

VOLUME XXXII (2) - LUGLIO-DICEMBRE 2011

AZIENDA OSPEDALIERA  
ISTITUTI CLINICI  
DI PERFEZIONAMENTO  
(ICP)

– Fondata nel 1956 –

# IL BASSINI

RIVISTA MEDICO-SCIENTIFICA  
DEL PRESIDIO OSPEDALIERO  
“E. BASSINI”



Volume XXXII  
Fascicolo 2/2011  
Luglio - Dicembre

Azienda Ospedaliera  
Istituti Clinici di  
Perfezionamento  
(ICP)

# IL BASSINI

Rivista medico-scientifica del Presidio Ospedaliero "E. Bassini"

***Direttore Responsabile:***

Di Marino Oscar

***Direttore Scientifico:***

Felisati Dino

***Direzione di Redazione:***

Lecchi Gianluca

***Segreteria di Redazione:***

Arisi Elena  
Ospedale E. Bassini  
Via Massimo Gorki, 50  
20092 Cinisello Balsamo (Mi)  
Tel. 02.61765229 - 02.61765218  
Fax 02.61765446

***Comitato Scientifico:***

Albizzati Maria Grazia  
Colombo Mario  
Fara Claudio  
Franzetti Andrea  
Gambaro Stefano  
Gentile Francesco  
Giuliani Gianemilio  
Maisano Paolo  
Malberti Renato  
Parolo Elena  
Pozzi Claudio  
Rizzi Franco  
Roffi Luigi  
Ruberti Saverio  
Sansonetti Giuseppe  
Scavone Gianfranco  
Strada Guido  
Strada Mirella

***Stampa:***

B.S.P. Officine Grafiche S.r.l.  
Via I Maggio, 11-11/A  
20096 Seggiano di Pioltello (Mi)  
Tel. 02.92169073  
Fax 02.92169435

***Autorizzazione Tribunale:***

Monza N° 1257 del 18/4/1997



## Norme redazionali e raccomandazioni agli autori

La rivista pubblica editoriali, articoli originali, articoli di aggiornamento, articoli originali brevi, casi clinici, lettere al Direttore, rubriche varie, recensioni (libri, lavori, congressi relativi alle discipline medico-chirurgiche e alle problematiche dell'organizzazione sanitaria). I contributi devono essere inediti, non sottoposti contemporaneamente ad altre riviste, ed il loro contenuto conforme alla legislazione vigente in materia di etica della ricerca.

Gli autori sono gli unici responsabili delle affermazioni contenute negli scritti e sono tenuti a dichiarare di aver ottenuto il consenso informato per la sperimentazione clinica e per la riproduzione delle immagini.

La Redazione accoglie solo i testi conformi alle norme editoriali generali e specifiche per le singole rubriche.

Il Comitato di Redazione si riserva il diritto di accettazione; la pubblicazione avverrà, di massima, secondo l'ordine di arrivo dei manoscritti.

La proprietà artistica e letteraria di quanto pubblicato è riservata alla rivista.

### Norme generali

**Testo:** in lingua italiana, in triplice copia, dattiloscritto con ampio spazio, massimo 25 righe per pagina, con numerazione delle pagine.

Si prega allegare al manoscritto anche il testo memorizzato su dischetto di computer, purché scritto con programma Microsoft Word versione 4 e successive (per Dos e Apple Macintosh) o Word perfect versione 4 e successive (per Dos e Apple Macintosh).

Nella **prima pagina** devono comparire il titolo, nome e cognome degli Autori, denominazione e sede dell'Istituto o Ente di appartenenza, firma del Direttore dell'Istituto o del Primario, parole chiave, nome e indirizzo, recapito telefonico e telefax dell'Autore cui dovranno essere destinate le bozze ed ogni altra corrispondenza.

Nella **seconda pagina** comparirà il riassunto in italiano e il riassunto in inglese preceduto dal titolo pure in inglese; esso dovrà essere breve ed atto a fornire le informazioni indispensabili alla comprensione del lavoro.

Le **pagine successive** saranno dedicate al testo.

Nella **ultima pagina** sarà riportata la bibliografia, limitata alle voci citate nel testo con numeri arabi ed elencate nell'ordine in cui sono state citate.

### Bibliografia

Articoli: Nome e cognome dell'Autore o degli Autori per esteso fino a sei; in caso di sette o più nomi, aggiungere: et al.

Titolo completo del lavoro nella lingua originale, titolo della rivista (abbreviato secondo "World medical Periodicals") anno di pubblicazione, numero del volume, pagina iniziale e finale.

Libri, monografie: cognomi degli Autori per intero seguiti dalle iniziali del nome, titolo dell'opera per intero nella lingua originale, nome e sede dell'Editore, anno di pubblicazione.

Relazioni o comunicazioni a congressi: devono essere indicate con i nomi degli Autori, titolo della relazione o comunicazione, denominazione del congresso, città e anno in cui il congresso è stato tenuto. Nel caso che gli atti del congresso siano stati pubblicati, dovrà essere citata la pubblicazione.

### Table

Una per pagina, con titolo e didascalia esplicativa, numerate progressivamente in cifre romane e richiamate nel testo.

### Figure

Una per pagina, con titolo e didascalia esplicativa, numerate progressivamente in numeri arabi e richiamate nel testo. Sul retro di figure e tabelle devono essere riportati il cognome del primo Autore, il titolo del lavoro e la disposizione da dare nella composizione tipografica.

Termini matematici, formule, abbreviazioni, unità di misura devono conformarsi a quanto riportato in Science 1954; 120: 1078.

I farmaci vanno indicati con il nome chimico.

Ringraziamenti, indicazioni di borse di studio, grants, vanno citati al termine della bibliografia.

### Norme specifiche per le singole rubriche

**1) Editoriali:** saranno predisposti su invito del Direttore o dei Componenti il Comitato di redazione su temi d'attualità. È omesso il riassunto

**2) Articoli originali:** comprendono lavori che offrono un contributo nuovo o sono frutto di consistente esperienza, in un determinato settore. Devono essere suddivisi nelle seguenti parti: introduzione, materiali e metodi, risultati, discussione e conclusioni. Il testo non deve, di norma, superare le 10 pagine dattiloscritte comprese iconografia, bibliografia e riassunto (max 150-200 parole).

**3) Articoli originali brevi:** comprendono brevi lavori (non più di 5 pagine dattiloscritte), suddivisi come gli Articoli. Sono ammesse 2 tabelle o figure e le voci bibliografiche indispensabili.

**4) Articoli d'aggiornamento:** possono essere commissionati dal Direttore. Di regola non devono superare le 15 pagine dattiloscritte, comprese tabelle ecc...).

**5) Casi clinici:** verranno accettati solo lavori di interesse didattico e segnalazioni rare. La presentazione comprende l'esposizione del caso e una discussione diagnostico-differenziale. Il testo deve essere conciso, la bibliografia

essenziale. Sono ammesse 1 o 2 figure o tabelle.

**6) Rubriche su questioni tecniche:** riguardano argomenti di prevenzione, diagnosi, terapia medica e chirurgia, riabilitazione, trattati in forma sintetica (1-2 pag. al massimo).

**7) Articoli di cultura:** problemi di organizzazione sanitaria, etica medica, storia della medicina, arte, letteratura (4-5 pag.).

**8) Dai libri, dai lavori, dai Congressi:** la rivista pubblicherà le recensioni di libri inviati e il resoconto di congressi.

**9) Lettere al Direttore:** possono far riferimento a problemi di interesse medico-chirurgico di attualità, ad articoli già pubblicati nella rivista, in questo ultimo caso la lettera verrà preventivamente inviata agli Autori dell'articolo e l'eventuale risposta dagli stessi pubblicata in contemporanea. La loro estensione non dovrà superare le due pagine dattiloscritte.

Le bozze inviate agli Autori per la correzione devono esse-

re restituite alla redazione con cortese sollecitudine; le bozze non restituite entro il tempo indicato nella lettera di invio, saranno corrette dalla Redazione. Non sono ammesse variazioni in aggiunta al testo.

Gli scritti devono essere inviati al:

**Primario Emerito Prof. Dino Felisati**  
**Direttore Scientifico della rivista "Il Bassini"**  
**via Massimo Gorki, 50**  
**20092 Cinisello Balsamo**

Gli autori che desiderino avere estratti del proprio lavoro possono farne richiesta prima della stampa a:

**Signora ZANARDI c/o BSP Officine Grafiche S.r.l.**  
**Via I Maggio, 11-11/A - 20096 Seggiano di Pioltello (Mi)**  
**Tel. 02.92169073 - Fax 02.92169435**

*Sommario / Contents**Editoriale / Editorial***L'errore in Medicina**

<b><i>Mistake in Medicine</i></b> .....	7
---	---

L. Roffi

*Lavori Originali / Original articles***La chirurgia bariatrica**

<b><i>Bariatric surgery</i></b> .....	9
---------------------------------------	---

G.M. Sansonetti

**Polimorfismo T/A-374 del rage e sopravvivenza renale in pazienti affetti da disfunzione renale cronica**

<b><i>T/A-374 Rage polymorphism influences renal survival in patients affected by chronic renal dysfunction</i></b> .....	18
---	----

C. Sarcina, F. Rastelli, G. P. Tibolla, K. Garlaschelli, I. Baragetti, G. D. Norata, A. L. Catapano, C. Pozzi

**Miglioramento della qualità di vita della persona con Alzheimer attraverso le terapie complementari: i dati di una ricerca**

<b><i>Welfare increasement in Alzheimer's patients by Complementary Therapies: research's results</i></b> .....	23
---	----

C. Manuli, K. Stoico, E. Galbiati, J. Trobia, R. Marchesini, L. Bressan

**Dati preliminari del progetto "Servizio famiglie e adolescenti in Pronto Soccorso"**

<b><i>Preliminary results of the Project "Family and Adolescent Service In Emergency Department"</i></b> .....	29
--	----

R. Landoni, M. Colombo

**Tubercolosi: prospettive diagnostiche per il controllo e l'eliminazione**

<b><i>Tuberculosis: diagnostic perspectives for the control and the elimination</i></b> .....	35
---	----

M. Ferrarese, L.R. Codecasa

**Ulcera dell'Aorta Toracica: causa non usuale d'embolizzazione arteriosa**

<b><i>Ulceration of the thoracic aort: unusual cause of arterial embolization</i></b> .....	42
---	----

P. Mingazzini, A. Sampaolo, R. Corso, F. Formica

*Il parere del medico legale / Legal aspects***Alcune riflessioni in tema di copertura assicurativa per la sperimentazione clinica in ambito ospedaliero e sul ruolo del Comitato Etico**

<b><i>"Clinical experimental trials in hospital and insurance guarantee: role of Independent Ethical Committee"</i></b> .....	48
---	----

A. Flores

*La pagina della storia / History page***La Farmacia Ospedaliera**

<b><i>Hospital Pharmacy</i></b> .....	51
---------------------------------------	----

D. Felisati, O. Di Marino, G. Giuliani



EDITORIALE

## L'ERRORE IN MEDICINA

Luigi Roffi

*Direttore S.C. di Medicina*

***In medicina le regole possono essere assolute, ma le conseguenze sono variabili*** (Celso, 25 a.C. – 50 d.C., De Medicina, Proemio)

Affrontare oggi il tema dell'errore in sanità e del rischio connesso è come inoltrarsi in un terreno già ampiamente calpestato, ma che nasconde ancora una serie di insidie. Sono sempre più frequenti infatti convegni, tavole rotonde, conferenze studi e monografie sull'argomento, dettate da una sempre crescente sensibilizzazione e presa di coscienza del paziente e dei suoi diritti.

Per errore medico si intende una omissione di intervento od un intervento inappropriato, cui consegue un evento avverso clinicamente significativo. E' importante notare che non tutti gli eventi avversi sono dovuti ad errori, ma solo quelli evitabili.

Sull'argomento sono note solo stime approssimate sia per difetto, in quanto molti errori non vengono segnalati, che per eccesso, perché eventi avversi giudicati evitabili, possono non essere tali (1).

In uno dei primi, approfonditi studi, condotto negli USA nel 1984, in cui veniva considerata una coorte di 30.121 pazienti ricoverati in 51 ospedali dello Stato e della città di New York, l'incidenza di eventi avversi jatrogeni risultò essere il 3,7%. Di questi, il 69% furono considerati evitabili ed il 13% ebbe esito letale (2,3).

In un altro studio statunitense, su 15.000 pazienti anziani ricoverati in reparti geriatrici del Colorado e Utah, gli eventi avversi evitabili furono il 2,9% e di questi il 2,96% risultarono fatali (4).

Questi dati, estrapolati su circa 34 milioni di ricoveri/anno in USA, stimano da 44.000 a 98.000 i decessi/anno dovuti ad errori di medici, infermieri e farmacisti (5), con un costo stimato che oscilla fra 17 – 29 miliardi di dollari. Va anche segnalato che i soli costi del danno da farmaci incidono per il 5% della spesa sanitaria (6). Tutto ciò fa sì che oggi vi sia un maggior rischio di mortalità per incidente in ospedale od in farmacia, rispetto ai viaggi aerei. La sicurezza in ospedale è divenuto un problema mondiale (7).

Va tenuto presente, tuttavia, che la maggior parte degli errori non dipende da negligenza individuale. Danni maggiori, infatti, provengono da incongrua organizzazione, strumenti e procedure. La crescita vertiginosa di complessità dei sistemi di cura, ha moltiplicato poi le occasioni di errore al pari dei più rischiosi settori industriali.

Fino alla metà degli anni '70 del secolo scorso, la Medicina non disponeva di tecnologie avanzate. L'anamnesi, la

semeiotica fisica ed il ragionamento clinico erano alla base del processo diagnostico. L'errore era individuale.

Oggi l'osservazione diretta è meno determinante per le notevoli possibilità offerte dalla tecnologia strumentale di porre diagnosi precise. Le terapie sono più sofisticate e selettive. L'errore è, il più delle volte, collettivo.

Anche la disponibilità, o meglio, visti i tempi, l'indisponibilità di risorse, soprattutto umane gioca un ruolo cruciale. Uno studio statunitense (8), infatti, ha evidenziato come la scarsità di personale e la complessità delle procedure siano al primo posto tra le cause evitabili di errore.

Non è da stupirsi che risultati sostanzialmente sovrapponibili siano stati ottenuti anche da un più recente studio dell'Istituto Superiore di Sanità (9).

Va tuttavia tenuto sempre presente il fatto che, come già posto in evidenza da una delle prime commissioni governative USA nel 1971, non tutti i danni sono dovuti a negligenza, né che tutti i danni sono prevedibili (10).

Ma perché, a partire dagli anni '60 del XX secolo in USA e qualche decennio dopo in Europa e nel resto del mondo industrializzato, si è assistito a questo fenomeno che ha messo in crisi non solo il rapporto medico-paziente, ma che ha anche causato enormi problemi che si riflettono quotidianamente in campo sanitario (basti pensare ai costi ed alle difficoltà di assicurare alcune discipline)?

I pareri sono molteplici e, a volte, contrastanti. Sicuramente lo stesso progresso della Scienza ha giocato un ruolo, anche se non ancora ben compreso.

La seconda metà dell'800 ed il 900 hanno visto, infatti, un impressionante aumento delle conoscenze mediche. Eppure la conflittualità paziente-medico ha raggiunto livelli mai conosciuti in passato. La medicina è stata liberata dal velo di superstizione, che ne caratterizzava la pratica, presente ancora nella prima metà dell'800. Paradossalmente questa conquista viene da alcuni indicata come una delle principali – se non la principale – causa di conflitto. Il medico viene accusato di occuparsi solo del corpo del paziente, ignorando il contesto in cui vive.

Negli ultimi anni, poi, si è osservato un progressivo processo di razionalizzazione delle procedure diagnostiche e terapeutiche volte ad uniformare, ove possibile, la gestione di alcune patologie che sono largamente diffuse nella popolazione o hanno suscitato particolare allarme sociale. Queste "linee guida", che sono conseguenza naturale della "Medicina basata sull'Evidenza", se da un lato si sono dimostrate di sicuro valore, dall'altro corrono il rischio di



cristallizzare il rapporto medico-paziente attraverso procedure di tipo amministrativo-burocratico.

Inoltre, *“la ricerca sulle malattie ha fatto tali progressi, che è quasi impossibile trovare qualcuno che sia completamente sano”* (Aldous Leonard Huxley, 1894 – 1963).

Ed è anche questo – la medicalizzazione della società – un altro dei fattori che, se da una parte hanno moltiplicato la domanda di prestazioni mediche, dall'altra hanno creato aspettative alle quali non sempre è possibile rispondere. La burocratizzazione e la spersonalizzazione della professione hanno poi fatto il resto.

Rispetto all'industria si è tuttavia accumulato un ritardo decennale nel modo di affrontare la questione. Quando la “svista” medica salta fuori, la reazione di tutti – cittadini, media, autorità, operatori – è ancora quella di cercare un colpevole da mettere alla gogna.

Tutto questo non può funzionare. Paura e punizione non producono sicurezza, ma inducono all'occultamento ed alla difesa.

Ad esempio, uno studio USA (Pennsylvania) condotto su un campione di 824 medici (medicina d'urgenza, chirurgia generale, ortopedia, neurochirurgia, ostetricia/ginecologia, radiologia) ha accertato che ben il 94% di loro pratica la “medicina difensiva” che consiste nell'evitare procedure ad alto rischio, usare le cosiddette procedure “rassicurative”, volte a prescrivere farmaci od esami di utilità marginale e, non ultimo, “dirottare” pazienti difficili o polemicisti ad altri medici (11).

Che fare allora? Quali le possibili soluzioni? Le risposte non sono univoche e devono necessariamente tenere conto delle realtà sociali, economiche e, in ultima analisi, culturali dei singoli Paesi.

Tra le soluzioni proposte di valore universale, al primo posto vi è quella di incoraggiare medici, farmacisti ed infermieri ad ammettere i propri errori, attribuendo a questa attitudine il valore di una preziosa competenza professionale (*Donald Berwick, NIH*). Fondamentale è la messa in atto di un sistema non punitivo, confidenziale, di report degli errori (*Catherine DesRoches; Harvard School of Public Health*).

Anche perché errare è umano ed il personale sanitario – ed i medici in primo luogo – hanno sempre commesso, commettono e commetteranno errori.

Certo, tutto ciò è scientificamente corretto. Tuttavia vale

forse la pena di ricordare qui la storia di un nostro collega del XIX secolo, Ignaz Semmelweis medico presso il I reparto Maternità dell'Ospedale Generale di Vienna.

Il dr. Semmelweis scoprì la causa e prescrisse i rimedi di una tremenda complicanza del parto: la febbre puerperale. Dimostrò, infatti come tale infezione era dovuta al comportamento dei medici. Era, in tutto e per tutto, una patologia “jatrogena”. Ma la sua denuncia non gli giovò. A Semmelweis non fu rinnovato l'incarico presso l'Ospedale Generale di Vienna. Da stimato “medico viennese” venne retrocesso al rango di “immigrato ungherese”. E, nel 1865, moriva solo e dimenticato. Proprio in quell'anno, Joseph Lister, concludendo il suo fondamentale lavoro sulla asepsi scriveva *“...without Semmelweis, my achievements would be nothing”*.

Ma, fortunatamente i tempi cambiano, almeno negli USA e nel resto d'Europa! Qualche anno fa, uno degli *editors* della prestigiosa rivista *The Lancet* istituì una rubrica intitolata *“We all make mistakes: tell us yours”* (12), invitando i più autorevoli clinici del mondo a raccontare i propri errori, affinché fossero di insegnamento alle nuove generazioni. E questo perché, da sempre, attraverso l'errore (non il dolo, ovviamente) si può e si deve imparare. In quanto *“solo gli imbecilli non si sbagliano mai”* (Charles De Gaulle, Lille 1890 – Colombey-les-Deux-Eglises 1970).

## Bibliografia

- 1) Brennan TA, N Engl J Med 2000;342:1123-5
- 2) Brennan TA, et al. N Engl J Med 1991;324:370-6
- 3) Weingart SN et al. BMJ 2000;320:774-7
- 4) Thomas EJ, et al. BMJ 2000;320:741-4
- 5) Kohn L et al. To err is human. Washington, D.C. Institute of Medicine, 2000
- 6) <http://www.patientsafetyint.com>
- 7) Catherine DesRoches; Harvard School of Public Health 2007
- 8) Blendon RJ, et al. N Engl J Med 2002;347(24):1933-40
- 9) Gainotti S et al. Ann Ist Sup Sanità 2006;42,3:357-373
- 10) Youngberg BJ. Essentials of hospital risk management. Aspen, Gaithersburg 1990
- 11) Studdert DM et al. JAMA 2005;293:2609-17
- 12) Horton R. Lancet 2001;357:88

LAVORO ORIGINALE

## LA CHIRURGIA BARIATRICA

Giuseppe Massimiliano Sansonetti

*Direttore U.O.C. Chirurgia Generale, P.O. E.Bassini – I.C.P. Milano*

### Riassunto

La terapia chirurgica della obesità grave prende il nome di chirurgia bariatrica.

Nel 1950 furono eseguiti i primi interventi sull'apparato gastroenterico per causare un malassorbimento e di conseguenza una riduzione delle alterazioni legate a dislipidemia.

Successivamente il bypass digiuno ileale fu anche utilizzato per portare ad un calo ponderale.

Tale procedura fu però abbandonata per le gravi complicanze metaboliche da essa causata.

I chirurghi che si interessano al problema successivamente hanno ideato numerosi trattamenti chirurgici, solo pochi si sono dimostrati efficaci e sicuri, entrando così nella pratica clinica.

La chirurgia bariatrica ha due specifiche caratteristiche:

- causa alterazioni metaboliche, non solo perdita di peso;
- necessita di prolungati follow up per verificarne efficacia e sicurezza.

### Abstract

#### BARIATRIC SURGERY

The surgical treatment of morbid obesity is known as bariatric surgery.

It has its origin in the 1950s, when malabsorptive operations were first performed for severe hyperlipidemia syndromes. Subsequently jejunoileal bypass to produce weight loss began to be performed, this procedure produced unacceptable metabolic complications.

Bariatric surgeons developed myriad operations, few of which proved effective in the long term for providing safe and durable weight loss.

Bariatric surgery has two very unique aspects:

- involves the alteration of metabolic processes, not just simply weight loss;
- long term follow up is required to adequately assess the merits of an operation.

**Parole Chiave:** Chirurgia Bariatrica, Obesità, Indice di Massa Corporea.

**Key Words:** Bariatric Surgery, Obesity, Body Mass Index.

### Introduzione

L'obesità è in allarmante aumento in tutto il mondo, tanto da assumere i caratteri di un'epidemia globale (globesity).

Secondo i dati pubblicati dall'International Obesity Task Force, oltre 1 miliardo di persone adulte sono in sovrappeso e circa 310 milioni sono obese. Nei bambini/adolescenti le stime rispettive sono di circa 160 e 40 milioni.

In Europa la prevalenza dell'obesità è aumentata di tre volte nelle ultime due decadi ed è destinata a raddoppiarsi nei prossimi trenta. (Conferenza ministeriale europea per la lotta all'obesità; Istanbul, 2006).

Attualmente si stima che quasi la metà della popolazione sia in sovrappeso; la percentuale dei soggetti francamente obesi, invece, varia dal 10 al 20% negli uomini e dal 15 al 25% nelle donne.

Anche in Italia l'obesità rappresenta un problema sanitario di crescente e pressante gravità. La percentuale di soggetti in sovrappeso è di circa il 35%, con una prevalenza del sesso maschile, mentre la percentuale di soggetti francamente obesi è di circa il 10%, con una piccola prevalenza per il sesso femminile e per le regioni meridionali.

L'andamento è in preoccupante aumento se si considera che il numero degli obesi dal 1994 ad oggi è cresciuto del 25%, che ad aumentare non è tanto il numero dei soggetti in sovrappeso quanto quello dei pazienti obesi e che, infine, si registra il record europeo di bambini/adolescenti in sovrappeso (36%) ed obesi (10-15%).

In Italia, quindi, vi sono, attualmente, circa 16,5 milioni di soggetti in sovrappeso e circa 5,5 milioni di pazienti obesi (5 milioni con un B.M.I. compreso tra 30 e 40 Kg/m<sup>2</sup>, 500.000 con un B.M.I.>40 Kg/m<sup>2</sup>). Tutto questo si traduce in un enorme impatto sociale, dal momento che l'obesità e le malattie correlate comportano una riduzione della quantità ed uno scadimento della qualità della vita nonché costi sanitari e sociali, diretti ed indiretti estremamente rilevanti. Abbiamo, di fronte a questa grave e preoccupante emergenza, due assolute priorità:

la prevenzione, con la diffusione di nuove abitudini alimentari e di un corretto stile di vita, la cura efficace e duratura dei casi esistenti, soprattutto quelli più gravi.

La terapia chirurgica rappresenta l'unica forma di trattamento che consenta la guarigione duratura in un elevatissimo numero di casi degli obesi gravi e dei superobesi. I più recenti studi, con un follow-up adeguatamente prolungato, hanno dimostrato, nel gruppo trattato chirurgicamente, una significativa riduzione della mortalità, del rischio di sviluppare altre patologie associate, del ricorso a trattamenti terapeutici e dei costi sanitari e sociali, diretti o indiretti.

*Aspetti socio-economici dell'obesità ed analisi costi/benefici della chirurgia bariatrica*

I costi sanitari dell'obesità e del sovrappeso sono, ormai, più elevati di quelli comportati da fumo, alcolismo e povertà.

Le malattie obesità-correlate costituiscono buona parte del carico sanitario del mondo occidentale.

Da stime effettuate negli Stati Uniti si è calcolato che negli obesi i costi dei servizi sanitari e farmaceutici sono più alti, rispettivamente, del 36% e del 77% rispetto ai normopeso. In uno studio relativamente recente (2004) si è calcolato che ad ogni unità in più di B.M.I. corrisponde un incremento del 2,3% del costo sanitario totale.

Tutte le indagini epidemiologiche concordano nell'evidenziare come l'obesità incrementi, in modo significativo, la morbilità e la mortalità. Vi sono, infatti, una serie di malattie per le quali è stato dimostrato uno stretto rapporto con l'obesità. Tra queste le più importanti e frequenti sono: il diabete mellito di tipo II, l'ipercolesterolemia, l'ipertrigliceridemia e l'ipertensione arteriosa; le vasculopatie e le cardiopatie; le pneumopatie; le artropatie; la calcolosi della colecisti; i tumori del colon-retto, del corpo dell'utero, della mammella in post-menopausa, della colecisti, dell'esofago e del rene. Queste patologie migliorano sostanzialmente e spesso guariscono completamente se il paziente riesce a riportare, stabilmente, il proprio peso negli ambiti della normalità o anche se riesce a ridurlo in modo significativo, purchè in modo duraturo. In mancanza di questo, il paziente deve essere necessariamente sottoposto a trattamenti farmacologici per tutta la vita ed a controlli diagnostici e clinici ripetuti, tutti estremamente onerosi per il Servizio Sanitario Nazionale.

L'incremento dei costi socio-sanitari indotti da sovrappeso ed obesità sono stati oggetto di recentissime valutazioni anche da parte dell'Istituto Auxologico Italiano, del Centro di Studi e Ricerca sull'Obesità dell'Università di Milano e del Ministero della Salute.

I costi sanitari annui dell'obesità sono valutabili intorno ai 23 miliardi di euro, di cui 11 a carico del Servizio Sanitario Nazionale (ospedalizzazioni per oltre il 60%, diagnostica per oltre il 10%, farmaci e visite per circa il 15%).

