale G. Marconi, 139
Orari: 7.00-19.00 - sabato 7.00-13.00
prelievi: 7.00-11.00

PIAZZA BOLOGNA

Via G. Squarzialupo, 36
Orari: 7.00-13.00 - sabato 7.00-13.00
prelievi: 7.00-11.00

PIAZZA BOLOGNA

Via G. Squarzialupo, 17/b
Orari: 7.00-19.00 - sabato 7.00-13.00

PIAZZA VITTORIO*

Via Machiavelli, 22
Orari: 7.00-20.00 - sabato 7.00-13.00
prelievi: 7.00-11.00 - sabato 7.00-11.00
domenica: 8.00-13.00 - prelievi 8.00-11.00

PIETRALATA

Via dei Durantini, 362
Orari: 7.00-19.00 - sabato 7.00-13.00
prelievi: 7.00-11.00

POLICLINICO

Viale R. Margherita, 279
Orari: 7.30-19.00 - sabato chiuso

SERPENTARA

Via G. Pacchiarotti, 95
Orari: 7.00-19.00 - sabato 7.00-13.00
prelievi: 7.00-11.00

PIAZZA MAZZINI

Viale Angelico, 39
Orari: 7.00-13.00 - sabato 7.00-13.00
prelievi: 7.00-11.00

FURIO CAMILLO

Via Cerreto di Spoleto, 9/21
Orari: 7.00-19.00 - sabato 7.00-13.00
prelievi: 7.00-11.00

CINECITTÀ

Viale Bruno Rizzieri, 203
Orari: 07.00-13.00 • 15.30-18.30 - sabato 7.00-13.00
prelievi: 7.00-11.00

TRIESTE

Corso Trieste, 22
Orari: 07.00-13.00 - sabato 7.00-13.00
prelievi: 7.00-11.00

COLLE PRENESTINO

Via Mirabella Eclano, 27
Orari: 07.00-19.30 - sabato 7.00-13.00
prelievi: 7.00-11.00

NUMIDIO QUADRATO

Via Tuscolana, 703
Orari: 07.00-13.00 - sabato 7.00-13.00
prelievi: 7.00-11.00

LIDO DI OSTIA Villa del Lido

Viale del Lido, 3
Orari: 7.00-20.00 - sabato 7.00-13.00
prelievi: 7.00-11.00

USI Doc - LIDO DI OSTIA

Viale del Lido, 5/a
Orari: 8.30-13.00/15.30-20.00
sabato chiuso

USI Doc - PRATI*

Via V. Orsini, 18
Orari: 8.00-20.00 - sabato 8.00-13.00
domenica: 8.00-13.00
Via V. Orsini, 27/a
Orari: 8.00-20.00 - sabato 8.00-13.00

USI Doc - TUSCOLANA

Via Tuscolana, 212/f
Orari: 8.00-19.00 - sabato 8.00-13.00



CASA DI CURA ONCOLOGICA MONOSPECIALISTICA

Viale M. Polo, 41 (Ostiense)
Orari: 7.00-20.00 - sabato 7.00-13.00
prelievi: 7.00-11.00

LUCCA

CHECK UP

Via Romana Traversa II[^], 35
Orari: 7.30-19.30 - sabato 7.30-13.30
prelievi: 7.30-12.00
Tel. 0583.495482

SAN VITO

Via Luigi Einaudi, 150
Orari: 7.30-19.30 - sabato 7.30-12.30
Tel. 0583.1384045

Centri prelievi

Lucca Via Romana Traversa II[^], 35
Lunata Via Pesciatina, 236
Altopascio Via Camillo Benso di Cavour, 25
Porcari Via Romana Est, 76
Lammari Via delle Ville, 128

* APERTURA DOMENICALE

Centri **USI-PRATI**, **BORGHESIANA**, **PIAZZA VITTORIO** e **USI Doc-PRATI** (Via V. Orsini, 18)

il caduceo

VOL. 24 N.° 4 2022



Il Caduceo

Rivista di aggiornamento
scientifico e cultura medica

REGISTRAZIONE

AL TRIBUNALE DI ROMA

AUT. n° 196/99 DEL 27/04/1999

DIRETTORE RESPONSABILE

F. Barbati

DIRETTORE SCIENTIFICO

Co-EDITOR

F. Borzillo

COORDINAMENTO EDITORIALE

C. Borzillo

SEGRETARIA DI REDAZIONE

A. Cecchi

EDITORE

U.S.I. S.p.A.

Via Eschilo, 191 - Roma

STAMPA

Digitalia Lab Srl

Via Giacomo Peroni, 130

00131 Roma

FINITO DI STAMPARE

A DICEMBRE 2022

TIRATURA: 10.000 COPIE

Foto di Copertina

Stein Egil liland

Time Lapse Photo of Northern Lights

(Fonte: Pexels)

Grafica della copertina a cura di

A. Quattrucci

Rivista medica periodica a distribuzione
gratuita, edita a cura dell'U.S.I. (Unione
Sanitaria Internazionale) S.p.A.

Le pubblicazioni o ristampe degli articoli
della rivista devono essere autorizzate
per iscritto dall'editore.

Il contenuto degli articoli e degli inserti
pubblicitari de Il Caduceo sono redatte
sotto la responsabilità degli autori
e degli inserzionisti.



Associato USPI
Unione Stampa Periodica Italiana

Redazione:

Via Machiavelli, 22 - 00185 Roma Tel.

06.32868.331

Fax 06.77250482

fulvio.borzillo@usi.it

www.usi.it



SOMMARIO

3. Metti il paziente al primo posto: per una nuova
sinergia tra sanità pubblica e sanità privata
Luigi Tivelli
4. Tromboembolismo venoso: profilassi e terapia
Paolo Tondi
10. Il futuro è oggi: a che punto siamo con
l'Intelligenza Artificiale in Endoscopia Digestiva
Antonello Trecca
12. Il palloncino intragastrico
Mauro Di Camillo
15. Utilità del telemonitoraggio nella
broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)
Claudio M. Sanguinetti
18. Genetica e Rischio di Tumore al Seno
Gaetano Tizzano
20. Nutrizione e malattie autoimmuni
Deborah Tognozzi
23. Cheratosi Seborroica: nuovi trattamenti estetici
Stefan Dima
24. Mal di schiena lombare?
Quello che ci dice la letteratura scientifica
Gioele Di Bartolomeo
28. Ipoacusia e audioprotesi
Bruno Lucarelli
31. La presbiopia: il difetto e le sue soluzioni
Francesco Rubino
33. Il Carrier Screening (CS) in ambito riproduttivo
per l'individuazione dei portatori sani
di patologie genetiche trasmissibili
Ivana Antignoni
36. Croce e delizia dell'amore
Michele Trecca



Gentile lettore,

il 25 maggio 2018 è divenuto applicabile il nuovo Regolamento Europeo in materia di protezione dei dati personali (GDPR - General Data Protection Regulation, Regolamento UE 679/2016).

Avendo da sempre a cuore la sicurezza dei tuoi dati personali, utilizzati esclusivamente per la spedizione del periodico "Il Caduceo", abbiamo provveduto ad aggiornare la nostra Privacy Policy, che sei invitato a visionare sul sito web www.usi.it, per avere tutte le informazioni su come gestiamo e tuteliamo i tuoi dati e le modalità con cui puoi modificare o revocare i tuoi consensi.

Al momento ricevi la rivista presso l'indirizzo da te indicato, e continuerai a riceverla.

Se non intendi più riceverla in futuro, ti preghiamo comunicarlo:

- scrivendo all'indirizzo e-mail privacy@usi.it
- Inviando una comunicazione a mezzo di posta all'indirizzo della redazione
USI Piazza Vittorio - Via Machiavelli 22 - 00185 Roma

Grazie

USI SpA

ISTRUZIONI AGLI AUTORI

Il Caduceo pubblica articoli originali, rapporti di gruppi di lavoro, presentazioni di casistica, note tecniche e lettere all'Editore, che abbiano come argomento le scienze mediche e biologiche ovvero opinioni pertinenti il campo biomedico. Gli articoli vanno inviati alla redazione. Si accettano solo articoli non pubblicati, in tutto o in parte, in altri giornali. I testi debbono essere presentati in triplice copia dattiloscritti, con spaziatura doppia ed ampi margini laterali. Al testo scritto va accluso un CD registrato con programmi di Word processor IBM compatibili (Word 2003-2010). Ogni articolo deve essere preceduto da una prima pagina su cui vanno indicati: titolo del lavoro; nome e cognome degli Autori; denominazione dei reparti di appartenenza; titolo corrente; nome, indirizzo e numero telefonico dell'Autore responsabile dei rapporti con la rivista. Previo accordo con la redazione si accettano anche articoli, con le caratteristiche su citate, inviati come allegati e-mail.

Gli articoli originali debbono essere di regola impostati seguendo uno schema costituito da:

- 1) SOMMARIO
- 2) INTRODUZIONE
- 3) MATERIALI E METODI
- 4) RISULTATI
- 5) DISCUSSIONE
- 6) EVENTUALI RINGRAZIAMENTI
- 7) BIBLIOGRAFIA

1. **SOMMARIO.** Non deve superare le 250 parole. Deve da solo poter esprimere il significato del lavoro: comprende una frase introduttiva, la presentazione della entità della casistica, i risultati fondamentali e un commento conclusivo. In calce al sommario debbono essere indicate le Parole chiave: da un minimo di tre a un massimo di sei.

2. **INTRODUZIONE.** Deve comprendere una breve ricapitolazione dell'argomento con richiami bibliografici essenziali, illustrando il punto da cui si è partiti per iniziare lo studio in oggetto. Deve chiarire in modo particolare lo "scopo dello studio".

3. **MATERIALI E METODI.** Deve comprendere una completa ma breve descrizione della casistica in esame e dei metodi usati per valutarla. Casistiche ampie e/o complesse possono giovare di presentazioni mediante una o più tabelle.

4. **RISULTATI.** Devono essere espressi in modo chiaro e conciso, senza interpretazioni e commenti, anche per essi possono essere utili una o più tabelle. L'iconografia a completamento della descrizione dei risultati deve essere chiara ed essenziale.

5. **DISCUSSIONE.** Deve interpretare e commentare i risultati, facendo riferimento alla letteratura esistente, specificando e spiegando eventuali discordanze con la stessa. Nei lavori di tipo clinico, sarà utile parago-

nare i risultati ottenuti con quanto dimostrabile con altre metodiche e pre-sentare l'eventuale impatto dei risultati nella pratica quotidiana.

6. **RINGRAZIAMENTI.** Eventuali ringraziamenti e riconoscimenti debbono essere riportati su una pagina separata.

7. **BIBLIOGRAFIA A.** Deve essere essenziale, ma completa ed aggiornata. Deve comprendere i soli Autori nominati nel lavoro, elencati in ordine di citazione. I titoli delle riviste vanno abbreviati attenendosi a quanto riportato nell'esempio:

Bosch FX, Munoz N. *The causal relation between HPV and cervical cancer.* J Clin Pathol 2002;55:244-65.

L'accuratezza della bibliografia è sotto la responsabilità degli Autori; le citazioni bibliografiche, inserite nel testo, vanno evidenziate con numerazione progressiva in apice: esempio citazione^[1].

Figure, immagini o foto

- formato TIFF, JPG, EPS o PDF
- risoluzione delle immagini/foto da 300dpi in su
- ordinate in modo progressivo e usando numeri arabi.

Tabelle

Devono essere ordinate in modo progressivo, usando numeri romani, con numerazione separata rispetto a quella delle illustrazioni, anch'esse vanno inviate in formato elettronico.

Didascalie

A corredo delle figure e delle tabelle, devono essere dattiloscritte, a parte, su uno o più fogli formato Word.

I lavori di Presentazione di Casistica devono essere più concisi e accompagnati da un breve sommario. È necessario peraltro mettere ben in evidenza lo scopo del lavoro e descrivere in modo accurato, ma non prolisso, il caso clinico. Si consiglia di non superare le dieci voci bibliografiche. Ai manoscritti deve essere acclusa la seguente dichiarazione, firmata da tutti gli Autori: "Il (i) sotto-scritto (i) trasferisce (scono) il copyright concernente il presente articolo a: il Caduceo - Sede redazione - Via Machiavelli, 22 - 00185 Roma. Egli (Essi) dichiara (no) che l'articolo, non è stato pubblicato in tutto o in parte e che non è presente nell'attesa di accettazione presso altre riviste".

N.B. Si invitano gli Autori, prima di inviare il manoscritto, ad una attenta rilettura dello stesso, sia per quanto riguarda la parte linguistica formale che quella dei contenuti, poiché la redazione, non riproponendo sempre la revisione delle bozze agli Autori, declina ogni responsabilità sulle modifiche interpretative apportate nella stesura definitiva del lavoro.

Metti il paziente al primo posto: per una nuova sinergia tra sanità pubblica e sanità privata

Luigi Tivelli

Giurista, editorialista e scrittore



Si è conclusa da poco la campagna elettorale per la Regione Lazio e la Regione Lombardia che non a caso ha visto tra i candidati principali soggetti esponenziali direttamente o indirettamente del mondo della sanità. Un autorevole assessore alla Sanità in Lombardia, un non meno autorevole assessore alla Sanità nel Lazio ed un candidato presidente già presidente della Croce Rossa e quindi legato in qualche modo al mondo della sanità. Tutto questo non a caso visto che, nella media delle regioni italiane, la spesa per la sanità rappresenta circa l'80%. Parlo della sanità regionale come fosse una cosa unica, invece noi grazie a quella strana riforma del titolo V della Costituzione del 2000, di sanità regionali ne abbiamo 20, sostanzialmente una diversa dall'altra. Se poi andasse in porto il progetto di autonomia differenziata varato poco prima delle elezioni anche per titillare le voglie di qualche governatore leghista, per iniziativa di un ministro, non a caso, leghista come è il Ministro per gli Affari regionali Roberto Calderoli, i divari tra i sistemi sanitari regionali già oggi non poco gravi potrebbero aumentare ulteriormente. Basti pensare al divario tra la semirachitica sanità regionale calabrese, da sempre commissariata, e la sanità bene della Lombardia e del Veneto. Quei divari che non solo hanno sempre fatto aumentare quel "turismo sanitario", la migrazione dei malati soprattutto da varie regioni meridionali verso quelle settentrionali, ma che incidono pesantemente sugli interessi legittimi e i diritti dei cittadini e dei pazienti. A tutto questo si è fatto e si fa fronte, ma solo in parte, col solito miracolo italiano: quello per cui tutto sommato si è riusciti, in modo diverso tra le diverse regioni, a fare fronte alla pandemia, grazie soprattutto, per miracolo, all'impegno generoso di tanti medici e infermieri. Categorie non poco sottopagate rispetto a quanto avviene in altri paesi europei su cui pesa anche la sostanziale lottizzazione parapartitica dei direttori generali delle ASL, che scende purtroppo fino alle nomine dei primari, in modo tale che una sorta di meritocrazia nel sistema sanitario pubblico emerge solo qua e là a macchia di leopardo, ma non è certo garantita dallo stesso modello istituzionale in atto. In tutto questo quadro ben pochi colgono quale è uno dei nodi di fondo del sistema sanitario, quello del rapporto tra pubblico e privato, tra sanità pubblica e sanità privata. In genere nel nostro paese, a differenza di

quanto avviene ad esempio in Francia, non esistono forme appropriate di sinergia tra pubblico e privato. Tanto più ciò avviene nella sanità: forse il settore pubblico è distolto in questo dai gravi problemi che deve affrontare (si pensi ad esempio in Lazio al grave indebitamento se non al vero e proprio dissesto finanziario di qualche grande ospedale romano), e la questione di un serio coinvolgimento della sanità privata è sottovalutata dai decisori pubblici. Non è che il settore privato può essere preso in considerazione quando scoppia il bubbone delle troppe file che i cittadini-pazienti sono costretti a fare per una varia gamma di prestazioni del settore pubblico. Sembra giunto il momento di affrontare come pubblico e privato possono affrontare insieme il problema di offrire prestazioni adeguate ai cittadini-pazienti, i quali non possono essere "pazienti" solo perché devono aspettare mesi o anni per una prestazione sanitaria del settore pubblico. Ma vanno considerati cittadini-pazienti a tutti gli effetti. Una sorta di rivoluzione del sistema amministrativo varata a suo tempo da Bill Clinton e Al Gore negli USA lo fu all'insegna del "put people First" (metti il cittadino al primo posto). Questo dovrebbe valere anche per il sistema sanitario complessivo italiano, che dovrebbe finalmente mettere il paziente al primo posto. Il sottotitolo di quel progetto varato con successo a suo tempo negli USA era "come avere una amministrazione che costi meno e funzioni meglio". Ebbene, tutti vorremmo anche una sanità italiana che funzioni meglio. Solo se si valorizza in termini adeguati anche il contributo della sanità privata si crea finalmente una sinergia virtuosa tra sanità pubblica e privata, considerando globalmente tutto l'insieme del sistema sanitario in senso allargato, e potrà essere possibile "mettere il paziente al primo posto" nella sanità italiana. Quel principio sostanziale della soddisfazione del paziente-cliente, che per molti aspetti vige nel sistema della sanità privata, dovrà diventare proprio di tutto il sistema sanitario in senso allargato. Forse il settore privato per qualche aspetto può apprendere qualcosa in più dal settore pubblico della sanità ma vale soprattutto il viceversa perché solo da nuove forme di osmosi, sinergia e coordinamento tra settore pubblico e privato potrà maturare quella sorta di rivoluzione copernicana per cui il cittadino-paziente sarà messo finalmente al primo posto.

Tromboembolismo venoso: profilassi e terapia



Prof. Paolo Tondi

Direttore Servizio di ANGIOLOGIA
Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS Roma
USI Doc PRATI - Via V. Orsini, 18 (3° piano)

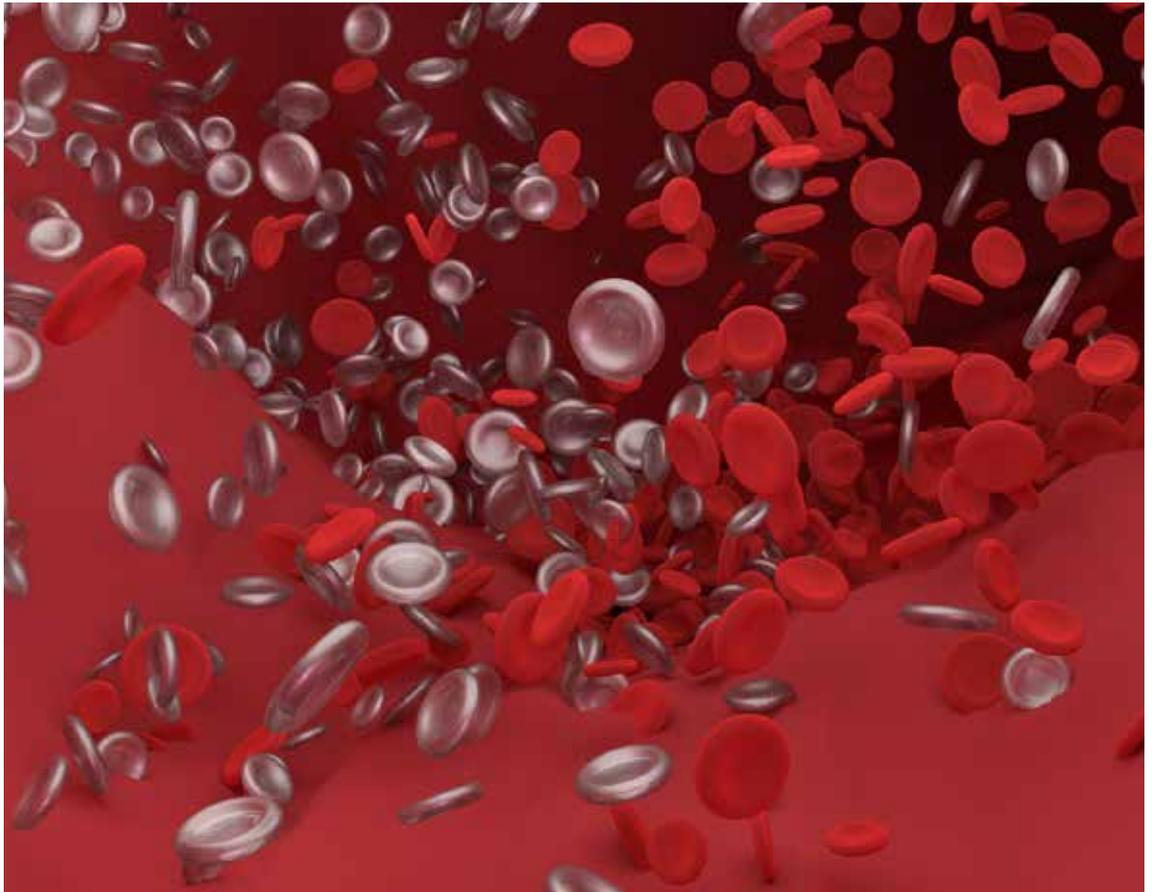


Foto di Narupon Promvichai da Pixabay

Con il termine tromboembolismo venoso (TEV) si è soliti indicare sia la trombosi venosa profonda (TVP) sia l'embolia polmonare (EP), entrambe causa di significativa morbilità e mortalità nei pazienti ospedalizzati e non. Nei paesi occidentali, colpisce infatti da 1 a 3 pazienti su 1000 ogni anno, rappresentando la terza causa di morte cardiovascolare e la principale causa prevenibile di morte dei pazienti ospedalizzati.

VALUTAZIONE DEL RISCHIO PRE-TEST

La combinazione di sintomi, caratteristiche cliniche e fattori predisponenti lo sviluppo di TEV permette di classificare i pazienti con sospetta embolia polmonare in categorie di probabilità pre-test, con conseguente incremento dell'attuale prevalenza di EP confermata. La valutazione pre-test può essere effettuata sia empiricamente attraverso giudizio clinico sia utilizzando algoritmi predittivi. Nonostante la validità del giudizio clinico sia stata ampiamente confermata, esso manca di parametri di standardizzazione. Per tale ragione, sono stati ideati alcuni sco-

re dei quali i più utilizzati sono il Geneva semplificato e il Wells score.

Score di Wells

Caratteristiche	Punteggio Wells originale	Punteggio Wells semplificato
Segni clinici di TVP	3	1
Frequenza cardiaca > 100 bpm	1.5	1
Recente chirurgia o immobilizzazione	1.5	1
Progresso TEV	1.5	1
Emottisi	1	1
Neoplasia	1	1
Diagnosi alternativa meno probabile	3	1
Cut-off per EP improbabile	≤ 4	≤ 1

Tromboembolismo venoso: profilassi e terapia

Score di Geneva semplificato

Caratteristiche	Punteggio Geneva odificato
Età > 65 anni	1
Pregresso TEV	3
Intervento chirurgico o frattura <1 mese	2
Neoplasia attiva	2
Dolore ad un arto inferiore monolaterale	3
Emottisi	2
Frequenza cardiaca tra 75 e 94 bpm	3
Frequenza cardiaca > 95 bpm	5
Dolore alla palpazione di un arto inferiore e edema monolaterale	4
Cut-off per probabilità pre-test di EP	0-3 probabilità bassa
	4-10 probabilità intermedia
	≥ 11 probabilità alta

D-DIMERO

Il D-dimero è un prodotto di degradazione solubile della fibrina. La generazione del D-dimero richiede l'attività sequenziale di tre enzimi: trombina, fattore XIII attivato e plasmina. Il processo inizia nel momento in cui la trombina generata dal sistema di coagulazione converte il fibrinogeno solubile in monomeri di fibrina. Ciascuna molecola di fibrinogeno è un dimero simmetrico composto da tre paia di tre catene polipeptidiche intrecciate, chiamate α , β , e γ , che si estendono lateralmente a partire da un core centrale. Le catene sono mantenute insieme da ponti disolfuro (S-S) cosicché le molecole di fibrinogeno siano costituite da un dominio centrale E collegato, mediante regioni ad eliche superavvolte a due domini periferici D. Per formare i monomeri di fibrina, la trombina taglia piccoli peptidi partendo dall'estremità NH₂-terminale delle catene α e β al fine di esporre determinate regioni, "knobs", presenti nel dominio E che si inseriranno in regioni complementari presenti nei domini D. In questo modo, i monomeri di fibrina spontaneamente polimerizzano formando protofibrille di fibrina a doppio filamento, le quali si associano a formare fibrille composte da centinaia di filamenti.

Tale rete però, poiché non presenta legami covalenti, risulta piuttosto instabile. La forza della fibrina viene fornita dal FXIIIa, transglutaminasi attivata dalla trombina che crea legami crociati tra i domini D dei monomeri di fibrina adiacenti e tra le catene α di monomeri opposti in modo da formare D-dimero e α -polimeri, rispettivamente.

I livelli di D-dimero risultano elevati in presenza di trombosi acuta a causa della simultanea attivazione della coagulazione e della fibrinolisi rendendo tale parametro altamente predittivo in senso negativo al punto che un D-dimero normale permette di ritenere il TEV improbabile. D'altro canto, il valore predittivo positivo di un D-dimero elevato è basso e tale esame non è utile per confermare l'embolia polmonare. Da sottolineare anche che esso è più frequentemente elevato in pazienti con neoplasia, in pazienti ospe-

dalizzati, affetti da malattie infiammatorie o infezioni gravi e in stato di gravidanza.

Inoltre, la specificità del D-dimero nel sospetto di EP diminuisce proporzionalmente con l'età fino al 10% nei pazienti di età superiore a 80 anni. L'uso del cut off aggiustato per età (D-dimero normale pari a 10 g/L x età), ha aumentato la performance di questo test nei più anziani, permettendo di evitare ulteriori test diagnostici al 30% dei pazienti contro il 6.4% che si otteneva considerando come valore soglia 500 g/L, senza aumento dei falsi negativi.

PROFILASSI

Il modo più efficace di ridurre la morte per TEV è quello di istituire una appropriata profilassi nei pazienti a rischio. Benché essa sia stata inizialmente validata per il paziente chirurgico, è stato visto che anche il paziente medico presenta alto rischio di TEV e che embolie polmonari fatali sono addirittura più frequenti in questa seconda categoria.

Per la valutazione del rischio in questi pazienti e della conseguente necessità o meno di istituire una adeguata profilassi, sono stati ideati alcuni score tra cui il Padua Prediction Score (PPS). Il Padua Prediction Score è stato considerato, dall'American College of Chest Physicians (ACCP), il miglior modello clinico disponibile per giudicare il rischio trombotico nel paziente ospedalizzato.

Nel paziente ospedalizzato per condizione medica acuta, in particolare, le linee guida dell'American Society of Hematology (ASH) hanno suggerito che la migliore strategia profilattica è quella che prevede l'utilizzo di profilassi farmacologica con uso di anticoagulante parenterale, specificamente EBPM o Fondaparinux.

Padua Prediction Score (PPS)

Caratteristiche	Punteggio PPS
Neoplasia attiva	3
Pregresso TEV (no TVS)	3
Ipomobilità > 3 giorni	3
Trombofilia nota	3
Chirurgia recente e/o trauma <1 mese	2
Età > 70 anni	1
Insufficienza cardiaca e/o respiratoria	1
Infarto acuto del miocardio o stroke	1
Infezione acuta e/o patologia reumatica	1
BMI > 30	1
Trattamento ormonale in atto	1
Cut-off per probabilità pre-test di EP	< 4 basso rischio di TEV
	≥ 4 alto rischio di TEV

TRATTAMENTO ACUTO E A LUNGO TERMINE

Il trattamento del TEV in pazienti emodinamicamente stabili prevede in prima linea l'utilizzo di terapia anti-coagulante che può essere impostata secondo varie strategie e che deve essere intrapresa prima ancora di ricevere i risultati dei test diagnostici.

In fase acuta, ciò è generalmente effettuato mediante iniezione sottocutanea di Eparina a Basso Peso Molecolare (EBPM) o di Fondaparinux o di Eparina Non Frazionata (ENF), nonostante siano preferibili EBPM o Fondaparinux per via del ridotto rischio di sviluppare Trombocitopenia Indotta da Eparina (HIT) o di indurre sanguinamenti maggiori e per via del non necessario controllo dei parametri della coagulazione.

Ciononostante, l'ENF rimane indicata per quei pazienti con conclamata o imminente instabilità emodinamica nei quali si rende necessario un trattamento di riperfusione o per quei pazienti con clearance della creatinina (ClCr) < 30 mL/min o obesità grave.

Alla luce dei noti dati di farmacocinetica, si ottiene un identico e rapido risultato anche mediante la somministrazione degli anticoagulanti orali diretti (DOACs), rappresentati da RIVAROXABAN, APIXABAN ed EDOXABAN, inibitori diretti del Fattore Xa e dal DABIGATRAN inibitore della trombina. I DOACs costituiscono un indubbio progresso nell'anticoagulazione in quanto a differenza degli antagonisti della vit K (Warfarin ed Acenocumarolo) inibitori dei fattori vitamina k-dipendenti (II, VII, IX e X) assicurano un'inibizione diretta e specifica del Fattore Xa e del Fattore II. Rivaroxaban, Apixaban ed Edoxaban, inibitori diretti del fattore Xa, antagonizzano il sito attivo nella forma libera e nelle forme legate di protrombinasi del fattore Xa, bloccando contemporaneamente la via intrinseca e la via estrinseca della cascata coagulativa e non necessitando dell'Antitrombina per l'attività antitrombotica.

Rivaroxaban non ha effetti inibitori sulla trombina (fattore II attivato) e sull'aggregazione piastrinica. Apixaban non presenta un'azione diretta sull'aggregazione piastrinica ma inibisce indirettamente l'aggregazione piastrinica indotta dalla trombina.

Il DABIGASTRAN agisce come potente inibitore diretto, competitivo e reversibile della trombina, inibendo sia la trombina libera circolante che quella legata al coagulo di fibrina e riducendo l'aggregazione piastrinica stimolata dalla trombina.

Nei confronti del Warfarin i DOACs presentano un inizio di azione più rapida (0,5-2 ore per il Dabigatran, 3-4 ore per gli altri), una posologia fissa, interazioni assenti con il cibo e scarse con i farmaci, non necessitano di monitoraggio e possono essere sospesi in maniera più rapida ed agevole in caso di interventi chirurgici o procedure terapeutiche di vario tipo.

L'eliminazione avviene per via epatica e renale con le seguenti differenze: dabigatran 20% fegato e 80% rene, apixaban 73% fegato e 27% rene, edoxaban 50% fegato e 50% rene, rivaroxaban 65% fegato e 35% rene.

Trial clinici di fase III (EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE e AMPLIFY) hanno dimostrato la non inferiorità a livello di efficacia della strategia di anticoagulazione per mezzo di un singolo farmaco orale utilizzando alte dosi di Apixaban (10mg bid per 7 giorni, seguiti da 5mg bid) o Rivaroxaban (15 mg bid per 3 settimane, seguiti da 20mg qd).

Anche gli altri due anticoagulanti appartenenti a questo gruppo, Edoxaban (60mg qd o 30mg qd se ClCr tra 15 - 50 ml/min, peso corporeo ≤ 60 kg, uso concomitante di inibitori della glicoproteina P quali

ciclosporina, dronedarone, eritromicina o ketoconazolo) e Dabigatran (150mg bid o 110mg bid se >80 aa o trattamento concomitante con Verapamil), studiati negli studi Hokusai-VTE, RE-COVER e RE-COVER II, possono essere utilizzati in fase acuta ma necessitano di un iniziale bridge eparinico per almeno 5 giorni così come gli antagonisti della Vitamina K (AVK).

Una metanalisi di *Van Es et al.* sui trial randomizzati dei DOAC per il trattamento del TEV ha mostrato infatti una riduzione della ricorrenza del TEV del 10% e di emorragie maggiori del 40% rispetto ai pazienti con AVK. Ha evidenziato inoltre una riduzione delle emorragie intracraniche, fatali e clinicamente rilevanti non maggiori.

A differenza dei trial clinici sui DOACs per la fibrillazione atriale, quelli per il trattamento del TEV non hanno evidenziato alcun aumento del rischio di sanguinamento gastrointestinale. Le ragioni di questa discrepanza potrebbero includere le differenti caratteristiche dei pazienti (come l'uso concomitante di farmaci antiplastrinici) e la durata del trattamento.

I VKA hanno rappresentato il *gold standard* del trattamento anticoagulante orale per più di 50 anni. Quando utilizzati, in virtù della loro farmacocinetica, necessitano di una terapia embricata con EBPM, ENF o Fondaparinux finché l'INR non si assesta, per due giorni consecutivi, al valore di 2-3. Sospesi poi gli anticoagulanti parenterali, la terapia con coumarinici viene poi aggiustata in relazione al monitoraggio dell'INR affinché esso rimanga nell'intervallo 2-3. In seguito a un recente studio di *Pengo et al.*, tale terapia resta ancora la prima scelta in pazienti con accertata sindrome da anticorpi antifosfolipidi in particolare nei pazienti positivi per lupus anticoagulant (LAC), anticorpi anti-cardiolipina e anti- beta2 glicoproteina I (definiti tripli positivi) o coloro che hanno presentato trombosi arteriose.

La durata del trattamento anticoagulante deve essere di 3-6 mesi.

In presenza di un primo episodio di TEV dopo il periodo di trattamento è possibile sospendere la terapia in caso di evento provocato da un fattore di rischio a basso rischio di ricorrenza di TEV (< 3% annuo) come chirurgia in anestesia generale maggiore di 30 minuti, trauma con fratture, ospedalizzazione da più di 3 giorni per un evento medico acuto.

Al contrario, se presenti condizioni ad alto rischio di recidiva (> 8% annuo) come sindrome da anticorpi antifosfolipidi, TEV recidivanti o neoplasia attiva è indicato il proseguimento della terapia per la prevenzione delle recidive. Essa andrebbe attuata utilizzando i dosaggi ridotti di Apixaban (2,5mg bid) e Rivaroxaban (10mg qd) secondo i risultati degli studi AMPLIFY-EXT e EINSTEIN-CHOICE.

Un'alternativa, in caso di tromboembolismo venoso non provocato, è la sospensione del trattamento anticoagulante con dosaggio del D-dimero. Lo studio randomizzato PROLONG ha dimostrato che un D-dimero normale a un mese dalla sospensione del trattamento è associato a un basso rischio di recidiva tardiva (4.4% pazienti/anno). Lo studio PROLONG II ha poi valutato il D-dimero nel corso del tempo (ogni 2 mesi per 1 anno) e la sua relazione con le recidive tardive nei pazienti con D-dimero normale un mese

Tromboembolismo venoso: profilassi e terapia

dopo la sospensione della terapia anticoagulante per un primo episodio di tromboembolismo venoso non-provocato. I pazienti, in cui il D-dimero è diventato anormale al terzo mese ed è rimasto anormale, hanno mostrato un più alto rischio di recidiva (27% pazienti/anno) rispetto ai pazienti nei quali il D-dimero è rimasto normale nel terzo mese e successivamente (2.9% pazienti/anno).

ANTIDOTI

In caso di emorragie maggiori in siti critici o che mettono il paziente in pericolo di vita è possibile attuare il reverse dell'anticoagulazione con i DOACs.

Idarucizumab è un frammento di anticorpo umanizzato che lega in modo specifico il Dabigatran che nello studio RE-VERSE-AD è stato in grado di neutralizzare con successo il farmaco in pazienti che presentavano un sanguinamento maggiore o che necessitavano di un intervento chirurgico urgente. Idarucizumab viene somministrato per via endovenosa in due dosi di 2,5 g ev., somministrate come due infusioni consecutive di 5-10 minuti ciascuna o in bolo. È consigliabile comunque effettuare un monitoraggio clinico e laboratoristico in questi pazienti in quanto potrebbe non neutralizzare completamente un livello eccezionalmente alto di dabigatran (ad esempio in caso di sovradosaggio o insufficienza renale). Altri anticoagulanti, incluse le eparine, non sono influenzati da idarucizumab.

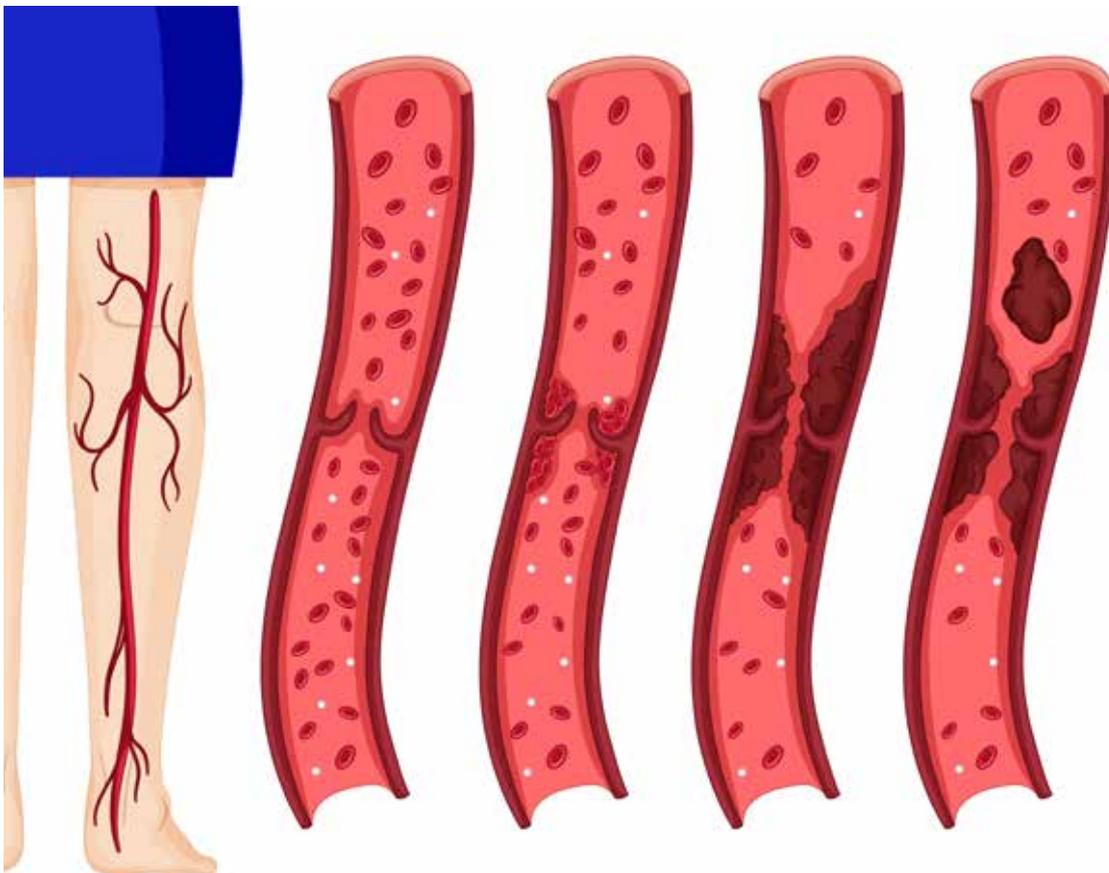
Andexanet alfa è un analogo ricombinante e inattivo del FXa umano che lega in modo non specifico gli inibitori del FXa impedendo così a tutti gli inibitori FXa (comprese l'ENF e l'EBPM) di inibire il FXa.

Nello studio ANNEXA-4, Andexanet alfa è stato utilizzato con successo nei pazienti con emorragie maggiori (lo studio non includeva pazienti sottoposti a chirurgia d'urgenza). Il farmaco si presenta come una polvere liofilizzata che deve essere ricostituita prima dell'uso. Viene somministrato in bolo in 15-30 minuti, seguito da un'infusione di 2 ore a seconda del DOAC e dal tempo trascorso dall'ultima assunzione. Poiché l'attività anticoagulante può ricomparire dopo la cessazione dell'infusione, è poco chiaro quando e con quale effetto anticoagulante gli inibitori FXa o l'eparina possono essere ripresi dopo la somministrazione di Andexanet alfa.

MONITORAGGIO DI LABORATORIO

Benchè non abbiano necessità di un monitoraggio come gli AVK, i pazienti trattati con i DOAC, in alcune particolari situazioni, possono avere necessità di un dosaggio di laboratorio delle concentrazioni plasmatiche di questi farmaci che deve avvenire, in condizioni stabili, prima e a due ore dall'assunzione del farmaco. Tali condizioni possono essere:

- gli interventi chirurgici programmati, in cui i test di laboratorio possono aiutare a prevenire il rischio di una emorragia maggiore o capace di mettere a rischio la vita del paziente, riducendo peraltro i costi di un intervento di reverse dello stato di anticoagulazione;



- gli eventi trombotici ed emorragici che possono verificarsi nonostante l'efficacia e la sicurezza dei DOAC. In questi pazienti i test di laboratorio possono aiutare a capire se il paziente si trovava in uno stato di insufficiente o eccessiva anticoagulazione;
- in corso di sanguinamento acuto, quando il laboratorio può aiutare il clinico a decidere se fare o no il reverse dell'anticoagulazione e valutare successivamente se è stata ottenuta la neutralizzazione del farmaco;
- in caso di assunzione di altri farmaci. I test di laboratorio possono mettere in evidenza interferenze farmacologiche;
- il trattamento di pazienti con peso corporeo inferiore ai 60 Kg o superiore ai 100 Kg per i quali non è dimostrata l'efficacia e la sicurezza dei dosaggi comunemente impiegati. I test di laboratorio possono mettere in evidenza stati di insufficiente o eccessiva anticoagulazione.
- in caso di pazienti con malattia renale cronica o epatopatia avanzata

È necessario dire che non vi è unanime consenso sull'utilizzo dei test di laboratorio nei pazienti in terapia con i DOAC; alcuni autori ritengono che la breve emivita di questi farmaci sia un parametro sufficiente per valutare adeguatamente i tempi di sospensione e quindi di neutralizzazione del farmaco.

In realtà la variabilità di risposta individuale ai DOAC, legata alla funzionalità renale, all'età, al peso corporeo e all'uso concomitante di FANS, che condiziona l'incidenza degli eventi trombotici ed emorragici secondo altri autori rappresenta un buon motivo per l'esecuzione di questi test nei casi sopraccitati.

Il PT e l'aPTT, che eravamo abituati ad utilizzare con gli AVK e con le eparine, non si sono dimostrati capaci di esprimere correttamente l'attività anticoagulante dei DOAC. Pertanto, è necessario ricorrere a test più sensibili.

Dabigatran

Il tempo di trombina diluito (dTT) è espressione della conversione del fibrinogeno a fibrina e la misurazione del tempo di coagulazione viene fatta dopo aggiunta di trombina al campione in esame. Il prolungamento del tempo di coagulazione per effetto del dabigatran è lineare e correlato in maniera dose-dipendente alle concentrazioni plasmatiche del farmaco.

L'ecarina è contenuta nel veleno dei serpenti ed è in grado di convertire la protrombina a meizotrombina. L'Ecarin Clotting Time (ECT) è anch'esso correlato linearmente e in modo dose-dipendente alle concentrazioni del dabigatran. La misurazione e il monitoraggio del farmaco possono essere strettamente approssimati utilizzando un dTT/ECA calibrato per dabigatran.

Apixaban/Edoxaban/Rivaroxaban

La determinazione dell'attività anti-Xa, utile per valutare l'attività anticoagulante degli Xabani, si basa sulla misurazione dell'attività residua di fattore Xa dopo aver aggiunto lo stesso fattore al campione di plasma in esame. Sono disponibili test cromogenici anti-FXa per misurare le concentrazioni plasmatiche degli inibitori del FXa utilizzando calibratori validati. Bassi e alti livelli

plasmatici possono essere misurati con una buona precisione inter e intralaboratorio. L'assenza di attività anti-Xa con questi test esclude un livello di farmaco clinicamente rilevante.