I costi indiretti (morti premature, riduzione della produttività lavorativa, assenza dal lavoro, sussidi pensionistici, disoccupazione, ecc.) sono circa il triplo, valutabili nell'ordine di 65 miliardi di euro annui.

In Italia non sono ancora stati pubblicati studi epidemiologici precisi inerenti l'impatto della chirurgia bariatrica sui costi sanitari dell'obesità, ma è realisticamente e facilmente ipotizzabile un notevolissimo risparmio.

*La riduzione della mortalità a lungo termine indotta dalla chirurgia bariatrica*

È una nozione comunemente condivisa che l'aspettativa di vita nella popolazione severamente obesa sia ridotta di 9 anni nelle donne e di 12 anni negli uomini.

La mortalità correlabile all'eccesso di peso rappresenta un serio problema di salute pubblica in Europa, dove circa il 7,7% di tutte le cause di morte sono correlabili all'eccesso di peso: ogni anno almeno un decesso su 13 nell'Unione

Europea è ritenuto correlato all'eccesso di peso.

Per quanto concerne l'impatto dell'obesità grave sulla speranza di vita, si può affermare che l'obesità severa è associata ad un rischio di mortalità a breve termine (5-10 anni) che è almeno doppio rispetto alla popolazione normopeso, in entrambi i sessi. L'aumento del rischio di morte può essere anche maggiore nei soggetti più giovani, anche se questi, ovviamente, presentano, in valore assoluto, tassi di mortalità più bassi.

Per quanto concerne, invece, l'impatto della chirurgia bariatrica sulla speranza di vita, è ormai incontestabilmente provato che la terapia chirurgica è in grado di produrre una significativa riduzione del peso corporeo nella maggioranza dei pazienti trattati e che questo duraturo calo ponderale si accompagna ad un miglioramento di tutte le patologie associate all'obesità.

Nello Swedish Obese Subjects (SOS) Study, nel quale la mortalità di un vasto gruppo di pazienti trattati con vari tipi di intervento chirurgico è stata prospetticamente comparata alla mortalità di un gruppo di pazienti di pari obesità e di caratteristiche cliniche molto simili che avevano scelto di non sottoporsi alla procedura chirurgica, il rischio relativo di mortalità è risultato significativamente più basso nel gruppo chirurgico (0,76; 95% CI: 0,59-0,99; P=0,04), con una riduzione del 24,6% della mortalità totale a 10 anni.

I risultati degli studi comparsi in letteratura costituiscono una prova sufficiente ad affermare che la moderna chirurgia bariatrica è effettivamente in grado di ridurre l'eccesso di mortalità che caratterizza il paziente con obesità severa. Tale risultato è subordinato al mantenimento di una mortalità operatoria bassa, qual'è quella oggi registrata nei Centri sufficientemente specializzati.

*Indicazioni alla chirurgia bariatrica*

Le linee guida consigliate e adottate dalla Società Scientifiche sono sovrapponibili a quelle internazionalmente codificate ed accettate.

Per i pazienti di età compresa tra i 18 ed i 60 anni (il 97,5% dei pazienti del Registro S.I.C.OB.) le indicazioni, sono, quindi, le seguenti:

1. B.M.I. >40 Kg/m<sup>2</sup>;
2. B.M.I. tra 35 e 40 Kg/m<sup>2</sup> in presenza di comorbilità che, presumibilmente, possono migliorare o guarire a seguito della notevole e persistente perdita di peso ottenuta con l'intervento (malattie del metabolismo, patologie cardiopulmonari, gravi malattie articolari, gravi problemi psicologici, ecc.).

Per essere candidati all'intervento i pazienti devono avere nella loro storia clinica un fallimento di un corretto trattamento medico (mancato o insufficiente calo ponderale; scarso o mancato mantenimento a lungo termine del calo di peso).

In buona sostanza, il B.M.I. minimo per essere candidabile alla chirurgia bariatrica non è tanto quello riferito all'atto dell'intervento quanto il massimo raggiunto dal paziente nella sua storia clinica.

*Controindicazioni specifiche per la chirurgia bariatrica*

Anche per quanto concerne le controindicazioni alla chi-

rurgia bariatrica, le linee guida consigliate e adottate dalla S.I.C.O.B. sono sovrapponibili a quelle internazionalmente codificate ed accettate:

1. assenza di un periodo di trattamento medico verificabile;
2. paziente incapace di partecipare ad un prolungato protocollo di follow-up;
3. disordini psicotici, depressione severa, disturbi della personalità e del comportamento alimentare valutati da uno psichiatra o psicologo dedicato (a meno che non vi siano diverse, specifiche e documentate indicazioni da parte dei suddetti componenti del team);
4. alcolismo e tossicodipendenza;
5. malattie correlate a ridotta aspettanza di vita;
6. pazienti inabili a prendersi cura di se stessi e senza un adeguato supporto familiare e sociale.

#### *Valutazione preoperatoria*

La valutazione preoperatoria dovrebbe essere affidata a un team interdisciplinare composto da esperti dedicati (chirurgo bariatrico, medico internista, anestesista, psicologo o psichiatra, nutrizionista e/o dietista, ecc.).

I pazienti candidati alla chirurgia bariatrica dovrebbero essere sottoposti ad uno studio preoperatorio di routine come per ogni altro intervento di chirurgia addominale maggiore e ad una serie di eventuali altre specifiche valutazioni (cardiologica, pneumologica, endocrino-metabolica, gastroenterologica, psicologica, nutrizionale e chirurgica) per la valutazione dello stato di salute generale e nutrizionale nonché delle comorbidità, al fine di ridurre al minimo i rischi correlati all'intervento e di evidenziare eventuali controindicazioni generali alla chirurgia o specifiche per un determinato tipo di intervento.

Sono, infine, necessari dei colloqui tesi a spiegare i cambiamenti delle abitudini alimentari che saranno indispensabili dopo l'intervento, a valutare le motivazioni del paziente e la sua disponibilità ad aderire al programma di follow-up, a garantirsi che il paziente sia stato informato correttamente sui benefici, le conseguenze ed i rischi della scelta chirurgica e della necessità di un follow-up a lungo termine, che sia al corrente dei risultati potenziali della chirurgia e che possa, quindi, fornire un consenso realmente consapevole ed informato.

#### *Preparazione all'intervento: profilassi trombo-embolica ed antibiotica*

Il paziente candidato ad intervento di chirurgia bariatrica è da considerarsi ad alto rischio di tromboembolismo venoso e deve ricevere misure preventive. Vi è una concordanza generale in Letteratura per l'impiego di metodi meccanici per la profilassi: bendaggio degli arti inferiori; calze elastiche antitrombo; compressione pneumatica intermittente e mobilizzazione precoce.

Pur essendovi, invece, diversi tipi di profilassi farmacologica mancano delle vere linee guida generalmente condivise e seguite.

Numerosi argomenti (scelta dell'anticoagulante; posologia e durata della profilassi, inclusa la durata della somministrazione dopo la dimissione; eventuale ruolo del filtro ca-

vale; ecc.) rimangono ancora controversi e non sono del tutto definiti. L'evidenza clinica, infine, supporta la conclusione che l'adozione di tutte le misure fisiche e farmacologiche per la prevenzione del tromboembolismo venoso riduce ma non elimina tale complicità in chirurgia bariatrica.

Nell'ambito della popolazione obesa vanno distinti i pazienti con anamnesi positiva per trombosi venosa profonda od eventi riconducibili ad embolia polmonare da quelli con anamnesi negativa.

I pazienti con anamnesi positiva dovrebbero essere sottoposti ad ecodoppler venoso degli arti inferiori. In letteratura vi è, inoltre, concordanza nel sottoporre tutti i pazienti con anamnesi positiva per trombosi venosa profonda a posizionamento di filtro cavale temporaneo e che la terapia con eparine a basso peso molecolare sia continuata per i 30 giorni successivi all'intervento.

Per quanto concerne, invece, la profilassi antibiotica, numerosi studi hanno identificato l'obesità come un fattore favorente le infezioni postoperatorie di ferita, sia per complicazioni di tipo meccanico sia per la possibilità che, in questi pazienti, l'antibiotico non raggiunga livelli sierici e tissutali di efficacia.

La dose per la profilassi non deve essere inferiore a quella terapeutica, anzi è preferibile che corrisponda alla più alta dose terapeutica media, per assicurare tassi ematici e tissutali superiori alle minime concentrazioni inibenti (MIC).

Ad eccezione della dose, la profilassi antibiotica in chirurgia bariatrica (scelta dell'antibiotico, modalità e tempi di somministrazione, ecc.) segue i dettami classici consigliati per la chirurgia gastrointestinale maggiore.

#### *Consenso informato*

In un corretto consenso informato dovrebbero essere chiaramente esposti i punti seguenti:

- l'obesità grave e la superobesità sono malattie chirurgicamente guaribili o curabili;
- le indicazioni all'intervento devono essere corrette;
- il chirurgo ed il Centro devono avere adeguata esperienza;
- l'intervento ha finalità mediche e non estetiche;
- ogni intervento può comportare un rischio di morte, variabile dallo 0,1 allo 0,8%;
- la gran parte dei decessi non è dovuta a complicanze chirurgiche;
- la mortalità operatoria può essere ridotta se si ottiene un calo ponderale preoperatorio e l'abolizione del fumo;
- persistendo lo stato di obesità grave o di superobesità la mortalità sarebbe sicuramente di gran lunga superiore e con un grave scadimento della qualità della vita;
- ogni intervento ha delle indicazioni e controindicazioni teoriche;
- ogni intervento può comportare complicanze (intraoperatorie, immediate, a breve e lungo termine, reinterventi) più o meno specifiche e di incidenza e gravità variabili;
- ogni intervento può comportare variazioni nelle abitudini di vita e/o nella vita di relazione;
- ogni intervento necessita di un programma di follow-up

e può richiedere terapie integrative o sostitutive;

- l'adesione al programma di follow-up ed alle eventuali prescrizioni dietetico-farmacologiche è indispensabile sia per migliorare i risultati sia per ridurre le complicanze;
- la scelta dell'intervento, una volta che sia ben motivata sulla scorta delle su esposte informazioni, può e deve essere presa di concerto con il paziente, al quale saranno ancora più dettagliatamente esposte tutte le notizie utili sul tipo di intervento prescelto;
- il chirurgo si impegna ad indirizzare il paziente ad un collega di sua fiducia e specificamente esperto nel caso in cui non esegua l'intervento prescelto;
- tutti gli interventi sono fattibili laparoscopicamente, ma deve essere sempre prospettata ed accettata la possibilità che possa rendersi necessaria, per vari motivi, una conversione in un intervento a cielo aperto.

#### *Quadro generale delle tecniche chirurgiche*

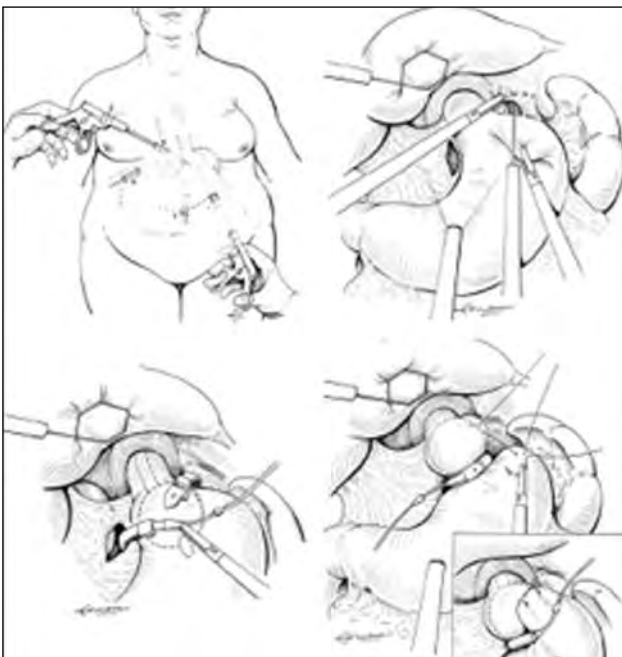
Gli interventi chirurgici attualmente in uso e suffragati da casistiche molto ampie e da un follow-up adeguatamente prolungato sono i seguenti:

#### 1. Interventi che limitano l'introduzione del cibo:

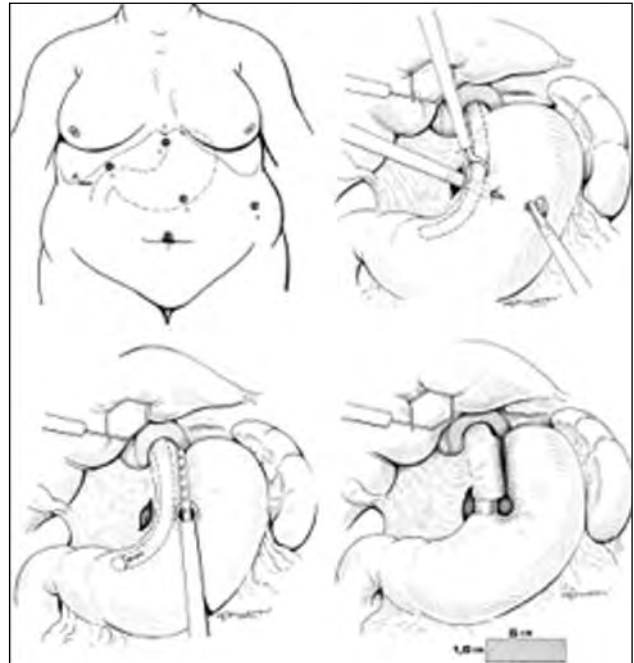
a) ad azione prevalentemente meccanica (interventi restrittivi):

- bendaggio gastrico regolabile;
- gastroplastica verticale;

**Figura 1** Bendaggio gastrico regolabile laparoscopico. Viene riportata la abituale posizione dei trocar. Nella maggior parte dei casi viene preferita la via Pars Flaccida: preparazione del pilastro diaframmatico sinistro; apertura del piccolo omento e identificazione del destro. Creazione del tunnel retrogastrico attraverso cui viene fatto passare il bendaggio. Chiusura del bendaggio sotto sonda calibrata e fissaggio della protesi con punti staccati gastro-gastrici.



**Figura 2** Gastroplastica verticale laparoscopica. Nello schema viene riportata una abituale posizione dei trocar. Dopo la sezione del legamento freno-gastrico e l'esposizione del pilastro diaframmatico sinistro, si procede alla creazione della finestra per l'accesso retrogastrico, a circa 6-8 cm dalla giunzione esofago-gastrica, per il passaggio e l'azionamento della suturatrice circolare. Si procede, quindi, alla sutura-sezione gastrica mediante suturatrice lineare laparoscopica. La procedura termina con la creazione del neo-piloro mediante una benderella, in genere, di polipropilene.



• sleeve gastrectomy (resezione gastrica variamente definibile: verticale, longitudinale, parietale o della grande curva);

b) ad azione prevalentemente funzionale:

- bypass gastrico e varianti.

#### 2. Interventi che limitano l'assorbimento dell'energia:

- diversione biliopancreatica classica secondo Scopinaro e varianti.

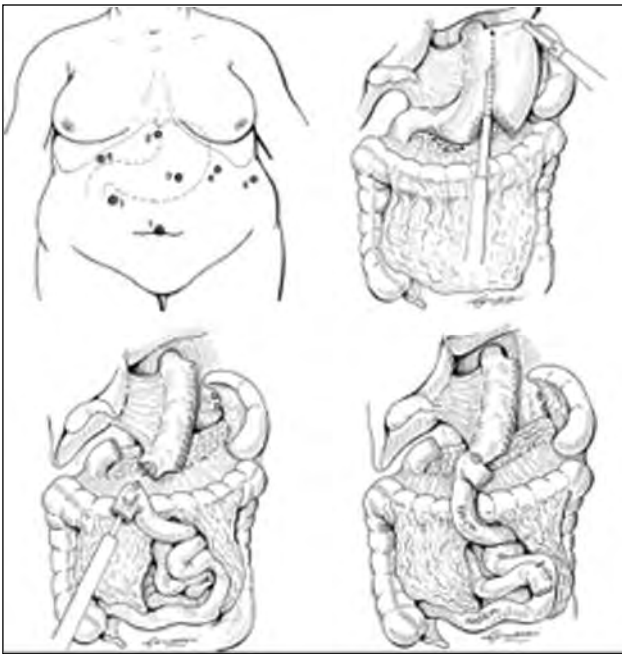
Attualmente il bendaggio gastrico regolabile viene, salvo casi del tutto eccezionali, esclusivamente effettuato per via laparoscopica.

La gastroplastica verticale è di sempre minore applicazione. Il bypass gastrico è in costante aumento ed è eseguito sempre più per via laparoscopica, così come la sleeve gastrectomy.

L'applicazione della diversione biliopancreatica è stazionaria, mentre aumenta sempre più la sua fattibilità per via laparoscopica.

L'approccio laparoscopico dovrebbe essere considerato di prima scelta in chirurgia bariatrica, a meno che non siano presenti particolari condizioni (superobesità, obesità visce-

**Figura 3** Sleeve gastrectomy e diversione biliopancreatica con duodenal switch. Nello schema viene riportata una abituale posizione dei trocar. Per la sola sleeve gastrectomy sono sufficienti, in genere, 5 trocar. La sleeve gastrectomy è una tubulizzazione gastrica mediante una gastroresezione parietale verticale con applicazioni multipla di suturatrici lineari laparoscopiche, previa devascularizzazione completa della grande curvatura. Quest'ultima è facilitata dall'impiego di dissectori ad ultrasuoni o a radiofrequenza. La sleeve gastrectomy può essere definitiva, intesa come unico intervento, in alcuni casi particolari, quali, soprattutto, gli anziani. In tutti gli altri casi costituisce, in genere, il primo tempo della diversione biliopancreatica con duodenal switch (affondamento duodenale, anastomosi duodenale ed ileo-ileale).



rale, epatomegalia, intollerabilità al pneumoperitoneo, anomalie congenite, aderenze da pregressi interventi, ernie della parete addominale, complicanze, reinterventi) che ne possano scongiurare l'uso.

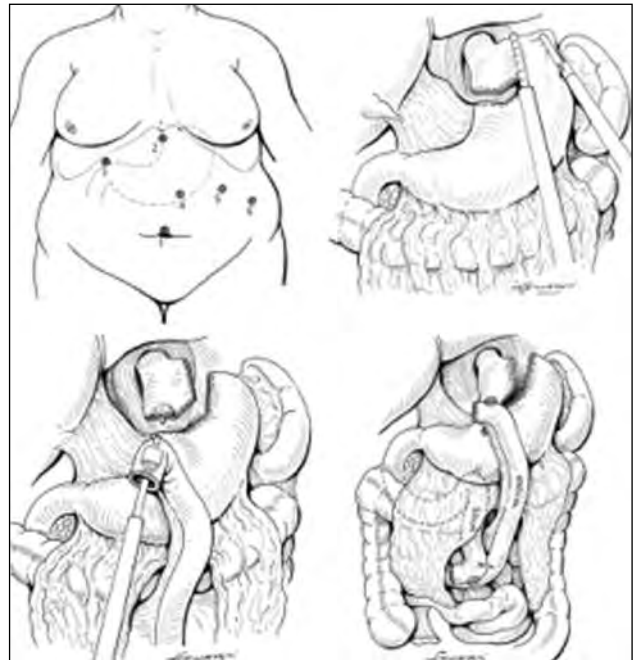
Per tutti gli interventi di chirurgia dell'obesità è stata dimostrata la fattibilità per via laparoscopica. Ci sono evidenze che l'approccio laparoscopico sia vantaggioso rispetto a quello open in termini di miglior decorso postoperatorio per il bendaggio gastrico regolabile, per la gastroplastica verticale e per il bypass gastrico.

#### *Criteri di scelta dell'intervento bariatrico*

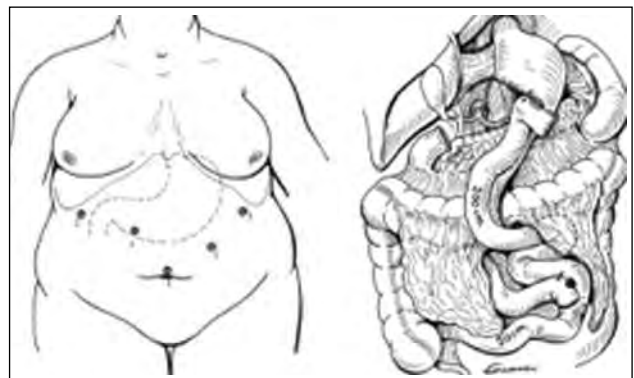
Attualmente, i dati E.B.M. sono insufficienti per suggerire a quale specifico intervento debba o possa essere candidato un singolo paziente.

I possibili criteri di scelta dell'intervento sono relativi al paziente (età; sesso; sovrappeso e distribuzione del grasso; composizione del corpo e consumo energetico; complicanze e condizioni morbose associate; aspettanza e qualità di vita; livello socioeconomico-culturale; motivazione e capacità collaborativa; supporto familiare ed ambientale e di-

**Figura 4** Bypass gastrico laparoscopico. Nello schema viene riportata una abituale posizione dei trocar. Si procede alla creazione della tasca gastrica isolata (volume di circa 20 cc) mediante suturatrice lineare laparoscopica. Si procede, quindi, alla preparazione dell'ansa alla Roux. La sezione dal Treitz è, in genere, a 50 cm. La lunghezza dell'ansa alimentare, invece, è estremamente variabile (70-150 cm). L'anastomosi gastro-digiunale può essere effettuata con una suturatrice circolare appositamente modificata o con suturatrice lineare o manualmente. L'anastomosi enterica viene effettuata con suturatrice lineare e materiale riassorbibile.



**Figura 5** Diversione biliopancreatica laparoscopica (classica secondo Scopinaro). Nello schema viene riportata una abituale posizione dei trocar. La resezione gastrica distale viene facilitata dall'impiego di dissectori ad ultrasuoni o a radiofrequenza. Il volume della tasca è variabile (250-400 ml). La lunghezza del tratto comune è di 50 cm. La lunghezza del tratto alimentare è, in genere, di 200 cm. Le anastomosi gastro-digiunale ed ileo-digiunale sono, in genere, eseguite con suturatrici lineari laparoscopiche e materiale riassorbibile.



stanza geografica dal luogo di cura), alla metodica (esecuzione tecnica; risultati; complicanze specifiche, immediate e tardive) ed al chirurgo (capacità tecnica; cultura ed esperienza, generica e specifica; struttura e sistema sanitario). Potrebbe essere logico raccomandare gli interventi che limitano l'introito di cibo nei pazienti con un B.M.I. minore, in giovane età, nelle femmine ginoidi, con una presumibile buona compliance e con comorbidità scarse e/o poco rilevanti.

Nei casi opposti, di converso, potrebbe essere ragionevole raccomandare interventi che agiscano mediante la riduzione dell'assorbimento dei nutrienti.

Non vi è, però, una linea di condotta assolutamente condivisa, cosa del resto comprensibile e giustificabile dalle diverse esperienze di ognuno.

*Criteri di successo e di insuccesso e dati del Registro nazionale S.I.C.OB (Società Italiana di Chirurgia della Obesità e Malattie Metaboliche)*

La valutazione del reale successo o meno di un intervento di chirurgia bariatrica dovrebbe prendere in considerazione diversi parametri. Il successo non può basarsi, come è stato fatto per molti anni, solo sul calo ponderale, ma deve tener conto anche di altri fattori: mortalità; complicanze perioperatorie ed a distanza; miglioramento delle comorbidità; qualità di vita ed effetti collaterali; stato nutrizionale; mantenimento del risultato.

La valutazione del risultato basata sull'entità del calo ponderale in Kg dovrebbe essere assolutamente proscritta.

Il criterio di valutazione di successo per tale parametro deve adottare almeno il cosiddetto Excess Weight Loss in percentuale (EW%L). Un criterio di successo è considerato un EW%L almeno del 50%.

Ultimamente, quindi, si è anche adottato il valore del B.M.I. residuo quale criterio di valutazione del risultato, che dovrebbe, appunto, essere inferiore a 35 Kg/m<sup>2</sup> per definire il successo di una procedura.

Per quanto concerne il calo ponderale, i dati riportati dal Registro S.I.C.OB. sono concordi con quelli della Letteratura internazionale. La media di perdita di peso e di mantenimento del peso (EW%L a 5 e 9 anni) aumenta progressivamente con le seguenti procedure: bendaggio gastrico regolabile (45% in media), gastroplastica verticale (54% in media), bypass gastrico (58% in media) e diversione biliopancreatica (66% in media). Al contrario, la complessità chirurgica ed i rischi operatori possibili e metabolici a lungo termine diminuiscono in ordine inverso.

Uno scarso risultato sul calo ponderale o un rilevante recupero di peso dopo un risultato iniziale (o anche a medio termine) valido, può richiedere un reintervento chirurgico, che può essere di correzione della procedura iniziale o di conversione in altro intervento bariatrico, generalmente di tipo più complesso ed a meccanismo diverso. Tale evenienza deve, ovviamente, essere considerata come un insuccesso della procedura.

#### *Mortalità*

Il rischio di complicanze letali esiste in tutti gli interventi chirurgici maggiori. In particolare, l'obeso grave ed il su-

perobeso sono da considerarsi a maggior rischio, a causa delle più gravi e numerose patologie associate ed alle maggiori difficoltà tecniche.

I dati riportati in un recentissimo lavoro basato proprio sui dati del Registro S.I.C.OB.: sono i seguenti: mortalità operatoria globale dello 0,25% ed in particolare dello 0,10% nei bendaggi gastrici regolabili, dello 0,15% nelle gastroplastiche verticali, dello 0,54% nei bypass gastrici e dello 0,80% nelle diversioni biliopancreatiche.

#### *Complicanze perioperatorie*

Secondo i dati del Registro S.I.C.OB. il tasso di complicanze precoci è risultato dell'1,9% nei bendaggi gastrici regolabili, dell'8,3% nelle gastroplastiche verticali, del 12,4% nelle diversioni biliopancreatiche e del 14,2% nei bypass gastrici. È, quindi, evidente che la complessità dell'intervento influenza il rischio di complicanze perioperatorie e, di conseguenza, un tasso ridotto deve essere considerato come un fattore di successo.

L'approccio laparoscopico ha dimostrato una significativa riduzione delle complicanze postoperatorie di tipo respiratorio o cardiovascolare.

#### *Complicanze a distanza*

Una procedura dovrebbe presentare un tasso di complicanze tardive accettabile. Tali complicanze si possono classificare in 3 categorie:

1. complicanze tecniche e funzionali;
  2. complicanze metabolico-nutrizionali;
  3. complicanze che richiedono un reintervento chirurgico.
- Nel primo gruppo possono essere considerate: dilatazione della tasca, slipping, erosioni, esofagiti e complicanze del port nei bendaggi gastrici regolabili; stenosi dello pseudo-piloro, dilatazioni della tasca ed esofagiti nelle gastroplastiche verticali (e deiscenze della sutura verticale); deiscenze, stenosi ed ulcere anastomotiche nei bypass gastrici; ulcere anastomotiche o eccesso di evacuazioni nelle diversioni biliopancreatiche.

Le complicanze tardive specifiche sono del 10,3% nei bendaggi gastrici regolabili (6,8% complicanze maggiori), del 3,7% nelle gastroplastiche verticali, del 2,9% nei bypass gastrici e del 6% nelle diversioni biliopancreatiche.

Le complicanze tardive specifiche più frequentemente riscontrate sono state:

- dilatazione/slippage (6%) ed erosione gastrica (1,6%) nei bendaggi gastrici regolabili;
- stenosi del neo-piloro (6,5%) ed erosioni della protesi (2,7%) nelle gastroplastiche verticali; deiscenze (3,4%), stenosi anastomotiche (3,7%) ed ernie interne (3%) nei bypass gastrici (laparoscopici);
- malnutrizione proteica (2%), anemia (5%) e demineralizzazione ossea (6%) nelle diversioni biliopancreatiche.

Tutte le procedure possono presentare rischio di colelitiasi (in particolar modo le diversioni biliopancreatiche, per la quale, appunto, è considerata parte integrante la colecistectomia profilattica) o di laparoceli, soprattutto se effettuate con tecnica open (anche oltre il 30% dei casi).

Le complicanze metabolico-nutrizionali possono eviden-

ziarsi nelle procedure restrittive in caso di eccessiva intolleranza alimentare o complicanza stenotica (organica o funzionale), ma sono più tipiche degli interventi più complessi e che riducono l'assorbimento dei nutrienti.

Le complicanze che richiedono un reintervento chirurgico possono essere di tipo acuto (ad esempio, slipping nei bendaggi gastrici regolabili, ernie interne nei bypass gastrici e nelle diversioni biliopancreatiche) oppure di tipo elettivo o differibili (ad esempio, reflusso gastro-esofageo o intolleranza alimentare negli interventi restrittivi gastrici oppure stenosi o ulcere recidivanti o episodi ricorrenti di malnutrizione negli interventi più complessi).

Globalmente, comunque, la percentuale di tali complicanze e la rispettiva gravità, in modo particolare quando comportano un reintervento chirurgico, deve essere tenuta in considerazione per valutare la validità della procedura ed i rispettivi parametri di successo od insuccesso.

I reinterventi riportati nel Registro S.I.C.OB. sono stati il 3,3% nei bypass gastrici, il 5,3% nelle gastroplastiche verticali, il 5,8% nelle diversioni biliopancreatiche ed il 7,6% nei bendaggi gastrici regolabili.

## Conclusioni

Le tecniche di chirurgia bariatrica non possono più essere considerate al di fuori di quello che è il comune bagaglio di procedure previste dalla chirurgia generale.

Esse fanno parte del training chirurgico di molte Scuole di Specialità.

Attualmente rappresentano l'area chirurgica in più rapida espansione.

La indicazione alla chirurgia bariatrica e la sua richiesta aumentano sempre più.

Attualmente il chirurgo opera solo l'1% dei pazienti che potrebbero trarre giovamento da tali interventi.

La eziopatogenesi e fisiopatologia dell'obesità grave sono poco conosciuti e compresi, d'altra parte la incidenza di tale patologia è in costante e rapido aumento.

La terapia chirurgica basata sulle tecniche descritte è l'unica in grado di portare alla cura di tale patologia.

## Bibliografia

Angrisani L, Lorenzo M, Borrelli V: Laparoscopic adjustable gastric banding versus Roux-en-Y gastric bypass: 5-year results of a prospective randomized trial. *Surg Obes Relat Dis.* 2007; 3: 127-33.

Apovian CM, Baker C, Ludwig DS, Hoppin AG, Hsu C, Lenders C: Best practice guidelines in pediatric/adolescent weight loss surgery. *Obes Res.* 2005;13:274-82.

Bacci V, Basso MS, Greco F, Lamberti R, Elmore U, Restuccia A, Perrotta N, Silecchia G, Bucci A: Modifications of metabolic and cardiovascular risk factors after weight loss induced by laparoscopic gastric banding. *Obes Surg.* 2002;12:77-82.

Basso N, Silecchia G: *Chirurgia bariatrica. Collana monografica della Società Italiana di Chirurgia.* 2006.

Bernante P, Foletto M, Busetto L, Pommeri F, Pesenti FF, Pelizzo MR, Nitti D: Feasibility of laparoscopic sleeve gastrectomy as a revision procedure for prior laparoscopic gastric banding. *Obes Surg.* 2006;16:1327-30.

Boru C, Silecchia G, Pecchia A, Iacobellis G, Greco F, Rizzello M, Basso N: Prevalence of cancer in Italian obese patients referred for bariatric surgery. *Obes Surg.* 2005;15:1171-6.

Briatore L, Salani B, Andraghetti G, Danovaro C, Sferrazzo E, Scopinaro N, Adami GF, Maggi D, Cordera R: Restoration of acute insulin response in T2DM subjects 1 month after biliopancreatic diversion. *Obesity (Silver Spring).* 2008;16:77-81.

Buchwald H: 2004 ASBS Consensus Conference. Consensus conference statement bariatric surgery for morbid obesity: health implications for patients, health professionals, and third-party payers. *Surg Obes Relat Dis.* 2005;1:371-81.

Buchwald H: Consensus Statement. Bariatric surgery for morbid obesity: health implications for patients, health professionals, and third-party payers. *J Am Coll Surg.* 2005;200:593-604.

Burguera B, Agustí A, Arner P, et al.: Critical assessment of the current guidelines for the management and treatment of morbidly obese patients. *J Endocrinol Invest.* 2007;30:844-52.

Busetto L, Angrisani L, Basso N, Favretti F, Furbetta F, Lorenzo M; for the Italian Group for Lap-Band\*: Safety and Efficacy of Laparoscopic Adjustable Gastric Banding in the Elderly. *Obesity (Silver Spring).* 2008;16:334-338.

Busetto L, Mirabelli D, Petroni ML, et al.: Comparative long-term mortality after laparoscopic adjustable gastric banding versus nonsurgical controls. *Surg Obes Relat Dis.* 2007;3:496-502.

Camerini G, Marinari GM, Scopinaro N: A new approach to the fashioning of the gastroenteroanastomosis in laparoscopic standard biliopancreatic diversion. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2003;13:165-7.

Cariani S, Amenta E: Three-year results of Roux-en-Y gastric bypass-on-vertical band-ed gastroplasty: an effective and safe procedure which enables endoscopy and X-ray study of the stomach and biliary tract. *Obes Surg.* 2007;17:1312-8.

Cariani S, Palandri P, Della Valle E, et al.: Italian multicenter experience of Roux-en-Y gastric bypass on vertical banded gastroplasty: four-year results of effective and safe innovative procedure enabling traditional endoscopic and radiographic study of bypassed stomach and biliary tract. *Surg Obes Relat Dis.* 2008;4:16-25.

Chapman AE, Kiroff G, Game P, et al.: Laparoscopic adjustable gastric banding in the treatment of obesity: a systematic literature review. *Surgery* 2004; 135: 326-51.

Chevallier JM, Zinzindohoue F, Douard R, et al.: Complications after laparoscopic adjustable gastric banding for morbid obesity: experience with 1,000 patients over 7 years. *Obes Surg.* 2004; 14: 407-14.

Christou NV, Sampalis JS, Liberman M, et al. Surgery decreases long-term mortality, morbidity, and health care use in morbidly obese patients. *Ann Surg.* 2004; 240: 416-23.

Cossu MI, Pilo L, Piseddu G, et al.: Prophylaxis of venous thromboembolism in bariatric surgery. *Chir Ital.* 2007; 59:31-5.

Cotter SA, Cantrell W, Fisher W, Shopneck R: Efficacy of venous thromboembolism prophylaxis in morbidly obese undergoing gastric bypass surgery. *Obes Surg.* 2005; 15:1316-20.

De Luca M, Segato G, Busetto L, et al.: Progress in implantable gastric stimulation: summary of results of the European multicenter study. *Obes Surg.* 2004;14 Suppl 1:S33-9.

De Palma GD, Formato A, Pilone V, et al.: Endoscopic management of intragastric penetrated adjustable gastric band for morbid obesity. *World J Gastroenterol.* 2006;12:4098-100.

Di Bello V, Santini F, Di Cori A, et al.: Effects of Bariatric Surgery on Early Myocardial Alterations in Adult Severely Obese Subjects. *Cardiology.* 2007;109:241-248.

Dixon JB, O'Brien PE, Playfair J, et al.: Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2008;299:316-23.



- Dolan K, Fielding G: Bilio pancreatic diversion following failure of laparoscopic adjustable gastric banding. *Surg Endosc* 2004;18:60-3.
- Dolan K, Hatzifotis M, Newbury L, Fielding G: A comparison of laparoscopic adjustable gastric banding and biliopancreatic diversion in superobesity. *Obes Surg* 2004; 14:165-9.
- Favretti F, Segato G, Ashton D, et al.: Laparoscopic adjustable gastric banding in 1,791 consecutive obese patients: 12-year results. *Obes Surg*. 2007;17:168-75.
- Ferraro DR: Preparing patients for bariatric surgery-the clinical considerations. *Clin Rev*- 2004;14:57-63.
- Fisher BL: Comparison of recovery time after open and laparoscopic gastric bypass and laparoscopic adjustable banding. *Obes Surg*. 2004;14:67-72.
- Flum DR, Dellinger E: Impact of gastric bypass on survival: a population-based analysis. *J Am Coll Surg*. 2004;199:543-551.
- Forestieri P, Formato A, Pilonè V, et al.: Rhabdomyolysis after sleeve gastrectomy: increase in muscle enzymes does not predict fatal outcome. *Obes Surg*. 2008;18:349-51.
- Forestieri P, Quarto G, De Caterina M, et al.: Prophylaxis of thromboembolism in bariatric surgery with parnaparin. *Obes Surg*. 2007;17:1558-62.
- Francica G, Giardiello C, Iodice G, et al.: Ultrasound as the imaging method of choice for monitoring the intragastric balloon in obese patients: normal findings, pitfalls and diagnosis of complications. *Obes Surg*. 2004;14:833-7.
- Fried M, Hainer V, Basdevant A, et al.: Interdisciplinary European guidelines on surgery of severe obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2007;31:569-77.
- Frigg A, Peterli R, Peters T, et al.: Reduction in co-morbidities 4 years after laparoscopic adjustable gastric banding. *Obes Surg*. 2004;14:216-23.
- Gaggiotti G, Tack J, Garrido AB Jr, et al.: Adjustable totally implantable intragastric prosthesis (ATIIP)-Endogast for treatment of morbid obesity: one-year follow-up of a multicenter prospective clinical survey. *Obes Surg*. 2007;17:949-56.
- Gagner M: Laparoscopic biliopancreatic diversion with duodenal switch. *Laparoscopic Bariatric Surgery*. Lippincott Williams & Wilkins. 2004 (133-142).
- Genco A, Cipriano M, Bacci V, et al: BioEnterics Intra-gastric Balloon (BIB): a short-term, double-blind, randomised, controlled, crossover study on weight reduction in morbidly obese patients. *Int J Obes (London)*. 2006;30:129-33.
- Gonzalez QH, Tishler DS, Plata-Munoz JJ, et al.: Incidence of clinically evident deep venous thrombosis after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Endosc*. 2004;18:1082-4.
- Hutter MM, Randall S, Khuri SF, et al: Laparoscopic versus open gastric bypass for morbid obesity. A multicenter, prospective, risk-adjusted analysis from the national surgical quality improvement program. *Ann Surg*. 2006;243:657-66.
- Inelmen EM, Toffanello ED, Enzi G, et al.: Differences in dietary patterns between older and younger obese and overweight outpatients. *J Nutr Health Aging*. 2008;12:3-8.
- Inge TH, Krebs NF, Garcia VF, et al.: Bariatric surgery for severely overweight adolescents: concerns and recommendations. *Pediatrics* 2004
- Karlsson J, Taft C, Ryden A, et al.: Ten-year trends in health-related quality of life after surgical and conventional treatment of severe obesity: the SOS intervention study. *Int J Obes*. 2007;31:1248-61.
- Kelly J, Tarnoff M, Shikora S, et al.: Best practice recommendations for surgical care in weight loss surgery. *Obes Res* 2005; 13: 227-33.
- Kral JG: Swedish Obese Subjects study - best available data to support antiobesity surgery? *Surg Obes Relat Dis*. 2006;2:561-4.
- Lattuada E, Zappa MA, Mozzi E, et al.: Band erosion following gastric banding: how to treat it. *Obes Surg*. 2007;17:329-33.
- Lattuada E, Zappa MA, Mozzi E, et al.: Histologic study of tissue reaction to the gastric band: does it contribute to the problem of band erosion? *Obes Surg*. 2006;16:1155-9.
- Laville M, Romon M, Chavrier G, et al.: Recommendations regarding obesity surgery. *Obes Surg* 2005;15:1476-80.
- Leombruni P, Pierò A, Dosio D, et al.: Psychological predictors of outcome in vertical banded gastroplasty: a 6 months prospective pilot study. *Obes Surg*. 2007;17:941-8.
- Lujan JA, Frutos MD, Hernandez Q, et al.: Laparoscopic versus open gastric bypass in the treatment of morbid obesity: a randomized prospective study. *Ann Surg*. 2004;239:433-7.
- Marinari GM, Papadia FS, Briatore L, et al.: Type 2 diabetes and weight loss following biliopancreatic diversion for obesity. *Obes Surg*. 2006;16:1440
- McTigue K, Larson JC, Valoski A, et al.: Mortality and cardiac and vascular outcomes in extremely obese women. *JAMA*. 2006;296:79-86.
- Micheletto G, Mozzi E, Lattuada E, et al. The bilio-intestinal bypass. *Ann Ital Chir*. 2007;78:27-30.
- Montgomery KF, Watkins BM, Ahroni JH: Outpatient adjustable gastric banding in suoeer-obese patients. *Obes Surg*. 2007;17:711-6.
- Morino M, Toppino M, Forestieri P, et al.: Mortality after bariatric surgery: analysis of 13,871 morbidly obese patients from a national registry. *Ann Surg*. 2007;246:1002-9.
- Myers JA, Clifford JC, Sarker S, et al.: Quality of life after laparoscopic adjustable gastric banding using the Baros and Moorehead-Ardelt Quality of Life Questionnaire II. *JSLs*. 2006;10:414-20.
- Nanni G, Balduzzi GF, Botta C, et al.: Clinical experience with biliopancreatic diversion for the treatment of obesity. *Chir Gastroenterol (Chirurgische Gastroenterologie)* 2005;21:23-5
- National Institute for Health and Clinical Excellence - NICE Clinical guideline: Obesity: the prevention, identification, assessment and management of overweight and obesity in adults and children. 2006; Reference: CG43
- O'Brien PE, McPhail T, Chaston TB, Dixon JB : Systematic review of medium-term weight loss after bariatric operations. *Obes Surg*. 2006;16:1032-40
- Papadia FS, Adami GF, Marinari GM, et al.: Bariatric surgery in adolescents: a long-term follow-up study. *Surg Obes Relat Dis*. 2007;3:465-8.
- Parini U, Nebiolo PE: Bariatric Surgery. Multidisciplinary approach and surgical techniques. (2nd edition). Musumeci Editore, 2007
- Ponce J, Dixon JB; 2004 ABS Consensus Conference : Laparoscopic adjustable gastric banding. *Surg Obes Relat Dis*. 2005;1:310-6.
- Ponce J, Paynter S, Fromm R: Laparoscopic adjustable gastric banding: 1,014 consecutive cases. *J Am Coll Surg*. 2005; 201: 529-35.
- Prystowsky JB, Morasch MD, Eskandari MK, et al.: Prospective analysis of the incidence of deep venous thrombosis in bariatric surgery patients. *Surgery*. 2005;138: 759-63.
- Raebel MA, Malone DC, Conner DA, et al.: Health services use and health care costs of obese and nonobese individuals. *Arch Intern Med*. 2004 Oct;164:2135-40.
- Rocha AT, de Vasconcellos AG, da Luz Neto ER, et al.: Risk of venous thromboembolism and efficacy of thromboprophylaxis in hospitalized obese medical patients and in obese patients undergoing bariatric surgery. *Obes Surg*. 2006;16:1644-55.
- Saltzman E, Anderson W, Apovian CM, et al.: Criteria for patient selection and multidisciplinary evaluation and treatment of the

- weight loss surgery patient. *Obes Res.* 2005;13:234-43.
- Sarker S, Herold K, Creech S, Shayani V: Early and late complications following laparoscopic adjustable gastric banding. *Am Surg.* 2004;70:146-50.
- Schauer PR: Open and laparoscopic surgical modalities for the management of obesity. *J Gastrointest Surg.* 2003;7:468-75.
- Schumann R, Jones SB, Ortiz VE, et al.: Best practice recommendations for anesthetic perioperative care and pain management in weight loss surgery. *Obes Res.* 2005;13:254-66.
- Scopinaro N, Marinari G, Camerini G, Papadia F: 2004 ABS Consensus Conference.: Biliopancreatic diversion for obesity: state of the art. *Surg Obes Relat Dis.* 2005;1: 317-28.
- Scopinaro N, Papadia F, Marinari G, et al.: Long-term control of type 2 diabetes mellitus and the other major components of the metabolic syndrome after biliopancreatic diversion in patients with BMI >35 kg/m<sup>2</sup>. *Obes Surg.* 2007;17:185
- Scopinaro N. Obesità. In: Dionigi R. *Trattato di Chirurgia*, 4° ed. Masson, Milano, 2006. Scopinaro N: Biliopancreatic diversion: mechanisms of action and long-term results. *Obes Surg.* 2006;16:683-9.
- Scopinaro N: How to correctly construct a good rationale for a modified operation. *Obes Surg.* 2007;17:210.
- Shen R, Dugay G, Rajaram K, et al.: Impact of patient follow-up on weight loss after bariatric surgery. *Obes Surg.* 2004;14:514-9.
- Silecchia G, Boru C, Pecchia A, et al.: Effectiveness of laparoscopic sleeve gastrectomy (first stage of biliopancreatic diversion with duodenal switch) on co-morbidities in super-obese high-risk patients. *Obes Surg.* 2006;16:1138-44.
- Silecchia G, Boru CE, Mouiel J, et al.: Clinical evaluation of fibrin glue in the prevention of anastomotic leak and internal hernia after laparoscopic gastric bypass: preliminary results of a prospective, randomized multicenter trial. *Obes Surg.* 2006;16:125-31.
- Sjöström L, Lindroos AK, Peltonen M, et al.: Swedish Obese Subjects Study Scientific Group: Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med.* 2004;351: 2683-93.
- Society of American Gastrointestinal Endoscopic Surgeons: Guidelines for institutions granting bariatric privileges utilizing laparoscopic techniques. SAGES and the SAGES Bariatric Task Force. *Surg Endosc* 2003;17:2037-40.
- Spivak H, Hewitt MF, Onn A, Half EE. Weight loss and improvement of obesity-related illness in 500 U.S. patients following laparoscopic adjustable gastric banding procedure. *Am J Surg.* 2005;189:27-32.
- Ternovits CA, Tichansky DS, Madan AK: Band versus bypass: randomization and patients' choices and perceptions. *Surg Obes Relat Dis.* 2006;2:6-10.
- van Mastrigt GA, van Dielen FM, Severens JL, et al.: One-year cost-effectiveness of surgical treatment of morbid obesity: vertical banded gastroplasty versus Lap-Band. *Obes Surg.* 2006;16:75-84.
- Vassallo C, Berbiglia G, Pessina A, et al.: The Super-Magenstrasse and Mill operation with pyloroplasty: preliminary results. *Obes Surg.* 2007;17:1080-3.
- Visscher TL, Rissanen A, Seidell JC, et al.: Obesity and unhealthy life-years in adult Finns: an empirical approach. *Arch Intern Med.* 2004;164:1413-20.
- Von Lengerke T, Reitmeir P, John J: Direct medical costs of (severe) obesity: a bottomup assessment of over- vs normalweight adults in the KORA-study region (Augsburg, Germany). *Gesundheitswesen* 2006;68:110-5.
- Weiner RA, Blanco-Engert R, Weiner S, et al.: Laparoscopic biliopancreatic diversion with duodenal switch: three different duodeno-ileal anastomotic techniques and initial experience. *Obes Surg.* 2004;14:334-40.
- Zappa MA, Micheletto G, Lattuada E, et al.: Prevention of pouch dilatation after laparoscopic adjustable gastric banding. *Obes Surg.* 2006;16:132-6.

## LAVORO ORIGINALE

## POLIMORFISMO T/A-374 DEL RAGE E SOPRAVVIVENZA RENALE IN PAZIENTI AFFETTI DISFUNZIONE RENALE CRONICA

Cristina Sarcina<sup>(1)</sup>, Francesco Rastelli<sup>(1)</sup>, Andrea Baragetti<sup>(2,3)</sup>, Gian Paolo Tibolla<sup>(2,3)</sup>, Katia Garlaschelli<sup>(2,3)</sup>, Ivano Baragetti<sup>(1)</sup>, Giuseppe Danilo Norata<sup>(2,3)</sup>, Alberico Luigi Catapano<sup>(2,3)</sup>, Claudio Pozzi<sup>(1)</sup>

*1 Unità Operativa Nefrologia e Dialisi - Ospedale Bassini - Cinisello Balsamo (Milano) - Azienda Ospedaliera S. Gerardo*

*2 Dipartimento di Scienze Farmacologiche - Università degli Studi di Milano*

*3 Centro Aterosclerosi SISA, Ospedale Bassini - Cinisello Balsamo (Milano)*

### Riassunto

I pazienti affetti da IRC presentano elevati livelli ematici di prodotti di glicazione avanzata (AGEs). Gli AGEs inducono infiammazione interagendo con il loro recettore (RAGE), situato su cellule mesangiali, endoteliali e sui macrofagi. Il RAGE è presente in una forma transmembrana ed una solubile: quella transmembrana induce infiammazione e stress ossidativo. Il RAGE è codificato sul cromosoma 6. La sostituzione di una timina con un'adenina in posizione -374 del promoter del gene produce un incremento dell'espressione di RAGE di membrana e infiammazione.

### Scopo

Valutare l'effetto della mutazione T/A -374 del RAGE sulla sopravvivenza renale di pazienti affetti da disfunzione renale.

### Materiali e metodi

Sono stati arruolati sequenzialmente 88 pazienti (pz) (59 maschi: età media  $69 \pm 9.74$  anni, 29 femmine: età media  $65 \pm 10.1$  anni). I pz sono stati suddivisi in 4 stadi di IRC, in base al filtrato renale (GFR) stimato con l'MDRD e secondo le linee NFK/DOQI, raggruppando insieme i pz in 4° e 5° stadio (stadio 1°: 11 pz, 12.5%; stadio 2°: 15 pz, 17.05%; stadio 3° 42 pz, 47.7%; stadio 4°-5°: 20 pz, 22.7%). I pz sono stati seguiti per 60 mesi: dal 1° gennaio 2006 al 1° gennaio 2011, monitorandone la sopravvivenza renale. Tra i vari end points (morbilità e mortalità cardiovascolare, ospedalizzazione, decessi etc.) analizzati abbiamo monitorato solo l'entrata in dialisi del paziente.

### Risultati

Una rivalutazione dei pazienti a 5 anni ha evidenziato una riduzione della funzione renale: nei pazienti senza mutazione si è registrata una riduzione del GFR da 64.75 ml/min a 36.94 ml/min, nei pazienti mutati abbiamo osservato una riduzione del GFR da 57.75 ml/min a 37.77 ml/min. I pazienti mutati presentavano comunque una funzione renale più compromessa rispetto a quelli non mutati (normali: 64.08 ml/min, eterozigoti: 60.77 ml/min e omozigoti: 45.07 ml/min, rispettivamente). L'analisi delle

curve di sopravvivenza renale evidenziava che i pazienti mutati erano più a rischio di uremia terminale dialitica rispetto a quelli normali (log rank test= 5.02, p=0.02).

### Conclusioni

Questo è il primo studio che dimostra una correlazione tra una mutazione genetica del RAGE ed un end-point clinico di pertinenza renale, confermando ulteriormente l'importante ruolo che lo stress ossidativo e l'infiammazione svolgono in corso di disfunzione renale nella progressione del danno renale.

### Abstract

#### T/A-374 RAGE POLYMORPHISM INFLUENCES RENAL SURVIVAL IN PATIENTS AFFECTED BY CHRONIC RENAL DYSFUNCTION

Patients with CKD have high advanced glycation end products (AGEs) blood levels. AGEs cause inflammation through their receptor (RAGE) interaction on mesangial, endothelial cells and macrophages. RAGE presents a transmembrane and a soluble form (RAGEs): the second one is protective, inhibiting AGE-RAGE interaction. RAGE gene is on chromosome 6. The substitution of a thymine with an adenine (T/A) in the position of its promoter produces a major increase of RAGE expression.

#### Aims:

to evaluate the effect of -374 T/A RAGE mutation on renal survival of subjects affected by chronic renal dysfunction.

#### Material and methods:

88 patients (pz) were studied (59 males: mean age  $69 \pm 9.74$  years, 29 females: mean age  $65 \pm 10$  years). Pz were divided in 4 chronic kidney disease stages, according to NFK/DOQI (stage 1: 28 pz, 17.5 %; stage 2: 31 pz, 18.98 %; stage 3: 42 pz, 44.53 %; stage 4-5: 31 pz, 18.98%). T/A -374 was assessed with real time PCR. The pz were followed from 60 months from January 2006, monitoring renal survival (dialysis entrance).

#### Results:

at 5 years we observed a reduction of renal function: glomerular filtration rate (GFR) from 64.75 ml/min a

36.94 ml/min in normal pz, GFR from 57.75 ml/min a 37.77 ml/min in etherozygous and homozygous for the mutation. Normal pz showed a GFR of 64 31.08 ml/min, the ether zygotas pz a GFR of 60 25.77 ml/min and the homozygote GFR of 45 23.07 ml/min. The pz ethezygous and homozygous for -374 T/A RAGE mutation showed an higher risk of end stage renal disease and dialysis than the normal pz (log rank test= 5.02, p=0.02).

### Conclusions:

this is the first study showing a relationship between -374 T/A RAGE mutation and renal survival. This confirm the pivotal role of oxidative stress and inflammation in CKD progression.

### Parole chiave:

Disfunzione renale cronica, Mutazione del gene del RAGE, Dialisi

### Key words:

Chronic kidney disease, RAGE receptor mutation, Dialysis

### Introduzione

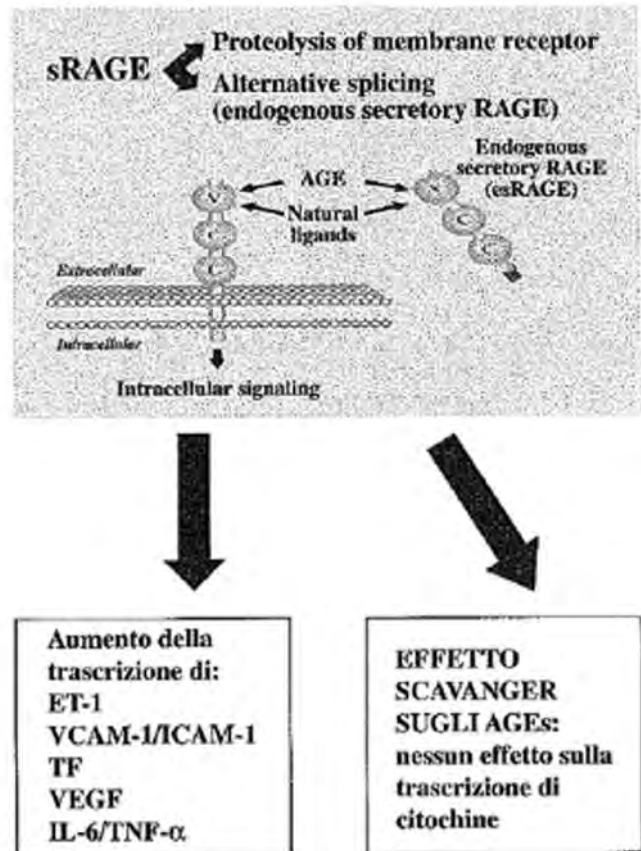
I pazienti affetti da insufficienza renale cronica (IRC) presentano elevati livelli ematici di prodotti di glicazione avanzata (AGEs). Essi sono derivanti dall'autoossidazione del glucosio ematico e normalmente sono metabolizzati dal rene. In caso di IRC i loro livelli ematici si elevano. Gli AGEs sono fortemente associati all'elevata mortalità cardiovascolare che caratterizza i pazienti uremici: e potrebbero essere uno dei fattori responsabili della progressione dell'IRC verso la dialisi. Gli effetti tossici degli AGEs si esplicano tramite l'infiammazione da essi indotta e dal conseguente danno endoteliale. Gli AGEs possono alterare la funzione endoteliale (1), promuovere la produzione di TNF- $\alpha$  e ridurre l'espressione della ossido nitrico sintetasi delle cellule endoteliali (2,3). L'interazione con i loro recettori (RAGE) presenti sui macrofagi (4), sui T-linfociti (5) e sulle cellule mesangiali renali (6) induce, tramite l'attivazione di NF- $\kappa$ B, la trascrizione di citochine come IL-1, IL-6 and TNF- $\alpha$  (7), che causano infiammazione e stress ossidativo. Studi relativamente recenti hanno dimostrato come alcune molecole che prevengono la formazione di AGEs possano anche avere effetti benefici sulla funzione renale.