È consigliabile utilizzare principalmente concentrazioni plasmatiche piuttosto che l'attività anti-FXa o la dTT per valutare il livello di anticoagulazione nei pazienti trattati con NOAC per ridurre al minimo la variabilità inter e intra-laboratorio e altre potenziali limitazioni metodologiche

CASI PARTICOLARI

- Nei pazienti con TVP distale isolata acuta senza sintomi gravi o fattori di rischio per estensione, è suggerito l'utilizzo dell'ecocolorDoppler seriato per 2 settimane (uno alla settimana oppure al peggioramento dei sintomi) con l'indicazione ad iniziare l'anticoagulazione se viene riscontrata un'estensione della trombosi. Invece in caso di TVP distale acuta isolata, in presenza di sintomi o fattori di rischio per l'estensione è suggerito iniziare l'anticoagulazione; in questo caso è opportuno utilizzare il medesimo approccio che si attua nelle TVP prossimali. Per fattori di rischio per l'estensione del trombo si intende D-Dimero elevato, trombosi estesa per più di 5 cm o che interessa più vene o che abbia un diametro maggiore di 7 mm, TVP vicina al distretto prossimale, presenza di fattori di rischio non reversibili, neoplasia attiva, storia personale di TEV, ospedalizzazione in atto.
- Nei pazienti con embolia polmonare subsegmentaria isolata, in assenza di fattori di rischio per recidiva di TEV (paziente ricoverato o con ridotta mobilità, neoplasia attiva in particolare se metastatico o in chemioterapia attiva; presenza di fattore di rischio non reversibile per TEV, gravidanza), anche le LG CHEST 2021 suggeriscono la sorveglianza clinica rispetto all'anticoagulazione.
- I pazienti con embolia polmonare acuta possono essere classificati in base a degli score di rischio di mortalità quali il Pulmonary Embolism Severity Index (PESI) semplificato. Questo aiutare a identificare quali pazienti a basso rischio di mortalità possono essere dimessi a domicilio. La presenza di disfunzione ventricolare destra e di aumento dei biomarcatori cardiaci dovrebbe scoraggiare la dimissione a domicilio.

PESI score semplificato

Caratteristiche	Punteggio PESI semplificato
Età > 80 anni	1
Storia di neoplasia	1
Storia di patologia cardiopolmonare	1
Pressione sistolica < 100 mmHg	1
Frequenza cardiaca > 110 bpm	1
Saturazione O2 < 90%	1
Cut-off per probabilità pre-test di EP	0 basso rischio di mortalità
	≥ 1 alto rischio di mortalità

BIBLIOGRAFIA

- White, R. H. The Epidemiology of Venous Thromboembolism. *Circulation* 107, 41–8 (2003).
- Cohen, A. et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe: The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb. Haemost.* 98, 756–764 (2007).
- Anderson, F. A. A Population-Based Perspective of the Hospital Incidence and Case-Fatality Rates of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: The Worcester DVT Study. *Arch. Intern. Med.* 151, 933 (1991).
- Silverstein, M. D. et al. Trends in the Incidence of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: A 25-Year Population-Based Study. *Arch. Intern. Med.* 158, 585 (1998).
- Tondi P. *Patologie del sistema venoso e linfatico*, Verduci editore, 2013.
- Konstantinides, S. V. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur. Heart J.* 41, 543–603 (2020).
- Righini M, Goehring C, Bounameaux H, Perrier A. Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism. *Am J Med* 2000;109:357361.
- Righini M, Van Es J, Den Exter PL, et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *JAMA* 2014;311:11171124.
- Zhou, H. et al. Assessment of the Risk of Venous Thromboembolism in Medical Inpatients using the Padua Prediction Score and Caprini Risk Assessment Model. *J. Atheroscler. Thromb.* 25, 1091–1104 (2018).
- Schünemann HJ, Cushman M, Burnett AE, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients. *Blood Adv.* 2018 Nov 27;2(22):3198-3225.
- Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood.* 2018;132(13):1365-1371.
- Jan Steffel, Ronan Collins, Matthias Antz, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation, *EP Europace*, Volume 23, Issue 10, October 2021, Pages 1612–1676
- Stevens SM, Woller SC, Kreuziger LB, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2021 Dec;160(6):e545-e608.
- van Es N, Coppens M, Schulman S, et al. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood.* 2014 Sep 18;124(12):1968-75.
- Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2016 Feb;149(2):315-352.
- Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012 Feb;141(2 Suppl):e419S-e496S.
- Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis. *N Engl J Med.* 2017 Aug 3;377(5):431-441.
- Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, et al; ANNEXA-4 Investigators. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med.* 2019 Apr 4;380(14):1326-1335.
- Palareti G, Cosmi B, Legnani C, et al. PROLONG Investigators. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med.* 2006;355(17):1780-1789. Erratum in *N Engl J Med.* 2006;355(26):2797.
- Cosmi B, Legnani C, Tositto A, et al; PROLONG Investigators. Usefulness of repeated D-dimer testing after stopping anticoagulation for a first episode of unprovoked venous thromboembolism: the PROLONG II prospective study. *Blood.* 2010 Jan 21;115(3):481-8.



Il futuro è oggi: a che punto siamo con l'Intelligenza Artificiale in Endoscopia Digestiva

Dott. Antonello Trecca

Responsabile Servizio di Endoscopia Digestiva

U.S.I. Piazza Vittorio - Via Machiavelli, 22

U.S.I. DOC Prati - Via V. Orsini, 27/a



freepik.com/vettori-gratuito/medico-specialista-anatomia-umana-abstract-low-poly-design-illustrazione-vettoriale-sfondo_Imagine di WangXiNa

VIAGGIO 1

Colloquio immaginario fra l'endoscopista (**DOCTOR AT**) e l'Intelligenza Artificiale (**MISS IA**). Unione Sanitaria Internazionale, via Machiavelli, interno giorno. Ambulatorio di Endoscopia Digestiva. Paziente sul lettino, già sedato.

DOCTOR AT: Allora siamo pronti per un nuovo viaggio? Collaudi eseguiti? Consenso informato acquisito? Apparecchi connessi? Anestesista pronto? Secondo pilota non necessario, ne basta uno: vero, miss IA?

MISS IA: Sì, capo, ricevuto. Uno solo al comando. IA pronta a partire.

DOCTOR AT: Motori attivi... ma che sono questi rumori di fondo? Mi dai fastidio, IA. Macché, miss, ti fumano i neuroni, oggi?

MISS IA (fra sé): Brontolone e presuntuoso, sempre il solito. Voglio vedere se avesse lui in testa la banca dati che ho io. Manco gli basterebbe quel capoccione... Oh oh, basta chiacchiere, massima allerta, c'è qualcosa che non va...

MISS IA (ad alta voce, solerte e preoccupata): Scusa, capo, non volevo disturbarti, ma mi sembra di vedere una lesione non polipoide piatta del retto, diametro stimato 2 mm...

DOCTOR AT: Sì, è vero, vedo anch'io un piccolo polipo, ma è una stupidaggine... una microlesione. Dai, IA, ne ho fatte tremila di queste procedure, non credi?

MISS IA: Doctor, io ti dico stai attento.

DOCTOR AT: Va bene, va bene, ricevuto: attivo la caratterizzazione della lesione per valutare la componente ghiandolare e vascolare e stabilire così la predittività istologica in modo da garantire una valutazione istologica preoperatoria il più accurata possibile.

DOCTOR AT (fra sé, concentrato e un po' corrucciato): Cavolo, è vero, si tratta di una piccola lesione adenomatosa, probabilmente con displasia di basso grado. In effetti mi sarebbe sfuggita... Per fortuna è stata fatta una preparazione intestinale adeguata e abbiamo potuto valutare bene tutta la superficie intestinale e della piccola lesione... E poi, che posizione!, proprio in prossimità della giunzione rettosigmoidea, spesso difficile da esplorare... Però, questo nuovo sistema Cadeye della Fujinon è proprio un portento! Vabbè, diciamocelo, la giovincella l'abbiamo istruita proprio bene, qui al Machiavelli.

DOCTOR AT (di nuovo pacione): Ehi, miss, avevi ragione, altroché! Complimenti.

MISS IA (in brodo di giuggiole): Hai visto, doctor? Sto diventando brava come te...

DOCTOR AT (sorridendo): Lascia perdere, miss, ce ne vuole ancora... però, dai, tu ed io siamo proprio una squadra... fortissimi!

MISS IA: Ih, doctor, le tue parole mi fanno svalvolare!

(Non possiamo vederlo ma lo sappiamo per certo: miss IA arrossisce)

Il futuro è oggi: a che punto siamo con l'Intelligenza Artificiale in Endoscopia Digestiva



Figura 1: microadenoma del rettosigma evidenziato dall'Intelligenza Artificiale

L'esame istologico definitivo eseguito sulla lesione asportata endoscopicamente confermerà la benignità della lesione stessa ed alla paziente verrà consigliato un followup più ravvicinato per il rischio di formazione di altre lesioni.

VIAGGIO 2

DOCTOR AT: Hello miss, partiamo per un nuovo viaggio. Sei pronta? Caricato tutti i dati? Tutti tutti? Sicuro?

MISS IA: Sì, capo. Miss IA carica, a mille. Fatto indigestione di dati, oggi a colazione.

DOCTOR AT: E brava, adesso fai anche la spiritosa...

MISS IA: Mi scusi, doctor, ma con lei mi sento proprio a mio agio.

DOCTOR AT: E vabbè, cominciamo.

DOCTOR AT (concentrato): Ehi ehi, vedo un'area discromica biancastra nel colon ascendente, a contorni sfumati, diametro di 12 mm, possibile lesione serrata senza displasia, le più difficili da diagnosticare!

MISS IA: Scusa, capo, ma a me non risulta...

DOCTOR AT (un po' alterato): Diamine, miss IA, ma non vedi lì i segni tipici del serrato: bordo lesione rivestito da muco, cripte dilatate e più scure, pattern ghiandolare IIO! Caratterizzazione della lesione, subito... con acido acetico ed indaco di carminio per confermare il pattern ghiandolare e vascolare alterato.

MISS IA: Procedo, ma... Ecco il riscontro analitico... In effetti...

DOCTOR AT: Visto, che ti avevo detto? (Con buona pace del mio ADR ed SDR, ovvero la mia capacità di diagnosticare gli adenomi tradizionali e quelli serrati!!!)

MISS IA (mortificata): Mi scusi, doctor, proprio non capisco. Non l'ho vista, non l'ho vista, mi spiace.

DOCTOR AT: Dai dai, non è colpa tua. Non potevi vederla. Ti manca questo dato in quel capoccione carico a mille di neuroni, immagini e network neurali. Tranquilla, ti stiamo aggiornando i dati. Alla prossima sarai super performante!

MISS IA (lusingata): Ih, doctor, le sue parole mi fanno svalorare. Però, doctor, dimmi la verità: diventerò mai brava come te?

DOCTOR AT (sorridente): Lascia perdere, miss, ce

ne vuole ancora... Però, dai, te l'ho detto, lo sai: tu ed io siamo proprio una squadra... fortissimi! (Non possiamo vederlo ma lo sappiamo per certo: miss IA arrossisce)

Anche questa storia finisce bene. La lesione viene sottoposta a resezione en bloc (ovvero in un unico frammento) con esame istologico definitivo che conferma la sua benignità e soprattutto l'assenza di degenerazione neoplastica.

Buona prevenzione a tutti e non dimenticate di fare questi esami "salvavita"!



Figura 2: lesione serrata del colon ascendente



Figura 3: altra lesione serrata del ceco con la caratteristica del bordo circondato da muco



Figura 4: la stessa lesione dopo la caratterizzazione con acido acetico: oscuramento delle cripte ghiandolari che appaiono dilatate

Il palloncino intragastrico



Dott. Mauro Di Camillo

Specialista in Gastroenterologia
Dottorato di ricerca in fisiopatologia
chirurgica e gastroenterologica
E-mail: msdicamillo@hotmail.com

U.S.I. Piazza Vittorio - Via Machiavelli, 22
U.S.I. Eur-Laurentina - Via V. Cerulli, 2/b
U.S.I. Lido di Ostia (Villa del Lido) - Viale del Lido, 3
U.S.I. Eur-Marconi - Viale G. Marconi, 139
U.S.I. Borghesiana - Via Casilina, 1838

INTRODUZIONE

Il palloncino intragastrico è un dispositivo protesico utilizzato per l'obesità che determina una riduzione del volume dello stomaco con conseguente calo ponderale. Questo avviene mediante due semplici meccanismi d'azione:

- 1) minore introito alimentare, quindi calorico
- 2) stimolazione del centro della sazietà attraverso barocettori presenti sulle pareti gastriche.

L'obesità è una patologia cronica in aumento in tutto il mondo a genesi multifattoriale caratterizzata da un Indice di Massa Corporea (BMI) > 30 kg/m² (fig. 1).

OBESITY		
Body Mass Index (BMI)		
$\text{BMI} = \frac{\text{weight (kg)}}{\text{height}^2 \text{ (m)}}$	BMI	NIH Classification
	<18.5	Underweight
	18.5-24.9	Normal Weight
	25-29.9	Overweight
	30-34.9	Obesity I
	35-39.9	Obesity II
>40	Extreme Obesity	

Figura 1

I cardini clinici su cui si fonda il trattamento dell'obesità sono:

- 1) la valutazione nutrizionale
- 2) comportamento alimentare
- 3) la terapia cognitivo comportamentale per la modifica dello stile di vita
- 4) acquisizione di abilità comportamentali per la gestione dei risultati ottenuti.

Il palloncino può rappresentare un trattamento alternativo o iniziale rispetto alla chirurgia bariatrica, oggi riservata a casi selezionati di obesità grave o super obesità.

TRATTAMENTI DELL'OBESITÀ CHIRURGICI:

Diversi interventi chirurgici sono stati utilizzati per l'obesità ma il bypass gastrico e la sleeve gastrectomy sono sicuramente quelli più utilizzati:

BY-PASS GASTRICO

Il by-pass gastrico prevede la creazione di una piccola tasca nella parte superiore dello stomaco che viene colle-

gata direttamente all'intestino tenue mediante un'ansa digiunale a forma di Y (tecnica Roux-en-Y) (fig. 2).



Figura 2

Il conseguente risultato sul calo ponderale è dovuto a 2 effetti:

- 1) la ridotta dimensione della tasca gastrica (circa 20-30 ml di volume) che implica una limitazione dell'introito dietetico associato ad una sensazione di sazietà precoce (effetto meccanico).
- 2) l'esclusione dai processi digestivi dello stomaco distale, del duodeno e di altri segmenti dell'apparato digerente coinvolti nell'assorbimento delle sostanze nutritive (effetto endocrinologico).

SLEEVE GASTRECTOMY (SG)

La sleeve gastrectomy eseguita con una tecnica di chirurgia mini invasiva si avvale invece di una gastroresezione (fig.3). Lo stomaco viene ridotto e diviso in due parti in senso verticale: la parte sinistra dello stomaco, che corrisponde al 80-90% di tutto l'organo, viene successivamente asportata dopo averla isolata dalle sue connessioni vascolari con la milza. La parte di stomaco residua presenta così l'aspetto di lunga manica, da cui il nome in inglese "sleeve" preservando l'antro. L'intervento ha come obiettivo quello di ridurre drasticamente la quantità di cibo che può essere ingerita e provoca un precoce senso di sazietà.

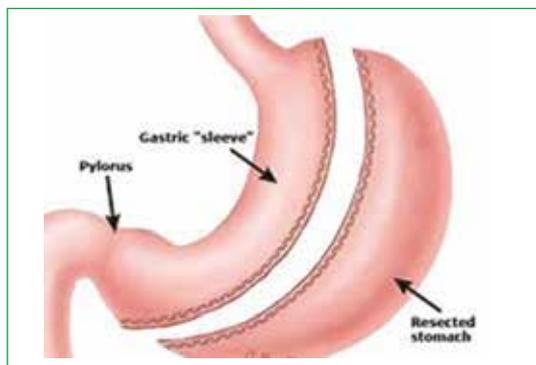


Figura 3

La parte di stomaco rimanente avrà le stesse funzioni di prima dell'intervento in quanto non si andrà a modificare il fisiologico transito del cibo ingerito.

Oltre alla restrizione dello stomaco, la SG determina alcune peculiari modificazioni ormonali, in particolare una riduzione della grelina (ormone che normalmente aumenta l'appetito) con conseguente riduzione del "senso di fame" e un'alterazione nella secrezione di alcuni entero-ormoni ad azione regolatoria sul bilancio energetico.

Questi interventi sono indicati per tutti i pazienti con grave obesità che hanno un BMI superiore a 40 oppure un BMI superiore a 35 e patologie come il diabete tipo 2, ipertensione arteriosa, dislipidemie, patologie respiratorie (apnee notturne e altre) e/o articolari per le quali vi sia un elevato rischio sulla salute a breve-medio termine.

NON CHIRURGICI:

Bioenterics Intragastric Balloon (BIB)

Per i pazienti affetti da obesità che non vogliono sottoporsi a un intervento di chirurgia bariatrica sono consigliati trattamenti alternativi non chirurgici. Nel 1998 è stato introdotto per la prima volta in pratica clinica con approccio endoscopico l'utilizzo di un palloncino per il trattamento dell'obesità: il BIB. È un dispositivo morbido ed espansibile, che viene inserito nello stomaco del paziente mediante procedura endoscopica (comunemente in sedazione con l'ausilio di un anestesista) e riempito con una soluzione fisiologica. Questo effetto riempitivo crea all'interno dello stomaco un minore spazio per la quantità di cibo e bevande assunte, inducendo una sazietà precoce. Il BIB rappresenta quindi un metodo valido, poco invasivo e reversibile nel trattamento dell'obesità considerando che dopo circa sei mesi verrà rimosso, sempre per via endoscopica. Rimane tuttavia essenziale che tale tecnica venga associata alle opportune modificazioni comportamentali e dello stile di vita (1).

Indicazioni

Il BIB è stato progettato per le persone che non sono riuscite ad ottenere una perdita di peso con altre modalità come la dieta, attività fisica o terapie farmacologiche. Tale tecnica è stata usata con successo anche per indurre una certa perdita di peso prima di sottoporre il paziente obeso ad una procedura chirurgica bariatrica.

PALLONCINI INTRAGASTRICI DI ULTIMA GENERAZIONE

Nonostante il fatto che il BIB rappresenti una tecnica valida e relativamente sicura per ridurre peso, sono stati utilizzati negli ultimi anni altri dispositivi simili ma meno invasivi. Tali dispositivi non richiedono una procedura endoscopica di posizionamento o rimozione e vengono eliminati per auto-degradazione dopo un periodo di circa 4 mesi grazie ai suoi materiali biodegradabili. Chiaramente, come per le altre procedure, l'indicazione finale per l'inserimento del palloncino è subordinata ad una attenta valutazione da parte di un team multidisciplinare, che si occupa di valutare le abitudini e i comportamenti alimentari del paziente. Il posizionamento viene programmato in una breve seduta ambulatoriale ingerendo una capsula contenente il palloncino sgonfio che poi si procede a riempire con 550 ml di soluzione fisiologica e poi se ne verifica il giusto posizionamento in radiologia (figura n° 4-5).



Figura 4



Figura 5

La durata del dispositivo in sede gastrica è di circa 4 mesi, trascorsi i quali la valvola di rilascio del palloncino si degrada e si apre autonomamente, permettendo lo svuotamento e la eliminazione del palloncino attraverso l'apparato digerente. Controindicazioni: età inferiore ai 18 anni, precedenti interventi di chirurgia bariatrica o gastrica, severa patologia peptica in corso, grossolana ernia jatale, severa patologia da reflusso gastro-esofageo, importanti malattie del fegato, del cuore o dei polmoni. Anche per questi motivi il paziente viene attentamente studiato prima e dopo la procedura e inserito in un percorso personalizzato sia su base nutrizionale che motivazionale.

La comparsa di sintomi (in genere limitato alle prime settimane) dopo il posizionamento del palloncino tipo nausea, crampi addominali e vomito sono ben controllabili con i farmaci comunemente prescritti e comunque tendenti a risolversi spontaneamente.

Risultati: secondo alcuni Autori, tale metodica non solo risulterebbe sicura ma anche statisticamente efficace nell'indurre sia una riduzione del peso (13% a 4 mesi) che il suo mantenimento (10% a 1 anno) con conseguenti benefici clinici anche sulle co-morbidità più frequentemente osservate in questi pazienti come diabete e pre-diabete (2).

CONCLUSIONI

Il palloncino intragastrico ha lo scopo di ridurre il senso di sazietà e di riempimento completo dell'organo permettendo in molti casi di risolvere in maniera non

invasiva non solo il sovrappeso ma anche di beneficiare di risultati incoraggianti su tutte quelle condizioni di co-morbidità ad esso associate. Il raggiungimento ed il mantenimento di un calo ponderale di circa il 10-20% del peso iniziale in pochi mesi assicura a questi pazienti un'alternativa efficace e valida ai trattamenti chirurgici bariatrici sicuramente più risolutivi ma anche più complessi e potenzialmente rischiosi (3). Importante tuttavia non dimenticare che la cura dell'obesità deve necessariamente inserirsi nel concetto più ampio di studio e cura del comportamento alimentare e dei suoi disturbi (anoressia nervosa, bulimia etc.) in quanto nessuna cura sarà efficace se non associata ad un cambiamento profondo del comportamento alimentare e dello stile di vita e che ciò può realizzarsi solo con la collaborazione di un team multidisciplinare composto di internisti, nutrizionisti, gastroenterologi, psichiatri e chirurghi dedicati.

BIBLIOGRAFIA

1. Genco A, Bruni T, Doldi et al. Bioenterics intragastric ballonn; the italian experience with 2515 patients. *Obes surg* 2005. 15(8) :1161 -164.
2. Ienca R, Rosa M, Pagan P, Ahansoulle J, Caballero a. emerging role of the new swallowable gastric balloon in type 2 diabetes and prediabetes treatment. *tos obesity week 2021*
3. Vantanasiri K, Matar R, Beran A et al, Tthe efficacy and safety of a procedurell gastric balloon for weight loss: a systematic reviwie and meta analysis *obes surg* 30; 3341-3346 (2020).