A tal riguardo la Piridossamina previene la formazione di AGEs e lo sviluppo di nefropatia diabetica in ratti diabetici; previene, inoltre, il danno renale in ratti obesi Zucker non diabetici.

Infine, gli AGEs sembrano correlare con il filtrato renale e l'anemia in pazienti diabetici di tipo 2 (8).

Come si è detto l'effetto pro-infiammatorio degli AGEs si esplica tramite il loro legame con il RAGE. Il RAGE è presente in una forma transmembrana ed in una solubile (figura 1). La forma solubile inibisce l'interazione tra AGEs e RAGE di membrana, ed è perciò antiinfiammatoria. Viceversa la forma transmembrana, inducendo l'espressione di

Figura 1



**Aumento della trascrizione di:**  
 ET-1  
 VCAM-1/ICAM-1  
 TF  
 VEGF  
 IL-6/TNF- $\alpha$

**EFFETTO SCAVANGER SUGLI AGEs:**  
 nessun effetto sulla trascrizione di citochine

citochine, è pro-infiammatoria. Il gene del RAGE è situato sul cromosoma 6 e la sostituzione di una timina con un'adenina in posizione -374 del promoter del gene produce un incremento dell'espressione del RAGE ed in particolare di quello di membrana. Tale mutazione potrebbe quindi, rendere un individuo pronò all'infiammazione e alla progressione del danno renale.

Già un precedente lavoro pubblicato dal nostro gruppo su questa rivista nel 2007 aveva confermato il ruolo della mutazione T/A -374 del RAGE nel promuovere infiammazione e danno cardiovascolare in 88 pazienti affetti da vari gradi di IRC. Lo studio, che inizialmente era trasversale, mostrava che la mutazione T/A -374 del RAGE era a più elevati livelli ematici di IL-6, PCR e MCP-1 nei pazienti mutati (eterozigoti ed omozigoti). I pazienti mutati presentavano inoltre più elevati livelli di albuminuria rispetto ai non mutati, ad attestare una maggiore compromissione della funzione renale, e livelli più elevati di ipertrofia ventricolare sinistra, ad attestare un maggior danno cardiovascolare.

Incoraggiati da questi dati preliminari abbiamo proseguito l'osservazione degli 88 pz affetti da vari gradi di disfunzione renale per altri cinque anni con l'intento di monitorare l'andamento della loro funzione renale e valutare l'effetto della mutazione T/A -374 del RAGE sulla loro sopravvivenza renale.

## Materiali e Metodi

Sono stati studiati trasversalmente 88 pazienti (pz) (59 maschi: età media  $69 \pm 9.74$  anni, 29 femmine: età media  $65 \pm 10.1$  anni), di cui 30 diabetici e 57 con sindrome metabolica. Sono state escluse le patologie infiammatorie. I pz sono stati suddivisi in 4 stadi di IRC, in base al GFR stimato con l'MDRD e secondo le linee NFK/DOQI, raggruppando insieme i pz in 4° e 5° stadio (stadio 1°: 11 pz, 12.5%; stadio 2°: 15 pz, 17.05%; stadio 3°: 42 pz, 47.7%; stadio 4°-5°: 20 pz, 22.7%).

I pazienti sono stati seguiti per 60 mesi: dal 1° gennaio 2006 al 1° gennaio 2011.

In questo periodo è stata monitorata la sopravvivenza renale dei pazienti. Tra i vari end points (morbilità e mortalità cardiovascolare, ospedalizzazione, decessi etc.) analizzati abbiamo monitorato soprattutto l'entrata in dialisi del paziente.

L'analisi statistica è stata effettuata utilizzando il pacchetto statistico STATA 9 ed è stata condotta costruendo due curve attuariali di sopravvivenza. Una curva per i pazienti non mutati per il T/A -374 del RAGE ed una seconda per i pazienti mutati.

Le due curve sono state comparate tramite test statistico log-rank test, assumendo come significativa una  $p < 0.05$ .

Per i dati comparati tra l'inizio e la fine dello studio abbiamo utilizzato un T-test paired e per i confronti dei dati bioumorali tra i tre genotipi del RAGE abbiamo utilizzato un'ANOVA one way.

Sia per il T test che per l'ANOVA abbiamo assunto come significativa una  $p < 0.05$ .

## Risultati

Come descritto nel precedente studio pubblicato sulla rivista "Il Bassini" vol 24 del 2007, i pazienti presentavano un BMI di  $29.9 \pm 5.45$  Kg/m<sup>2</sup>, una pressione arteriosa media di  $110 \pm 67.58$  mmHg, un'emoglobinemia di  $13.1 \pm 1.50$  g/dl, una calcemia di  $2.4 \pm 0.49$  mmol/l, una fosforemia di  $1.1 \pm 0.17$  mmol/l, un'albuminemia di  $4.2 \pm 0.34$  g/dl, una PCR di  $0.4 \pm 0.64$  mg/dl, un'interleuchina 6 di  $6.45 \pm 3.53$  pg/ml, un'interleuchina 8 di  $30.1 \pm 17.66$  pg/ml, dei livelli di chemochina attrattiva i macrofagi (MCP-1) di  $161.2 \pm 94.71$  pg/ml (fig 2). Il polimorfismo normale era presente nel 33 % dei pz, gli eterozigoti per quello mutato erano il 45,4% dei pz e gli omozigoti per il mutato erano il 21,6 %. Una rivalutazione dei pazienti a distanza di 5 anni ha evidenziato una riduzione della funzione renale dei nostri pazienti: nei pazienti senza mutazione si è registrata una riduzione del GFR da 64.75 ml/min a 36.94 ml/min, nei pazienti mutati abbiamo osservato una riduzione del GFR da 57.75 ml/min a 37.77 ml/min. La riduzione del GFR non è risultata significativa tra i due gruppi di pazienti, che hanno complessivamente subito una perdita di funzione renale di 3,8 ml/min/anno di filtrato renale. I pazienti mutati hanno presentato comunque una funzione renale più compromessa rispetto a quelli non mutati (normali:  $64.31 \pm 0.8$  ml/min, eterozigoti:  $60.77$  ml/min ed omozigoti:  $45.07$

**Figura 2:** caratteristiche basali dei pazienti studiati

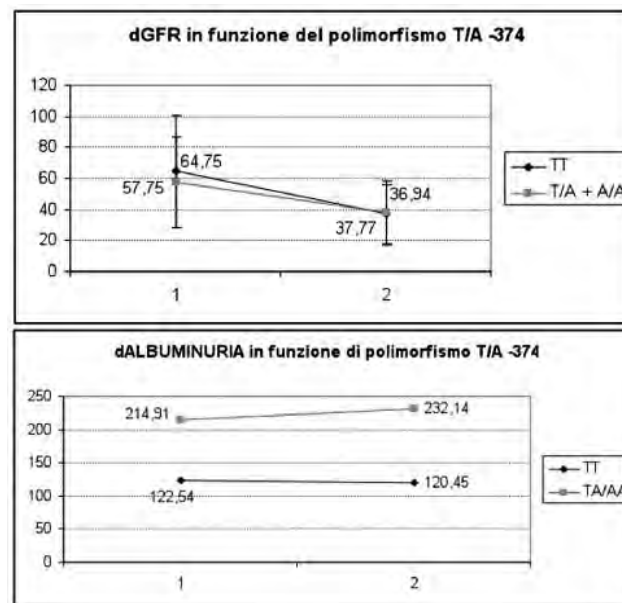
N° pz	88
M/F	59/29
Età M/F (anni)	$69 \pm 9.74 / 65 \pm 10.1$
Indice di massa corporea (Kg/m <sup>2</sup> )	$29.9 \pm 5.45$
Pressione arteriosa media (mmHg)	$110 \pm 67.58$
Emoglobinemia (g/dl)	$13.1 \pm 1.5$
Calcemia (mmol/l)	$2.4 \pm 0.49$
Fosforemia (mmol/l)	$1.1 \pm 0.17$
Creatininemia (mg/dl)	$1.7 \pm 1.01$
MDRD (ml/min)	$52.3 \pm 33.12$
Albumina (g/dl)	$4.2 \pm 0.34$
Proteina C reattiva (mg/dl)	$0.4 \pm 0.64$
IL-6 (pg/ml)	$6.45 \pm 3.53$
IL-8 (pg/ml)	$30.1 \pm 17.66$
MCP1 (pg/ml)	$161.2 \pm 94.71$

ml/min, rispettivamente) (fig 4), anche se non significativamente ( $p = 0.09$ ). Nei pazienti eterozigoti ed omozigoti mutati si è osservato un incremento della albuminuria (da 214.91 g/l a 232.14 g/l). Tale dato è rimasto sostanzialmente stazionario nei non mutati (fig 3).

Il dato più interessante riguarda la sopravvivenza renale dei nostri pazienti. Nel periodo di follow-up vi sono stati 22 ingressi in dialisi (emodialisi o dialisi peritoneale).

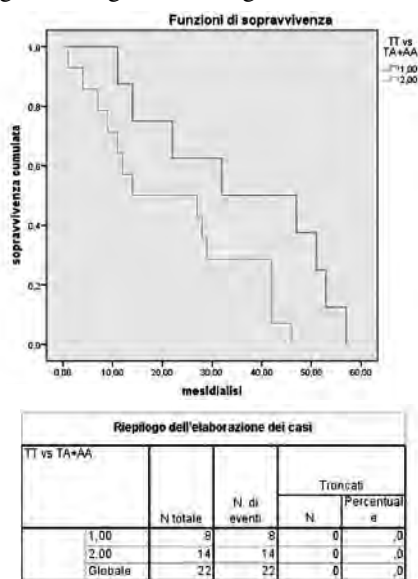
Il nostro studio ha mostrato che i pazienti che partivano al basale con un filtrato più compromesso erano sicuramente più a rischio di uremia terminale e di dialisi. Tuttavia, andando ad analizzare le curve di sopravvivenza renale si è

**Figura 3:** andamento del filtrato renale e dell'albuminuria nei pazienti normali e in quelli mutati



osservata una differenza statisticamente significativa tra normali e mutati (eterozigoti e omozigoti): i pazienti mutati sono risultati più a rischio di uremia terminale dialitica rispetto a quelli normali. Si sono infatti registrati 8 ingressi in dialisi nei normali contro 14 ingressi in dialisi nei mutati (log rank test= 5.02, p=0.02) (fig 4).

**Figura 4:** curve di sopravvivenza renale dei pazienti normali e degli eterozigoti e omozigoti mutati



## Discussione

Il polimorfismo mutato del RAGE è associato ad un GFR più basso ed a livelli più elevati di infiammazione e stress ossidativo (livelli di citochine pro-infiammatorie più elevati nei soggetti affetti da disfunzione renale portatori del gene mutato (sia eterozigoti che omozigoti).

Il dato di una più accentuata attivazione dei processi infiammatori, evidenziata dallo studio trasversale pubblicato su questa rivista nel 2007, era stato anche associato a più elevati livelli urinari di albuminuria e ad una massa ventricolare sinistra più elevata nei pazienti mutati.

Questi ultimi due dati stavano ad attestare che già al controllo basale i pazienti mutati presentavano un maggior danno glomerulare e cardiovascolare rispetto ai pazienti non mutati. La spiegazione di questi risultati stava proprio nelle conseguenze fisiopatologiche indotte dalla mutazione genetica -374 T/A del RAGE.

Tale mutazione consiste, infatti, in una sostituzione in posizione -374 del promoter del gene del RAGE, posizionato sul cromosoma 6, della base azotata timina con una adenina (Fig 5). Questa banale sostituzione ha come effetto una maggior attività della parte promoter del gene di attivazione del processo trascrittivo della parte esonica codificante. Il risultato del processo è una aumentata trascrizione di RNA messaggero (9) codificante per il RAGE e, conseguentemente, dopo la codifica dell'RNA a livello ribosomiale, un'aumentata produzione del recettore RAGE transmembrana. La presenza di una maggior quan-

tità di RAGE a livello della membrana cellulare rende più facile il legame del recettore RAGE con i ligandi AGEs. Un'aumentata interazione AGEs-RAGE avrebbe come conseguenza una maggior produzione da parte delle cellule mesangiali, dei linfociti e dei macrofagi di citochine proinfiammatorie, che causano infiammazione e stress ossidativo sistemici, danno endoteliale ed ulteriore danno glomerulare renale. Questi processi potrebbero essere la base fisiopatologica dei nostri risultati preliminari: maggiori livelli di microalbuminuria e maggior compromissione della funzione renale nei pazienti mutati eterozigoti e omozigoti. A conferma dei risultati preliminari abbiamo riscontrato una ulteriore elevazione dell'albuminuria durante il follow-up di 5 anni solo nei pazienti mutati. Tuttavia l'analisi delle curve di sopravvivenza renale ha evidenziato che l'albuminuria non era predittiva di rischio di uremia terminale nei nostri pazienti.

I pazienti che presentavano al basale un GFR più compromesso erano senz'altro più a rischio di uremia terminale dialitica durante il periodo di follow-up, il che sembra ovvio.

Tuttavia i pazienti con GFR più basso sono stati anche quelli che con maggior frequenza erano portatori della mutazione -374 T/A del RAGE; e proprio questi ultimi sono a maggior rischio di uremia terminale nel follow-up, come evidenziato dalle curve di sopravvivenza renale.

Crediamo che la correlazione trovata tra la mutazione -374 T/A del RAGE e la sopravvivenza renale di soggetti affetti da IRC sia il dato più importante del nostro studio, che fa da corollario ai risultati avuti nello studio trasversale pubblicato nel 2007.

A nostra conoscenza questo è il primo studio presente in letteratura che dimostra una correlazione tra una mutazione genetica del RAGE e un end-point clinico di pertinenza renale.

A completamento delle nostre analisi stiamo procedendo a raccogliere anche i dati di morbilità e mortalità cardiovascolare che, se confermati, potranno spiegare il dato di aumento della massa ventricolare sinistra riscontrato nei pazienti mutati per il -374 T/A del RAGE al basale.

## Conclusioni

Il nostro studio ulteriormente conferma l'importante ruolo che lo stress ossidativo e l'infiammazione svolgono in corso di disfunzione renale nella progressione del danno renale e cardiovascolare. Questo significa che nella gestione clinica della disfunzione renale non sono più sufficienti approcci come l'adeguato controllo glicometabolico, il buon controllo della pressione arteriosa con ACE-inibitori e sartani e l'ottimizzazione del profilo lipidico con dieta e statine. Nonostante tali approcci si siano dimostrati assai utili nel rallentare la progressione della disfunzione renale e del danno cardiovascolare, essi non sono tuttavia sufficienti in quanto l'incidenza e la prevalenza di pazienti uremici in dialisi sta progressivamente ed inesorabilmente aumentando. Questo non rappresenta solo una sconfitta per il nefrologo che gestisce il paziente con di-

sfunzione renale, ma anche un grosso impegno finanziario per gli organi istituzionali (si consideri che un paziente dializzato costa al sistema sanitario nazionale circa 40.000 Euro all'anno e che in Italia vi sono circa 60000 dializzati). Crediamo quindi che debbano essere aperti nuovi filoni di ricerca in ambito nefrologico e cardiologico, che consentano una più profonda conoscenza dei meccanismi ossidativi ed infiammatori che stanno alla base della progressione del danno renale e dell'aterosclerosi.

In tal senso il nostro studio rappresenta forse solo uno dei tanti tentativi di approfondire i meccanismi alla base dello stress ossidativo e dell'infiammazione, che tuttavia non vanno intesi solo in senso meramente speculativo, ma consentiranno in futuro (ne siamo sicuri) degli approcci farmacologici innovativi che, associati alle terapie convenzionali, consentiranno di incrementare ulteriormente i risultati sin qui raggiunti in termini di rallentamento del danno renale e cardiovascolare.

### Bibliografia

- 1) Miyazaki H, Matsuoda H, Itabe H, et al. Hemodialysis impairs endothelial function via oxidative stress: effects of vitamin E-coated dialyzer. *Circulation* 2000; 101: 1002-1006.
- 2) Rashid G, Benchetrit S, Fishman D, et al. Effect of advanced glycation end-products on gene expression and synthesis of TNF-alpha and endothelial nitric oxide synthase by endothelial cells. *Kidney Int* 2004; 66: 1099-1106.
- 3) Bucala R, Tracey KJ, Cerami A. Advanced glycosylation products quench nitric oxide and mediate defective endothelium-dependent vasodilatation in experimental diabetes. *J Clin Invest* 1991; 87: 432-438
- 4) Kirstein M, Aston C, Hintz R, et al. Receptor-specific induction of insulin-like growth factor 1 in human monocytes by advanced glycosylation end products-modified proteins. *J Clin Invest* 1992; 90: 439-446
- 5) Imani F, Horii Y, Suthanthiran M, et al. Advanced glycosylation end product specific receptors on human and rat T-lymphocytes mediates synthesis of interferon: role in tissue remodelling. *J Exp Med* 1993; 178: 2165-2172
- 6) Skolnick EY, Yang Z, Makita Z, et al. Human and rat mesangial cell receptors for glucose modified proteins: potential role in kidney tissue remodelling and diabetic nephropathy. *J Exp Med* 1991; 174: 931-939
- 7) Schwedler S, Schinzel R, Vaith P, et al. Inflammation and advanced glycation end products in uremia: simple coexistence, potentiation or causal relationship? *Kidney Int* 2001; 59: (Suppl 78): S32-S36.
- 8) Thomas MC, Tsalamandris C, MacIsaac R, et al. Low-molecular weight AGEs are associated with GFR and anemia in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int* 2004; 66: 1167-1172.
- 9) Kalousová M, Jáchymová M, Mestek O, et al. Receptor for advanced glycation end products-soluble form and gene polymorphisms in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22:2020-2026.

LAVORO ORIGINALE

# MIGLIORAMENTO DELLA QUALITÀ DI VITA DELLA PERSONA CON ALZHEIMER ATTRAVERSO LE TERAPIE COMPLEMENTARI: I DATI DI UNA RICERCA

Cristina Manuli, Katia Stoico\*\*, Emanuela Galbiati°, Jonathan Trobia°, Roberto Marchesini°°° Livio Bressan °\*

\*Presidente Fondazione Manuli \*\*Psicologa Fondazione Manuli, °Arte Terapeuta ATI - APIArT, °°Psicologo Università Cattolica Milano, °°°Direttore SIUA °\*Neurologo - Ospedale Bassini - ICP

## Riassunto

Nel malato di Alzheimer è essenziale, oltre all'approccio medico-farmacologico, una strategia di intervento che si focalizzi sul mantenimento del miglior livello di Qualità di Vita possibile, per il malato ed i suoi familiari, pur tenendo conto dello stato di avanzamento della patologia. Le Terapie Complementari possono svolgere efficacemente questa funzione poiché lavorano attraverso una metodologia che prende in considerazione il malato nella sua unità corpo-mente. La Fondazione Manuli Onlus, che da anni si occupa dei malati di Alzheimer e delle loro famiglie, si è fatta promotrice di una ricerca i cui risultati sono riportati in questo articolo. Nel periodo 2009/2010 sono state oggetto di monitoraggio un ciclo di sedute di Arte Terapia e uno di Pet Therapy. I risultati, presentati a settembre 2011 in occasione della XVIII Giornata Mondiale Alzheimer, offrono una prospettiva confortante sull'efficacia di tali metodi e aprono la via a successivi progetti di ricerca.

## Abstract

### WELFARE INCREASEMENT IN ALZHEIMER'S PATIENTS BY COMPLEMENTARY THERAPIES: RESEARCH'S RESULTS

In patients suffering from Alzheimer Disease is essential, as well as medical-pharmacological approach, an intervention strategy that focuses on maintaining the highest level of Life Quality, for patients and their families, while taking account of the progress of the disease. Complementary Therapies can effectively perform this function, as they work through a methodology that takes into account the sick in the mind-body unity. Manuli Foundation Onlus, which has been dealing for many years with Alzheimer's patients and their families, has promoted a study whose results are reported in this article. In the period 2009/2010 a series of sessions of Art Therapy and Pet Therapy has been monitoring. The results, presented in September 2011 at the XVIII World Alzheimer's Day, offer a refreshing perspective on the effectiveness of such methods and pave the way for subsequent research projects.

**Parole chiave:** Malattia Alzheimer, Terapie Complementari, Qualità di Vita, Arte Terapia, Pet Therapy.

**Key words:** Alzheimer's Disease, Complementary Therapies, Life Quality, Art Therapy, Pet Therapy.

## Introduzione

### Approccio complementare al malato di Alzheimer

Poiché per l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) la salute non è la semplice assenza di malattia, ma è un tripode di benessere fisico, mentale-affettivo e sociale e la qualità di vita è un giudizio individuale e soggettivo, mutevole nel tempo, abbiamo voluto porre in primo piano l'impatto fisico, psicoemozionale e sociale della malattia di Alzheimer. Dal punto di vista dell'individuo malato e dei suoi familiari è necessario prevedere un insieme coordinato di interventi rieducativi, assegnando le priorità in funzione delle ripercussioni di tali interventi sulla qualità di vita del paziente. Gli interventi cosiddetti complementari, ossia quelli che si basano sulle Terapie Espressive (o Arti Terapie) e sulla Pet Therapy (Terapia con gli Animali), si pongono il fine ultimo di alleviare la sofferenza dei malati scongiurando l'isolamento e combattendo quel senso di impotenza che prende sia i pazienti che le loro famiglie. Volendo fare una comparazione, il rischio dei tradizionali programmi riabilitativi nel campo delle demenze è quello di banalizzare il contesto prendendo in considerazione solo il modesto recupero o la faticosa conservazione di alcune funzioni cognitive che stanno per svanire. In tale ottica le performances dei pazienti vengono giudicate buone solo se sufficientemente rapide e precise. Al contrario, le Terapie Complementari hanno il pregio di contribuire a combattere la depressione e l'isolamento dei pazienti cercando nuove vie di comunicazione. Più che stimolare i malati a fornire "prestazioni efficaci" e "spiegazioni logiche", tramite le Terapie Complementari è possibile muoversi nella direzione di una comunicazione empatica con il paziente lavorando su un doppio piano: quello della rieducazione e quello della Qualità di Vita. In conclusione, un approccio complementare alla Malattia di Alzheimer ha come obiettivo la rieducazione cognitiva (memoria, linguaggio e attenzione) e funzionale (deficit motori), mantenendo l'aspetto affettivo poiché è risaputo che la deflessione del tono dell'umore influenza negativamente sia le prestazioni mnesiche che la capacità di mantenere contatti stimolanti con l'ambiente.

### Arte terapia e Alzheimer

L'arte terapia affonda le sue radici sia nel campo dell'arte sia in quello della psicoanalisi, ricavando da ambedue meccanismi funzionali al processo terapeutico. Attraverso l'arte terapia il paziente ha la possibilità di comunicare ciò che sta dentro di sé con un mezzo che appartiene al mondo esterno (il materiale artistico), ma che è abbastanza mal-



leabile da prestarsi come tramite tra l'interno (le proprie immagini, pensieri, sensazioni) e l'esterno (il foglio bianco). Il risultato è il prodotto artistico che contiene un messaggio da analizzare e decodificare, in quanto fonte di informazioni sulla vita interiore del paziente. L'Arte terapia può risultare particolarmente utile nella malattia di Alzheimer in quanto essa fonda la sua pratica su due aspetti fondamentali: il setting non giudicante e la possibilità di fare esperienza. Un setting supportivo e senza giudizio permette al malato di utilizzare le sue competenze residue evitando il congelamento di queste ultime determinato dalla paura di fallire. Gli anziani gravemente compromessi rischiano, per il necessario eccesso di accudimento, di deteriorarsi cognitivamente e di perdere la motivazione ad agire più velocemente di quanto non accadrebbe a causa della malattia. L'Arte Terapia è un intervento che, prima di tutto, promuove l'esperienza del paziente e attiva il suo desiderio di esperire la realtà, interna ed esterna, attraverso l'uso dei materiali artistici quali ponte privilegiato tra Sé, l'altro e l'ambiente. L'utilizzo diretto dei diversi materiali artistici da parte del paziente è inoltre in grado di riattivare memorie corporee legate alla relazione primaria, che attivano affetti perduti a causa del deterioramento cognitivo. Da un punto di vista psicodinamico nel Malato di Alzheimer si assiste a un cambiamento della struttura della personalità, per il quale, parallelamente all'indebolimento di Io e Superio, si assiste alla predominanza dell'Es. La ragione viene così sopraffatta dai comportamenti istintuali e, mentre la parte dell'encefalo deputata alla trasformazione del pensiero in concetti astratti decade, la parte più vicina all'inconscio viene attivata. E' noto come il processo artistico promuova il recupero delle memorie implicite ed esplicite, ulteriore ragione per la quale un intervento a mediazione artistica può risultare particolarmente adatto per il malato di Alzheimer. Durante il processo creativo il paziente è stimolato dal piacere di raggiungere una forma estetica, esplicitata nel prodotto artistico, che è tale da risultare di supporto all'Io e all'autostima in quanto espressione dell'abilità residua del malato. Il processo artistico permette l'acquisizione di una forma che rispecchia il livello di funzionamento del Paziente in quel determinato momento. Dando forma esso risponde al bisogno di forma innato dell'uomo, promuovendo quindi un ritrovato equilibrio ed integrazione dell'Io, pur nel deterioramento della malattia.

#### *Pet therapy ed Alzheimer*

La Pet Therapy è un intervento co-terapeutico, vale a dire che si affianca alle terapie già in essere sul paziente, non le sostituisce, per facilitarne il raggiungimento degli obiettivi; si tratta di un servizio alla persona che si avvale dell'interazione con l'animale per promuovere un cambiamento migliorativo rispetto ai particolari problemi in cui versa il paziente. Come attività co-terapeutica la Pet Therapy ha dimostrato in questi ultimi quarant'anni una grande efficacia, l'importante è non banalizzare questa prassi con visioni magiche o taumaturgiche. Per meglio identificare il genere di approccio proposto bisogna far riferimento alla zooantropologia, disciplina che studia la

relazione uomo-animale, nelle sue diverse dimensioni e nei suoi effetti. A dimensioni relazionali diverse - il prendersi cura del pet piuttosto che il giocare con lui, fare attività collaborative piuttosto che il sentirlo come base sicura - corrispondono effetti differenti sul paziente. L'approccio zooantropologico alla Pet Therapy si basa pertanto non su una relazione generica bensì sulla definizione della dimensione necessaria per raggiungere gli obiettivi benefici desiderati. Il terapeuta di riferimento del paziente indica gli obiettivi benefici che vuole raggiungere e l'équipe del progetto di Pet Therapy individua le dimensioni corrette, vale a dire quali attività fare con il pet per ottenerli. Ad esempio, se il paziente è un anziano demotivato e con problemi cognitivi (come nel caso dell'Alzheimer) il medico con molta probabilità chiederà di attivare maggiormente il vissuto della persona - per esempio interessandolo alle attività, suscitando i suoi ricordi, favorendo ambiti di dialogo, facendo emergere le sue competenze - in questo caso la dimensione migliore è quella biografica dove cioè attraverso la relazione con il pet si fa autonarrazione. Se il paziente ha dei problemi nell'ambito dell'autostima si deve lavorare sulle aree affettive e dell'autoefficacia (so fare e quindi ho fiducia in me) e in questo caso la dimensione migliore è quella epimeletica dove cioè ci si prende cura del pet. Per quanto riguarda gli animali che lavorano in zooantropologia non sono considerati degli strumenti come in zootecnia ma dei partner, sono cioè coinvolti nell'attività, non utilizzati. La distinzione è importante perché prevede che anche l'animale riceva un beneficio dalla seduta. Il prodotto della seduta di Pet Therapy è un aiuto al cambiamento della persona ossia un contributo di facilitazione a quel percorso che il paziente deve fare per migliorare la propria condizione. Questo prodotto non deriva dall'animale in sé - come in zootecnia, si pensi a un cavallo da corsa o una vacca da latte - ma dalla dimensione di relazione attivata tra i due dall'operatore. Per essere coinvolgibile un animale deve saper stare in relazione con l'uomo nelle diverse dimensioni, deve cioè avere nei confronti dell'uomo una socializzazione molto forte.

#### *Il progetto della Fondazione Manuli Onlus*

Il Progetto è stato realizzato presso "Isola in Città" della Fondazione Manuli Onlus di Milano. L'Isola in Città è un luogo che ha l'obiettivo di rispondere all'esigenza di creare un momento di incontro, per malati e familiari, che ha lo scopo di sconfiggere il senso di isolamento e recuperare una vita relazionale sana, condividendo esperienze, in uno spazio empatico, accogliente e senza pregiudizi. Le Terapie psicosociali complementari di tipo espressivo come Arte Terapia e Pet Therapy, proposte nel periodo 2009/2010, si inseriscono perfettamente nell'obiettivo della Fondazione di rendere Isola in città un'oasi di pace dove poter ridare voce alla memoria, all'identità smarrita e alle emozioni dei malati e dove i familiari possano avere l'opportunità di ritrovarsi settimanalmente, non solo per scambiarsi utili esperienze, ma anche per ricevere quel supporto psicologico e quella formazione che li renda più forti e preparati per percorrere il loro cammino. Le Attività di Arte Terapia e Pet

Therapy, rivolte a due gruppi differenti di malati, si sono svolte con cadenza settimanale per 27 settimane consecutive, con una pausa di 3 mesi per il periodo estivo.

### I dati della ricerca

I percorsi di Arte Terapia e Pet Therapy sono stati oggetto di monitoraggio clinico, allo scopo di valutare l'efficacia di entrambi i trattamenti rispetto all'obiettivo del percorso stesso, ossia il miglioramento della Qualità della Vita. Con qualità di vita, si intende *...le percezioni degli individui della loro posizione nella vita nel contesto della cultura e del sistema di valori in cui vivono e in rapporto ai propri scopi, aspettative, criteri ed interessi* (WHOQOL,1995). Come si può notare, si tratta di un concetto ampio che abbraccia in modo complesso la salute fisica della persona, lo stato psicologico, il livello di indipendenza, le relazioni sociali, le credenze personali e i rapporti tra queste istanze all'interno del contesto di vita di ognuno. Si può, quindi, comprendere come la promozione della qualità di vita sia legata ad ogni singola persona, al progetto di vita che ognuno porta con sé (Antonietti, 2009). Queste considerazioni devono necessariamente accompagnare anche gli aspetti inerenti l'indagine clinica, come l'uso dei test e degli strumenti valutativi o l'elaborazione e l'interpretazione dei dati, per comprendere l'effetto di queste attività non in maniera asettica o decontestualizzata ma inserita nella prospettiva del benessere delle persone che hanno partecipato a questa esperienza.

### Materiali e Metodi

Per ognuna delle due attività, sono stati selezionati in maniera randomizzata due gruppi di pazienti, con diagnosi di malattia di Alzheimer lieve o moderata. Un gruppo è stato sottoposto all'attività complementare (sedute di Arte Terapia o sedute di Pet Therapy, nel periodo marzo/novembre 2010) e un gruppo di controllo sottoposto ad attività occupazionali non finalizzate, al fine di individuare l'effetto delle specifiche attività complementari rispetto ad altre attività. Per entrambi percorsi è stata utilizzata la stessa metodologia di indagine. Sembra opportuno sottolineare, per quanto affermato in precedenza, che risulterebbe estremamente difficoltoso analizzare tutti i parametri che possono determinare la qualità di vita di un individuo. Per questo motivo, congruentemente con gli obiettivi delle attività, è risultato estremamente utile appro-

fondire il focus d'indagine su alcuni aspetti, che riguardano la sfera cognitiva, emotiva e psico-relazionale, cruciali per la qualità di vita e il benessere. In questo senso, sono stati utilizzati i seguenti strumenti: Mini-Mental State Examination Test (MMSE, Folstein et al., 1975) Discomfort Scale (DS-Dat, Hurley, 1992) e scala di osservazione sulle Reazioni Emotive e Comportamentali in Seduta (RECS). Nonostante portino il fondamentale vantaggio di una valutazione immediata e in tempo reale dello status emotivo e relazionale, è necessario sottolineare come questi strumenti, come tutte le scale osservative, siano soggette al giudizio dell'osservatore stesso e al suo punto di vista. In questo senso, lungo tutto il percorso, le scale sono state somministrate dalla psicologa della Fondazione Manuli, proprio per mantenere lo stesso punto di vista per tutte le osservazioni. Le scale utilizzate misurano parametri differenti dell'esperienza emotiva: mentre la scala DS-Dat misura espressioni facciali e corporee delle emozioni, secondo i parametri di intensità, frequenza e durata della reazione emotiva, la RECS cerca di valutare aspetti più complessi delle emozioni e aspetti relazionali (relazione con gli operatori e partecipazione) e contestuali (tendenza a prolungare la seduta) delle emozioni provate durante le sedute. In questo senso, è stato possibile ottenere indicazioni sia auto che etero-riferite dell'esperienza emotiva dei partecipanti e gli aspetti relazionali ad essa legati, fondamentali per una valutazione della qualità di vita.

### Risultati e Discussione

Lo studio, pur non avendo pretese di validità statistica in senso generale, a causa del basso numero dei soggetti coinvolti, ha confermato positivamente quanto già emerso in letteratura circa la particolare efficacia di interventi terapeutici non verbali e complementari con persone affette da malattia di Alzheimer, sia nel rallentare la perdita delle competenze residue, sia nel favorire stati emotivi positivi all'interno del contesto terapeutico della seduta e all'interno del percorso stesso. Inoltre, i dati emersi hanno fornito utili indicazioni per il proseguimento delle attività verso altri utenti, al fine di ottenere interventi che possano essere il più possibile facilitanti il benessere dei pazienti in senso olistico, con effetti nel loro contesto quotidiano.

#### Arte terapia

Al percorso di Arte Terapia e alle attività di controllo hanno partecipato due gruppi così composti (Grafico1).

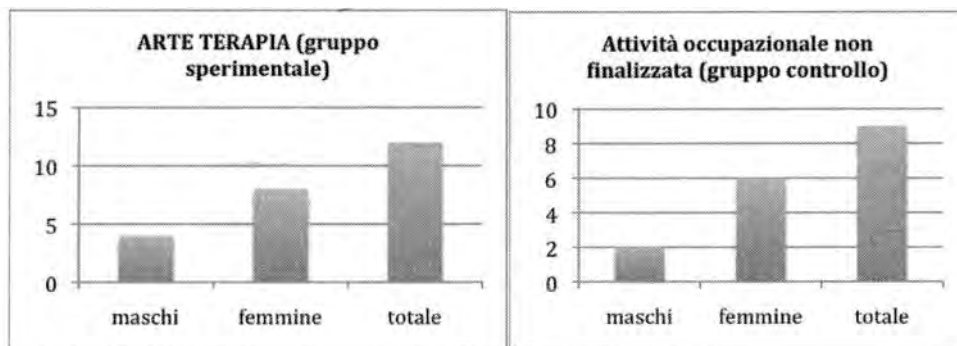


Grafico 1:  
Suddivisione dei partecipanti nei due gruppi in base al genere

Innanzitutto, confrontando i dati relativi al MMSE, somministrato all'inizio e alla fine del trattamento, in relazione ai due gruppi, è possibile individuare una correlazione relativa all'andamento del gruppo di controllo che ha svolto

le attività occupazionali non finalizzate (Tab. 1): quello che emerge è di fatto un progressivo calo nelle prestazioni del gruppo, che peggiorano nella somministrazione del test alla fine del trattamento.

**Tab.1: Correlazioni tra MMSE somministrati all'inizio e alla fine del trattamento.**

*La correlazione è valida con un valore di significatività inferiore o uguale a 0,01 (in neretto nella tabella).*

Gruppo di controllo (attività occupazionali)	Numero di Pazienti valutati	Livello di correlazione	Significatività
MMSE pre-trattamento	<b>8</b>	<b>0,98</b>	<b>,001</b>
MMSE post-trattamento	<b>6</b>		

Nel gruppo di Arte Terapia, invece, i dati non mostrano alcun cambiamento significativo tra l'inizio e la fine del trattamento. Questo aspetto può essere un utile indicatore di come l'esperienza di Arte Terapia potrebbe aver influito nel mantenimento delle prestazioni riconducibili alle diverse sfere cognitive. Le attività proposte nel percorso potrebbero aver facilitato la stimolazione cognitiva dei pazienti, favorendone le prestazioni. Per la scarsità del numero di partecipanti, non è ancora possibile approfondire questa indicazione, che può, tuttavia, confermare quanto emerge in

letteratura sugli effetti facilitanti dell'Arte Terapia sulle funzioni cognitive e sulle prestazioni ad esse connesse. Analizzando gli aspetti emotivi e relazionali dei partecipanti, è possibile compiere alcune considerazioni rispetto alle scale DS-Dat e RECS, utilizzate per verificare lo stato emotivo durante le sedute. Come si può osservare dalla Tab.2, in cui sono state confrontate le valutazioni della scala DS-Dat effettuate all'inizio e alla fine di ogni seduta, è possibile rilevare alcuni cambiamenti dell'espressione emotiva dei partecipanti alle sedute di Arte Terapia.

**Tab.2: Correlazioni nelle valutazioni della DS-Dat all'inizio e alla fine di ogni seduta.**

*La correlazione è valida con un valore inferiore o uguale a 0,01 (in neretto nella tabella)*

Gruppo sperimentale (Arte Terapia)	Numero di Pazienti valutati	Livello di correlazione	Significatività
<b>Valutazione 1</b>	<b>12</b>	<b>,788</b>	<b>,002</b>
	7	,240	,604
Valutazione 2	8	,218	,604
	9	<b>,943</b>	<b>,000</b>
Valutazione 3	7	<b>1,000</b>	<b>,000</b>
	9		
<b>Valutazione 4</b>		,312	,331
	7	<b>1,000</b>	<b>1,000</b>
<b>Valutazione 5</b>			
Valutazione 6			
<b>Valutazione 7</b>			

In particolare, è possibile osservare come ci sia un miglioramento nelle osservazioni comportamentali degli stati emotivi, verso un progressivo rilassamento e disposizione a stati emotivi di valenza positiva all'interno di ogni singola seduta. Questo effetto, osservabile solo nel gruppo che ha partecipato al percorso di Arte Terapia, non è tuttavia riscontrabile all'interno del percorso complessivo: non si assiste infatti a variazioni significative confrontando complessivamente le misurazioni. Ciò può significare che il percorso di Arte Terapia e la stimolazione effettuata possa essere stato per i pazienti un'occasione per poter esprimere e condividere i propri vissuti e le proprie emozioni attraverso il mezzo artistico, per poi elaborarle all'interno del gruppo stesso durante le sedute. I dati, che sono comunque influenzati dallo scarso numero di pazienti coinvolti, possono inoltre far notare come ci sia una disposizione positiva nella seduta n°4 (Cfr Tab 2), che è stata quella effettuata dopo la pausa estiva. Questo aspetto può essere interpretato con la percezione positiva che i pazienti hanno sviluppato verso l'Arte Terapia e il percorso che stavano svolgendo all'interno della Fondazione Manuli, attraverso un "ricordo emotivo" delle attività. In conclusione, sembra che il percorso di Arte Terapia abbia fornito ai pazienti stimoli che abbiano facilitato le prestazioni legate alla sfera cognitiva con un sostanziale mantenimento dei livelli prestazionali e uno stato emotivo sostanzialmente positivo che si è verificato all'interno della maggior parte delle sedute.

*Pet therapy*

Al percorso di Pet Therapy e alle attività occupazionali di controllo hanno partecipato due gruppi così composti (Grafico 2)

Durante il percorso, è stato difficoltoso il confronto tra i due gruppi, a causa della defezione del 66% del gruppo iniziale di partecipanti alle attività occupazionali non finalizzate per motivi personali e di salute non legate alle attività della fondazione Manuli. Nonostante questo aspetto, che ha comportato un'ulteriore diminuzione della potenza statistica delle rilevazioni, è stato possibile rilevare alcuni effetti significativi del percorso, strettamente legati alla caratteristica principale dell'attività di Pet Therapy, ossia i processi emotivi e relazionali che comportano il contatto e l'interazione con gli animali. Osservando i dati relativi alla scala RECS (Tab.3), è possibile individuare un progressivo cambiamento degli stati emotivi dei pazienti verso una maggiore disposizione al momento terapeutico e contenuti emotivi di valenza positiva espressi anche verso il contesto terapeutico, gli operatori e gli animali.

Questo aspetto, che non si è verificato nell'altro gruppo, proprio per le caratteristiche della scala considerata può essere interpretato con l'effetto facilitante della Pet Therapy nell'esprimere contenuti emotivi e relazionali, aspetti che nel malato di Alzheimer sono deficitari e talvolta problematici. Nonostante le difficoltà nel confrontare i dati

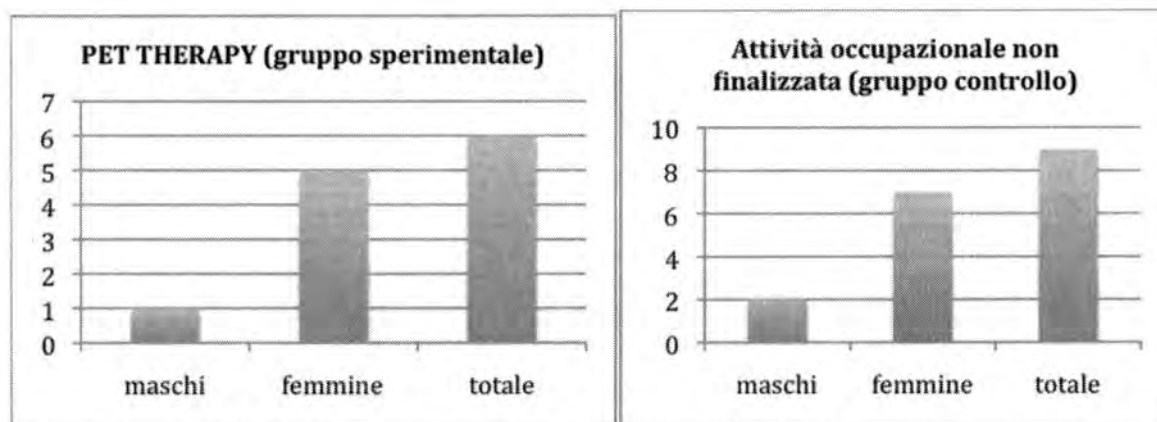


Grafico 2: Suddivisione dei partecipanti nei due gruppi in base al genere

**Tab.3: Correlazioni nelle valutazioni della scala RECS nei due gruppi, all'inizio e alla fine del percorso.**  
La correlazione è valida con un valore di significatività inferiore o uguale a 0,01 (in neretto nella tabella)

	Numero di Pazienti valutati	Livello di correlazione	Significatività
<b>Pet Therapy</b>		<b>RECS 6</b>	,995 ,005
Attività Occupazionali non finalizzate		RECS 4	,645 ,355

con l'altro gruppo, si può affermare che l'esperienza di Pet Therapy possa essere utile nel favorire il mantenimento delle competenze relazionali e di condivisione dei vissuti, aspetti che possono condizionare la quotidianità delle persone affette da Alzheimer, principalmente nel rapporto con la propria rete sociale, a cominciare con il caregiver.

### Conclusioni

Questo studio ha avuto lo scopo di confermare quanto già acquisito soggettivamente nelle esperienze precedenti e vuole essere una base per progettare nuovi interventi terapeutici attraverso le metodologie studiate, con il fine ultimo di migliorare la Qualità di Vita di pazienti affetti da malattie croniche inguaribili e dei loro caregivers. Lo scarso numero di partecipanti permette a questo studio di essere considerato come pilota, per verificare l'applicabilità delle terapie complementari presentate in termini di efficacia per il miglioramento della qualità di vita. In questo senso le indicazioni fornite possono sottolineare come l'impatto sia stato positivo per entrambe le attività ed abbia degli effetti facilitanti il benessere dei pazienti e dei caregivers coinvolti. I due tipi di intervento hanno inoltre mostrato come gli effetti siano stati su diversi aspetti delle persone coinvolte, mostrando come, in senso più ampio, sia vitale la progettazione di percorsi di interventi integrati, per favorire un approccio terapeutico che possa considerare l'individuo in senso olistico e la complessità del progetto di vita di ognuno. In questo senso sembra necessario un proseguimento delle attività proposte al fine di approfondire maggiormente gli effetti che l'Arte Terapia e la Pet Therapy possono fornire e per comprendere meglio quale

sia il percorso più funzionale per l'applicazione di queste tecniche al malato di Alzheimer.

### Bibliografia

- Fondazione Manuli - [www.fondazione-manuli.org](http://www.fondazione-manuli.org)  
 Art Therapy Italiana - [www.arttherapyit.org](http://www.arttherapyit.org)  
 Scuola di Interazione Uomo-Animale - [www.siu.it](http://www.siu.it)  
 Bressan L. La stimolazione sensoriale visiva e acustica e la conversazione nel demente grave. La rivista italiana di cure palliative. 2006; 4:25-29  
 Gabbard G. Psichiatria psicodinamica. Raffaello Cortina Editore, Milano 2002  
 Galbiati E. Arte Terapia: una potenzialità terapeutica affascinante. In Arte e Cervello, a cura di Vittorio A. Sironi. Edizioni B.A. Graphis, Bari 2009  
 Kane R.L. Geriatria clinica. McGraw-Hill, Milano 2000  
 Skautze K., Malm U. Comparison of quality of life with standard of living schizophrenic outcome patient. Brit. J. Psychiat 1992, 74;12-17  
 Waller D. Art Therapies and progressive illness. Brunner – Routledge, London 2002  
 Antonietti A. Why Is Music Effective in Rehabilitation?, in Gaggioli A., Keshner E., Riva G., Weiss P.L. Advanced technologies in neurorehabilitation: Emerging applications in evaluations and treatment, Amsterdam, 2009: IOS Publisher.  
 Folstein M.F., McHugh P.R. Mini-Mental State: A practical method for grading the state of patients for the clinician. Journal of Psychiatric Research. 1975; 12:189-198,  
 Hurley (1992), The Discomfort Scale (DS-Dat), in Research in Nursing and Health  
 WHOQOL, The World Health Organization Quality of Life Assessment (WHOQOL): Position paper from the World Health Organization, in "Social Science and Medicine". 1995;41

LAVORO ORIGINALE

## DATI PRELIMINARI DEL PROGETTO “SERVIZIO FAMIGLIE E ADOLESCENTI IN PRONTO SOCCORSO”

Rosaria Landoni <sup>°</sup>, Marina Colombo <sup>\*\*</sup><sup>°</sup> U.O. Pediatria, P.O. Bassini – ICP - MI<sup>\*\*</sup> Associazione Area G – Milano

### Riassunto

Il numero di accessi al Pronto Soccorso da parte di adolescenti per somatizzazioni, disturbi d'ansia, traumi e abuso di alcool e droghe è in costante aumento. Queste manifestazioni sono il segnale di una difficoltà di crescita e richiedono risposte immediate ed articolate che considerino sia la dimensione corporea dei ragazzi che quella emotiva ed ambientale.

Il presente contributo focalizza l'attenzione su una metodologia di prevenzione - intervento innovativa che prevede una presa in carico integrata e tempestiva degli adolescenti e dei loro familiari da parte di una équipe multidisciplinare composta da medici ed infermieri del Pronto Soccorso e dell'Unità di Pediatria dell'Ospedale Bassini, psicologi ed educatori dell'Associazione Area G e mediatori culturali.

### Abstract

#### PRELIMINARY RESULTS OF THE PROJECT "FAMILY AND ADOLESCENT SERVICE IN EMERGENCY DEPARTMENT"

The number of admittances to the Emergency Department of adolescents because of somatization, anxiety disorders, traumas and abuse of alcohol and drugs is steadily increasing.

These events are the sign of a difficulty of growth and require immediate and articulated answers that consider physical, emotional and environmental dimension of young people.

This article focuses on an innovative methodology of prevention - intervention and provides integrated and timely care of adolescents and their families thanks to a multidisciplinary team composed by doctors and nurses in Bassini Hospital Emergency Department and Pediatrics Unit, psychologists and educators of Area G Association and cultural mediators.

**Parole-chiave:** adolescenti, attacco al corpo, équipe multidisciplinare

**Key Words:** adolescents, acting out, multidisciplinary team

*Novembre 2010. L'infermiera conferma che Paolo si trova in camera. È nella stanza rossa. In reparto è quella riservata agli adolescenti e al progetto. Le immagini delle favole sulle pareti del corridoio lasciano il posto a quelle che ricordano i graffiti e i disegni di Keith Haring della stanza rossa. Paolo è sdraiato sul letto con accanto la ragazza e la mamma. Entrando si alza subito, sta aspettando lo psicologo. È stato ricoverato per abuso alcolico, ha bevuto sette Sambuca nell'arco di un'ora. Al bar, da solo. Gli amici che stava aspettando una volta arrivati lo portano in Pronto Soccorso accorgendosi del suo stato e i medici, una volta effettuati gli esami clinici lo ricoverano e gli propongono una consultazione con uno degli psicologi del progetto. Lui accetta il colloquio con un certo stupore della madre che poi dirà: “è da un po' di tempo che glielo proponevamo, ma si è sempre rifiutato”.*

*Paolo ha 18 anni, lavora per uno dei parrucchieri più noti in Italia e all'estero. I tatuaggi che si intravedono su braccia e collo ed il corpo sviluppato ma esile, contrastano con un'espressione solare e 'da bravo ragazzo'. Tale espressione è confermata anche dall'accoglienza rivolta al colloquio con lo psicologo. Parla spontaneamente raccontando di sé e rispondendo alle domande che utilizza anche per associare eventi degli ultimi 2-3 anni di vita.*

*L'abuso di alcool che lo ha condotto in ospedale appare fin da subito un evento non nuovo né saltuario. L'assunzione di alcool, e in passato anche di droghe, si è ripetuta ed ha accompagnato momenti di solitudine e periodi di crisi con la precedente fidanzata. La faticosa e travagliata conclusione della relazione con lei ha portato anche alla fine dell'assunzione di droghe pesanti ma non dell'alcool. Pochi mesi prima del ricovero Paolo ha anche saputo di essere affetto da Morbo di Crhon: “Lo supponevo già da alcuni mesi, ma prima di fare i controlli è passato un po' di tempo. Si tratta di una forma abbastanza grave. Anche mia madre è ammalata. E i medici dicono che non devo bere alcool, ma a volte mi viene una rabbia enorme...”.*

Paolo è uno dei 190 adolescenti presi in carico tra ottobre 2010 e maggio 2011 nel luogo in cui ognuno di loro ha portato il proprio corpo: il pronto soccorso dell'ospedale. Sorprendentemente, il pronto soccorso è uno dei servizi più usati dagli adolescenti. In base alle poche casistiche esistenti, i soggetti, di età compresa tra i 12 ed i 22 anni, rappresentano il 10-12% degli accessi al P.S.

I motivi che spingono ad utilizzare il P.S. sono principalmente i traumi (molto spesso ripetuti) ed i disturbi somatomorfi (dolori addominali, cefalee, vertigini...)

Sono in netto aumento anche altre patologie: abuso di alcool, droghe, sesso compulsivo con successiva richiesta di pillola del giorno dopo o di interruzione di gravidanza, disturbi del comportamento alimentare, crisi d'ansia o attacchi di panico, tentati suicidi e l'età d'insorgenza è sempre più precoce.

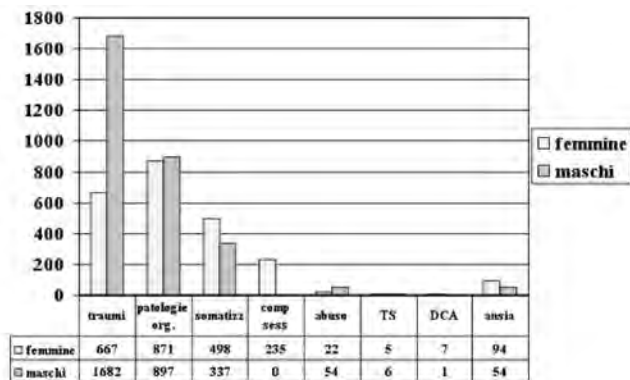
Tanti giovani, trovano quale unica soluzione all'angoscia del crescere o in comportamenti compulsivi (quasi a cercare una transitoria anestesia), o in una somatizzazione.

Tutti, a loro modo, stanno chiedendo aiuto agli adulti e, non avendo parole per dirlo, usano il linguaggio del corpo. L'adolescente si ammala poco, ma muore "spesso" e, mentre la mortalità, guardando i dati ISTAT, grazie ai progressi scientifici, sta migliorando per tutte le altre fasce d'età, per gli adolescenti, il tasso di mortalità si è ridotto solo per i tumori, mentre sono drammaticamente aumentate le morti per cause violente (incidenti, suicidi, overdose).

Sempre secondo i dati ISTAT del 2007 al 1° posto come causa di morte tra gli adolescenti ci sono gli incidenti stradali ed al 2° posto i tumori, ma al 3° posto per i maschi ed al 4° per le femmine ci sono i suicidi e nei primi 10 posti compaiono altri incidenti, overdose, omicidi ed anegamenti/soffocamenti.

In una casistica ISTAT del 2002 su 4561 morti in Italia tra i 10 - 24 anni ben 2767 (il 60,7%) è per cause violente e nel 2007 il dato è ulteriormente peggiorato: ben il 66,4%. Tutte o quasi morti evitabili!

Da una analisi fatta nell'anno 2009 sui motivi d'accesso degli adolescenti presso il pronto Soccorso (P.S) dell'Ospedale Bassini, innanzitutto i soggetti compresi tra i 12 ed i 22 anni rappresentano l'11% del totale (5430 adolescenti) e, escludendo le patologie organiche (infezioni, appendiciti ecc.) che rappresentano solo il 32,6% degli accessi, il 43% arriva per traumi ed il restante 24% per quelli che d'ora in poi chiameremo "attacchi al corpo": abusi di alcool e droghe, somatizzazione, autolesionismi, comportamenti sessuali a rischio, disturbi del comportamento alimentare (DCA), tentati suicidi (TS), crisi d'ansia ed attacchi di panico.