Foto di Gesina da Pixabay

Utilità del telemonitoraggio nella broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)

Prof. Claudio M. Sanguinetti

Pneumologo
Già Direttore UOC di Pneumologia e
Terapia Semi-Intensiva Respiratoria
Azienda Ospedaliera San Filippo Neri - Roma
USI Doc PRATI - Via V. Orsini, 18 (3° piano)



freepik.com/foto-gratuito/medici-che-utilizzano-tablet-trasparente-con-tecnologia-medica-ologramma_Immagine di rawpixel.com

PREMESSA

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è una malattia ad elevata prevalenza in tutto il mondo che coinvolge l'apparato respiratorio nelle sue diverse componenti ed è caratterizzata principalmente da dispnea, tosse e produzione continua di escreato, cui si associano varie altre complicanze e comorbidità, soprattutto di tipo cardiovascolare, e l'insufficienza respiratoria nelle fasi più avanzate di malattia (1,2). La storia naturale della BPCO è quella di una malattia cronica con periodici episodi di riacutizzazione che compromettono lo stato di salute del paziente e ne aggravano la performance funzionale respiratoria (3). Il carattere distintivo della BPCO dal punto di vista funzionale è la presenza di una limitazione espiratoria al flusso di aria nelle vie aeree quasi sempre irreversibile e dovuta ad alterazioni della struttura dei bronchi (bronchite cronica) e alla distruzione del tessuto polmonare (enfisema polmonare), che porta progressivamente ad una condizione di iperinsufflazione polmonare con aumento del lavoro respiratorio e insorgenza di dispnea dapprima solo per gli sforzi rilevanti e nel tempo anche per quelli di minima entità (4). La causa principale e riconosciuta di queste alterazioni è l'inalazione del fumo di sigarette, anche di quelle elettroniche che erogano nicotina (5), oltre all'inquinamento ambientale anche domestico (6) e a potenziali fattori genetici coinvolti nella capacità di difesa contro agenti nocivi inalati (7). Nonostante la riacutizzazione dei sintomi con riduzione della qualità della vita, molte riacutizzazioni non sono rilevate per vari motivi tra cui la difficoltà di un contatto continuo ed efficace con il medico o con la struttura ospedaliera, l'accettazione cronica della propria condizione, la sottovalutazione dei propri sintomi la cui fluttuazione è intesa come una caratteristica inevitabile di questa malattia (8). Questo ha come conseguenza l'i-

narrestabile progressione della malattia che induce un aumento del ricorso al ricovero ospedaliero con eccessivi costi per l'assistenza di questi pazienti (9). Questo si potrebbe evitare con la diagnosi della malattia in fase precoce, quando l'apporto terapeutico può risultare efficace soprattutto nel ridurre la frequenza e la gravità delle riacutizzazioni, utilizzando semplici esami come la spirometria, e anche con un controllo più assiduo dello stato clinico dei pazienti già diagnosticati.

La BPCO incide maggiormente nelle età più avanzate della vita e la sua cronicità richiede un trattamento continuo per periodi di decenni o più; per questo motivo l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha sottolineato la diffusa inadeguatezza di molti sistemi sanitari, come anche il nostro, organizzati prevalentemente per il trattamento dell'acuzie, e ha suggerito il passaggio a modelli organizzativi più adatti a trattare le condizioni croniche (10). Ciononostante, il passaggio verso nuovi modelli di assistenza ai pazienti cronici è molto complicato da attuare e tuttora, in caso di riacutizzazione, i pazienti fanno prevalentemente ricorso alle consultazioni urgenti ambulatoriali o ospedaliere con costi socio-economici non trascurabili (11). D'altra parte le visite programmate ad intervalli più o meno lunghi possono risultare inutili perché in genere stabilite quando il paziente è in buone condizioni, mentre potrebbe essere più utile ed efficace che sia il paziente stesso ad iniziare il percorso di controllo quando egli accusi riacutizzazione dei propri sintomi, rivolgendosi ad un interlocutore in grado di dare una pronta risposta (12).

In questo contesto assume particolare valore il telemonitoraggio dei pazienti, che in alcune condizioni croniche come il diabete, durante la recente pandemia da COVID 19, ha dimostrato di poter assicurare cure parimenti efficaci di quelle standard pre-pandemia (13).

IL TELEMONTORAGGIO DEI PAZIENTI AFFETTI DA BPCO

La telemedicina è l'uso della ICT (tecnologia elettronica di informazione e comunicazione) da parte del personale sanitario per assistere pazienti al proprio domicilio (14-17). Gli scopi dell'adozione di questa tecnica sono diversi , tra cui la diminuzione degli accessi in ospedale e in altre strutture sanitarie, la promozione dell'educazione alla salute , la diminuzione dei costi dovuti all'assistenza dei pazienti, il controllo dell'aderenza alle cure prescritte, la tempestiva identificazione di una condizione di peggioramento, il raggiungimento di pazienti che risiedono lontano da strutture sanitarie o per i quali è comunque difficile l'accesso a tali strutture (18) .

Bisogna poi sottolineare che il telemonitoraggio può essere effettuato con metodologie e strumenti del tutto diversi, dalla semplice telefonata del paziente ad un centro di riferimento per comunicare i dati rilevati, alle piattaforme ICT in cui il contatto fra paziente e centro avviene via computer con telecamera e microfono e queste diversità possono almeno in parte spiegare i risultati talora differenti ottenuti da studi in questo settore(19) .

Comunque lo sviluppo di nuove tecnologie , soprattutto di facile uso e non eccessivamente costose, darà sicuramente impulso a questa metodologia , e sono noti già da tempo i risultati di studi effettuati in pazienti con patologie cardiorespiratorie croniche da cui è risultato che l'assistenza continua con telemonitoraggio è in grado di diminuire le visite d'urgenza e gli accessi ospedalieri e di abbassare i costi per l'assistenza a questi pazienti (20-23) .

Una revisione sistematica della letteratura su questo argomento ha dimostrato effetti favorevoli del telemonitoraggio in termini di riduzione della necessità di visite di controllo, di miglioramento sia della malattia che delle relazioni fra paziente e curante (24). Molto promettenti anche i risultati di indagini spagnole riguardanti il controllo con telemonitoraggio dei pazienti dimessi dall'ospedale ove erano stati ricoverati per una riacutizzazione grave della BPCO : in un periodo di osservazione di un anno è stata rilevata una

minore incidenza di mortalità e di nuovi ricoveri per riacutizzazioni gravi (25,26).

Di recente è stata pubblicata anche una interessante revisione sistematica delle apparecchiature atte ad effettuare il telemonitoraggio, in cui vengono raccomandate, oltre alla affidabilità delle misure e dei risultati ottenuti con specifici algoritmi, due caratteristiche importanti che tali strumentazioni debbono avere e cioè essere portatili e non fastidiose o ingombranti per il paziente (27). In questo contesto non sono molti gli strumenti disponibili e prevalentemente di uso sportivo e non elettromedicale, ma di recente è stata programmata l'entrata in commercio una nuova apparecchiatura di monitoraggio che oltre alla affidabilità dei risultati popone una elevata facilità d'uso e un minimo ingombro per il paziente, pari a quello di un comune orologio (28) , tutti elementi favorevoli al superamento di quegli ostacoli che rappresentano una barriera talora non sormontabile per il paziente (29).

Questo nuovo strumento di telemonitoraggio (Fig. 1) ha come caratteristica peculiare la capacità di registrare i parametri , sia cardiorespiratori che di altro tipo, impostati in maniera continua , cioè non in tempi predefiniti , il che lo rende particolarmente adatto per rilevare in ogni momento lo stato del paziente mentre egli svolge le sue abituali attività vitali e durante il sonno notturno, permettendo di cogliere rapidamente una variazione peggiorativa dei parametri misurati così da indurre l'intervento tempestivo del curante e trattare efficacemente la riacutizzazione al suo inizio. Mediante l'impiego di un software specifico è possibile scaricare i segnali immagazzinati nel BroxyM , esaminarli ed utilizzare per scopi diagnostici i parametri derivati che descrivono lo stato fisico del paziente.

La rapidità con cui avanza la tecnologia anche in questo ambito lascia prevedere che nel prossimo futuro il telemonitoraggio con strumenti adeguati sarà più diffusamente utilizzato non solo per migliorare l'approccio diagnostico e terapeutico ai pazienti con malattie croniche ma anche per contenere costi rilevanti relativi a pratiche non più necessarie come il ricorso alle visite urgenti e ai ricoveri ospedalieri.



Figura 1: Braccialeto Broxy^M (Life Meter s.r.l.)

BIBLIOGRAFIA

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. 2023 Report. <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>
2. Khan SS, Kalhan S. Comorbid Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Heart Failure: Shared Risk Factors and Opportunities to Improve Outcomes. *Ann ATS* 2022; DOI: 10.1513/AnnalsATS.202202-152ED
3. Celli BR, Wedzicha JA. Update on clinical aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2019;381:1257–1266.
4. O'Donnell, D. E., Laveneziana, P. The clinical importance of dynamic lung hyperinflation in COPD. *COPD* 2006; 3: 219-232.
5. Serpa GL, Renton ND, Lee N, Crane MJ, Jamieson AM. Electronic nicotine delivery system aerosol-induced cell death and dysfunction in macrophages and lung epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2020;63:306–316.
6. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet* 2009;374:733–743.
7. Ritchie AJ, Baker JR, Parekh TM et al. Update in Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2020. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021 ;204 : 14–22.
8. Wedzicha JA, Decramer M, Seemungal TAR. The role of bronchodilator treatment in the prevention of exacerbations of COPD. *ERJ Express* 2012; doi: 10.1183/09031936.00048912.
9. Wilkinson, T. M., Donaldson, G. C., Hurst, J. R., et al. Early therapy improves outcomes of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J Respir. Crit. Care Med* 2004; 169: 1298-1303.
10. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42500/WHO_NMC_CCH_02.01.pdf
11. Guthrie E, Afzal C, Blakeley C, Blakemore A, Byford R et al. Choosing Health Options In Chronic Care Emergencies. Southampton (UK): NIHR Journals Library; 2017 Jul. PMID: 28767210.
12. Whear R, Abdul-Rahman AK, Boddy K, Thompson-Coon J et al. The clinical effectiveness of patient initiated clinics for patients with chronic or recurrent conditions managed in secondary care: a systematic review. *PLoS One*. 2013;8(10).
13. Choudhary P, Bellido V, Graner M, Altpeter B et al. The Challenge of Sustainable Access to Telemonitoring Tools for People with Diabetes in Europe: Lessons from COVID-19 and Beyond. *Diabetes Ther*. 2021;12(9):2311-2327.
14. Ambrosino N, Vitacca M, Dreher M, et al. Tele-monitoring of ventilator-dependent patients: a European Respiratory Society Statement. *Eur Respir J*. 2016;48(3):648–663. DOI:10.1183/13993003.01721-2015
15. Vitacca M, Montini A, Comini L. How will telemedicine change clinical practice in chronic obstructive pulmonary disease? *Ther Adv Respir Dis*. 2018;12:1753465818754778. DOI:10.1177/1753465818754778
16. Broadbent E, Garrett J, Jepsen N, et al. Using robots at home to support patients with chronic obstructive pulmonary disease: pilot randomized controlled trial. *J Med Internet Res*. 2018;20(2): e45. DOI:10.2196/jmir.8640
17. Shah NB, Der E, Ruggerio C, Heidenreich PA, Masie BM. Prevention of hospitalizations for heart failure with an interactive home monitoring program. *Am Heart J*. 1998; 135:373–8.
18. Barbosa MT, Sousa CS, Morais-Almeida M et al. Telemedicine in COPD: an overview by topics. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 17:5, 601-617, DOI: 10.1080/15412555.2020.1815182.
19. Li X, Xie Y, Zhao H, Zhang H et al. Telemonitoring Interventions in COPD Patients: Overview of Systematic Review. *BioMed Research International* 2020. Article ID 5040521 <https://doi.org/10.1155/2020/5040521>.
20. Chan DS, Callahan CW, Sheets SJ, Moreno CN, Malone FJ. An Internet-based store-and-forward video home telehealth system for improving asthma outcomes in children. *Am J Health Syst Pharm*. 2003; 60:1976
21. Maiolo C, Mohammed EI, Fiorani CM, DeLorenzo A. Home telemonitoring for patients with severe respiratory illness: The Italian experience. *J Telemed Telecare*. 2003; 9:67–71
22. Dieffenderfer J, Godell H, Mills S, McKnight M et al. Low-power wearable systems for continuous monitoring of environment and health for chronic respiratory disease, *IEEE J Biomed Health Inf* 2016;20: 1251–1264
23. Yao Guo, Xiangyu Liu, Shun Peng, Xinyu Jiang, et al. A review of wearable and unobtrusive sensing technologies for chronic disease management. *Comput Biol Med* 2021: 104163.
24. Hanley J, Duplaga M. Telemonitoring to Manage Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Systematic Literature Review. *JMIR Med Inform*. 2019; 7: e11496.
25. Yang G, Pang G, Pang Z, Gu Y et al., Non-invasive flexible and stretchable wearable sensors with nanobased enhancement for chronic disease care, *IEEE Rev Biomed En*. 2019; 12:34-71.
26. Minguez Clemente P, Pascual-Carrasco M, Mata Hernandez C, Malo de Molina R, Arvelo LA et al. Follow-up with Telemedicine in Early Discharge for COPD Exacerbations: Randomized Clinical Trial (TELEMEDCOPD-Trial). *J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2021; 18:62-69
27. Marcos PJ, Represas Respresa C, Ramos C, Alvarez BC, Fernandez Villar A et al. Impact of a Home Telehealth Program After a Hospitalized COPD Exacerbation: A Propensity Score Analysis. *Arch Bronconeumol* 2022; 58: 474-481.
28. Marinari S, Volpe, P, Simoni, M, Aventaggiato, M, De Benedetto, F et al. . Accuracy of a New Pulse Oximetry in Detection of Arterial Oxygen Saturation and Heart Rate Measurements: The SOMBRE-RO Study. *Sensors* 2022, 22, 5031.
29. Alghamd, SM, Rajah A M A, Aldabayan Y, Aldahir AM, Alqahtani JS, Alzahrani AA. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients' Acceptance in E-Health Clinical Trials. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18: 5230

Genetica e Rischio di Tumore al Seno

Dott. Gaetano Tizzano

Specialista in Chirurgia Generale
Senologia - Diagnostica Ecografica

U.S.I. Cinecittà - Viale Bruno Rizzieri, 203

U.S.I. Piazza Bologna - Via G. Squarcialupo, 17/b

SOMMARIO

Da tempo si sente parlare della possibilità attraverso tests dedicati di conoscere la predisposizione genetica allo sviluppo del tumore al seno.

Agli inizi degli anni 90 si è giunti alla individuazione dei cosiddetti geni BRCA1 e BRCA2 che possono essere sede di mutazioni che portano ad un aumento della probabilità di sviluppare un tumore al seno o alle ovaie.(1)

Dopo questi ultimi se ne sono scoperti altri come il gene PALB2 ma sembra con minori effetti nel determinare una maggiore predisposizione. Le mutazioni non sembrano però influenzare la prognosi della malattia.

INTRODUZIONE

Le **mutazioni** dei geni **BRCA** possono essere considerate veri e propri fattori di rischio per l'insorgenza del tumore al seno e all'ovaio ma non sembrano influenzare la **mortalità** per questi tumori. Le probabilità di superare la malattia sono risultate sovrapponibili tra chi possiede la mutazione e chi no. Lo studio è stato condotto dall'Università di Southampton e pubblicato dalla rivista The Lancet Oncology nel 2018.(2)

MATERIALI E METODI

Numerosi sono i fattori che concorrono allo sviluppo di un tumore al seno come di molti altri tumori.

Su alcuni di questi fattori si può intervenire modificando ad esempio abitudini dello stile di vita, altri invece sono ereditati e quindi scritti nel DNA sin dalla nascita. Su questi ultimi non è possibile incidere almeno fino ad ora.

Parliamo nello specifico proprio delle mutazioni dei **geni BRCA 1 e BRCA2** che aumentano la probabilità (sino all'80%) di sviluppare un tumore al seno e alle ovaie. (3)

Ricordiamo il caso famoso dell'attrice Angelina Jolie che dopo aver scoperto di essere portatrice di queste mutazioni decise di sottoporsi a mastectomia radicale bilaterale.

Ad oggi si stima che il 10% dei casi totali di tumore al seno prenda origine proprio da difetti nei geni BRCA.(4)

Il meccanismo attraverso il quale ciò accade risiede nei geni mutati che portano alla produzione di proteine che hanno una capacità di **riparare i danni** al Dna molto meno efficace rispetto a quelle prodotte in assenza di mutazione.(5)

La conseguenza della scarsa capacità di riparare il Dna causa l'accumulo nelle cellule di un maggior numero di mutazioni che possono portare alla trasformazione tumorale.

La mutazione

Quali sono i rischi che corrono i portatori della anomalia genetica da cui è affetta Angelina Jolie

I GENI COINVOLTI

Brca 1 e Brca 2 (Breast Cancer Susceptibility Gene 1 e 2)

Attività normale



Se mutati

Impediscono l'insorgenza di tumori

La cellula ha un rischio maggiore di diventare tumorale

L'AUMENTO DEL RISCHIO

Probabilità di sviluppare

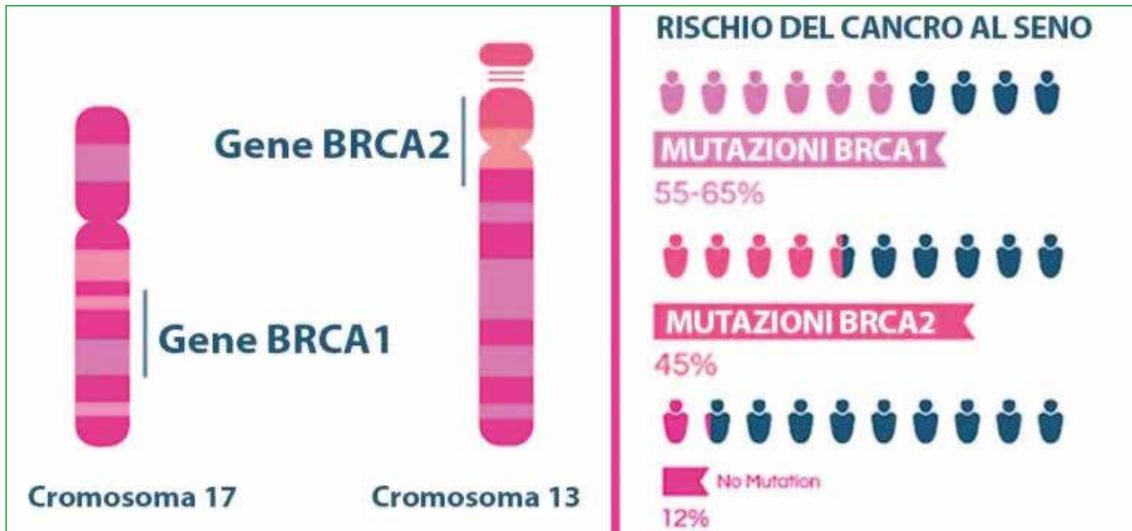
Cancro al seno

Cancro alle ovaie

87%

100





Il test viene eseguito con un semplice prelievo di sangue e non richiede particolari preparazioni. Il gene BRCA1 si trova sul cromosoma 17, il BRCA2 sul cromosoma 13. (6)

Lo studio pubblicato dai ricercatori inglesi giunge alla conclusione che se si ha un tumore al seno le chance di **sopravvivenza** sono le stesse delle pazienti che non hanno il Dna mutato. Gli autori dell'analisi hanno reclutato oltre 2400 donne di età non superiore ai 40 anni e alla prima diagnosi di carcinoma mammario **invasivo**.(2)

Nei dodici mesi successivi alla diagnosi sono state sottoposte al test genetico per valutare la presenza o meno della mutazione. Nel follow up a due, cinque e dieci anni dalla diagnosi è emerso che il tasso di mortalità non è influenzato dalla presenza o meno della mutazione nei geni **BRCA**.

DISCUSSIONE

La domanda che solleva diverse questioni è cosa fare in presenza di mutazioni su questi due geni.

All'inizio il **test** generalmente veniva effettuato nelle donne al di sotto dei 35 anni quando si registravano almeno tre casi in famiglia di tumore al seno e all'ovaio tra madre, zie o sorelle.(7)

Oggi l'indicazione si è ampliata e comprende donne anche di età superiore e con il solo caso positivo della madre. Si sono anche ampliati i pannelli di ricerca che riguardano diversi tipi di mutazioni.

CONCLUSIONI

La scoperta di essere portatrice di mutazioni nei geni BRCA apre due possibili strade da seguire. La prima è quella di intensificare i controlli; in aggiunta a mammografia ed ecografia si introduce una **risonanza magnetica** annuale. La seconda, come nel famoso caso di Angelina Jolie, è quella di procedere con la **mastectomia radicale** e talvolta anche con la asportazione delle ovaie. In tutti i casi sarà indispensabile non solo il **counseling genetico** ma anche quello psicologico perché l'impatto emotivo della scoperta di essere portatrice può essere molto traumatico.

La ricerca delle mutazioni di **BRCA** non riguarda solo la diagnosi precoce. Il test andrebbe infatti effettuato anche dopo la diagnosi di tumore, in particolare quel-

lo all'ovaio, poiché la positività o meno può fare da guida nella scelta delle **terapie** da utilizzare.(8) Inoltre l'eventuale positività può essere di aiuto per allargare l'analisi al resto della famiglia con notevole miglioramento dell'efficacia dei programmi di prevenzione. Esiste però ancora un problema di accesso e di diffusione nella prescrizione del test che vede ancora una volta molte differenze tra le varie Regioni Italiane. Il nostro auspicio in conclusione, considerata l'importanza dell'argomento in termini medicina preventiva, è che si arrivi presto a protocolli di applicazione omogenei su tutto il territorio nazionale così da rendere queste preziose scoperte un'arma in più a disposizione di tutte le donne da inserire nei programmi di prevenzione del tumore al seno.

BIBLIOGRAFIA

1. Hanahan, D. and R.A. Weinberg, Hallmarks of cancer: the next generation. Cell, 2011. 144(5): p. 646-74.
2. Ellen R. Copson et al, Germline Brca mutation and outcome in young-onset breast cancer (POSH): a prospective cohort study. Lancet Oncol 2018 Feb
3. Hanahan, D. and R.A. Weinberg, Hallmarks of cancer: the next generation. Cell, 2011. 144(5): p. 646-74.
4. Sorlie, T., et al., Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003. 100(14): p. 8418-23.
5. King, M.C., et al., Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-P1) Breast Cancer Prevention Trial. JAMA, 2001. 286(18): p. 2251-6.
6. Prince, A.E.R., Prevention for those who can pay: insurance reimbursement of genetic-based preventive interventions in the liminal state between health and disease. Journal of Law and the Bio-sciences, 2015.
7. Sorlie, T., et al., Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. Proc Natl Acad Sci U S A, 2001. 98(19): p. 10869-74.
8. Sorlie, T., et al., Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003. 100(14): p. 8418-23.

Nutrizione e malattie autoimmuni



Dott.ssa Deborah Tognozzi

Biologa Nutrizionista
Specialista in Applicazioni Biotecnologiche
Esperta in Nutrizione Clinica

U.S.I. Piazza Vittorio - Via Machiavelli, 22

U.S.I. Serpentara - Via G. Pacchiarotti, 95

U.S.I. Furio Camillo - Via Cerreto di Spoleto, 9/21



Foto di Devon Breen da Pixabay

Ad oggi sono state identificate più di ottanta malattie autoimmuni (MA) causate tutte da una risposta autoimmune dell'organismo. Queste possono interessare quasi ogni parte del corpo e sono caratterizzate dal malfunzionamento del sistema immunitario (SI). Una definizione di MA di Peter J. Delves, PhD, University College London, London, UK è "una malattia autoimmune è caratterizzata da una disfunzione del sistema immunitario che induce l'organismo ad attaccare i propri tessuti", l'OMS del 2012 le definisce come "l'alterazione del sistema immunitario che dà origine a risposte immuni anomale e cioè dirette contro componenti dell'organismo umano stesso, in grado di determinare un'alterazione funzionale o anatomica del distretto colpito".

L'autoimmunità è una reazione del meccanismo di difesa del proprio corpo (sistema immunitario) che aggredisce i propri tessuti e le cellule di cui è composto l'organismo non riconoscendoli più come propri.

Il ruolo del Sistema Immunitario (SI) è quello di proteggere il nostro organismo da agenti patogeni (batteri, virus, funghi e parassiti), da agenti esterni (ad es. gli inquinanti ambientali) e dalle degenerazioni patologiche delle nostre cellule, senza attaccare, invece le cellule sane dei nostri tessuti. Una caratteristica fondamentale del sistema immunitario è, quindi, la capacità di distinguere le strutture interne (endogene) o esterne (esogene) che non costituiscono un pericolo e che possono, o devono, essere preservate

(self), da quelle nocive per l'organismo che devono, invece, essere eliminate (non-self). Ciò che accomuna tutte le malattie autoimmuni è proprio un'alterazione del sistema immunitario che conduce ad una condizione nella quale non viene fatta distinzione tra "Self" e "Non-Self" e alcune cellule di specifici organi (tra i più colpiti: la pelle, il pancreas, i tessuti connettivi, i vasi sanguigni e le cellule del sangue) o a livello sistemico, vengono attaccate erroneamente dal nostro sistema immunitario, che le riconosce come estranee e potenzialmente pericolose, innescando la risposta immunitaria verso cellule Self e attivando la cosiddetta Reazione Autoimmune.

In Europa risultano colpite da malattie autoimmuni circa 4.000 persone ogni anno su 100.000. La maggior parte delle malattie autoimmuni sono rare e di solito compaiono per ragioni inspiegabili. Queste patologie riguardano molto di più le donne in età fertile, che rappresentano circa l'80% degli individui malati. Alcune malattie come il lupus e la tiroidite di Hashimoto colpiscono 9-10 donne per ogni uomo.

Di seguito alcune delle più note malattie autoimmuni:

- *tiroidite di Hashimoto*
- *sclerosi multipla*
- *epatite autoimmune*
- *celiachia*
- *morbo di Graves*
- *sindrome di Guillain-Barre*
- *malattie croniche intestinali (esempio rettocolite ulcerosa)*

- miastenia grave
- anemia perniciosa
- cirrosi delle vie biliari primarie, colangite sclerosante
- artrite reattiva/ sindrome di Reiter
- artrite reumatoide e artrite giovanile
- sarcoidosi
- scleroderma
- sindrome di Sjögren
- lupus eritematoso sistemico (LES)
- diabete mellito di tipo 1
- vasculite
- morbo di Addison
- spondilite anchilosante
- sindrome da anticorpi antifosfolipidi

Leziopatogenesi delle malattie autoimmuni non è nota. Sono state formulate varie ipotesi ma tra le più accreditate è l'esistenza di una predisposizione ereditaria che evolve nella malattia laddove intervengano fattori scatenanti quali, ad esempio, agenti chimici, virus, batteri o raggi ultravioletti (UV).

Tra i fattori favorevoli l'insorgenza delle malattie autoimmuni si possono indicare:

- predisposizione genetica: alcune MA sono state associate a specifici geni di predisposizione, che possono aumentare il rischio di manifestazione delle MA.
- età, l'autoimmunità è rara nel bambino e più frequente con il progredire del tempo
- sesso, le malattie autoimmuni colpiscono più frequentemente le donne in età fertile, ciò fa supporre che anche i fattori ormonali abbiano un ruolo nel loro sviluppo
- fumo di sigaretta, l'abitudine al fumo rappresenta un fattore di rischio per l'artrite reumatoide
- agenti infettivi
- Fattori ambientali: alcuni fattori ambientali, come le infezioni, le tossine, i farmaci e i cambiamenti ormonali, possono attivare o aggravare le MA.
- La permeabilità intestinale: secondo questa teoria, la permeabilità intestinale (leaky gut) può permettere ai batteri e alle tossine di entrare nel flusso sanguigno e causare una risposta infiammatoria cronica. Questo può portare a un'iperattività del sistema immunitario e allo sviluppo di malattie autoimmuni.
- intestinale: la disbiosi intestinale è una condizione in cui c'è un squilibrio dei batteri benefici e patogeni nell'intestino, che può causare infiammazione e aumentare il rischio di MA.

Sulla base di queste teorie, sono stati disegnati numerosissimi studi in tutto il mondo che mirano a far luce sull'argomento, ma allo stato attuale si può solo affermare che le MA sono multifattoriali, ovvero che il loro sviluppo è causato da una combinazione di fattori genetici, ambientali e psicosomatici.

Ci sono diverse teorie per cui il fattore psico-somatico, ossia la Psico-Neuro-Endocrino-Immunologia (PNEI) individua proprio nella componente mentale e psicologica, la vera causa iniziale di questo tipo di malattie, che "nascerrebbero", quindi, nella mente, manifestandosi poi nel corpo.

È noto, infatti, quanto lo stress e gli stati psicologici possano influenzare anche la funzionalità del nostro Sistema Immunitario, proprio in virtù dello stretto collegamento tra le parti che compongono il cosiddetto Asse PNEI.

LA TERAPIA NUTRIZIONALE COME SUPPORTO NEL TRATTAMENTO DELLE MALATTIE AUTOIMMUNI

L'alimentazione gioca un ruolo importante nella gestione delle malattie autoimmuni per ridurre l'infiammazione, il dolore e altri sintomi causati da queste patologie. Ci sono diverse proposte nutrizionali maggiormente utilizzate per le MA, tra le quali troviamo: le cosiddette diete "Anti-infiammatorie", la dieta AIP (paleo autoimmune protocol), le Mediterranean-Like, la Chetogenica ed il Protocollo Coimbra, nonché le Restrizioni Caloriche e i Digiuni Intermittenti.

Tra i diversi approcci nutrizionali ci soffermiamo sulla dieta anti-infiammatoria

che mira a ridurre l'infiammazione cronica nel corpo attraverso l'assunzione di nutrienti considerati anti-infiammatori e l'eliminazione di alimenti ritenuti pro-infiammatori. L'infiammazione cronica è da considerarsi una risposta immunitaria costante al danno cellulare e può contribuire allo sviluppo di molte malattie croniche, tra cui le MA, ma anche al diabete, le malattie cardiovascolari ed alcune forme di cancro.

Come alimenti anti-infiammatori, vengono considerati i cibi molto ricchi di antiossidanti, vitamine e minerali come la frutta, la verdura, i cereali integrali, i legumi ed anche alcuni grassi salutari come l'olio d'oliva. Gli Omega-3 presenti nei pesci grassi come salmone, sardine e tonno, e gli Omega-6 presenti nell'olio di semi di lino, di vinaccioli, di girasole e di zucca, sono altri nutrienti indicati come anti-infiammatori. Al contempo, questo indirizzo nutrizionale consiglia di limitare o evitare cibi pro-infiammatori come i cibi trasformati, i grassi saturi, gli zuccheri semplici ed i carboidrati raffinati, la carne rossa ed i latticini. Inoltre, sempre secondo l'approccio della Dieta Anti-infiammatoria, è importante limitare o evitare l'uso di alcol, che è associato ad un aumento dell'infiammazione nel nostro organismo.

È importante sottolineare che anche i medici e nutrizionisti sostenitori della dieta anti-infiammatoria invi-



Foto di congerdesign da Pixabay

tano a non considerarla una dieta “miracolosa” e che quindi, come per altri approcci alimentari, deve essere seguita insieme ad uno stile di vita sano, comprensivo di esercizio fisico regolare e un adeguato riposo. Come per altre condizioni patologiche, è sempre consigliabile consultare un medico o un nutrizionista prima di iniziare una dieta anti-infiammatoria, per valutare le esigenze specifiche del proprio organismo, anche nel caso del trattamento di supporto alla terapia medica per le MA.

Ecco, in sintesi, i cibi consigliati e sconsigliati se si segue una dieta anti-infiammatoria:

Cibi consigliati	Cibi da evitare
Frutta e verdura fresche	Cibi trasformati e grassi saturi
Noci e semi	Zuccheri aggiunti
Pesce (soprattutto pesce grasso come salmone, sgombero e sardine)	Alcool
Legumi (fagioli, lenticchie, ceci)	Glutine (soprattutto nel caso di sensibilità al glutine)
Tè verde e tisane anti-infiammatorie	Latte e latticini (sempre ma obbligatorio se si è intolleranti o allergici)
Spezie (curcuma, zenzero, pepe nero)	
Olio d'oliva e avocado	

Elenco più dettagliato degli alimenti pro-infiammatori sconsigliati:

- cibi ad alta densità calorica (ricchi di grassi), ad alto indice glicemico ed insulinemico;
- cereali per la prima colazione ricchi di zuccheri,
- farine raffinate (tipo 0 e 00) ad alto indice glicemico contenenti glutine;
- carni rosse, ma anche bianche se provenienti da allevamenti intensivi,
- carni lavorate/processate (salumi, insaccati, hot-dog, wurstel),
- carni conservate ricche di grassi saturi e acido arachidonico, con attività acidificante per l'organismo, e addizionate di nitriti e nitrati;
- cibi cotti ad alte temperature (fritti, grigliati, cotti alla brace) che determinano la formazione di lipoperossidi, amine cancerogene, radicali liberi; cibi precotti o elaborati industrialmente con additivi e conservanti;
- cibi industriali ricchi di acrilamide (patatine fritte in busta, crackers);
- tuorlo d'uovo ricco di acidi grassi insaturi,
- acidi grassi saturi, acido arachidonico, colesterolo;
- latte vaccino e latticini provenienti da animali allevati in allevamenti intensivi, formaggi stagionati ricchi di grassi saturi;
- burro, oli vegetali ad alto contenuto in acidi grassi omega-6 (olio di mais, di girasole, altri oli vegetali), oli cotti (ad es. fritti e soffritti), margarine;
- alimenti ricchi di acidi grassi polinsaturi idrogenati:
- prodotti da forno (pane industriale, pancarrè, crackers, biscotti) e da pasticceria commerciale, patatine fritte preconfezionate, snack salati, piatti precotti

che sono causa di ipercolesterolemia;

- sale in eccesso;
- vegetali appartenenti alla famiglia delle Solanacee (pomodori, melanzane, peperoni, patate) ricchi di poliammine che sono indispensabili per la proliferazione cellulare e ad alto indice glicemico (patate), ed alimenti ricchi di istamina (pomodori, conserve, ketchup, pesce in scatola, crostacei);
- vino ad alta gradazione in quantità eccessive e assunto prima e al di fuori dei pasti;
- alcol/superalcolici;
- zuccheri sia bianco che di canna, glucosio dolci e dolciumi industriali;
- bibite e bevande gassate e zuccherate, bevande “zero”, succhi di frutta industriali, bevande dolcificate con dolcificanti artificiali;
- cibi inquinati da pesticidi e da metalli pesanti.

BIBLIOGRAFIA

1. Johns Hopkins Medical Institutions. Definition of Autoimmunity & Autoimmune Disease
2. Società Italiana di Reumatologia (SIR)
3. Longo VD et al., Interventions to Slow Aging in Humans: Are We Ready? *Aging Cell* 2015; 14, pp497–510.
5. Fontana L et al., Effects of 2-year calorie restriction on circulating levels of IGF-1, IGF-binding proteins and cortisol in nonobese men and women: a randomized clinical trial. *Aging Cell* 2016; 15, pp22–27.
6. Sinha R, Cross AJ, Graubard BI, et al. Meat intake and mortality: a prospective study of over half a million people. *Arch Int Med*. 2009; 169(6):562-571.
7. Julia C, Assmann KE, Shivappa N et al., Long-term associations between inflammatory dietary scores in relation to long-term C-reactive protein status measured 12 years later: findings from the Supplémentation en Vitamines et Minéraux Antioxydants (SU.VI.MAX) cohort. *Br J Nutr*. 2017 Jan;117(2):306-314. doi: 10.1017/S0007114517000034. Epub 2017 Feb 7.
8. Cavicchia PP, Steck SE et al., A New Dietary Inflammatory Index Predicts Interval Changes in Serum High-Sensitivity C-Reactive Protein 1–3 *J Nutr*. 2009 Dec; 139(12): 2365–2372.
9. Kaluza J et al., Questionnaire-Based Anti-Inflammatory Diet Index as a Predictor of Low-Grade Systemic Inflammation. *Antioxid Redox Signal*. 2018 Jan 1;28(1):78-84. doi: 10.1089/ars.2017.7330. Epub 2017 Oct 12.
10. Kamada N et al., Control of Pathogens and Pathobionts by the Gut Microbiota, *Nat Immunol*. 2013 Jul; 14(7): 685–690.
11. Orchard TS et al., Clearing the fog: a review of the effects of dietary omega-3 fatty acids and added sugars on chemotherapy-induced cognitive deficits– *Breast Cancer Res Treat*. 2017
12. Ruiz-Canela M et al., The Role of Dietary Inflammatory Index in Cardiovascular Disease, Metabolic Syndrome and Mortality– *Int J Mol Sci*. 2016 Aug
13. Amiot MJ et al., Effects of dietary polyphenols on metabolic syndrome features in humans: a systematic review– *Obes Rev*. 2016 Jul
14. http://www.reumatoide.it/1/infiammazione_da_cibo_e_ruolo_dell_intestino_10182694.html
15. <http://www.ilcibodellasalute.com/dieta-anti-infiammatoria-per-la-prevenzione-del-cancro/>

Cheratosi Seborroica: nuovi trattamenti estetici

Dott. Stefan Dima

Responsabile Reparto di Medicina Estetica
Master Universitario di 2° livello in
"Medicina Estetica e Terapia Estetica"

(Università di Camerino - Università degli Studi di Torino)

Tel. 06/32868.288-32868.1 | Cell. 337/738696 | e-mail: medestetica@usi.it



CHE COS'È

La cheratosi seborroica è una forma tumorale benigna che interessa la pelle manifestandosi come macchie in rilievo di colorazione marrone. Le formazioni possono formare crosticine e si possono staccare.

Si manifestano in età medio avanzata senza preferenza per il sesso o per il fototipo, con localizzazione spesso al volto ed al tronco.

Le verruche seborroiche (cheratosi seborroiche) sono trasmesse geneticamente in modo autosomico dominante quindi è comprovata la loro familiarità.

La crescita e l'evoluzione delle cheratosi seborroiche è potenziata da alterazioni ormonali come la menopausa, le irritazioni e l'esposizione al sole (radiazioni UV).

COME SI RICONOSCE

Le lesioni cutanee precoci si presentano come piccole papule giallastre appena rilevate di 1 - 3 mm. con o senza pigmento. Con il passare del tempo le papule si imbruniscono, si squamano, il colore delle lesioni può variare dal nocciola al bruno o al blu e diventano lesioni cutanee tardive. In questa fase le formazioni hanno un aspetto verrucoso e le dimensioni variano da 1 a 6 cm.

La somiglianza con le verruche determina l'uso del nome verruca seborroica per la cheratosi seborroica; la differenza è che queste lesioni non sono nè contagiose nè infettive e non possono evolvere in forme tumorali maligne.

Quanto ai sintomi possono essere asintomatiche oppure causare prurito, sanguinamento o infezioni. Qui di seguito i vari sottotipi della cheratosi seborroica:

- 1 - Cheratosi seborroica acantotica
- 2 - Cheratosi seborroica acroposta
- 3 - Cheratosi seborroica ipercheratosica
- 4 - Cheratosi seborroica pigmentata
- 5 - Cheratosi seborroica irritata (o invertita)
- 6 - Dermatosis papulosa nigra (Cheratosi seborroica su pelle scura).

La diagnosi differenziale può essere eseguita con lentigo solari, cheratosi attiniche pigmentate, melanoma maligno, carcinoma spinocellulare e basocellulare e verruca volgare, dove la dermatoscopia o la biopsia potranno stabilire la diagnosi corretta.

COME SI CURA

La cheratosi seborroica può essere curata con diverse modalità:

TRATTAMENTI ESTETICI

- Crioterapia con azoto liquido
- Diatermocoagulazione
- Curettage

- Laser CO2, Laser Frazionato, Laser Nd-Yag, Laser Erbium, Laser a diodo
- Plexr
- Terapia fotodinamica

TRATTAMENTI CHIRURGICI

- I trattamenti chirurgici sono adatti solo per eseguire la biopsia in caso di dubbio diagnostico.

FARMACI TOPICI

- Fluorouracile
- Imiquimod
- Ingenolo mebutato
- Creme a base di urea al 30% - 40%
- Creme con acido glicolico

PREVENZIONE

- Fotoprotezione con abiti e creme protettive, soprattutto per i pazienti esposti per lungo tempo a radiazioni ultraviolette;
- Limitato utilizzo di indumenti molto aderenti e/o di prodotti irritanti;
- Uso frequente di creme idratanti.

Anche per la soluzione di tali problematiche U.S.I - Unione Sanitaria Internazionale - è come sempre all'avanguardia mettendo a disposizione dei suoi pazienti i trattamenti più efficaci ed innovativi.



Mal di schiena lombare? Quello che ci dice la letteratura scientifica



Dott. Ft. OMT Gioele Di Bartolomeo

U.S.I. Piazza Vittorio - Via Machiavelli, 22

IL MAL DI SCHIENA LOMBARE

Il mal di schiena lombare o, come viene descritto in letteratura, "low back pain" (LBP) è il disturbo osteoarticolare più frequente, rappresentando, dopo il comune raffreddore, la più comune affezione dell'uomo. Quasi l'80% della popolazione è destinato ad un certo punto della vita a presentare una lombalgia. Le osservazioni indicano una prevalenza annuale dei sintomi nel 50% degli adulti in età lavorativa, di cui il 15-20% ricorre a cure mediche. Il LBP rappresenta il 3,5% degli accessi medici totali al Servizio Medicina Generale, poco meno del 20% di tutte le cause osteoarticolari. Comunemente, il Low Back Pain viene inteso come "dolore al rachide lombare" e solitamente ci si riferisce al dolore localizzato in una zona compresa al di sotto della 12esima costa fino alle pieghe glutee, con o senza irradiazione agli arti inferiori. Viene inoltre sempre più spesso utilizzato come sinonimo del più generico "dolore di schiena", ma ovviamente non è equivalente.

In base alla durata dei sintomi viene suddiviso in:

- acuto < di 4 settimane
- ubacuto tra 4 e 12 settimane
- cronico > 12 settimane (costante senza periodi di remissione)
- ricorrente < 12 settimane che si ripresenta dopo brevi periodi di benessere

Possiamo poi distinguere due diversi tipi di low back pain in base all'eziologia:

- aspecifico 85% (non attribuibile ad una causa "specificata")



- specifico (fratture, ernia del disco, tumore, stenosi. Sindrome della cauda equina, spondilite anchilosante, infezioni, aneurisma dell'aorta)

Il LBP interessa uomini e donne in egual misura; insorge più spesso fra 30 e 50 anni di età; comporta altissimi costi individuali e sociali, in termini di indagini diagnostiche e di trattamenti, di riduzione della produttività e di diminuita capacità a svolgere attività quotidiane. Per le persone al di sotto dei 45 anni di età, la lombalgia è la più comune causa di disabilità. Nonostante l'economia post-industriale sia sempre meno pesante per il lavoratore per la maggiore automazione del ciclo produttivo e la medicina abbia sviluppato moltissimo la capacità di diagnosi e cura, l'incapacità al lavoro causata dal LBP aumenta costantemente.

Il decorso naturale del LBP è eterogeneo: il LBP acuto migliora nel 70-90% dei casi e sembra essere associato ad una rapida soluzione, il 40-50% dei pazienti manifesta più episodi ricorrenti entro un anno, mentre il 10-15% di questi evolve verso un Chronic Low Back Pain (CLBP).

Dal punto di vista clinico il LBP è un processo complesso e multifattoriale la cui eziologia non può essere completamente identificata. Sono stati però studiati fattori di rischio che possono giocare un ruolo importante nello sviluppo della patologia e della sua cronicizzazione. Ad esempio la personalità pre-morbosa del paziente e i cosiddetti "precursori" di malattia, ovvero una eccessiva concentrazione di eventi stressanti ad impatto fortemente negativo nei dodici mesi antecedenti l'esordio clinico della sintomatologia hanno un impatto considerevole sulla stessa. Sotto il profilo biopsicosociale, il potenziale paziente con low back pain presenta le seguenti caratteristiche:

- fascia d'età compresa tra i 30 e i 40 anni;
- antecedenti traumatici "minori" (stiramenti, distorsioni);
- presenza di modelli parentali affetti da low back pain;
- status di lavoratore dipendente, con attività pesante (operaio) o sedentaria (impiegato);
- livello socio-economico modesto.