**Fig 1** Analisi dei motivi d'accesso al pronto soccorso per sesso: anno 2009

Femmine = 2399      Maschi = 3031

Nel nostro progetto sono stati inseriti tra gli attacchi al corpo anche i traumi. Bisogna tenere gli occhi ben aperti su questa grossa parte di accessi, soprattutto se i traumi sono ripetuti. Spesso i ragazzi si fanno del male "inconsciamente", buttando all'esterno la rabbia, la sofferenza.

Dire che i traumi sono dei comportamenti autolesivi non significa necessariamente attribuire a questi ragazzi una diagnosi psicopatologica, ma al contrario vuol dire prestare attenzione, ascolto, sentirsi chiamati in causa per offrire loro una risposta adeguata e non curare solo la "ferita".

Negli incidenti stradali, sempre analizzando i verbali di PS, gli operatori nella maggior parte dei casi, non sanno dire quanti siano provocati da abusi di alcool e droghe o quanti ad esempio siano dei TS.

Da ultimo, bisognerebbe in PS prestare particolare attenzione agli accessi ripetuti, dall'analisi effettuata risulta, infatti, una correlazione significativa tra numero di accessi e riscontro di comportamenti autolesivi: vi è come una coazione a ripetere se la domanda di aiuto non viene colta dagli operatori. Tali comportamenti sono utilizzati alternativamente, dallo stesso ragazzo, come via di uscita da una situazione psichicamente non più sostenibile, per difficoltà ambientali, relazionali o evolutive. I corpi spezzati, tremanti, svenuti, imbottiti di farmaci o di alcool e droghe, sono un codice rosso dei loro disagi interni che difficilmente sono colti perché l'intervento dei curanti, competente e specialistico, è rivolto al danno somatico. Così se gli adolescenti che agiscono e o somatizzano non trovano una risposta adeguata alla loro sofferenza psichica, alzano il tiro riportando il loro corpo in pronto soccorso a volte con lo stesso sintomo o comportamento, a volte con sintomatologie e agiti diversi e più gravi.

La colonna di traumi e incidenti sale, perché l'evento che è considerato una fatalità, una disgrazia o, quando lieve, una ragazzata, non sembra potere avere un senso "altro".

La banalizzazione degli agiti e o delle somatizzazioni dei ragazzi è frequente e contagiosa perché difende dall'entrare in contatto con la sofferenza più profonda,

E' importante invece dare una risposta adeguata, non banalizzare ("non hai niente") o negare l'evento, dando solo una prestazione strettamente sanitaria, ad esempio dimettere dopo una lavanda gastrica un TS scrivendo ingestione incongrua di farmaci o atto dimostrativo, perché I RAGAZZI TORNANO e se non capiti ed accolti in questa domanda di aiuto che non ha parole per esprimersi ALZANO IL TIRO.

**Perché un Servizio famiglie e adolescenti in Pronto Soccorso?**

Da circa 20 anni l'U.O. di Pediatria dell'Ospedale Bassini è attenta a garantire un'assistenza qualificata agli adolescenti, nel 2004, grazie alla partecipazione insieme al Pronto Soccorso, all' U.O.N.P.I.A. e all'U.O. di Psichiatria dell'Ospedale Bassini siamo stati coinvolti in un Progetto "Giovani che si fanno del male" con altre 4 Aziende Ospedaliere di Milano.

Il progetto era stato pensato e messo a punto dall'Associa-

zione Area G di Milano, che da molti anni focalizza l’attenzione sull’attacco al corpo in adolescenza, realizzando interventi ad hoc e confrontandosi con colleghi di fama internazionale esperti in questa problematica.

Tale esperienza ha portato a risultati sicuramente significativi per i nuclei familiari (adolescenti e genitori) ed è stata molto arricchente per tutti gli operatori, divenuti più sensibili al problema e capaci di mettere a punto interventi mirati e articolati.

Dopo questo primo progetto la collaborazione con l’associazione Area G è continuata negli anni ed il metodo da loro proposto è stato fonte di continue riflessioni al fine di migliorare la strategia d’intervento.

È diventato sempre più chiaro ed evidente che un intervento psicologico, tempestivo, gratuito e sistematico proposto da un medico dell’Ospedale cui il nucleo familiare si rivolge costituisce un potente strumento di prevenzione primaria o secondaria di grande portata ed efficacia.

Questo in quanto:

- le manifestazioni di attacco al corpo sono il segnale di un disagio, spesso sommerso, che coinvolge l’intero nucleo familiare;
- l’Ospedale (in particolare il Pronto soccorso) costituisce un punto di riferimento molto utilizzato dagli adolescenti e da gruppi familiari disagiati o migranti;
- un tempestivo aiuto psicologico, unito alla cura fisica e prescritto da un medico, è accettato e utilizzato dalla maggior parte dei nuclei familiari.

È risultato inoltre sempre più evidente:

- l’importanza di sensibilizzare al problema gli adulti che operano a contatto con i giovani;
- la necessità di coinvolgere come parte attiva del progetto il territorio sul quale l’Ospedale opera (Comune, ASL, Centri di aggregazione, Enti del privato sociale, ecc.).

Sulla base dei risultati ottenuti e delle considerazioni sopraesposte abbiamo costruito questo progetto, con ente capofila Area G, assieme al Pronto Soccorso e al Piano di Zona (Comune di Cinisello Balsamo, Bresso, Cormano, Cusano Milanino). Il progetto, finanziato per due anni dalla Fondazione Cariplo, coinvolge inoltre il Distretto socio-sanitario n.7 di Cinisello Balsamo ed alcune realtà del terzo settore ( Associazione Marse, Cooperativa Lotta contro l’Emarginazione, Oratori).

L’equipe è formata da medici ed infermieri dell’U.O. di Pediatria e del Pronto Soccorso, da 8 psicologi, 2 educatori e una mediatrice linguistico-culturale.

Il servizio è rivolto a ragazzi d’età compresa tra 12 e 22 anni che arrivano in Ospedale per un attacco al corpo.

Il ragazzo che arriva in pronto soccorso è visitato come da prassi. Al termine della valutazione clinica, se il medico di turno riscontra un quadro che rientra tra gli attacchi al Sè corporeo propone il ricovero immediato o una consultazione psicologica al ragazzo e ai suoi genitori.

Il primo colloquio psicologico è fissato direttamente dal medico del pronto soccorso e avviene, possibilmente entro 24 ore.

In caso di ricovero, gli adolescenti sino ai 18 anni compiuti, ma a volte anche oltre, sono ricoverati in Pediatria. In reparto sono state riservate ai ragazzi tre stanze, per un to-

tale di 5 posti letto. Sia le stanze del reparto sia quella ambulatoriale, in cui avvengono i successivi colloqui psicologici sono state arredate ‘a misura di adolescente’ per differenziarsi sia dalle atmosfere fatate pensate per i più piccoli sia dai reparti degli adulti.

Nel primo colloquio psicologico al ragazzo e ai suoi genitori viene illustrato il percorso che verosimilmente verrà svolto.

Durante la fase di consultazione il caso viene discusso nell’equipe multidisciplinare cui partecipano tutti i 10-12 specialisti coinvolti nel progetto: medici, psicologi, infermieri, educatori e mediatrice linguistico-culturale. In quest’ambito si può valutare l’auspicabilità di un affiancamento del mediatore culturale ai colloqui psicologici o medici.

Differentemente da quello che può accadere in altri contesti, il numero dei colloqui della fase di consultazione può variare dilatandosi in funzione dei bisogni del ragazzo e del nucleo familiare. I genitori sono sempre coinvolti e incontrati mediamente almeno tre volte durante la fase di consultazione e restituzione.

Al termine della consultazione viene fatta una restituzione al ragazzo e ai genitori che può avvenire in momenti separati o congiunti. Il senso della restituzione è quello di ricostruire o introdurre un possibile senso alla sofferenza somatica e un suo collegamento all’interno della storia e del processo evolutivo del ragazzo. All’interno di questo processo la restituzione include la discussione dell’eventuale indicazione terapeutica che può comprendere la presa in carico psicologica individuale o di gruppo del ragazzo e o dei suoi genitori, il sostegno educativo e l’invio a strutture esterne del territorio. Il numero massimo di incontri a disposizione per ogni ragazzo una volta ultimata la consultazione è di venticinque, sia che si tratti di colloqui psicologici che di interventi educativi.

Il ricovero ricopre un ruolo fondamentale perché marca la discontinuità tra passato e presente e la discontinuità dell’organizzazione del Sè del ragazzo. Il ricovero breve è una strategia di intervento che offre al ragazzo e ai suoi genitori un tempo in cui fermarsi e pensare a quanto successo e a quanto si sta vivendo. Il tempo ed il luogo del ricovero impediscono che si banalizzi l’accaduto e che le difese chiudano lo spiraglio che si era aperto sugli stati profondi del Sè. Il ricovero è fondamentale anche perché è il momento in cui avviene l’aggancio fra lo psicologo ed il ragazzo su indicazione del medico, cioè della figura che rappresenta e si prende cura del corpo.

In alcuni casi l’accesso al servizio può avvenire anche attraverso l’invio diretto al day-hospital dell’Unità di Pediatria che, analogamente a quanto già descritto, effettua una valutazione medica al termine della quale considera l’indicazione per una consultazione psicologica.

## Risultati preliminari

I ragazzi visti nei primi otto mesi di lavoro (ottobre 2010-maggio 2011) sono stati 190 con un’affluenza media mensile che è andata progressivamente aumentando al trascor-



rere dei mesi. Si tratta di circa 25 ragazzi al mese, cioè di quasi un ragazzo al giorno.

Il rapporto tra maschi e femmine è di circa 1 a 1,8 essendo giunti 68 ragazzi e 122 ragazze.

Il numero maggiore di accessi avviene per somatizzazioni e disturbi d'ansia, seguito da disturbi del comportamento alimentare, abuso di droghe e o alcool e traumi. Fig. 2

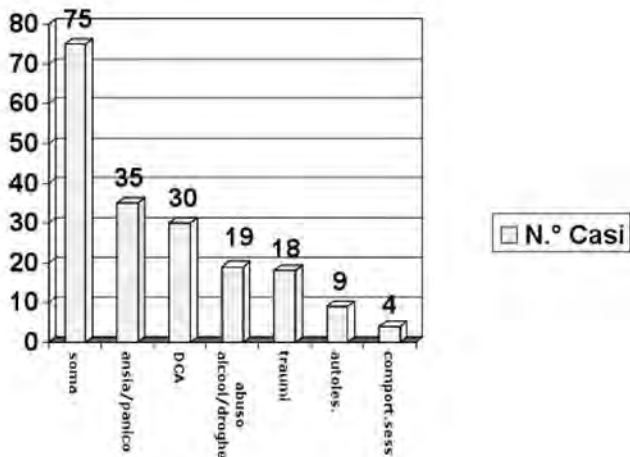


Fig. 2 Accessi per sintomatologia

Il passaparola che si è prodotto e che ha coinvolto tanto i ragazzi e le famiglie quanto i medici ed i servizi del territorio certifica sia la vastità del bisogno sia la necessità che questo lavoro coinvolga una rete articolata ed estesa di istituzioni e persone. D'altra parte, il passaparola è stato possibile perché il progetto è stato realizzato grazie al coinvolgimento di quattro comuni del bacino d'utenza dell'ospedale. Il lungo e faticoso lavoro di formazione e sensibilizzazione del personale sanitario e di costruzione della rete di rapporti di collaborazione con le istituzioni esterne che ha preceduto l'avvio del progetto e che continua tuttora ha permesso di sviluppare una cultura e un fare sempre più condiviso e attento sugli attacchi al corpo e sulla prassi da seguire per la loro presa in carico. Oltre alla Pediatria ed al Pronto Soccorso sono diventati parte attiva del Servizio l'U.O.N.P.I.A. l'U.O. di Psichiatria e di Ginecologia ed il Servizio di Pre-ricovero, per le interruzioni di gravidanza nelle minorenni.

Eclatanti sono anche i dati di attività Fig. 3

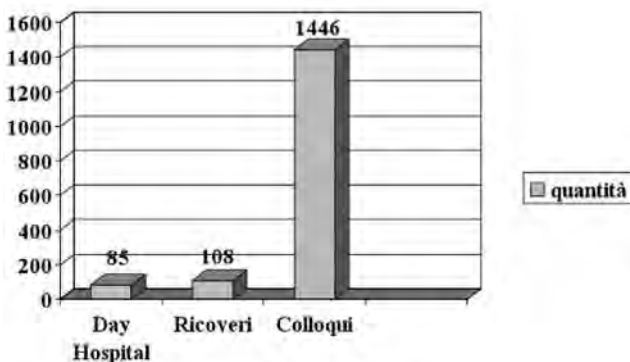


Fig. 3 Dati di attività nel periodo ott. 2010-maggio 2011

Il numero degli adolescenti visti testimonia che il progetto intercetta e risponde ai bisogni dei ragazzi e del loro nucleo familiare senza aspettare che da loro nasca una richiesta portata nei luoghi istituzionalmente preposti alla cura psichica.

I dati quantitativi confermano quanto si è osservato direttamente in reparto e a colloquio: i ragazzi aspettano lo psicologo, lo autorizzano ad incontrare i genitori da solo o in loro presenza. Aspettano anche di sapere cosa si sono detti e questo accade sia nella primissima fase che nelle settimane successive. E comunicano anche cosa vorrebbero far sapere ai genitori e cosa sentono che da questi non è compreso. Non è quindi un caso se il rifiuto della consultazione psicologica proposta dal medico è stato un evento raro e quando si è verificato è stato espresso perlopiù da parte del genitore o della coppia genitoriale. Talvolta chiedono allo psicologo di fare anche da intermediario tra loro ed il medico per porre quesiti che li angosciano e che non sono riusciti ad esprimere più direttamente sul loro malessere o sui timori connessi alla cura: *“Ma se prendo quella medicina mi può far male? Divento dipendente? Perché finora ne ho fatto a meno!”*. Lo psicologo prende in carico e ospita nella stanza dei colloqui, ma può anche accompagnare in altri luoghi: coglie con il ragazzo le domande, le fa emergere, le sostiene e le guida all'interlocutore più competente accompagnandolo fisicamente dal medico, dall'educatore, ecc. Così facendo fa vivere l'esperienza di poter sentire e chiedere qualcosa a ragazzi che fino a quel momento non hanno potuto farlo se non attraverso il corpo, il suo star male ed il recarsi in luoghi deputati alla sua cura. A partire dalla presa in carico di un distretto corporeo il progetto innesca, agevola e sostiene la presa in carico del paziente come persona la cui sofferenza corporea può raccontare anche di una sofferenza esistenziale legata ad un passato e ad una fase di vita complessa com'è quella adolescenziale. Si tratta di un processo di espansione del sentire e dei bisogni che partendo dal ragazzo coinvolge e contagia l'ambiente circostante. Non sono solo i genitori che possono accedere a pensieri diversi sul loro figlio sentendosi ascoltati e incoraggiati a raccogliere osservazioni accantonate per l'inquietudine che portavano, ma anche le altre figure adulte. Ci sono anche i medici che guardano, visitano e ascoltano i loro più o meno piccoli pazienti in modo diverso e ripensandoci su affermano con un certo stupore *“Senza accorgermi a volte le visite durano di più oggi rispetto a prima.... è faticoso però il carico emotivo è inferiore”*.

La presenza e l'incontro di professionalità diverse, di specialisti con e senza camice, pone un problema di integrazione di competenze, punti di osservazione e linguaggi ma permette di gettare nuovi sguardi sulla sofferenza e sulle risorse adolescenziali per arrivare a vedere l'adolescente nella sua interezza e nelle sue contraddizioni. Perché ciò avvenga c'è bisogno di un tempo di rodaggio tra gli operatori e di una curiosità su ciò che il collega educatore, medico, infermiere o mediatore culturale ha da dire su quel ragazzo. La curiosità rispetto al Sé, che si auspica contagi il ragazzo ed i suoi genitori in qualche modo, deve anche essersi depositata nell'istituzione e negli operatori che ne fanno parte.

Curiosità e possibilità di sorprendersi vanno di pari passo al sentirsi più attrezzati di fronte al non sapere e ai vissuti di impotenza che come sappiamo sperimentano gli adolescenti e noi con loro: “*Sento di avere strumenti in più... prima sentivo l'impotenza mentre oggi sento il bisogno di sapere qualcosa in più rispetto ai casi... chiedo ai colleghi di aggiornarmi... e l'altro giorno qualcosa di una ragazza non mi quadrava e allora ho detto alla madre di raccontarmi tutto da capo come se non avessi mai compilato la cartella clinica. È stato utile.*” Si assiste quindi ad un continuo processo di rimaneggiamento delle immagini del ragazzo che avviene in più momenti e all'interno dell'equipe come pure all'interno del singolo operatore. Questo processo permette di interiorizzare e poi utilizzare nell'incontro un'immagine complessa, dinamica e nuova del paziente: “*Si parla di casi anche in momenti esterni all'equipe come il pranzo... e poi è più facile lavorare quando lo si incontra*”.

Tutto ciò non è ovviamente privo di costi e la fatica è segnalata da tutte le figure in gioco. Dai genitori che comuovendosi in seduta raccontano quanto è difficile stare con il loro figlio e quanto è stato faticoso tutto questo tempo. Dai medici che segnalano il sovraccarico di lavoro emotivo legato al non potersi, e al non volersi, limitare alla cura del corpo a scapito dell'ascolto del ragazzo e dei suoi genitori: “*A volte è più angosciante, ma non si può lasciarli così*”. Dagli infermieri che parlano di “*assalto da parte di tanta gente che non si conosce e che chiede informazioni, telefona, sposta appuntamenti, ecc*”. Dagli educatori che in tempi brevi “*mordi e fuggi*” devono costruire qualcosa di concreto da fare con i loro ragazzi. Dagli psicologi che si accorgono di trovarsi in un ambiente dove tutto avviene con grande via vai di persone in fretta e con ansia, disorientati dal trovarsi insolitamente in prima linea sentendo l'urgenza di doverci essere, di dare delle risposte o di decidere cosa fare.

Il bilancio è comunque in attivo e i guadagni per tutto il ‘corpo curante’ sono superiori ai costi come raccontano gli operatori intervistati a distanza di alcuni mesi dall'inizio del progetto e di molti anni dall'inizio dell'attività clinica: “*Ci si sente come una bella squadra di pallavolo in cui tutti collaborano, c'è una strategia condivisa che coinvolge tutti...*”. L'energia degli adolescenti e la vitalità di questo periodo della vita sembrano potersi infondere nel mondo adulto sostenendolo nel compito difficile che a diverso titolo ognuno deve assolvere. Tutto ciò si riverbera sugli adolescenti facendogli vivere l'esperienza di diffondere energie positive e non solo angoscia, tristezza o delusione.

L'equipe multidisciplinare ma anche gli incontri di pochi istanti nei corridoi sono un punto di riferimento ed ancoraggio per tutti gli operatori. Rigenerano e rinvigoriscono rispetto alle angosce cui si è esposti o di cui si è spettatori. Questo rifornimento di energie, pensieri e spazio per pensarli consente quindi agli operatori di non perdere di vista il fatto che l'attacco al corpo e l'arrivo in ospedale spesso drammatici sono un'occasione che il ragazzo ed i suoi genitori hanno per ripensarsi e riprogettarsi evitando il rischio di banalizzazioni che porterebbero a nuove ‘fratture’.

Tanto più il corpo curante riesce in tale intento tanto maggiore sarà la probabilità che anche i genitori ed il ragazzo riescano a sentire e dare un senso sia alla sofferenza che alle potenzialità evolutive.

Tra entusiasmi e fatiche viene spontaneo gettare anche uno sguardo su quanto fatto finora e sul futuro. La gravità delle situazioni incontrate, la presenza di professionalità diverse, la tempestività di un intervento multidisciplinare ed il luogo in cui tutto ciò avviene sono i fattori che rendono innovativo questo progetto che, essendo il primo in Italia, offre anche spunti di riflessione su nuovi modelli di intervento per rispondere ai bisogni emergenti.

Se l'utilità ed il bisogno di un servizio che si prende cura degli adolescenti che attaccano il Sè corporeo non sembrano in discussione, il problema della sostenibilità economica non può non essere considerato. Il lavoro di prevenzione secondaria, l'affluenza al servizio e la numerosità delle prestazioni erogate in otto mesi di lavoro sono un capitale di notevole entità che può essere presentato alle istituzioni per richiedere il sovvenzionamento e la continuità del progetto anche in assenza di fondi erogati da privati. A favore della sostenibilità economica gioca un ruolo anche il fatto che si tratti di un modello di intervento replicabile in altre realtà ospedaliere e territoriali.

I limiti e le criticità riscontrabili finora riguardano il carico di lavoro che devono svolgere tutti gli operatori in gioco, la volatilità della formazione quando non strutturata e continuativa ed infine il rischio che alcune tipologie di attacchi al corpo continuino a non essere intercettati.

Rispetto al carico di lavoro ciò di cui ci si è accorti finora è che la presa in carico di una situazione richiede spesso una notevole quantità tempo da dedicare ad attività indispensabili che precedono e seguono il tempo dell'incontro psicologico o educativo. Il parlare con i medici, l'incontro con genitori o altri familiari e i contatti con i colleghi di altri servizi del territorio sono parte integrante del lavoro clinico con queste situazioni. Il rischio può essere la perdita e l'incompletezza di informazioni nelle comunicazioni tra tutti gli operatori coinvolti e il non reggere o sostenere un ritmo così incalzante ed un carico emotivo così grande. Relativamente al tema della volatilità della sensibilizzazione ci si è accorti che la formazione deve essere continua e sistematica e rivolta soprattutto al personale medico e paramedico del pronto soccorso. Deve in altre parole intervenire e sostenere gli operatori che per primi incontrano il ragazzo ed i suoi familiari. I tempi di assimilazione sono medio-lunghi perché possa consolidarsi una mentalità psicologica ed è inoltre auspicabile che il coinvolgimento degli operatori sanitari avvenga anche attraverso la partecipazione alla strutturazione delle procedure di presa in carico psicologica dei pazienti.

Infine il rischio che alcune tipologie di attacchi al corpo rimangano sommerse riguarda in particolar modo la categoria dei traumi e degli incidenti. Per la loro natura e spesso per la gravità e l'irruenza con cui danneggiano il corpo si configurano come le fattispecie che più facilmente possono sfuggire ad uno sguardo più psicologico da parte dei medici del pronto soccorso. L'urgenza di intervenire concretamente sul corpo rende difficile pensare all'eventuale

presenza di una sofferenza di altra natura. La formazione degli operatori può scongiurare il rischio che si verifichino tali situazioni e quindi che i ragazzi si presentino in pronto soccorso ciclicamente con l'ennesimo incidente "casuale".

Giunti al termine possiamo dire che quello che ci fa andare avanti e tutte le volte ci rimotiva a lavorare con entusiasmo è il fatto di sapere che c'è assoluto bisogno di prendersi cura di questi ragazzi. Questa metodologia di prevenzione-intervento permette, infatti, di "rimettere in moto" il processo di sviluppo di questi adolescenti evitando recidive ed impedendo che le manifestazioni di attacco al corpo si strutturino in una patologia conclamata con elevati costi sia individuali e familiari che sociali. Ovviamente anche ciò che loro ci danno e ci mostrano è un'ulteriore spinta a continuare.

#### **Un ringraziamento a tutta l'èquipe:**

Daniela Albero \*\*, Marco Caltanissetta\*\*, Donato Colombo\*\*, Marinella Cenci\*\*, Demetrio Conte\*\*, Maria

Grazia Landoni\*, Renato Malberti°, Sandro Mancarella°, Dalila Magni\*\*, Anna Maria Martino °, Silvia Melzi °°, Maria Paulicelli\*, Eugenia Pelanda\*\*, Erika Pinto\*\*, Matteo Sioli\*\*, Teresa Torres^.

° *U.O. Pediatria, P.O. Bassini –ICP –MI*

°° *Pronto Soccorso, P.O. Bassini –ICP -MI*

\*\* *Associazione Area G – Milano*

\* *Piano di Zona Comune di Cinisello Balsamo*

^ *Mediatrice Linguistico Culturale*

#### **Bibliografia**

- 1) Albero D., Freddi C., Pelanda E. et al. Il corpo come se, il corpo come sé. Trasformazioni della società e agiti autolesivi in adolescenza. Franco Angeli, 2008
- 2) Vanni F. Giovani in Pronto Soccorso. Franco Angeli, 2009
- 3) Brambilla D., Pommereau P.J., Kancyper L. Il lavoro clinico tra adulti e adolescenti. Franco Angeli, 2011

LAVORO ORIGINALE

## TUBERCOLOSI: PROSPETTIVE DIAGNOSTICHE PER IL CONTROLLO E L'ELIMINAZIONE

Maurizio Ferrarese, Luigi Ruffo Codecasa

*Centro Regionale di Riferimento per la Tuberculosis. Ist. Villa Marelli, A.O. Niguarda. Milano*

### Riassunto

Il controllo della TB si ottiene mediante la diagnosi precoce della malattia e la somministrazione di un trattamento farmacologico efficace in grado di neutralizzare la contagiosità. Le moderne strategie nel controllo della TB nelle nazioni europee a bassa incidenza di malattia, sono rivolte attualmente solamente ai gruppi a rischio ed alla gestione delle epidemie.

Il sequenziamento del genoma del *M. tuberculosis* ha indotto importanti sviluppi nell'area dei test di amplificazione degli acidi nucleici (NAATs). Le principali limitazioni della microscopia diretta e dell'esame colturale possono essere superate utilizzando la tecnica dell'osservazione diretta della sensibilità ai farmaci (microscopic observation drug susceptibility-MODS). Vi è ora un interesse sempre maggiore riguardo la ricerca di biomarcatori di malattia attiva nel sangue e nelle urine. I lipoarabinomannani (LAM) sembrano essere dei potenziali biomarcatori per la malattia tubercolare attiva. Un marcatore dovrebbe essere in grado di differenziare l'infezione dalla malattia, un potenziale approccio è dato dalla misurazione delle cosiddette "multifunctional CD4 T-cells": queste cellule una volta fenotipizzate a seconda dei recettori cellulari di superficie e della produzione di citochine, sono state associate con diversi stadi di altre malattie croniche, variazioni nel numero di queste cellule è stato dimostrato essere correlato al carico bacillare nella tubercolosi attiva ed è stato studiato anche il loro utilizzo nel differenziare l'infezione tubercolare latente (LTBI) dalla malattia attiva. Il recente sviluppo delle sonde endobronchiali ad ultrasuoni (EBUS) permette la visualizzazione in tempo reale delle strutture mediastiniche ed in associazione alla TBNA, costituiscono un metodo sicuro per l'aspirazione ecoguidata di piccoli linfonodi mediastinici ed ilari. Per oltre un secolo, la diagnosi di LTBI è stata eseguita con il TST. Gli IGRAs misurano come marker dell'infezione l'interferone (IFN- $\gamma$ ) rilasciato da cellule T specifiche al *M. tuberculosis*, utilizzando degli antigeni proteici specifici codificati nella regione di differenziazione 1 del genoma del *M. tuberculosis* che non sono presenti nel BCG o nei NMTs. Le evidenze sono al momento limitate nonostante alcuni studi effettuati in paesi a bassa incidenza tubercolare suggeriscono che gli IGRAs possono prevedere la progressione verso la malattia attiva almeno bene come il TST.

### Abstract

#### **Tuberculosis: diagnostic prospects for control and elimination.**

TB control is represented by rapid diagnosis of the cases and their effective treatment. The modern strategy of TB control in low-incidence European settings is presently based on risk-group and outbreak management. Important developments in the area of nucleic acid amplification tests (NAATs) have taken advantage of the sequencing of the *M. tuberculosis* genome

The main limitations of traditional direct microscopy and culture can be overcome using a technique known as microscopic observation drug susceptibility (MODS). There is interest in an active disease biomarker in blood or urine. Mycobacterial lipoarabinomannan (LAM) has been suggested as a potential disease biomarker. A marker should be able to differentiate infection from disease, a potential approach is the measurement of so-called multi-functional CD4 T-cells: these cells, when phenotyped according to their cell surface markers and cytokine production, have been associated with disease stages in other chronic infections. Relative changes in the numbers of these cells have been shown to be associated with bacillary load in active TB and their use in differentiating latent TB infection (LTBI) from active disease has been explored. The more recent development of endobronchial ultrasound (EBUS) allows real-time visualisation of mediastinal structures in combination with TBNA, a safe method of ultrasound-guided aspiration of smaller mediastinal and hilar lymph nodes. For more than a century, LTBI diagnosis was based on the TST. IGRAs measure the interferon (IFN)- $\gamma$  released from T-cells specific to *M. tuberculosis*, which is a marker of infection. By using specific protein antigens secreted by *M. tuberculosis* that are encoded by region of difference 1 in the *M. tuberculosis* genome, which is not present in BCG or in the majority of NTMs, IGRAs are theoretically more specific than the TST. The evidences are presently limited, although studies in low-incidence countries suggest IGRAs may predict progression to active disease at least as well as the TST.

**Parole chiave:** tubercolosi, controllo ed eliminazione.

**Key words:** Tuberculosis, control and elimination.

Il padre della moderna epidemiologia della tubercolosi (TB), Karel Styblo ha dato una chiara definizione riguardo il controllo della TB (1-3): è necessario concentrarsi sui soggetti affetti da tubercolosi infettiva, coloro che possono diffondere l'infezione all'interno della comunità.

Ai fini dell'epidemiologia tubercolare questi soggetti sono i casi con esame diretto dell'espettorato positivo (1,4,5).

Il controllo della TB si ottiene mediante la diagnosi precoce della malattia e la somministrazione di un trattamento farmacologico efficace in grado di neutralizzare la contagiosità, nella maggioranza dei casi, nel giro di due settimane.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO), con la strategia DOTS, ampliata successivamente con la strategia STOP TB (6), ha posto le basi per un intervento in grado di limitare la curva epidemiologica della TB con un pacchetto di raccomandazioni necessarie al raggiungimento degli obiettivi posti dalla World Health Assembly vale a dire la diagnosi rapida del 70% dei casi con esame diretto dell'espettorato positivi e il trattamento efficace dell'85% di questi. Tali interventi potenzialmente possono ridurre la trasmissione del *Mycobacterium tuberculosis* nella comunità di circa il 40%.

Dato l'importante declino della malattia tubercolare osservato in Europa, l'emergenza dei fenomeni migratori, l'associazione di TB/HIV e l'aumento dell'incidenza della TB multiresistente (MDR-TB), le moderne strategie nel controllo della TB nelle nazioni europee a bassa incidenza di malattia, sono rivolte attualmente solamente ai gruppi a rischio ed alla gestione delle epidemie(4).

In questo articolo vengono riassunti i più recenti sviluppi riguardo gli strumenti per la diagnosi della TB.

### **La diagnosi di malattia tubercolare attiva, i nuovi orizzonti della batteriologia**

Nel 1990 una task force europea, che includeva la European Respiratory Society (ERS), WHO e l'International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) (2,7) decise che per considerare "definito" un caso di TB è necessaria la conferma con un esame colturale positivo per *M. tuberculosis*.

Nei fatti la coltura rappresenta ancora oggi il "gold standard" per la diagnosi di malattia tubercolare attiva.

Più recentemente il complessivo progresso nel controllo della TB (8), la disponibilità di risorse, e la necessità di affrontare il problema della malattia tubercolare nei pazienti (pz.) affetti da HIV con esame diretto dell'espettorato negativo, hanno ulteriormente allargato il ruolo dell'esame colturale anche nei paesi in via di sviluppo.

Sfortunatamente anche le colture nei terreni liquidi non sono sufficientemente veloci nel dirci se il *mycobacterium tuberculosis* è presente e, se lo è, se vi sono resistenze ai farmaci di 1° linea.

In presenza di un caso con esame diretto dell'espettorato negativo, il clinico deve decidere, nell'attesa del risultato della coltura, se trattare il pz. basandosi solamente su criteri clinici, inclusi i segni ed i sintomi, la radiografia del torace e una storia di un precedente contatto con un caso di TB. Discuteremo più avanti riguardo il ruolo del test cutaneo tubercolinico (TST) e dei test al gamma interferon

(IGRAs). Inoltre, se il clinico opera in un territorio con un alta prevalenza di MDR-TB deve affrontare il problema del dover somministrare un trattamento adeguato al fine di non indurre ulteriori resistenze. Sei settimane potrebbero essere un periodo di tempo troppo lungo.

Il sequenziamento del genoma del *M. tuberculosis* ha indotto importanti sviluppi nell'area dei test di amplificazione degli acidi nucleici (NAATs).

I limiti dei test di amplificazione disponibili in commercio per la diagnosi di TB sono ben noti: sono specifici e sensibili nei casi sputo positivi ma molto meno in quelli negativi all'esame diretto.

Un altro limite di questi test è che richiedono laboratori moderatamente avanzati, non disponibili in tutte le nazioni.

Lo sviluppo della piattaforma molecolare Xpert®MTB/rif (Cepheid®, Sunnyvale, CA, USA), inizialmente valutata in 1730 pazienti con sospetta TB polmonare in alcuni paesi a basso e medio reddito (11) ha generato un globale entusiasmo.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità mediante lo STAG-TB (Strategic and Technical Advisory Group for Tuberculosis) nel settembre 2010 ha raccomandato questa tecnica come esame di 1° linea negli individui con sospetto di MDR-TB, nei pz. HIV con TB associata e come test di follow up nei pz. sputo negativi (12).

Il sistema Xpert® somiglia ad una macchina per il caffè, ma è in grado di svelare in 1h e 45 min la presenza del *M. tuberculosis* e se è resistente alla rifampicina.

Il sistema analizza automaticamente l'escreato posto dentro una cartuccia, il che non richiede un particolare addestramento del personale, un laboratorio avanzato o misure di biosicurezza.

Boheme et al. (11) ha dimostrato che il sistema è molto specifico, diagnosticando il 98,2% dei pz. sputo positivi ed il 72,5% degli sputo negativi, con esame colturale positivo (che arrivava al 90,2% se venivano eseguiti tre test), ed identificando il 97,6% dei bacilli rifampicina-resistenti.

### **Miglioramento dell'esame colturale e dell'antibiogramma: Test di sensibilità ai farmaci rilevata microscopicamente**

Le principali limitazioni della microscopia diretta (relativamente bassa specificità e sensibilità) e dell'esame colturale (troppo lenta nel guidare le decisioni del medico) possono essere superate utilizzando la tecnica dell'osservazione diretta della sensibilità ai farmaci (microscopic observation drug susceptibility-MODS).

La metodica MODS si basa sul fatto che la crescita nei terreni liquidi è più veloce rispetto alla tradizionale nei terreni solidi, il che permette l'osservazione diretta del test di sensibilità coltivando i bacilli con i farmaci di prima e seconda linea.

In uno studio condotto a Lima, in Perù, sono state confrontate le tecniche MODS, la coltura automatizzata del *m. tuberculosis* e la coltura su terreno Lowenstein-Jensen (LJ) nei pz. con o senza HIV con sospetta malattia tubercolare attiva.

I risultati dello studio hanno dimostrato che la MODS migliorava: 1) la sensibilità dell'esame colturale (dall'89 al 97% versus la coltura automatizzata, e dall'89 all'84% versus il terreno LJ); 2) Il tempo di positivizzazione del colturale (di 6 giorni versus la coltura automatizzata, e di 19 giorni versus il terreno LJ); 3) il tempo per ottenere l'antibiogramma, inclusi i test dei campioni MDR-TB ( di 15 giorni versus la coltura automatizzata, e 61 giorni versus il terreno LJ) (13).

La tecnica MODS è relativamente semplice da eseguire ed interpretare, è poco costosa, [d'interesse nei paesi in via di sviluppo (14,15)], è stata testata nei bambini (16), nei pz. HIV(17) e nelle meningiti tubercolari (18).

#### ***Alla ricerca dei biomarcatori: Lipoarabinomannani***

Le tecniche descritte finora sono basate sulla microbiologia e sull'esame di campioni di espettorato, che possono essere prodotti spontaneamente o raccolti con tecniche più o meno invasive. Inoltre la disponibilità di evidenze sul loro uso nei materiali extrapolmonari sono ancora scarse (19).

Vi è ora un interesse sempre maggiore riguardo la ricerca di biomarcatori di malattia attiva nel sangue e nelle urine. I lipoarabinomannani (LAM), sono glicolipidi stabili al calore che sembrano essere dei potenziali biomarcatori per la malattia tubercolare attiva.

I LAM, specifici dei micobatteri, rilasciati dai micobatteri attivi, sono filtrati a livello renale e rilevabili nelle urine.

Valutazioni preliminari hanno indicato che i LAM sono sufficientemente specifici per la diagnosi di malattia tubercolare, ma hanno una bassa sensibilità in particolare in contesti a bassa prevalenza di HIV.

Sembra però che possano ritenersi utili in zone a alta prevalenza di HIV(20).

Mentre nei primi studi la misurazione era effettuata mediante un ELISA, si stanno valutando i test con stick ad immersione, potenzialmente interessanti per i paesi con risorse limitate.

#### ***Vi sono metodiche immunodiagnostiche in grado di differenziare l'infezione dalla malattia tubercolare?***

Il marcatore ideale dovrebbe essere in grado di differenziare l'infezione dalla malattia, e la malattia in differenti stadi, utili non solo a fini diagnostici ma anche per il monitoraggio del trattamento o per misurare l'efficacia del vaccino (21,22). Un potenziale approccio è dato dalla misurazione delle cosiddette "multifunctional CD4 T-cells": queste cellule una volta fenotipizzate a seconda dei recettori cellulari di superficie e della produzione di citochine, sono state associate con diversi stadi di altre malattie croniche, come nell'HIV (23).

Variazioni nel numero di queste cellule è stato dimostrato essere correlato al carico bacillare nella tubercolosi attiva (24) ed è stato studiato anche il loro utilizzo nel differenziare l'infezione tubercolare latente (LTBI) dalla malattia attiva (25).

In alcuni studi sono state valutate le variazioni dell'espressione genica delle cellule ematiche dei pz. affetti da TB per ricavare geni specifici della tubercolosi da utilizzare per lo

sviluppo di test diagnostici e per differenziare i diversi stadi della malattia.

In Sud Africa, Mistrà et al (26) hanno individuato una serie di 4 geni che sono in grado di discriminare tra pz. con TB attiva, LTBI e soggetti precedentemente trattati per TB.

Jacobsen et al (27) ha identificato un set di 3 geni distinti in grado di discriminare i soggetti con TB attiva dagli infetti e dai sani.

Il passo successivo è dato dall'utilizzo più esteso dei microarray (28). Berry et al. (29) hanno utilizzato un microarray per scoprire differenti geni d'espressione nella TB attiva e nell'ITBL identificando un gene 393 capace di discriminare tra TB, infezione tubercolare o l'assenza di entrambe.

Un metodo alternativo è esaminare l'espressione genica in cellule che sono state stimolate in precedenza con antigeni specifici del *M. tuberculosis*. WU et al. (30) riuscirono a differenziare gli individui con LTBI da quelli con TB attiva misurando l'espressione di tre geni.

Allo stesso modo la misura del rapporto dell'espressione del livello di interleukina (IL)-4 e la sua variante IL-4 è stato dimostrato che si correla con l'estensione della malattia, e le variazioni del rapporto indicano variazioni del carico bacillare (31-32).

#### ***Altre tecniche diagnostiche***

La diagnosi delle forme extrapolmonare è spesso problematica, anche nei paesi ricchi.

L'agoaspirato transbronchiale (TBNA) effettuato mediante il broncoscopio a fibre ottiche è una metodica poco invasiva per l'aspirazione dei linfonodi, però limitata a grossi noduli e solo nelle principali stazioni (33-34).

Il recente sviluppo delle sonde endobronchiali ad ultrasuoni (EBUS) permette la visualizzazione in tempo reale delle strutture mediastiniche ed in associazione alla TBNA, costituiscono un metodo sicuro per l'aspirazione ecoguidata di piccoli linfonodi mediastinici ed ilari (35).

Vi sono nuove evidenze che confermano che l'EBUS-TBNA è una metodica utile e sicura per la diagnosi della tubercolosi linfonodale intratoracica (36,37), con promettenti tassi di positività all'esame colturale (38). Inoltre le linfadenomegalie non raggiungibili con l'EBUS-TBNA o con la più invasiva mediastinoscopia, possono essere indagate con un ecoendoscopio per via intraesofagea

È possibile migliorare ulteriormente la resa diagnostica associando diverse procedure, come l'EBUS-TBNA, a tecniche radiologiche avanzate come la tomografia ad emissione di positroni (39).

#### ***Il difficoltoso cammino dell'eliminazione***

Nel 1990 a Wolfheze (Olanda) l'Europa si propose di raggiungere l'obiettivo dell'eliminazione della TB (definita come il punto in cui vi è l'emergenza di meno di un caso di TB infettiva (sputo positiva) per 1.000.000 di abitanti per anno nella popolazione generale, una situazione in cui i casi contagiosi sono così esigui da non permettere il rifornimento del serbatoio degli individui infetti che probabilmente un giorno svilupperanno la malattia attiva.

Parte integrante di questa strategia è la ricerca dei nuovi

casi d'infezione (40), che dovranno essere sottoposti al trattamento dell'Infezione Tuberculare Latente, che condizionerà quindi la progressiva riduzione del gruppo degli infetti e di conseguenza il numero dei futuri ammalati.

### **Diagnosi dell'Infezione Tuberculare Latente**

L'infezione tuberculare latente è quello stato in cui a seguito di un'esposizione con il *M. tuberculosis* il sistema immunitario è in grado di controllare ma non di eliminare il microrganismo, il risultato è un'infezione asintomatica, senza la possibilità di isolamento dei bacilli o di un'azione sterilizzante da parte del sistema immunitario (41). Dato che i bacilli per definizione non sono rilevabili, la diagnosi si basa indirettamente sulla risposta del sistema immunitario all'infezione (42).

Per oltre un secolo, la diagnosi di LTBI è stata eseguita con il TST.

Il test è semplice e poco costoso ma notoriamente può dare risultati falsamente positivi negli individui vaccinati con il bacillo Calmette-Guerin (BCG) o sensibilizzati con i micobatteri non tubercolari (NTMs) presenti nell'ambiente. Inoltre nei pz. immunodepressi o nei bambini (soggetti a maggior rischio di sviluppare la TB attiva) il test perde in sensibilità, con il rischio potenziale di dare risultati falsi negativi (43,44).

Nel corso degli ultimi 10 anni lo sviluppo degli IGRAs ha sistematicamente affrontato alcuni di questi problemi (45). Gli IGRAs misurano come marker dell'infezione l'interferone (IFN-) rilasciato da cellule T specifiche al *M. tuberculosis*, utilizzando degli antigeni proteici specifici codificati nella regione di differenziazione 1 del genoma del *M. tuberculosis* che non sono presenti nel BCG o nei NMTs.

Gli IGRAs sono teoricamente più specifici rispetto al TST. Il test T-SPOT®.TB (Oxford Immunotec, Abingdon, UK) basato su metodo ELISpot e il test QuantiFERON®-TB Gold In-Tube (Cellestis, Carnegie, VIC, Australia) basato su metodica Elisa sono le piattaforme IGRAs disponibili in commercio.

I primi studi dimostrarono che confrontando pz. con malattia tuberculare attiva e volontari sani, vaccinati con BCG e con un basso rischio epidemiologico di contrarre la tubercolosi, gli IGRAs erano sensibili e, cosa molto importante, non venivano confusi dalla vaccinazione con BCG (46,47). La metanalisi pubblicata da Pai et al. (48) dimostrò che la sensibilità del metodo ELISpot era del 90% (range 83-100%) e quella dell'ELISA era del 70% (range 64-93%); la specificità complessiva di entrambi era >93%.

Dimostrare l'utilità di questi test per la diagnosi d'ITBL rispetto a quella della malattia tuberculare attiva è più difficile poiché non vi sono esami "gold standard" di riferimento.

Visto che non è possibile valutare direttamente la loro sensibilità e specificità sono stati utilizzati dei marker surrogati.

Poiché l'ITBL è determinata dalla durata e dalla vicinanza del contatto con il caso indice, sono stati utilizzati gli studi basati sulle inchieste di ricerca dei contatti per confrontare le performance degli IGRAs rispetto al TST. Questi studi

hanno dimostrato che gli IGRAs correlano meglio con l'esposizione alla tubercolosi rispetto al TST e non vengono confusi dalla precedente vaccinazione con BCG(49).

Gli studi, finora compiuti in paesi a bassa endemia dove è meno probabile che una pregressa infezione da *M. tuberculosis* confonda i risultati, sono stati replicati nei paesi ad alta endemia tuberculare (50) ed in particolare ove coesiste un alto tasso di infezione da HIV con risultati sovrapponibili (51).

Gli IGRAs, soprattutto l'ELISpot, sembrano funzionare meglio nei pz. con deficit dell'immunità cellulare a differenza del TST, le evidenze a sostegno di questa caratteristica sono dimostrate principalmente dagli studi sui bambini (52) o sui pz. affetti da HIV (51,53), evidenze confermate da studi più piccoli in pz. con patologie autoimmuni (54), in particolare pz. con insufficienza renale cronica (55-58), individui questi a maggior rischio di progressione verso la malattia attiva (59).

La performance dei test basati sulla metodica ELISA sembra essere peggiore per una ridotta sensibilità nei pz. con conta delle cellule CD4 più bassa (60-62).

Lo sviluppo dei farmaci antagonisti del tumor necrosis factor (TNF), nella forma di anticorpi monoclonali o antagonisti dei recettori solubili, è stato fondamentale per il trattamento dei pz. con patologie infiammatorie come l'artrite reumatoide e la psoriasi; tuttavia i soggetti trattati con queste terapie sono significativamente a maggior rischio di riattivazione di una infezione TB latente (>25 volte più alta, a seconda del farmaco utilizzato [63]), ciò dovuto al ruolo chiave che il TNF gioca nella risposta dell'ospite con il *M. tuberculosis*, in particolare nella formazione e nella stabilità del granuloma (64).

Dato l'incremento del rischio, tutti i pz. che dovranno ricevere delle terapie con gli antagonisti del TNF dovranno essere sotto posti alla chemioprolifassi antituberculare.

Un recente Consensus Statement (63) sul rischio della tubercolosi correlato alle terapie con gli antagonisti del TNF raccomanda per lo screening l'utilizzo di entrambi gli IGRAs o del TST nei pz non vaccinati con il BCG; nella popolazione pediatrica sono utilizzate entrambe le strategie diagnostiche.

Fino a quando non vi sarà un gold standard per la diagnosi, il miglior indicatore della "vera" ITBL è lo sviluppo della malattia tuberculare attiva.

Pertanto un buon test per l'ITBL sarebbe quello che predice quali individui progrediranno verso la malattia attiva, permettendo la prescrizione più appropriata della chemioprolifassi per raggiungere un miglior rapporto costo-efficacia.

La domanda è la seguente: quanto gli IGRAs sono in grado di predire la progressione da ITBL a malattia tuberculare attiva?

La maggior limitazione è data dal basso tasso di progressione (5-10%) nei soggetti immunocompetenti e dal conseguente elevato numero di pz. necessari per questi studi. Le evidenze sono al momento limitate nonostante alcuni studi effettuati in paesi a bassa incidenza tuberculare (65-68) suggeriscono che gli IGRAs possono prevedere la progressione verso la malattia attiva almeno bene come il TST

(questi risultati non sono stati confermati in uno studio condotto in Gambia (69) probabilmente per l'alta incidenza di TB/HIV).

Il modo migliore per saperne di più è di eseguire un'analisi comparata degli studi esistenti.

Una recente metanalisi del Tuberculosis Network European Trials Group (TBNET) condotta da Diel et al (70) ha osservato quanto segue:

1) gli studi disponibili dimostrano gli IGRAs hanno una più alta specificità rispetto al TST; 2) Il valore predittivo degli IGRAs, se usato nei pz. con TB attiva come surrogato della ITBL è alto; 3) La capacità degli IGRAs di predire che un soggetto test-negativo non svilupperà la TB attiva, è alta (ELISpot più efficiente dell'ELISA); e 4) il valore predittivo positivo di progressione verso la malattia attiva quando il test è positivo è maggiore per gli IGRAs rispetto al TST.

In base alle evidenze disponibili, alcuni paesi a bassa incidenza di TB hanno incluso nelle linee guida nazionali gli IGRAs negli algoritmi per la diagnosi dell'ITBL, con alcune varianti a seconda se gli IGRAs sono utilizzati al posto del TST (come negli USA (71)) o affiancati al TST (come in Gran Bretagna (72) e in altri paesi europei).

Questi algoritmi saranno ridefiniti nel tempo quando saranno disponibili dati longitudinali di costo-efficacia delle differenti strategie di screening.

È importante sottolineare che WHO STAG-TB non raccomanda l'utilizzo degli IGRAs nei paesi ad alta incidenza di malattia tubercolare.

## Bibliografia

1. Styblo K, Meijer J, Sutherland I. The transmission of tubercle bacilli. Its trend in a human population. Tuberculosis Surveillance Research Unit Report No. 1. *Bull Int Union Tuberc* 1969; 42: 5–104.
2. Clancy L, Rieder HL, Enarson DA, et al. Tuberculosis elimination in the countries of Europe and other industrialized countries. *Eur Respir J* 1991; 4: 1288–1295.
3. Veen J, Migliori GB, Raviglione M, et al. Harmonisation of TB control in the WHO European region: the history of the Wolfheze Workshops. *Eur Respir J* 2011; 37: 950–959.
4. Migliori GB, Sotgiu G, Lange C, et al. Extensively drug-resistant tuberculosis: back to the future. *Eur Respir J* 2010; 36: 475–477.
5. Rieder H. Intervention for tuberculosis control and elimination. Paris, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2002.
6. Raviglione MC, Uplekar M. WHO's Stop TB Strategy. *Lancet* 2006; 367: 952–955.
7. Rieder HL, Watson JM, Raviglione MC, et al. Surveillance of tuberculosis in Europe. Recommendations of a Working Group of the World Health Organization (WHO) and the European Region of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) for uniform reporting on tuberculosis cases. *Eur Respir J* 1996; 9: 1097–1104.
8. Onozaki I, Raviglione M. Stopping tuberculosis in the 21st century: goals and strategies. *Respirology* 2010; 15: 32–43.
9. Palomino JC. Molecular detection, identification and drug resistance detection in Mycobacterium tuberculosis. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2009; 56: 103–111.
10. Dorman SE. Diagnostic tests for tuberculosis: bench, bedside, and beyond. *Clin Infect Dis* 2010; 50, Suppl. 3, S173–S177.
11. Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *N Engl J Med* 2010; 363: 1005–1015.
12. World Health Organisation Strategic and Technical Advisory Group for Tuberculosis. Report of the Tenth Meeting, 27–29 Sept 2010. WHO/HTM/TB/2010.18. [www.who.int/entity/tb/advisory\\_bodies/stag\\_tb\\_report\\_2010.pdf](http://www.who.int/entity/tb/advisory_bodies/stag_tb_report_2010.pdf). 2010 Date last accessed: June 6, 2011. Date last updated: 2010.
13. Moore DA, Evans CA, Gilman RH, et al. Microscopic-observation drug-susceptibility assay for the diagnosis of TB. *N Engl J Med* 2006; 355: 1539–1550.
14. Zimic M, Coronel J, Gilman RH, et al. Can the power of mobile phones be used to improve tuberculosis diagnosis in developing countries? *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2009; 103: 638–640.
15. Minion J, Leung E, Menzies D, et al. Microscopic-observation drug susceptibility and thin layer agar assays for the detection of drug resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 688–698.
16. Ha DT, Lan NT, Wolbers M, et al. Microscopic observation drug susceptibility assay (MODS) for early diagnosis of tuberculosis in children. *PLoS One* 2009; 4: e8341.
17. Ha DT, Lan NT, Kiet VS, et al. Diagnosis of pulmonary tuberculosis in HIV-positive patients by microscopic observation drug susceptibility assay. *J Clin Microbiol* 2010; 48: 4573–4579.
18. Caws M, Dang TM, Torok E, et al. Evaluation of the MODS culture technique for the diagnosis of tuberculous meningitis. *PLoS One* 2007; 2: e1173.
19. Hillemann D, Ruesch-Gerdes S, Boehme C, et al. Rapid molecular detection of extrapulmonary tuberculosis by automated GeneXpert MTB/RIF system. *J Clin Microbiol* 2011; 49: 1202–1205.
20. Peter J, Green C, Hoelscher M, et al. Urine for the diagnosis of tuberculosis: current approaches, clinical applicability, and developments. *Curr Opin Pulm Med* 2010; 16: 262–270.
21. Wallis RS, Doherty TM, Onyebujoh P, et al. Biomarkers for tuberculosis disease activity, cure, and relapse. *Lancet Infect Dis* 2009; 9: 162–172.
22. Doherty TM, Wallis RS, Zumla A. Biomarkers of disease activity, cure, and relapse in tuberculosis. *Clin Chest Med* 2009; 30: 783–796.
23. Seder RA, Darrah PA, Roederer M. T-cell quality in memory and protection: implications for vaccine design. *Nat Rev Immunol* 2008; 8: 247–258.
24. Millington KA, Innes JA, Hackforth S, et al. Dynamic relationship between IFN $\gamma$  and IL-2 profile of Mycobacterium tuberculosis-specific T cells and antigen load. *J Immunol* 2007; 178: 5217–5226.
25. Casey R, Blumenkrantz D, Millington K, et al. Enumeration of functional T-cell subsets by fluorescence-immunospot defines signatures of pathogen burden in tuberculosis. *PLoS One* 2010; 5: e15619.
26. Mistry R, Cliff JM, Clayton CL, et al. Gene-expression patterns in whole blood identify subjects at risk for recurrent tuberculosis. *J Infect Dis* 2007; 195: 357–365.
27. Jacobsen M, Reipsilber D, Gutschmidt A, et al. Candidate biomarkers for discrimination between infection and disease caused by Mycobacterium tuberculosis. *J Mol Med* 2007; 85: 613–621.
28. Maertzdorf J, Reipsilber D, Parida SK, et al. Human gene expression profiles of susceptibility and resistance in tuberculosis. *Genes Immun* 2011; 12: 15–22.
29. Berry MP, Graham CM, McNab FW, et al. An interferon-inducible neutrophil-driven blood transcriptional signature in human tuberculosis. *Nature* 2010; 466: 973–977.