Sul piano psicopatologico, sintomi psichiatrici sono preponderanti in almeno 1/3 dei pazienti con low back pain di durata superiore a tre mesi. Depressione, isteria, reazioni di somatizzazione e ipocondria rappresentano i quadri clinici più diffusi. Nonostante non siano ancora chiariti i rapporti tra low back pain e correlati psicosociali, non c'è dubbio che quest'ultimi influiscano sulla cronicizzazione del disturbo, penalizzando sensibilmente la risposta al trattamento riabilitativo.

Mal di schiena lombare? Quello che ci dice la letteratura scientifica



IL PERCORSO DIAGNOSTICO

Molte delle lombalgie sono aspecifiche (85% dei casi), ma all'interno del 15% di lombalgie con causa specifica rientrano le lombalgie causate da seria patologia, anche se con percentuali molto basse. Poiché la struttura della schiena è complessa e la percezione del dolore e la sua segnalazione sono soggettive ed influenzate da fattori psicosociali, la diagnosi non è mai semplice. Mentre la maggior parte dei casi è dovuta a problemi muscolari e articolari, questa patogenesi deve essere distinta da altre patologie più gravi, ciò è possibile attraverso la valutazione della presenza o meno di alcuni segni, chiamati "red flag" (bandiere rosse).

Questi indicano la necessità di ulteriori esami per evidenziare eventuali problemi di fondo più seri che possono necessitare di un trattamento immediato e specifico. Le Red Flags nel LBP sono state definite nel 1994 dalla Clinical Standards Advisory Group (CSAG) Britannica e dal United States Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR) americano. L'obiettivo dell'identificazione di Red Flags è escludere sintomi dati da problemi non muscoloscheletrici in modo da poter capire quando il trattamento fisioterapico è controindicato. Come ad esempio problemi neurologici, tumori spinali, patologie traumatiche e infezioni. L'aspetto più importante per individuare le Red Flags non è l'esame fisico, ma i dati forniti dall'anamnesi. La storia clinica del paziente è la cosa più importante da valutare.

Se le red flag non sono presenti, non si ritiene utile eseguire esami di diagnostica per immagini o esami di laboratorio nelle prime quattro settimane dopo l'inizio dei sintomi. Con l'esclusione delle cause più gravi, i pazienti vengono trattati sintomaticamente come lombalgia non specifica e senza dover necessariamente determinare con esattezza la causa. In tali

casi, che sono spesso la maggioranza, può essere utile ricercare alcuni elementi, le cosiddette Le yellow flags, o bandiere gialle, sono i fattori che aumentano il rischio di sviluppare o perpetuare il dolore cronico e la disabilità a lungo termine, compreso il lavoro, le attività sociali e gli sport. L'identificazione delle bandiere gialle dovrebbe portare ad un'adeguata gestione cognitivo e comportamentale del problema.

Esempi di bandiere gialle includono:

- atteggiamenti e credenze non appropriate sul mal di schiena (per esempio, la convinzione che il mal di schiena sia dannoso o potenzialmente invalidante, oppure avere un'alta aspettativa sui trattamenti passivi piuttosto che un'attiva partecipazione)
- comportamento inappropriato del dolore (ad esempio, il comportamento di paura-evitamento e livelli di attività ridotti)
- problemi connessi al lavoro o problemi di compensazione (per esempio, problematiche legate al lavoro stesso o praticare un lavoro con scarse soddisfazioni sociali)
- problemi emotivi (come la depressione, l'ansia, lo stress, la tendenza all'umore basso e il ritiro dalla interazione sociale).

Esami di neuroimaging (RM-TAC) sono indicati quando vi è la presenza di red flag, o quando vi siano sintomi neurologici che non si risolvono o dolore persistente o ingravescente. In tali casi, gli esami morfologici possono essere utilmente integrati da esami funzionali, come la elettromiografia. Perciò, se l'anamnesi e l'esame obiettivo di un paziente non suggeriscono una malattia specifica come causa, vi è un generale consenso nel non raccomandare esami di imaging. Il ricorso all'imaging di routine aumenta i costi ed è una

pratica associata a una più alta probabilità di andare incontro ad un intervento chirurgico non necessario e perfino dannoso. Meno dell'1% degli esami di imaging identificano chiaramente la causa del dolore. Le metodiche di diagnostica per immagini dovrebbero rispettare l'analisi del procedimento clinico ma molto spesso questo non accade: il loro uso al di fuori di un'ipotesi diagnostica mirata, non solo non aggiunge ulteriori dati rispetto all'anamnesi ed all'esame obiettivo, ma mette a rischio di trattamento per lesioni occasionalmente evidenziate (come, per esempio, dischi protrusi o addirittura erniati), asintomatiche ed estranee al quadro clinico presentato. Non è da sottovalutare l'induzione di esami strumentali ad opera dello stesso paziente, che chiede spesso al medico di effettuare radiografie o diagnostica per immagini più complessa e, se accontentato, manifesta più soddisfazione dell'assistenza ricevuta: una scommessa delle cure primarie è quella di aumentare la soddisfazione del paziente senza ricorrere ad esami inutili.

PRINCIPI DI TRATTAMENTO

Ben poche sindromi dolorose croniche hanno prodotto una tale miriade di procedimenti terapeutici ideati per il controllo come il low back pain. Poiché la causa del dolore rimane spesso sconosciuta, il suo trattamento è prevalentemente sintomatico e finalizzato a ridurre i livelli di dolore e di sofferenza, migliorando, se possibile, la motilità e la postura rachidea.

Nonostante l'incredibile varietà di trattamenti proposti, nessun singolo procedimento ha dimostrato un'efficacia certa e significativamente superiore a quella di altri. Non esistendo un solo tipo di low back pain ed essendo la genesi del disturbo sovente multifattoriale, ne consegue che il trattamento non può che essere ad hoc e multimodale, affrontando contestualmente tutti i diversi aspetti dell'esperienza dolorosa cronica. Le principali strategie antalgiche Farmacoterapie, Metodiche chirurgiche, Iniezioni di steroidi, blocchi nervosi, Terapia manuale, Terapie fisiche, Fisioterapia, Neuromodulazione sensoriale, Metodiche psicofisiologiche e psicologiche. In conclusione, questa breve rassegna terapeutica è la dimostrazione eloquente della sostanziale inadeguatezza delle diverse singole



metodiche a risolvere, un problema così complesso ed a genesi multifattoriale. Nonostante un certo innegabile potenziale terapeutico di molte di esse, non v'è dubbio che solo un "Trattamento Multimodale", comprensivo di tutti gli aspetti dell'esperienza dolorosa, rappresenti la strategia terapeutica più appropriata e più idonea ad un controllo efficace e duraturo della sintomatologia dolorosa.

L'indagine della letteratura ha mostrato come un trattamento per l'appunto multimodale, combinato da metodiche fisioterapiche e psicologiche ha una sua validità nel fornire giovamento ai pazienti sofferenti di lombalgia cronica non specifica. Inoltre, la letteratura evidenzia il ruolo svolto dall'esercizio fisico e dall'uso di strategie di autogestione del dolore. Poiché la lombalgia cronica non specifica è una patologia di natura multifattoriale, ogni strategia di intervento integrata deve essere calibrata in base alle esigenze del singolo paziente.

L'American College of Physicians (ACP) ha pubblicato le linee guida aggiornate al 2017 per il trattamento non invasivo del mal di schiena acuto e cronico a livello di cure primarie. La guida si basa su diverse revisioni della letteratura che hanno valutato trattamenti farmacologici come paracetamolo, FANS, oppioidi, miorilassanti, benzodiazepine, antidepressivi, antiepilettici, e corticosteroidi sistemici e trattamenti non farmacologici come terapie psicologiche, riabilitazione multidisciplinare, manipolazione spinale, agopuntura, trattamenti a base di massaggio per la lombalgia, esercizio fisico e terapie correlate.

Nel complesso, le nuove linee guida sottolineano l'importanza del trattamento conservativo nella lombalgia Cronica ed anche in quella acuta e sub-acuta. Per questo si deduce in maniera inequivocabile, la necessità di terapie di prima linea che incorporano trattamenti di natura non farmacologica.

Secondo questa nuova ricerca gli anti-infiammatori non steroidei (FANS) o i miorilassanti dovrebbero, infatti essere considerati quando la terapia non farmacologica fallisce. Inoltre le linee guida scoraggiano fortemente l'uso di oppioidi.

"Per il trattamento della lombalgia cronica, i medici dovrebbero selezionare le terapie che sono accompagnate

Mal di schiena lombare? Quello che ci dice la letteratura scientifica

dal minor numero di effetti collaterali e da costi più bassi a meno che la terapia più costosa non sia legata a vantaggi comparativi"

Con particolare enfasi gli autori hanno precisato che i farmaci possono essere associati a notevoli danni potenziali, come ad esempio l'utilizzo di oppioidi a lungo termine potrebbe essere associato al rischio di generare dipendenze o di cadere in sovradosaggi accidentali. Le terapie farmacologiche come ad esempio gli antidepressivi triciclici e gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina non hanno dimostrato di essere efficaci.

Non è emersa una terapia rispetto a un'altra a livello non farmacologico ma nuovi studi supportano la riduzione dello stress con tecniche legate al rilassamento mentale. La nuova ricerca suggerisce la mancanza di beneficio nell'utilizzo del paracetamolo nella lombalgia acuta, mentre supporta l'uso di duloxetina nella lombalgia cronica.

Nella linea guida di cui abbiamo appena parlato possiamo trovare delle opportune indicazioni per il trattamento del Chronic Low back Pain:

- È fortemente raccomandato nelle Patologie di CLBP, che medici e pazienti selezionino inizialmente un trattamento non farmacologico come l'esercizio fisico, riabilitazione multidisciplinare, esercizio terapeutico, agopuntura, riduzione dello stress basata sulla meditazione (prova di qualità moderata), Tai Chi, yoga, esercizio di controllo dei movimenti, rilassamento progressivo, elettromiografia biofeedback, terapia laser a basso livello, terapia cognitivo-comportamentale, o manipolazione spinale (prove di bassa qualità).
- È consigliato nelle Patologie di CLBP con pazienti che hanno avuto una risposta inadeguata alla terapia non farmacologica, che medici e pazienti debbano prendere in considerazione il trattamento farmacologico con farmaci anti-infiammatori non steroidei, come terapia di prima linea, e tramadolo o duloxetina come terapia di seconda linea. I medici dovrebbero prendere in considerazione gli oppioidi come opzione nei pazienti che hanno fallito i trattamenti di cui sopra e solo se i potenziali benefici superano i rischi per i singoli pazienti e dopo una discussione sui rischi noti e i benefici realistici con i pazienti.

In conclusione per il trattamento del CLBP, non essendo stati evidenziati vantaggi comparativi chiari di un trattamento rispetto ad altri, sarebbe opportuno selezionare terapie che presentino la più bassa possibilità di effetti avversi ed il più basso dispendio economico.

CONCLUSIONI

Spiegare e comprendere il mal di schiena in termini di evidenza scientifica è sempre un lavoro complesso che richiede impegno e dedizione. Tuttavia è proprio attraverso queste informazioni che il professionista sanitario può approcciare la sofferenza del paziente in maniera olistica e risolutiva. Senza fermarsi a quello che può sembrare un banale dolore comune, la medicina e la fisioterapia hanno scavato nella ricerca scientifica per provvedere il miglior trattamento possibile al raggiungimento del benessere del paziente.

BIBLIOGRAFIA

1. Govannoni S, Minozzi S, Negrini S. Percorsi diagnostico terapeutici per l'assistenza ai pazienti con mal di schiena. Pacini Editore Medicina, 2006
2. Vining R, Potocki E, Seidman M, Morgenthal AP. An evidence-based diagnostic classification system for low back pain. J Can Chiropr Assoc. 2013 Sep;57(3):189-204.
3. Larsson, M.E., Nordholm, L.A. and Ohrn, I. (2009) Patients' views on responsibility for the management of musculoskeletal disorders – a qualitative study. BMC Musculoskelet Disord 10: 103.
4. Cartabellotta A, Salvioli S. Linee guida per la valutazione e il trattamento di lombalgia e sciatalgia. Evidence 2017;9(4): e1000165.
5. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, Forciea MA, for the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2017;166:514–530. doi: 10.7326/M16-2367
6. Franchignoni F, Bazzini G. La valutazione dell'outcome in Medicina Fisica e Riabilitativa. In: Trattato di Medicina Fisica e Riabilitazione-Vol.1 (a cura di N. Valobra) - UTET Editore, Torino 2008, cap 27.
7. SIF Fisioterapia Website. 2010 .Ref Type: Internet Communication
8. Fritz JM, Cleland JA, Childs JD (2007) Subgrouping patients with low back pain: evolution of a classification approach to physical therapy. J Orthop Sports Phys Ther 37(6):290–302
9. Grotle M, Brox JI, Glomsrod B, Lonn JH, Vollestad NK (2007) Prognostic factors in first-time care seekers due to acute low back pain. Eur J Pain 11(3):290–298
10. Kent P, Keating JL, Leboeuf-Yde C (2010) Research methods for subgrouping low back pain. BMC Med Res Methodol 10(1):62
11. Hill JC, Dunn KM, Lewis M, Mullis R, Main CJ, Foster NE et al (2008) A primary care back pain screening tool: identifying patient subgroups for initial treatment. Arthritis Rheum 59(5):632–641



Ipoacusia e audioprotesi

Dr. Bruno Lucarelli

Audioprotesista a Roma nell'Istituto Acustico MAICO - Gruppo Menziotti
Docente a contratto nel Corso di Laurea in Tecniche Audioprotesiche
c/o Università Cattolica del Sacro Cuore - Roma e c/o Università degli Studi di Padova
- sede di Padova e Treviso

Membro della "Société Scientifique International du Pre-Reglage"
Consigliere nella Commissione d'Albo dei Tecnici Audioprotesisti dell'Ordine TSRM
PSTRP di Roma

IPOACUSIA E AUDIOPROTESI

Nell'ottobre del 1802 Beethoven, su consiglio del suo medico curante, andò a cercare tranquillità in una casa di contadini nella ridente vallata di Heiligenstadt, nella valle del Danubio. In questa casetta, dove più tardi scrisse la "Sinfonia Pastorale", in un giorno di maggiore prostrazione, scrisse il famoso testamento, nel quale svelò quanta influenza la sua sordità abbia esplicato sul suo carattere.

"PER I MIEI FRATELLI CARLO E GIOVANNI VOI CHE MI CREDETE INTRATTABILE O MISANTROPO, E COME TALE MI RAPPRESENTATE, QUANTO SIETE INGIUSTI! VOI NON CONOSCETE LA CAUSA SEGRETA PER CUI VI APPAIO TALE: DA SEI ANNI SOFFRO UN MALE TERRIBILE, AGGRAVATO DALL'IGNORANZA DEI MEDICI ...OMISSIS... PENSATE CHE NATO CON UN CARATTERE ARDENTE, IMPRESSIONABILE E SUSCETTIBILE A TUTTI I PIACERI CHE OFFRE LA SOCIETÀ, IO FUI COSTRETTO A SEPARARMI SÌ PRESTO, AD ALLONTANARMI DAGLI UOMINI E PASSARE LA MIA VITA NELLA SOLITUDINE. SE QUALCHE VOLTA CERCAI DI DIMENTICARE LA MIA INFERMITÀ, OH COME NE ERO SEVERAMENTE PUNITO DALLA TRISTE E DOLOROSA PROVA DELLA DIFFICOLTÀ DI UDIRE! TUTTAVIA, MI ERA IMPOSSIBILE DIRE ALLA GENTE: "PARLATE PIÙ FORTE, GRIDATE, PERCHÉ SONO SORDO!", COME RISOLVERMI A CONFESSARE LA DEBOLEZZA DI UN SENSO CHE AVREBBE DOVUTO IN ME ESSERE PIÙ PERFETTO CHE IN QUALUNQUE ALTRO! ...OMISSIS... PERDONATEMI, DUNQUE, SE VEDETE TRARMI IN DISPARTE, MENTRE AVREI PROVATA TANTA SODDISFAZIONE A CONFONDERMI TRA VOI; È DOPPIA PENA PER ME ESSERE COSTRETTO A CONFINARMI NELLA SOLITUDINE E VEDERE IL MIO CONTEGNO INTERPRETATO IN CATTIVO SENSO. PER ME, INFELICE, NON V'È PIÙ DISTRAZIONE DI SORTA

NELLA SOCIETÀ DEGLI UOMINI, NON M'È DATO DI PRENDER PARTE ALLE LORO ELEVATE CONVERSAZIONI, ALLE LORO GIOIE: SOLO, SEMPRE SOLO! A MENO CHE UNA IMPERIOSA NECESSITÀ NON MI OBBLIGHI A USCIRE DAL MIO ISOLAMENTO, IO TRASCORRO LA MIA VITA NELLA SOLITUDINE COME UN BANDITO E, SE IL CASO MI CONDUCE IN MEZZO A VOI, SUBITO MI SENTO INVASO DA UNA PENOSA INQUIETUDINE, PENSANDO CHE MI ESPONGO A SVELARE IL SEGRETO DELLA MIA SORDITÀ...OMISSIS...

QUANDO IL MIO PIACERE NATURALE PER LA SOCIETÀ MI HA A VOLTE TRASCINATO A VIOLARE LE MIE RISOLUZIONI, ME NE DOVEVO SUBITO RAMMARICARE! ...OMISSIS...

TALI PROVE MI GETTAVANO IN COSÌ PROFONDA DISPERAZIONE, CHE PER POCO NON ATTENTAVO AI MIEI GIORNI. SOLO L'AMORE PER L'ARTE MIA HA POTUTO TRATTENERMI PER QUESTO FATALE PENDIO: MI SEMBRAVA SAREBBE STATO UN DELITTO LASCIARE IL MONDO PRIMA D'AVER DATO ALL'ARTE CIÒ CHE MI SENTIVO IN GRADO DI PRODURRE ...OMISSIS..."

HEILIGENSTADT, 6 OTTOBRE 1802

Quale introduzione a questa mia presentazione, ho riportato alcune righe estratte dal testamento di Ludwig van Beethoven (1770-1827), che, ritengo, tutti conoscono quale genio della musica affetto da sordità, per attrarre la vostra attenzione sulle reali implicazioni di una perdita dell'udito.

IPOACUSIA - IPOACUSICO

Si ipotizza una stima di circa 500 milioni di soggetti con ipoacusia nel mondo, di cui la maggior parte affetta da ipoacusia lieve, circa 127 milioni con un'ipoacusia media e circa 39 milioni con un'ipoacusia profonda (World Health Organization).

Dal grafico che segue, estratto dalla ricerca "Euro Trak Italia 2022"¹, possiamo rilevare i dati aggiornati sulla prevalenza dell'ipoacusia in Italia, che indicano come il 12,5% del totale della popolazione in Italia (14,4% se si considera la popolazione al di sopra dei 18 anni) abbia problemi uditivi.

Fondamentale considerazione preliminare, è che troppo spesso i termini "ipoacusia" e "ipoacusico" vengono usati attribuendo loro un significato riduttivo, limitato alla semplice accezione etimologica, semplificato di una realtà ben più complessa.

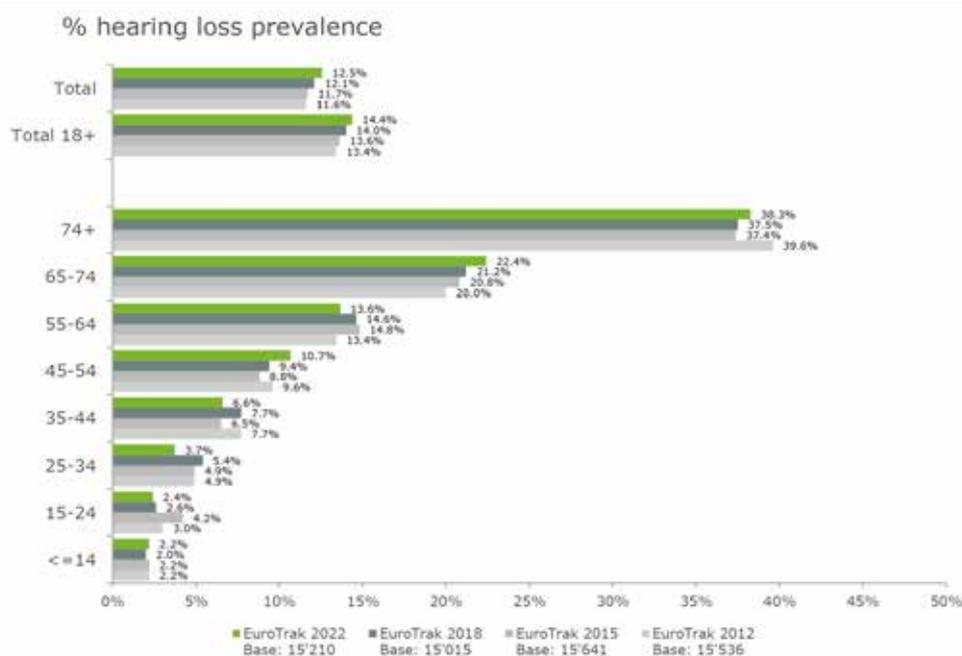


¹ "Euro Trak Italia2022" è il maggiore studio comparativo multinazionale sulla perdita dell'udito e sull'uso degli apparecchi acustici, svolto dal gruppo Anovum (Zurigo) per conto dell'ANIFA, con la supervisione dell'EHIMA (European Hearing Instrument Manufacturers Association) che rappresenta i principali produttori di apparecchi acustici (ehima.com).

DATI SULLA PREVALENZA DELL'IPOACUSIA IN ITALIA



Hearing loss prevalence ITA Self declared hearing loss



© Anovum 2022 - EuroTrak ITA 2022

IPOACUSIA: non solo una semplice riduzione della capacità uditiva, ma un complesso di alterazioni della fisiologia uditiva, psicologiche, comportamentali, che interessano un individuo con una ridotta capacità uditiva.

IPOACUSICO: individuo che vive un medesimo *impairment* in maniera differente, poiché le implicazioni soggettive, legate a una medesima riduzione di capacità uditiva, sono estremamente diverse e dipendono dal "sentire" di ciascuno di loro; pertanto, per ipoacusico dobbiamo intendere un individuo con propria sensibilità, vissuto, esigenze, aspettative, modo di percepire e vivere l'handicap uditivo e, di seguito, un suo modo di percepire i benefici derivanti dall'utilizzo di un ausilio uditivo.

Quindi ipoacusico come punto nodale, nella sua soggettività, dell'iter audio-protetico, in quanto l'ausilio uditivo deve servirgli non solo per sentire meglio, ma per poter imparare un linguaggio, apprendere a scuola o all'università, lavorare, socializzare e sviluppare le relazioni interpersonali, andare a fare la spesa al mercato o al supermercato, aiutare i nipotini a fare i compiti, seguire un talk show in televisione. In definitiva, l'ausilio deve permettergli di "sentirsi" inserito nella propria realtà sociale, ovvero, come indica l'OMS «permettergli di adempiere un ruolo normale in relazione all'età, sesso e fattori socio-culturali».

Tutto questo presuppone la necessità di una corretta diagnosi clinica e la necessità di un'adeguata tecnologia di supporto, ma ambedue le cose sono di per sé fine a sé stesse, se non correlate all'ipoacusico, le

cui caratteristiche psicologiche, indole, tipo di vita, esigenze, aspettative, sono uniche nella sua soggettività. Da quanto su, ne consegue la definizione aggiornata ed esaustiva di apparecchio acustico: "ausilio uditivo che, per mezzo dell'elaborazione numerica dei segnali acustici e la loro susseguente amplificazione, permette di modificare le capacità uditive e non del soggetto ipoacusico, riducendo le implicazioni negative, oggettive e soggettive, derivanti dall'ipoacusia".

LA PROTESIZZAZIONE ACUSTICA: I RUOLI E LE COMPETENZE

La protesizzazione acustica è un processo che coinvolge diversi professionisti, con ruoli distinti e competenze specifiche:

- **AUDIOLOGO/ORL:** è il medico specialista che prescrive e valuta gli esami per l'accertamento della capacità uditiva; valuta l'ipoacusia dal punto di vista quantitativo e qualitativo, effettuando la diagnosi clinica; redige la prescrizione per l'applicazione degli apparecchi acustici.
- **AUDIOPROTESISTA:** è l'operatore sanitario che provvede alla selezione, fornitura, addestramento all'uso, adattamento e controllo degli ausili uditivi. Il suo ruolo non si completa con l'applicazione degli apparecchi acustici, ma prosegue nel tempo con i controlli periodici della resa e del corretto funzionamento degli stessi.
- **ALTRI SOGGETTI COINVOLTI:** audiometrista, medico di famiglia e nel caso del bambino, foniatra, logope-

distia, pediatra, neuropsichiatra infantile, psicologo clinico.

Al medico specialista competono l'anamnesi clinica, l'esame obiettivo, la formulazione del sospetto diagnostico, la prescrizione delle indagini strumentali da effettuare, la diagnosi finale derivante da dette indagini con la valutazione clinica della patologia e, quindi, la prescrizione clinica della correzione. Tale prescrizione, se inerente all'applicazione di apparecchi acustici, dovrebbe dunque indicare: entità dell'ipoacusia, tipo di ipoacusia (trasmissiva, mista, neurosensoriale cocleare/retrococleare), probabile causa e sede della lesione, ovvero la mancanza di controindicazioni alla correzione tramite apparecchi acustici della patologia diagnosticata.

Al tecnico audioprotesista si richiedono adeguate competenze per una scelta mirata dell'apparecchio acustico, la determinazione degli obiettivi da conseguire, un corretto adattamento dell'apparecchio acustico, la verifica del raggiungimento degli obiettivi prefissati. Questa figura agisce in ambito tecnico e dal 1994 è riconosciuta quale operatore sanitario; il profilo professionale dell'audioprotesista risulta definito dal D.M. 668 del 14/09/94 e la sua formazione avviene in ambito universitario, mediante un corso di laurea 3 + 2 collegato alla Facoltà di Medicina e Chirurgia (legge 251 del 10.08.00). L'audioprotesista ha un proprio Albo a cui, condicio sine qua non, è tenuto ad iscriversi per poter esercitare la professione.

STRATEGIA AUDIOPROTESICA



IMPAIRMENT · IPOACUSIA



Ovviamente, il medico specialista deve avere competenza clinica ed una basilare conoscenza della tecnica; il tecnico audioprotesista, competenza tecnica e una basilare conoscenza della clinica. Ognuno deve svolgere il proprio ruolo; ambedue devono concorrere al raggiungimento tramite, l'applicazione degli apparecchi acustici, di un fine comune: ridurre la disability per ridurre l'handicap, ovvero, ridurre le implicazioni negative sulla sfera psicosociale derivanti dall'ipoacusia, con competenze e assunzioni di responsabilità differenti ma connesse, in un clima di collaborazione e di rispetto reciproco.

Nello specifico, l'audioprotesista previa un'adeguata formazione, nella consapevolezza del proprio ruolo professionale e nel rispetto del codice deontologico, deve seguire le linee guida indicate nel protocollo applicativo, spostando la propria attenzione dalla semplice applicazione dell'apparecchio acustico, alla "protesizzazione acustica", mansione che va attuata nell'ambito di un percorso sequenziale e ben definito, in cui la tecnologia deve essere considerata come un mezzo per raggiungere determinati obiettivi prefissati e, soprattutto, non deve essere considerata come fine a sé stessa. L'assioma "maggior è la precisione della regolazione dell'apparecchio, maggior sarà il grado di soddisfazione del paziente" risponde solo parzialmente alla realtà! Ovvero, gli obiettivi che l'audioprotesista deve prefissarsi di raggiungere nell'applicazione protesica, non devono essere esclusivamente obiettivi tecnico/audiologici, ma, tramite la diligente applicazione degli apparecchi acustici, si devono anche soddisfare le aspettative e i bisogni propri dell'ipoacusico; in definitiva, come già visto, si deve permettere all'ipoacusico, tramite l'utilizzo migliore possibile dell'ausilio uditivo, di "sentirsi" inserito nel tessuto sociale che lo circonda, limitando l'handicap (implicazioni negative oggettive e soggettive) derivante dall'ipoacusia.

Per concludere, per sottolineare ulteriormente quest'aspetto "misconosciuto" della protesizzazione acustica, riporto un pensiero di Stuart Gatehouse, noto audiologo membro dell'American Academy of Audiology: "Diveniamo sempre più consapevoli che i fattori non uditivi giocano un ruolo fondamentale nel determinare quali sono i benefici ottenibili individualmente da uno specifico tipo di apparecchio acustico; dobbiamo studiare le caratteristiche psicofisiche dell'individuo, la sua indole, il tipo di vita che conduce e capire cosa si aspetta dal suo apparecchio acustico, altrimenti non raccoglieremo mai i frutti delle tecnologie più avanzate".

BIBLIOGRAFIA

1. G. Bilancioni "La sordità di Beethoven" Ed. Formiggini
2. Prosser - Martini "Argomenti di Audiologia" Ed. Omega
3. Genovese - Conti "Percezione uditiva e patologie del linguaggio" Ed. Omega
4. Ambrosetti - Di Bernardino "Audiologia protesica" Ed. Minerva Medica
5. Katz "Handbook of Clinical Audiology" Ed. Williams & Wilkins
6. Roeser - Valente - Hosford "Audiology" Ed. Thieme
7. Dillon "Hearing Aids" Ed. Thieme
8. Vari "Précis d'Audioprothèse" Ed. Collège National d'Audioprothèse

La presbiopia: il difetto e le sue soluzioni

Dott. Francesco Rubino

Medico - Chirurgo

Specialista in Clinica Oculistica e Chirurgia Oculare

USI Doc LIDO DI OSTIA - Viale del Lido, 5/a

U.S.I. Eur-Marconi - Viale G. Marconi, 139

U.S.I. Pietralata - Via dei Durantini, 362

U.S.I. Colle Prenestino - Via Mirabella Eclano, 27



La **presbiopia** è un difetto di vista molto familiare a chi, dopo i 40 anni, ha cominciato ad avere difficoltà nella visione degli oggetti vicini, nella lettura e nella scrittura. Questo fenomeno, dagli esordi non proprio gradevoli, coinvolge più o meno la maggior parte della popolazione e viene spesso identificato come un primo segno inequivocabile di invecchiamento, a cui non ci si rassegna facilmente.

La presbiopia è causata dal venir meno dell'efficienza del meccanismo dell' "accomodazione", il fenomeno fisiologico che comporta il cambiamento della refrazione del cristallino, ovvero di quella lente naturale che tutti noi abbiamo all'interno dell'occhio e che consente all'individuo giovane di mettere a fuoco a tutte le distanze.

Dopo i 40 anni, quindi, il **cristallino** è sottoposto a fenomeni progressivi di disidratazione, che ne comportano un progressivo indurimento e rendono sempre meno efficiente il meccanismo di autofocus naturale dell'occhio.

Le prime sensazioni, che si accentuano con il passare degli anni, sono la difficoltà ingravescente di vedere oggetti vicini, di leggere, di scrivere, di cucire, di gestire tutte quelle azioni che necessitano di una visione ravvicinata.

I tentativi di allontanare gli oggetti per vederli più nitidi si accompagnano spesso a fenomeni di **asteno-**
pia, ovvero di stanchezza visiva e di cefalea.

Questa esperienza, quando inizia a manifestarsi, rap-

presenta un vero dramma per chi, fino a poco tempo prima, aveva una visione perfetta a tutte le distanze. Escludendo subito l'idea di vendere l'anima a Mefistofele, come fece il Faust di Goethe, passiamo in rassegna le varie soluzioni che ci possono aiutare a risolvere un problema così sentito dalla gran parte della popolazione.

Gli Occhiali per vicino: la prima soluzione si trova nell'uso di occhiali che vengono utilizzati solo nella lettura, facilmente reperibili sul mercato, da quelli premontati standard a quelli su misura.

Questi sono la prima soluzione immediata che il neo-presbite trova disponibile per una semplice risoluzione del problema.

Ovviamente se ci sono dei difetti di vista preesistenti per lontano, come ipermetropia, astigmatismi, miopia, la correzione della presbiopia deve tener conto anche di questi ultimi e, quindi, gli occhiali premontati standard non vanno più bene.

Con l'utilizzo dei vari dispositivi come computer, smartphone, tablet e con l'uso di macchine e schermi di ogni genere l'affare si complica un po' in quanto la necessità di avere le mani libere, evitando di effettuare il cambio dell'occhiale, può rendere necessario l'uso delle lenti progressive o multifocali.

Gli occhiali con lenti progressive si giovano di un'unica lente con tre aree di visione: vicino, intermedio e lontano, senza linee di separazione visibili sulla lente,

a tutto vantaggio di un eccellente aspetto estetico. Attraverso la porzione superiore della lente progressiva si ottiene una visione nitida da lontano. Mentre basta abbassare lo sguardo per avere una visione nitida da vicino. Nel mezzo è collocata l'area per la visione intermedia, ovvero per la mezza distanza. Questa è una soluzione sicuramente più pratica e moderna, che ci consente di gestire tutte le applicazioni manuali in quanto non abbiamo necessità di cambiare gli occhiali ad ogni distanza di visione. Gli occhiali progressivi, però, richiedono una maggiore attenzione nel montaggio e nella centratura della lente nonché un periodo di adattamento per chi inizia ad indossarli per la prima volta.

Le lenti a contatto: in generale le lenti a contatto multifocali si distinguono in due categorie: quelle con un **disegno concentrico**, dove la correzione per distanza è collocata al centro, circondata da ulteriori anelli con diversi poteri, e quelle **ibride**, in cui le correzioni sia a breve che a lunga distanza sono posizionate entrambe al centro.

Ma le lenti a contatto, applicate sulla superficie della cornea, nella realtà dei fatti galleggiano sul film lacrimale e questo le rende mobili sulla superficie dell'occhio. Questa instabilità, peraltro, rende la correzione della presbiopia con le lenti a contatto variabile e spesso insoddisfacente.

Impianto di cristallino artificiale multifocale:

Negli ultimi anni la biotecnologia ha messo a punto delle lenti intraoculari con caratteristiche speciali (lenti multifocali e lenti ad ampia profondità di fuoco EDOF), che sono in grado di garantire una visione quanto più vicina alla visione normale, esente da difetti e da aberrazioni, il che si traduce per il paziente in una maggiore autonomia dall'uso di occhiali correttivi.

Queste lenti intraoculari, dette anche Premium, possono correggere, contestualmente alla rimozione del cristallino opacizzato e della cataratta, anche tutti i difetti di vista concomitanti, presbiopia compresa.

Le migliori lenti intraoculari attualmente sono le lenti ad ampia profondità di fuoco (EDOF) e consentono una visione soddisfacente ad occhio nudo più o meno a tutte le distanze.

Ovviamente l'impianto delle lenti, nell'ambito della chirurgia del cristallino, va pianificato in anticipo in entrambi gli occhi.

La Presbilasik, ovvero il trattamento della presbiopia con laser ad eccimeri:

con i laser ad eccimeri dell'ultima generazione si riescono a correggere tutti i difetti refrattivi dell'occhio, come la miopia, gli astigmatismi e le ipermetropie. Negli ultimi anni sono stati messi a punto dei software che correggono anche la presbiopia, con strategie personalizzate sul singolo paziente.

Diciamo subito che la tecnica PRK non è idonea per questo tipo di difetto perché, essendo il trattamento laser applicato sulla superficie dello stroma corneale, subito al di sotto dell'epitelio, i processi riparativi tissutali comporterebbero una regressione del trattamento anche in tempi molto brevi, vanificando tutti i nostri sforzi per risolvere il problema.

Per ottenere risultati ottimi e persistenti nel tempo occorre utilizzare due laser in sequenza, uno dopo l'altro, il tutto ambulatorialmente e nell'arco di alcuni minuti.

Il primo laser è un laser a femtosecondi, che utilizziamo per praticare uno sportello sulla cornea. Aprendo, quindi, questo sportello nel tessuto della cornea, sulla superficie interna di questa, applichiamo il trattamento vero e proprio con il secondo laser ovvero il laser ad eccimeri. Alla fine dell'intervento lo sportello viene chiuso e questo "sigillo" ci consente di evitare le regressioni e il ritorno, in tutto o in parte, al difetto originario.

I software utilizzati nel laser permettono di creare delle zone di multifocalità, lavorando e modellando la cornea in modo da ridurre l'aberrazione sferica.

L'aumento dell'asfericità corneale negativa ci consentirà di aumentare la profondità di fuoco.

Contestualmente verrà programmata una leggera predominanza da lontano nell'occhio dominante mentre l'altro occhio verrà miopizzato leggermente, in modo da renderlo più efficace per vicino.

A livello cerebrale questa leggera differenza di fuoco non viene a disturbare la visione binoculare e la fusione delle due immagini ma anzi viene utilizzata per creare un'immagine in profondità, che ricorda quello che accade con gli occhiali del cinema in 3D.

A seconda delle necessità del paziente questa multifocalità verrà più o meno accentuata con l'obiettivo di rendere la visione il più possibile efficace, in ogni punto di fuoco, per lontano, vicino e nei punti intermedi.

BIBLIOGRAFIA

1. A qualitative investigation of visual tasks with which to assess distance-specific visual function. M.J. Atkinson et al. Qual Life Res (2013) 22:437-453.
2. Priorities for Presbyopes: Maintain Comfort and Continuity. Pamela A. Lowe. Review of Optometry, august 2016.
3. Review of the impact of presbyopia on quality of life in the developing and developed world. Ariana D. Goertz et al. Acta Ophthalmol. 2014; 92: 497-500.
4. Akella SS. Juthani VV. Extended depth of focus intraocular lenses for presbyopia. Curr Opin Ophthalmol 2018; 29:318-322.



Il Carrier Screening (CS) in ambito riproduttivo per l'individuazione dei portatori sani di patologie genetiche trasmissibili

Dott.ssa Ivana Antigoni

Specialista in Genetica Medica
Direttore Tecnico U.S.I. Eur-Laurentina
Via Vincenzo Cerulli, 2/b



freepik.com/foto-gratuito/giovani-coppie-felici-che-prevedono-il-loro-primo-figlio_Immagine di gpointstudio

INTRODUZIONE

Il **Carrier Screening (CS)** nasce dall'esigenza di disporre di nuovi test per la valutazione di malattie genetiche ossia di alterazioni che possono coinvolgere la funzionalità dei geni e sono trasmissibili alla progenie. Nello specifico e per dare un'idea della dimensione della problematica, limitatamente alle condizioni autosomiche recessive, EURORDIS (Rare Diseases Europe 2018) stima che il 6-8% della popolazione europea sia colpita da una malattia rara e, in particolare, che le condizioni recessive costituiscano una parte significativa di questa percentuale. I disordini recessivi rendono conto di circa il **20% della mortalità infantile** e di circa il **10% dei ricoveri pediatrici**. Dati recenti stimano in oltre 1300 le malattie genetiche recessive, tra autosomiche e X-linked, e in 30 affetti ogni 10.000 nati. Il rischio di concepire un figlio con una malattia genetica recessiva è all'incirca pari **all'1-2%** per ogni coppia appartenente alla popolazione normale.

Il termine "*screening*" si riferisce tradizionalmente all'impiego di un test (strumentale o di laboratorio) su di una popolazione normale allo scopo di identificare individui presintomatici; tali soggetti dovranno poi essere sottoposti a test diagnostici per la conferma dei risultati del test di screening.

Diversamente lo "screening del portatore" ha lo scopo di determinare un possibile stato di portatore (eterozigote) di una specifica variante genetica in individui asintomatici e, quindi, di individuare quelli in grado di trasmettere tali varianti alla prole al fine di facilitare le scelte riproduttive. In genere questo tipo di test genetico (screening) non richiede una conferma molecolare sul soggetto analizzato.

Definizione di Carrier Screening (CS)

Con il termine "screening del portatore" o "carrier screening" (CS) si indica un test genetico mirato all'identificazione di soggetti portatori di patologie recessive. Questo tipo di test è rivolto sia ad individui singoli sia a coppie in età riproduttiva, con storia familiare negativa per malattie genetiche. L'individuazione di un rischio genetico specifico dovrebbe, invece, essere seguita da un inquadramento specifico nell'ambito di una consulenza genetica.

Tale screening pone come obiettivo l'identificazione di portatori di patologie genetiche che presentano una frequenza elevata nella popolazione generale o in specifiche sottopopolazioni con rischio elevato (es. popolazioni in zone malariche con elevata frequenza di emoglobinopatie/talassemie).

Destinatari del test, tempistiche e modalità di esecuzione del test

I destinatari del test sono tutte le coppie in età riproduttiva intenzionate ad intraprendere un percorso procreativo, naturale o tramite fecondazione medicalmente assistita (PMA).

Un possibile utile impiego del CS è rivolto anche alle coppie consanguinee, data la maggiore probabilità di trasmissione di condizioni recessive. Inoltre, nello specifico ambito della PMA, il CS riveste un ruolo importante per i percorsi di donazione di gameti (fecondazione *eterologa*), dal momento che un singolo donatore può dare origine ad un maggior numero di concepimenti rispetto al percorso omologo.

Infatti l'aumento del tasso procreativo del donatore, in particolare per i donatori di gameti maschili, si as-

socia probabilisticamente ad un maggior rischio fetale per condizioni recessive, necessitando quindi di particolare attenzione. Mentre per le donatrici di gameti femminili andrebbe posta maggiore attenzione alle malattie X-linked-recessive, possibilmente implementando il pannello di CS per tali patologie. Per quanto riguarda le tempistiche, si ritiene di privilegiare il momento preconcezionale in quanto consente l'individuazione di un rischio riproduttivo prima di una eventuale gravidanza e, quindi, una possibile scelta tra differenti opzioni riproduttive oppure la programmazione di un adeguato percorso di diagnosi prenatale/test genetico preimpianto. Pertanto il test dovrebbe essere disponibile per una coppia che sta programmando una gravidanza (considerando la natura autonoma e volontaria della partecipazione allo screening). È, comunque, possibile effettuare un CS nelle primissime settimane gestazionali (non oltre la 12a) ed in ogni caso con tempi compatibili con una possibile procedura diagnostica invasiva prenatale. Le modalità di esecuzione di CS prevedono, infatti, due tipi di approccio: contestuale (ambidue i partner eseguono contemporaneamente il test) oppure sequenziale (estensione del test al secondo partner, generalmente l'uomo, in caso di positività del primo). Pertanto, in caso di test di screening richiesto ed effettuato dopo l'inizio della gravidanza, l'approccio contestuale sembra essere quello in grado di garantire tempistiche più rapide ed informazioni più complete.

Tipologie di analisi impiegate: WES, Target sequencing

Per analizzare le varianti genetiche di rilevanza si utilizza una combinazione di varie tecnologie e metodologie analitiche in modo da identificare la maggior parte delle varianti genetiche clinicamente significative. Tale analisi può essere effettuata tramite l'utilizzo di un pannello di geni scelti "ad hoc" oppure analizzando l'intero esoma (WES - Whole Exome Sequencing) e filtrando poi per i geni di interesse.

I pannelli genici generalmente offrono una migliore copertura e riproducibilità analitica rispetto all'analisi,

per gli stessi geni, effettuata mediante WES.

Nella scelta tra pannello e WES è opportuno verificare che venga rispettata una sensibilità analitica non inferiore all'85% in caso di test su singolo soggetto e al 70% in caso di test di coppia, per ogni gene/condizione inclusa nell'analisi di CS, per cui il rischio residuo, in caso di test negativo in entrambi i partner, sia ridotto in maniera efficace. Si raccomanda che i laboratori che utilizzano tecnologia Next-Generation Sequencing (NGS) eseguano una validazione preclinica per verificare che il sistema garantisca elevati livelli di accuratezza nella chiamata delle varianti. In linea generale i parametri qualitativi di riferimento sono: almeno 30X di copertura per la variante considerata, eterozigosità >35% e *base call quality score* ≥ 20 . Le varianti puntiformi identificate con protocolli di sequenziamento precedentemente validati e con performance analitiche note, che raggiungono sufficienti parametri di QC (Quality Control), non richiedono in linea generale una conferma con diversa metodologia di laboratorio.

Quali/quante condizioni?

In particolare, il laboratorio che offre un pannello CS deve considerare con attenzione non solo i geni da includere ma anche quelli che vengono esclusi ed, inoltre, tenere conto dell'origine etnica della popolazione e del singolo individuo a cui il pannello viene offerto. Per tale motivo è opportuno che la selezione dei geni-malattia inclusi in un CS tenga conto di tutti i seguenti criteri:

- la patologia deve essere associata ad un fenotipo ben definito (ben documentata correlazione g e -notipo- fenotipo)
- la patologia deve determinare un effetto sfavorevole sulla qualità/durata di vita
- la patologia deve essere causativa di deficit a livello cognitivo e/o fisico
- la patologia deve richiedere un intervento medico e/o chirurgico
- la patologia deve presentare un esordio precoce (ovvero, patologie ad esordio tardivo non dovrebbero essere incluse nei pannelli)
- deve essere disponibile un adeguato percorso di diagnosi prenatale/test genetico preimpianto.



Il Carrier Screening (CS) in ambito riproduttivo per l'individuazione dei portatori sani di patologie genetiche trasmissibili

Riassumendo, al di là del numero e della tipologia delle condizioni analizzate, è dunque indispensabile che lo sviluppo e l'impiego di un pannello CS avvengano solamente dopo un'attenta valutazione di:

- validità clinica
- possibilità di intervento sulle conseguenze cliniche
- rilevanza clinica delle condizioni indagate
- conoscenza delle patologie analizzate
- gravità del fenotipo
- età di insorgenza della patologia
- disponibilità di diagnosi prenatale/test genetico preimpianto
- frequenza dei portatori nella popolazione di riferimento.

Refertazione dei risultati di un CS

In accordo con il documento congiunto dell'ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics), PQF (Perinatal Quality Foundation), ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists), SMFM (Society for Maternal-Fetal Medicine) e della NSGC (National Society of Genetic) il laboratorio che esegue l'analisi deve riportare nel referto solo geni e varianti che abbiano una chiara patogenicità e fornire informazioni sul quadro clinico associato. Nel referto, infatti, devono essere riportate solo le varianti di classe 4 e 5 mentre quelle d'incerto significato (classe 3) non devono essere segnalate.

Inoltre, conoscendo la sensibilità analitica del test e la frequenza delle varianti, deve essere comunicato il rischio residuo (RR), che rappresenta la possibilità che l'individuo sia comunque portatore anche in seguito ad un test genetico negativo.

Il rischio residuo è correlabile a molteplici fattori e pertanto può non essere sempre preciso, soprattutto per condizioni più rare: regioni genomiche non completamente caratterizzate, gruppi etnici con frequenze alleliche specifiche, origine etnica dichiarata imprecisa o variegata, limiti della tecnologia utilizzata per l'analisi, tipologia di analisi impiegata, differente/complessa interpretazione delle varianti, sensibilità del test eseguito.

Modello d'informativa e di consenso all'analisi

Il processo informativo per i richiedenti CS è assai più complesso rispetto ai casi in cui viene prescritto un test genetico per un'unica patologia in quanto non è possibile illustrare centinaia di condizioni diverse fra loro. Per tale motivo è difficile pensare che si possa fornire un'informazione dettagliata per tutte le condizioni esaminate. La consulenza genetica è parte integrante dell'offerta diagnostica e deve informare adeguatamente la coppia in epoca preconcezionale dell'esistenza di test di screening del portatore. Inoltre il ruolo del genetista prevede anche la presa in carico della coppia, a seguito del risultato del test (consulenza post-test). Nel caso di un risultato positivo del CS in uno o in entrambi i membri della coppia, la consulenza post-test è fondamentale per valutare, caso per caso, la necessità e l'opportunità di eseguire test di conferma e/o di approfondimento.

La diffusione dell'offerta di CS pone, quindi, importanti questioni che riguardano la validità analitica e clinica, l'utilità clinica, le implicazioni etiche, sociali e medico-legali.

Tutti questi aspetti dovrebbero venire attentamente valutati e discussi con i candidati al test durante la **consulenza genetica pre-test** e prima di acquisire il consenso all'analisi mediante apposita modulistica. Si sottolinea, infine, l'importanza della **consulenza genetica post-test** relativa al risultato, sia esso positivo che negativo, anche a fini medico-legali, in quanto un risultato negativo potrebbe condurre la coppia all'errata percezione di essere del tutto immune dal rischio di trasmissione di condizioni genetiche alla prole.

BIBLIOGRAFIA

1. Rowe CA, Wright CF. Expanded universal carrier screening and its implementation within a publicly funded healthcare service. *J Community Genet.* 2020;11:21-38.
2. de Wert G, van der Hout S, Goddijn M, Vassena R, Frith L, Vermeulen N, Eichenlaub-Ritter U; ESHRE Ethics Committee. The ethics of preconception expanded carrier screening in patients seeking assisted reproduction. *Hum Reprod Open.* 2021;2021:hoaa063.
3. Henneman L, Borry P, Chokoshvili D, Cornel MC, van El CG, Forzano F, Hall A, Howard HC, Janssens S, Kayserili H, Lakeman P, Lucassen A, Metcalfe SA, Vidmar L, de Wert G, Dondorp WJ and Peterlin B on behalf of the European Society of Human Genetics (ESHG). Responsible implementation of expanded carrier screening. *EJHG* 2016; 24: e1- e12.
4. Wilson, James Maxwell Glover, Jungner, Gunnar & World Health Organization. Principles and practice of screening for diseases. Public Health Paper N° 35. Ed. Geneve, 1968.
5. Edwards JE, Feldman G, Goldberg J, Gregg AR, Norton ME, Rose NC, Schneider A, Stoll K, Wapner R, Watson MS. Expanded Carrier Screening in Reproductive Medicine-Points to Consider: A Joint Statement of the American College of Medical Genetics and Genomics, American College of Obstetricians and Gynecologists, National Society of Genetic Counselors, Perinatal Quality Foundation, and Society for Maternal-Fetal Medicine. *Obstet Gynecol* 2015; 125:653-62.
6. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Genetics. Committee Opinion No. 690: carrier screening in the age of genomic medicine. *Obstet Gynecol.* 2017;129(3): e35-e40
7. ACOG. Carrier Screening for Genetic Conditions. Committee Opinion. Number 691, March 2017.
8. Baudhuin LM, Lagerstedt SA, Klee EW, Fadra N, Oglesbee D, Ferber MJ. Confirming Variants in Next- Generation Sequencing Panel Testing by Sanger Sequencing. *J Mol Diagn* 2015; 17:456-61.
9. Sikkema-Raddatz B, Johansson LN, de Boer EN, Almomani R, Boven LG, van den Berg MP, van Spaendonck- Zwarts Y, van Tintelen JP, Sijmons RH, Jongbloed JDH, et al; Targeted Next-Generation Sequencing Can Replace Sanger Sequencing in Clinical Diagnostics. *Hum Mutat* 2013; 34:1035-42.
10. Lee H, Deignan JL, Dorrani N, Strom SP, Kantarci S, Quintero-Rivera F, Das K, Toy T, Harry B, Yourshaw M, et al; Clinical Exome Sequencing for Genetic Identification of Rare Mendelian Disorders. *JAMA* 2014; 312:1880-87.

Fumo di Ivan Turgenev è uno splendido romanzo sul garbuglio sentimentale in cui facilmente ciascuno incappa. Secondo Pietro Citati «possiamo mettere la storia d'amore di Fumo vicino a quella di Anna Karenina». Per quel che vale, noi siamo d'accordo.

P.S. Attenzione, attenzione: questa è una recensione multipla, leggete e vedrete.

Croce e delizia dell'amore di Michele Trecca

L'amore è perfido e capriccioso. E anche tempestoso. Un gorgo. Oppure no. È un approdo gioioso e sereno. La felicità. Ma da chi e cosa dipende? Siamo per caso noi a dettar legge al nostro cuore? Scrive Kunderrà ne *L'identità*: «Contro i sentimenti siamo disarmati, poiché esistono e basta – e sfuggono a qualunque censura. Possiamo rimproverarci un gesto, una frase, ma non un sentimento: su di esso non abbiamo alcun potere». *Fumo* di Ivan Turgenev è uno splendido romanzo sul garbuglio sentimentale in cui facilmente ciascuno incappa. A cominciare dal protagonista del romanzo Grigorij Michajlovič Litvinov. Innanzitutto, però, un doveroso e sentito ringraziamento a Javier Cercas, che ha fatto conoscere quest'opera preziosa a chi scrive. *Fumo*, infatti, l'abbiamo scoperto leggendo *Il castello di Barbablù* dello stesso Cercas, terzo romanzo con Melchor Marin: tre romanzi tutti e tre assolutamente da leggere cominciando senz'altro dal primo, *Terra Alta*. In ognuno dei tre romanzi, come in uno scrigno, c'è un prezioso e imprescindibile consiglio di lettura, un vero gioiello. Inutile insistere, siamo cattivi, perciò non vi diciamo di quali classici si parla nei primi due.

Vale la pena cominciare la lettura del ciclo di Melchor Marin da *Terra*

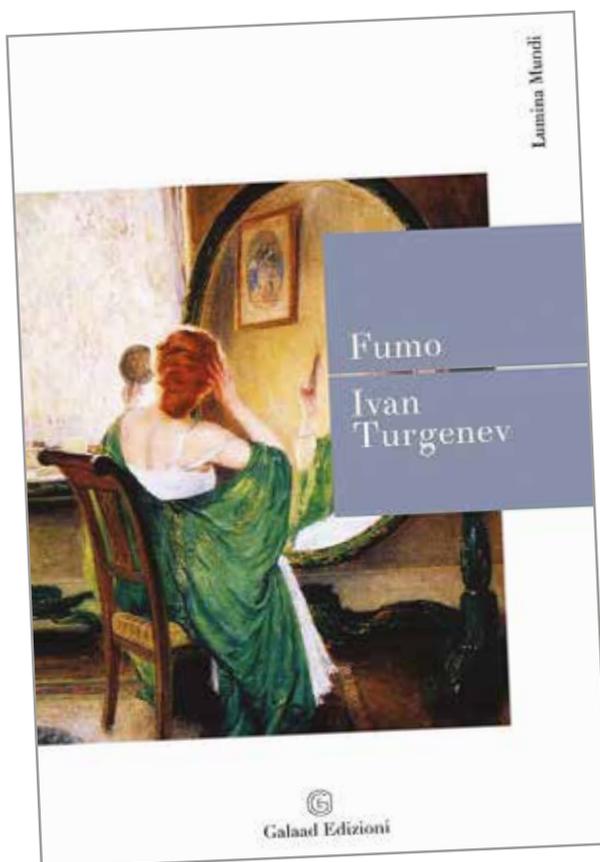
Alta (la Terra Alta è un insieme di dodici comuni dell'area interna della provincia di Tarragona, in Catalogna) perché in esso c'è la storia di Melchor: prima piccolo delinquente, quindi carcerato, poi poliziotto ed eroe, infine bibliotecario e grande appassionato di narrativa ottocentesca. *Il castello di Barbablù* comincia proprio con la citazione del romanzo di Turgenev. Non potevamo lasciar cadere quest'indizio e bene abbiamo fatto: *Fumo* non è affatto minore rispetto a Padri e figli. Grande merito, dunque, all'editore Galaad, l'unico che oggi in Italia ha in catalogo il romanzo. *Fumo* è imperdibile: è croce e delizia dell'amore.

La storia raccontata in *Fumo* è semplice. Litvinov è in vacanza

nel centro termale di Baden, in Germania. Aspetta la fidanzata Tat'jana che lo raggiungerà con la zia. Litvinov, trentenne, è in pace con se stesso. Con fatica e oculatezza, ha rimesso in piedi le dissestate finanze e proprietà di famiglia. Ama profondamente la futura moglie. Non gli è stato facile, ma ha superato la passione giovanile per la principessa Irina. Quell'amore incendiario era finito malamente. Ora è acqua passata. E invece no. A Baden, infatti, Litvinov incontra Irina. Tat'jana e Irina sono l'una l'opposto dell'altra. Due bellezze assolutamente differenti, due possibilità di vita antitetiche. Litvinov è tra due fuochi. Ogni certezza viene meno. E dunque?

La sincera e drammatica tempesta sentimentale del protagonista risalta ancor di più sullo sfondo vacuo della comunità nobiliare dei russi a Baden compiaciuta del proprio cicalaccio pettegolo e dei propri sanguinosi privilegi: «Si ricordò molte cose compiute con gran frastuono e strepito sotto i suoi occhi... Si ricordò le dispute infiammate, le chiacchiere e le grida di uomini di bassa e alta posizione, progressisti e reazionari, vecchi e giovani... fumo, fumo e nient'altro; e le proprie aspirazioni, e i sentimenti, e i tentativi, e i sogni? Fece un gesto di sconforto con la mano».

Secondo Pietro Citati «possiamo mettere la storia d'amore di Fumo vicino a quella di Anna Karenina». Per quel che vale, noi siamo d'accordo.



Ivan Turgenev,
Fumo, Galaad Edizioni, pagg. 309, € 16

Terra Alta, *Indipendenza* e *Il castello di Barbablù*,
i tre romanzi dello spagnolo Javier Cercas
con Melchor Marin, sono editi da Guanda

Le nostre strutture sanitarie al servizio della tua salute

SISTEMA GESTIONE
QUALITÀ CERTIFICATO
CSQ
UNI EN ISO 9001:2008



Unione Sanitaria Internazionale

Tel. 06.32868.1 r.a.

ROMA

USI-PRATI*

Via V. Orsini, 18
Orari: 7.00-20.00 - sabato 7.00-18.00
prelievi: 7.00-12.00
domenica: 7.00-13.00 - prelievi 7.00-11.00

AXA-PALOCCO

Via Eschilo, 191
Orari: 7.00-19.00 - sabato 7.00-13.00
prelievi: 7.00-11.00

BORGHESIANA*

Via Casilina, 1838
Orari: 7.00-19.00 - sabato 7.00-13.00
prelievi: lunedì-venerdì 7.00-12.00 - sabato 7.00-11.00
domenica: 8.00-12.00 - prelievi 8.00-10.30

COLLATINO

Viale della Serenissima, 22
Orari: 7.00-19.00 - sabato 7.00-13.00
prelievi: 7.00-11.00

EUR-LAURENTINA

Via V. Cerulli, 2/b
Orari: 7.00-19.00 - sabato 7.00-13.00
prelievi: 7.00-11.00

EUR-SERAFICO

Via P. di Dono, 9
Orari: 7.00-20.00 - sabato 7.00-13.00
prelievi: 7.00-11.00

EUR-MARCONI

Viale G. Marconi, 139
Orari: 7.00-19.00 - sabato 7.00-13.00
prelievi: 7.00-11.00

PIAZZA BOLOGNA

Via G. Squarcialupo, 36
Orari: 7.00-13.00 - sabato 7.00-13.00
prelievi: 7.00-11.00

PIAZZA BOLOGNA

Via G. Squarcialupo, 17/b
Orari: 7.00-19.00 - sabato 7.00-13.00

PIAZZA VITTORIO*

Via Machiavelli, 22
Orari: 7.00-20.00 - sabato 7.00-13.00
prelievi: 7.00-11.00 - sabato 7.00-11.00
domenica: 8.00-13.00 - prelievi 8.00-11.00

PIETRALATA

Via dei Durantini, 362
Orari: 7.00-19.00 - sabato 7.00-13.00
prelievi: 7.00-11.00

POLICLINICO

Viale R. Margherita, 279
Orari: 7.30-19.00 - sabato chiuso

SERPENTARA

Via G. Pacchiarotti, 95
Orari: 7.00-19.00 - sabato 7.00-13.00
prelievi: 7.00-11.00

PIAZZA MAZZINI

Viale Angelico, 39
Orari: 7.00-13.00 - sabato 7.00-13.00
prelievi: 7.00-11.00

FURIO CAMILLO

Via Cerreto di Spoleto, 9/21
Orari: 7.00-19.00 - sabato 7.00-13.00
prelievi: 7.00-11.00

CINECITTÀ

Viale Bruno Rizzieri, 203
Orari: 07.00-13.00 • 15.30-18.30 - sabato 7.00-13.00
prelievi: 7.00-11.00

TRIESTE

Corso Trieste, 22
Orari: 07.00-13.00 - sabato 7.00-13.00
prelievi: 7.00-11.00

COLLE PRENESTINO

Via Mirabella Eclano, 27
Orari: 07.00-19.30 - sabato 7.00-13.00
prelievi: 7.00-11.00

NUMIDIO QUADRATO

Via Tuscolana, 703
Orari: 07.00-13.00 - sabato 7.00-13.00
prelievi: 7.00-11.00

LIDO DI OSTIA Villa del Lido

Viale del Lido, 3
Orari: 7.00-20.00 - sabato 7.00-13.00
prelievi: 7.00-11.00

USI Doc - LIDO DI OSTIA

Viale del Lido, 5/a
Orari: 8.30-13.00/15.30-20.00
sabato chiuso

USI Doc - PRATI*

Via V. Orsini, 18
Orari: 8.00-20.00 - sabato 8.00-13.00
domenica: 8.00-13.00
Via V. Orsini, 27/a
Orari: 8.00-20.00 - sabato 8.00-13.00

USI Doc - TUSCOLANA

Via Tuscolana, 212/f
Orari: 8.00-19.00 - sabato 8.00-13.00



CASA DI CURA ONCOLOGICA MONOSPECIALISTICA

Viale M. Polo, 41 (Ostiense)
Orari: 7.00-20.00 - sabato 7.00-13.00
prelievi: 7.00-11.00

LUCCA

CHECK UP

Via Romana Traversa II^a, 35
Orari: 7.30-19.30 - sabato 7.30-13.30
prelievi: 7.30-12.00
Tel. 0583.495482

SAN VITO

Via Luigi Einaudi, 150
Orari: 7.30-19.30 - sabato 7.30-12.30
Tel. 0583.1384045

Centri prelievi

Lucca Via Romana Traversa II^a, 35
Lunata Via Pesciatina, 236
Altopascio Via Camillo Benso di Cavour, 25
Porcari Via Romana Est, 76
Lammari Via delle Ville, 128

* APERTURA DOMENICALE

Centri **USI-PRATI**, **BORGHESIANA**, **PIAZZA VITTORIO** e **USI Doc-PRATI** (Via V. Orsini, 18)

unione sanitaria internazionale

www.usi.it



Fondazione

PROMETEUS

FONDAZIONE ONLUS PER LO SVILUPPO DELLA RICERCA E DELLA FORMAZIONE IN CAMPO ONCOLOGICO



La Fondazione Prometeus ONLUS è stata costituita nel 2001 dall'iniziativa di un gruppo di medici operanti in varie strutture sanitarie romane al fine di promuovere lo sviluppo della ricerca e della formazione in campo oncologico.

La Fondazione, nata grazie al contributo liberale dei suoi fondatori, ha intrapreso un grande numero di iniziative scientifiche, la sponsorizzazione di borse di studio per medici e infermieri professionali, l'invio di personale sanitario in Italia e all'estero per stage di formazione.

Negli ultimi anni sono state portate avanti - da parte dei volontari della Fondazione - iniziative volte a favorire momenti di informazione e di condivisione a favore di pazienti oncologici, in particolare donne affette da carcinoma della mammella.

Inoltre sono stati realizzati progetti riguardanti la prevenzione oncologica con particolare attenzione ai giovani.



Le Attività Extra della Fondazione



▶ Le Belle Note il Coro

L'idea di creare un coro che entri a far parte delle attività della Fondazione parte dalla convinzione che un momento di aggregazione, votato a un'attività creativa, rappresenti una buona occasione per incontrarsi e divertirsi affrontando una nuova sfida. Costruire un coro vuol dire non solo che ognuno impari a cantare ma lo faccia all'interno di un gruppo, amalgamando la propria voce con quella degli altri, cercando tutti di raggiungere un traguardo comune.



▶ La Forza e il Sorriso

La forza e il sorriso, versione italiana del programma internazionale 'look Good...Feel Better', realizza laboratori di bellezza gratuiti per donne in trattamento oncologico. La collaborazione con la Fondazione Prometeus ONLUS per lo sviluppo della Ricerca e della Formazione in Campo Oncologico di Roma, prima struttura ad ospitare il progetto nella capitale, rappresenta una nuova importante tappa nell'espansione dell'Associazione.



▶ La Battaglia Parte dai Giovani

La Fondazione Prometeus ONLUS e il Liceo Classico Augusto, al fine di offrire agli studenti di Roma e provincia l'opportunità di sviluppare una mentalità aperta alla prevenzione, organizzano progetti di Educazione alla Salute rivolti a ragazzi dell'ultimo anno della Scuola Secondaria di II grado.



▶ Progetto Smile

La Fondazione Prometeus partecipa attivamente al progetto "Smile", il progetto smile è stato creato da A.T.R.I. onlus nel 2011. È un progetto di solidarietà attraverso il quale le donne possono donare i propri capelli ad un'altra donna, che li potrà indossare nella parrucca realizzata appositamente per lei. Chi dona i capelli ha la possibilità di lasciare un proprio "smile", ed è proprio lo smile a creare simbolicamente il legame di solidarietà: un pensiero dedicato espressamente alla persona che riceverà quel dono e che va ben oltre un augurio.



▶ La Banca della Parrucca

La perdita dei capelli rappresenta una situazione molto difficile da accettare per una donna già provata dalla malattia e che oltre alle terapie oncologiche deve affrontare gli importanti effetti collaterali. La banca della parrucca è stata creata dalla Fondazione Prometeus nel 2012 per consentire anche alle donne in difficoltà economica di poter disporre di una parrucca. La parrucca le viene affidata gratuitamente con l'unico impegno di restituirla alla fine del proprio percorso.



▶ Adotta un Ricercatore

Le neoplasie della mammella sono oggi quelle più frequenti nella popolazione femminile. Tuttavia, la prevenzione e la diagnosi precoce, insieme ad una terapia chirurgica e medica consentono una reale guarigione della malattia nella maggior parte dei casi. Questi risultati sono stati possibili grazie al grande contributo della ricerca, senza il quale questo progresso non sarebbe avvenuto.

Contatti

Indirizzo

Fondazione Prometeus ONLUS
Via Emilio Longoni, 75
00155 Roma

Telefono

06 2255609 - 334 8199770
333 5202042 - 348 8181347

Email

eventiprometeus@gmail.com
info@fondazioneprometeus.it

Social Media

Facebook.com/Fondazione-Prometeus
Twitter.com/prometeusonlus
Youtube.com/Fondazione Prometeus