30. Wu B, Huang C, Kato-Maeda M, *et al.* Messenger RNA expression of IL-8, FOXP3, and IL-12b differentiates latent tuberculosis infection from disease. *J Immunol* 2007; 178: 3688–3694.
31. Demissie A, Abebe M, Aseffa A, *et al.* Healthy individuals that control a latent infection with *Mycobacterium tuberculosis* express high levels of Th1 cytokines and the IL-4 antagonist IL-4d2. *J Immunol*, 2004; 172: 6938–6943.
32. Siawaya JF, Bapela NB, Ronacher K, *et al.* Differential expression of interleukin-4 (IL-4) and IL-4 delta 2 mRNA, but not transforming growth factor beta (TGF- $\beta$ ), TGF- $\beta$  RII, Foxp3, gamma interferon, T-bet, or GATA-3 mRNA, in patients with fast and slow responses to antituberculosis treatment. *Clin Vaccine Immunol* 2008; 15: 1165–1170.
33. Bilaceroglu S, Günel O, Eris N, *et al.* Transbronchial needle aspiration in diagnosing intrathoracic tuberculous lymphadenitis. *Chest* 2004; 126: 259–267.
34. Harkin TJ, Ciotoli C, Addrizzo-Harris DJ, *et al.* Transbronchial needle aspiration (TBNA) in patients infected with HIV. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1913–1918.
35. Varela-Lema L, Fernandez-Villar A, Ruano-Ravina A. Effectiveness and safety of endobronchial ultrasound-transbronchial needle aspiration: a systematic review. *Eur Respir J* 2009; 33: 1156–1164.
36. Steinfort DP, Johnson DF, Connell TG, *et al.* Endobronchial ultrasound-guided biopsy in the evaluation of intrathoracic lymphadenopathy in suspected tuberculosis: a minimally invasive technique with a high diagnostic yield. *J Infect* 2009; 58: 309–311.
37. Mehta MR, Connell DW, Wickremasinghe MI, *et al.* The use of thoracic computed tomography scanning and EBUS- TBNA to diagnose tuberculosis of the central nervous system: two case reports. *Eur Respir Rev* 2010; 19: 345–347.
38. Molyneaux PL, Muttardi K, Connell DW, *et al.* Clinical utility of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) for the diagnosis of mediastinal tuberculous lymphadenitis. *Thorax* 2009; 64: A120–A127.
39. Goo JM, Im JG, Do KH, *et al.* Pulmonary tuberculoma evaluated by means of FDG PET: findings in 10 cases. *Radiology* 2000; 216: 117–121.
40. Erkens CG, Kamphorst M, Abubakar I, *et al.* Tuberculosis contact investigation in low prevalence countries: a European consensus. *Eur Respir J* 2010; 36: 925–949.
41. Mack U, Migliori GB, Sester M, *et al.* LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to *M. tuberculosis*? A TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2009; 33: 956–973.
42. Broekmans JF, Migliori GB, Rieder HL, *et al.* European framework for tuberculosis control and elimination in countries with a low incidence. Recommendations of the World Health Organization (WHO), International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) and Royal Netherlands Tuberculosis Association (KNCV) Working Group. *Eur Respir J* 2002; 19: 765–775.
43. Holden M, Dubin MR, Diamond PH. Frequency of negative intermediate-strength tuberculin sensitivity in patients with active tuberculosis. *N Engl J Med* 1971; 285: 1506–1509.
44. Horsburgh Jr CR. Priorities for the treatment of latent tuberculosis infection in the United States. *N Engl J Med* 2004; 350: 2060–2067.
45. Lalvani A. Diagnosing tuberculosis infection in the 21st century: new tools to tackle an old enemy. *Chest* 2007; 131: 1898–1906.
46. Lalvani A, Pathan AA, McShane H, *et al.* Rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection by enumeration of antigen-specific T cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 824–828.
47. Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, *et al.* Specific detection of tuberculosis infection: an interferon-gamma-based assay using new antigens. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 59–64.
48. Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Intern Med* 2008; 149: 177–184.
49. Lalvani A, Pathan AA, Durkan H, *et al.* Enhanced contact tracing and spatial tracking of *Mycobacterium tuberculosis* infection by enumeration of antigen-specific T cells. *Lancet* 2001; 357: 2017–2021.
50. Nakaoka H, Lawson L, Squire SB, *et al.* Risk for tuberculosis among children. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 1383–1388.
51. Mutsvangwa J, Millington KA, Chaka K, *et al.* Identifying recent *Mycobacterium tuberculosis* transmission in the setting of high HIV and TB burden. *Thorax* 2010; 65: 315–320.
52. Liebeschuetz S, Bamber S, Ewer K, *et al.* Diagnosis of tuberculosis in South African children with a T-cell-based assay: a prospective cohort study. *Lancet* 2004; 364: 2196–2203.
53. Chapman AL, Munkanta M, Wilkinson KA, *et al.* Rapid detection of active and latent tuberculosis infection in HIV- positive individuals by enumeration of *Mycobacterium tuberculosis*-specific T cells. *AIDS* 2002; 16: 2285–2293.
54. Lalvani A, Millington KA. Screening for tuberculosis infection prior to initiation of anti-TNF therapy. *Autoimmun Rev* 2008; 8: 147–152.
55. Passalent L, Khan K, Richardson R, *et al.* Detecting latent tuberculosis infection in hemodialysis patients: a head-to-head comparison of the TSPOT.TB test, tuberculin skin test, and an expert physician panel. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 68–73.
56. Winthrop KL, Nyendak M, Calvet H, *et al.* Interferon- $\gamma$  release assays for diagnosing *Mycobacterium tuberculosis* infection in renal dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1357–1363.
57. Inoue T, Nakamura T, Katsuma A, *et al.* The value of QuantiFERON TB-Gold in the diagnosis of tuberculosis among dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 2252–2257.
58. Connell DW, Singanayagam A, Charif R, *et al.* A comparison between interferon gamma release assays and the tuberculin skin test in the contact tracing of patients with chronic kidney disease. *Thorax* 2010; [Epub ahead of print DOI: 10.1136/thx.2010.149088].
59. Chia S, Karim M, Elwood RK, *et al.* Risk of tuberculosis in dialysis patients: a population- based study. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2: 989–991.
60. Raby E, Moyo M, Devendra A, *et al.* The effects of HIV on the sensitivity of a whole blood IFN- $\gamma$  release assay in Zambian adults with active tuberculosis. *PLoS One* 2008; 3: e2489.
61. Balcells ME, Perez CM, Chanqueo L, *et al.* A comparative study of two different methods for the detection of latent tuberculosis in HIV-positive individuals in Chile. *Int J Infect Dis* 2008; 12: 645–652.
62. Brock I, Ruhwald M, Lundgren B, *et al.* Latent tuberculosis in HIV positive, diagnosed by the *M. tuberculosis* specific interferon- $\gamma$  test. *Respir Res* 2006; 7: 56.
63. Solovic I, Sester M, Gomez-Reino JJ, *et al.* The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2010; 36: 1185–1206.
64. Flynn JL, Chan J. Immunology of tuberculosis. *Annu Rev Immunol* 2001; 19: 93–129.
65. Bakir M, Millington KA, Soysal A, *et al.* Prognostic value of a T-cell-based, interferon- $\gamma$  biomarker in children with tuberculosis contact. *Ann Intern Med* 2008; 149: 777–787.
66. Aichelburg MC, Rieger A, Breitenecker F, *et al.* Detection and prediction of active tuberculosis disease by a whole-blood in-

- terferon-c release assay in HIV-1-infected individuals. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 954–962.
67. Diel R, Loddenkemper R, Meywald-Walter K, *et al.* Predictive value of a whole blood IFN-c assay for the development of active tuberculosis disease after recent infection with *Mycobacterium tuberculosis*. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1164–1170.
68. Kik SV, Franken WP, Mensen M, *et al.* Predictive value for progression to tuberculosis by IGRA and TST in immigrant contacts. *Eur Respir J* 2010; 35: 1346–1353.
69. Kim SH, Cho OH, Park SJ, *et al.* Rapid diagnosis of tuberculous meningitis by T cell- based assays on peripheral blood and cerebrospinal fluid mononuclear cells. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 1349–1358.
70. Diel R, Goletti D, Ferrara G, *et al.* Interferon-c release assays for the diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2011; 37: 88–99.
71. Mazurek GH, Jereb J, Lobue P, *et al.* Guidelines for using the QuantiFERON-TB Gold test for detecting *Mycobacterium tuberculosis* infection, United States. *MMWR Recomm Rep* 2005; 54: 49–55.
72. The National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Tuberculosis: Clinical Diagnosis and Management of Tuberculosis and Measures for its Prevention and Control. London, Royal College of Physicians, 2006.

LAVORO ORIGINALE

## ULCERA DELL'AORTA TORACICA CAUSA NON USUALE D'EMBOLIZZAZIONE ARTERIOSA

Paolo Mingazzini, Andrea Sampaolo, Rocco Corso, Francesco Formica

*Azienda Ospedaliera San Gerardo di Monza  
Università degli Studi di Milano – Bicocca*

### Riassunto

La maggior parte delle embolie arteriose sono di origine cardiaca, dovute ad aritmia od alterazione endocardica su base ischemica, reumatica od eteroplastica. Meno frequenti le embolie ad origine arteriosa, da aneurismi o da placche arteriosclerotiche complicate.

Oltre al trattamento dell'ischemia causata dall'embolo è importante individuare la sorgente emboligena, per la sua correzione, o l'instaurazione di terapia anticoagulante.

L'ulcera dell'aorta è lesione rara, prevalentemente nel tratto toracico, spesso asintomatica e benigna, tende perlopiù alla regressione, in alcuni casi può altresì evolvere ad ulcera penetrante (PAU), ematoma periaortico, rottura dell'aorta e pseudoaneurisma, o dissecazione aortica, con imminente pericolo di vita (Sindrome Aortica Acuta).

Il rilievo di un'ulcerazione aortica all'Angio, TC, RM od EcoTransesofagea richiede dunque un attento controllo e, nel caso compaiano sintomatologia o segni d'evoluzione, deve essere urgentemente trattata, con sostituzione chirurgica del segmento interessato, o, preferibilmente, con esclusione mediante endoprotesi.

### Summary

#### Ulceration of the thoracic aorta – unusual cause of arterial embolization

Most arterial emboli are of cardiac origin, due to arrhythmia or alteration of endocardial lining (ischemic, rheumatic or heteroplastic). Less frequent is the arterial origin, from aneurysm or complicated atherosclerotic plaques.

In addition to the treatment of embolic ischemia, it is important to identify the source of emboli, for its correction, and for decision on anticoagulant therapy.

Aortic ulcer is a rare lesion, mainly in the thoracic aorta, often asymptomatic and benign, mostly tends to regress, but in some cases it may also evolve to penetrating aortic ulcer (PAO), intramural hemathoma (IMH), wall rupture, pseudoaneurysm, aortic dissection, with imminent life threat (Acute Aortic Syndrome).

Diagnosis of aortic ulcer at Angio, CT, MRI, or Transesophageal-Echo requires therefore careful monitoring and repeated examinations. If symptoms or signs of evolution appear, it must be urgently treated with surgical re-

placement of the affected segment, or preferably exclusion by endoprosthesis.

**Parole chiave:** Ulcera aortica, Embolia Arteriosa.

**Key Words:** Aortic Ulcer, Arterial Embolism.

### Scopo del Lavoro

Partendo da un'osservazione personale (Case Report), vengono considerati i dati riportati nella recente letteratura a proposito di ischemia arteriosa acuta da embolia arteriosa causata da ulcera dell'aorta, al fine di chiarirne la patogenesi, le complicanze correlate e la relativa frequenza.

Vengono inoltre vagliati i possibili trattamenti ed i risultati attraverso questi ottenuti, onde precisare l'indicazione terapeutica più opportuna.

### Caso Clinico

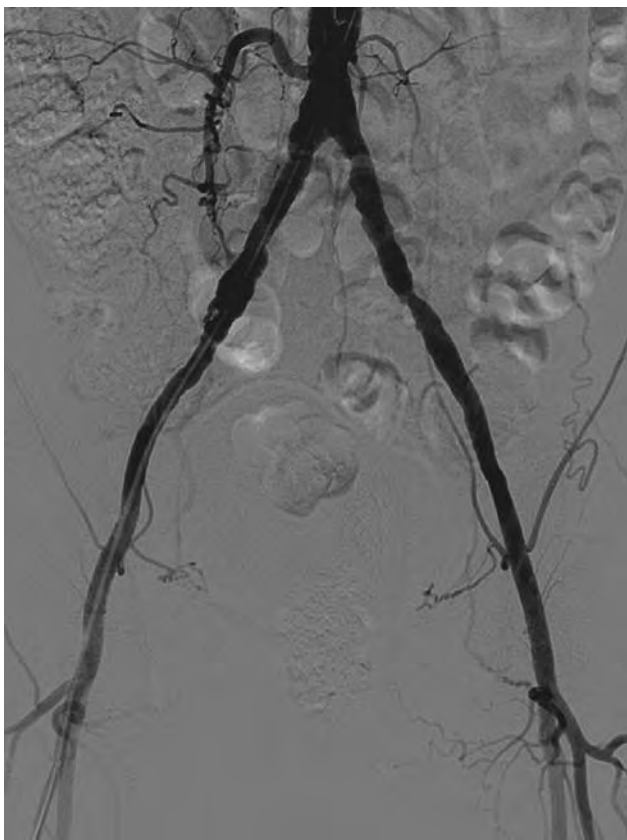
Riferiamo il caso clinico di un uomo di 72 anni, che si presenta in Ospedale per un dolore ingravescente al primo dito del piede sinistro, insorto acutamente una settimana prima, per il quale non riferisce una causa precisa, sospettando un trauma accidentale.

Obiettivamente il letto ungueale si presenta brunastro, con modesta secrezione, cianosi anche al quinto dito, reazione infiammatoria con lieve edema distale all'arto. Un esame Doppler sonografico dimostra normale flusso arterioso alle tre arterie di gamba sino alla caviglia.

L'Anamnesi, oltre a prostatectomia per adenoma, è positiva per fattori di rischio cardio-vascolari: Diabete insulino-dipendente da 20 anni, forte fumatore, dislipidemia, ipertensione arteriosa, cardiopatia ischemica, esiti by pass aortocoronarico per malattia trivasale.

Ricoverato il paziente per "blue-toe syndrome", abbiamo proseguito la terapia anti-ipertensiva e con statine ed instaurato trattamento antalgico, anticoagulante con microeparina (Clexane 4.000 X 2) e vasoattiva con prostanoide (PGI 40 mcg x 2 EV).

Gli esami ematici sono risultati negativi per malattie trombofiliche; l'Ecocolordoppler ha escluso aneurismi dell'asse aorto-iliaco-femoro-popliteo ed ha confermato la



**Fig. 1:** Arteriografia transfemorale destra: arteriosclerosi diffusa dell'albero aortoiliaco, con occlusione delle ipogastriche e circolo collaterale lombare

pervietà delle arterie di gamba; negativi ECG dinamico per aritmie ed Ecocardiogramma TT per patologie cardiache embolizzanti.

Abbiamo quindi praticato studio radiologico Arteriografico, con cateterismo per puntura femorale all'inguine destro: l'aorta addominale presentava irregolarità parietali senza stenosi significative, occlusione delle ipogastriche con circolo lombare di compenso (Fig. 1), pervietà delle arterie dell'arto inferiore sinistro, senza lesioni significative (Fig. 2), con perfusione dell'arteria pedidia e tibiale posteriore, che contrastavano una discreta arcata plantare (Fig. 3).

Lo studio è stato quindi esteso per la ricerca di foci embolizzanti all'aorta toracica, evidenziando a livello della porzione discendente, nel suo tratto distale, in prossimità dello iatus diaframmatico, proprio sulla parete laterale sinistra un'ulcerazione scavata con margini rialzati (Fig. 4), con l'aspetto "a cratere di vulcano" tipica per placca arteriosclerotica ulcerata (Fig. 5).

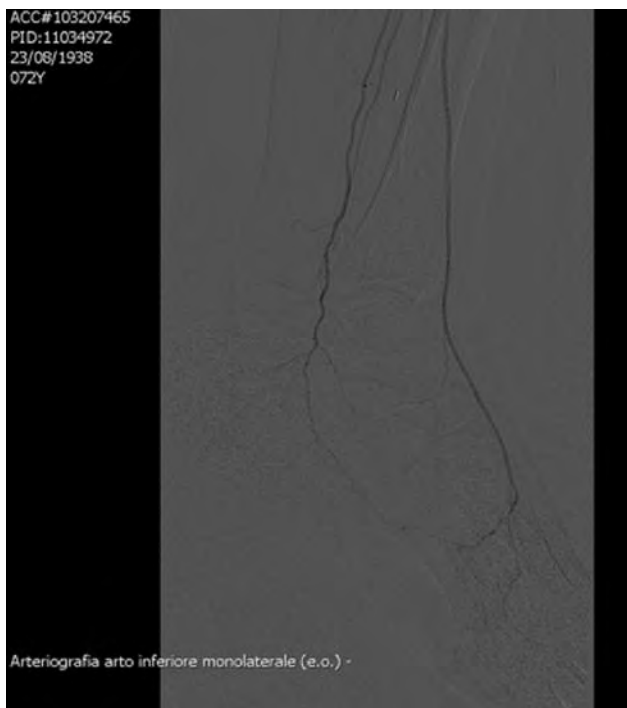
Abbiamo dunque posto diagnosi di embolizzazione arteriosa dei rami periferici del piede sinistro da placca aortica ulcerata.

È stata esclusa, per la perifericità delle arterie interessate ed il buon compenso in arcata plantare, alcuna indicazione ad intervento chirurgico od endovascolare di rivascolarizzazione, la terapia con prostanoidi è stata proseguita per



**Fig. 2:** Albero popliteo - tibiale pervio, con flusso diretto nei tre vasi di gamba

20gg, con discreto compenso e progressiva demarcazione di necrosi distale dell'alluce. Non si sono verificati ulteriori episodi ischemici agli arti. Il paziente è stato pertanto dimesso in controllo ambulatoriale, e la terapia anticoagulante proseguita ancora a domicilio, per essere poi embriacata, in assenza di recidive emboliche, con doppia antiaggregazione. Proseguito inoltre il trattamento dei concomitanti fattori di rischio. È stato programmato controllo AngioTC per verificare la guarigione della lesione aortica a tre mesi di distanza.



**Fig. 3:** Arcata plantare perfusa da tibiale anteriore e posteriore

### Inquadramento Clinico

L'ischemia arteriosa acuta degli arti si presenta con una frequenza di 14 casi ogni 100.000 persone all'anno. La tromboembolia ne è la causa nel 90% dei casi. La patogenesi embolica prevale leggermente su quella trombotica acuta, ma l'aumento progressivo dell'età media si accompagna alla crescente frequenza di quest'ultima. Il restante 10% è causata da traumi o lesioni iatrogene, anch'esse in aumento con la diffusione di procedure comportanti cateterismo arterioso (diagnostica endovascolare e radiologia interventistica o chirurgia endovascolare) (1-3).

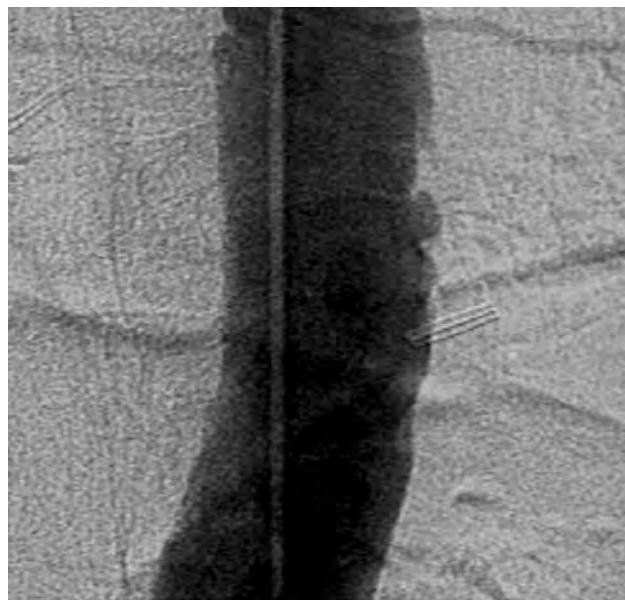
L'incidenza di ischemia acuta cresce con l'età, ed in particolare dopo i 65 anni. Il sintoma principale è il dolore, immediato e di forte intensità, localizzato alla regione ischemica, che si associa ad ipotermia, alterazioni nervose sensitivo-motorie, con vari gradi di parestesie, paresi o paralisi, che si aggravano con il tempo d'ischemia. Scompaiono i polsi arteriosi ed il colorito cutaneo è bianco-terreo o variamente bluastrò, mazzato, sino a francamente cianotico nelle regioni declivi.

L'ischemia arteriosa acuta colpisce gli arti inferiori per il 50-60% dei casi, quelli superiori nel 15-20%, come il sistema nervoso centrale, interessato nel 15-20% ed i vasi viscerali nel 5% circa.

La gran maggioranza delle tromboembolie sono di origine cardiaca (75%), l'aritmia da fibrillazione atriale è la patogenesi largamente più frequente (70% dei casi), cause più rare sono esiti d'ischemia miocardica e aneurisma ventricolare, per trombi parietali, la cardiopatia reumatica, l'en-



**Fig. 4:** Aorta toracica discendente con placca ulcerata sopra diaframmatica



**Fig. 5:** Particolare dell'ulcera con aspetto "a cratere di vulcano"

docardite batterica, il mixoma atriale ed infine gli emboli paradossi originati dal settore destro del cardiocircolo e shuntati nel circolo arterioso per comunicazioni anomale tra i settori destro e sinistro del cuore.

Il 25% delle tromboembolie arteriose (recentemente in crescita) è invece dovuto alla malattia arteriosclerotica, per

placche (76%) od aneurismi alle arterie (34%), di cui la gran parte aortici 24%, o poplitei 10%) (2-6).

Le patologie trombofiliche possono facilitare la malattia embolica, andranno quindi considerate nell'attenta anamnesi famigliare e con screening ematico per trombofilia (PC-R; fatt. V di Leiden; iperomocisteinemia, anticorpi antifosfolipidi; Lupus Eritematosus; iperfibrinogenemia; deficit antitrombina III; trombocitosi; iperaggregazione piastrinica; drepanocitosi; crioglobulinemia ecc.).

## Discussione

Oltre alla diagnosi di Embolia Arteriosa, importante è la ricerca della sorgente emboligena per il trattamento della malattia che ne è la causa e per stabilire la necessità o meno di una terapia anticoagulante od antiaggregante, onde evitare l'insorgenza di recidive.

Nell'ischemia arteriosa acuta da embolia arteriosa la sorgente emboligena è dunque localizzata nella grande maggioranza a livello cardiaco e l'aritmia assoluta da fibrillazione atriale prevale largamente sulle altre cause. Un ECG ed ancor meglio un tracciato delle 24 ore riveleranno la genesi aritmica. Lo studio EcoCardioGrafico potrà poi ricercare un trombo atriale o le cardiopatie emboligene più rare citate poch'anni.

L'embolia arteriosa periferica comporta ischemia acuta nel territorio irrorato dal vaso ostruito dall'embolo. La trombosi acuta si instaura generalmente su placca arteriosclerotica, determinando un effetto clinico più sfumato, in funzione dei circoli collaterali preformati per la stenosi pregressa.

Le conseguenze cliniche varieranno ovviamente a seconda del tessuto e dell'importanza dell'organo colpito, così più gravi saranno le ischemie cerebrali e cardiache rispetto a quelle degli arti.

Oltre alle più frequenti sorgenti emboligene cardiache, andranno sempre ricercate dunque le possibili alterazioni arteriose. Una malattia dilatante (aneurisma, pseudoaneurisma o dissecazione arteriosa), oppure una malattia arteriosclerotica stenocclusiva potranno essere sospettate dai dati anamnestici ed obiettivi e diagnosticate con Ecocolor-doppler od esame angiografico.

Le ulcere aortiche sono evento raro, anche se il progressivo diffondersi nella pratica medica odierna delle metodiche diagnostiche quali la Tomografia Computerizzata (TC) multistrato, la Risonanza Magnetica (RM) ed anche l'Ecografia Trans-Esofagea (TEE), unito alla miglior definizione d'immagine delle apparecchiature dell'ultima generazione, ne hanno reso più frequente l'osservazione, spesso anche casuale.

Le ulcerazioni aortiche sono state descritte per la prima volta da Shennan nel 1934 (9). Fu in seguito Stanson, nel 1986 a studiare estesamente questo tipo di lesione, descrivendone la storia naturale e la correzione chirurgica. (7, 8). Più recentemente Coady ha ripreso l'argomento, sottolineando la patogenesi delle ulcere penetranti dell'aorta e le differenze di tale patologia dalla dissecazione aortica (10). Tali lesioni prevalgono nell'aorta toracica discendente, mentre meno frequentemente colpiscono

l'aorta ascendente o l'aorta addominale (ascendente ed arco 17%; discendente 48%; soprarenale 10%, sottorenale 25%). (11, 12)

La storia naturale di una placca arteriosclerotica è ben nota, con l'accumulo di lipidi a livello sottointimale e la conseguente reazione infiammatoria e proliferativa con l'ispessimento della parete arteriosa e la stenosi del lume vasale. Si viene così a creare spesso una parte centrale ad accumulo lipidico nella placca, rivestita da una sottile capsula che la separa dal lume arterioso.

L'azione meccanica della corrente arteriosa pulsante (shear stress), il cui flusso è alterato dall'accelerazione e turbolenza dovute alla stenosi stessa, può causare la rottura della capsula, con fuoriuscita di colesterina dalla placca, che viene perlopiù sciolta nel torrente ematico.

Il risultato è una "placca ulcerata", a margini rilevati e fondo scavato, che riproduce all'angiografia l'aspetto caratteristico "a cratere di vulcano" (Fig. 5).

L'ulcerazione arteriosa è sede di frequente trombosi e frammenti di trombo possono mobilizzarsi, dando luogo ad embolia periferica. Sede d'embolia sono i vasi periferici alla lesione e tipico è il ripetersi dell'embolia nello stesso vaso. La gravità dell'ischemia dipende dal vaso ostruito, quindi dalla dimensione dell'embolo stesso.

L'ostruzione di un grosso vaso indicherà un'intervento di embolectomia arteriosa, con catetere di Fogarty, efficace purchè nelle prime ore dall'ischemia, la terapia trombolitica sistemica od intra arteriosa con cateterismo (streptochinasi, urochinasi, RTPA) e la suzione del trombo attraverso catetere percutaneo. Nel caso clinico considerato la perifericità dell'embolia ed il tempo trascorso ha indicato terapia anticoagulante e vasoattiva con prostanoidei per facilitare il compenso irroratorio.

L'ulcera aortica può essere perlopiù asintomatica e reperto occasionale di studio angiografico, o manifestarsi con embolia periferica, che è una delle sue possibili complicanze. Le ulcere aortiche di piccole dimensioni hanno generalmente evoluzione benigna, con progressivo spianamento e riepitelizzazione, sino a scomparsa pressochè completa. Possono altresì approfondirsi nella parete aortica, evolvendo ad "ulcera aortica penetrante" (PAU), con le possibili complicanze di "ematoma intramurale" (IMH), dissecazione aortica ed anche perforazione e rottura dell'aorta. Tali complicanze costituiscono la "Sindrome Aortica Acuta" ad altissima mortalità, che si manifesta con dolore toracico acuto ed instabilità pressoria.

Ematoma intramurale ed ulcera penetrante dell'aorta possono essere prodromi di dissecazione. Infatti, il flusso di sangue pulsante, che penetra nell'ulcera aortica, può produrre emorragia intramurale, che si espande nella parete aortica, oppure dissecazione aortica; può anche dar luogo alla formazione di uno pseudoaneurisma aortico, od infine a rottura completa transmurale dell'aorta.

D'altra parte, la conferma che PAU e dissecazione aortica costituiscano due entità patologiche il più delle volte differenti è data dalla diversa fascia d'età delle due lesioni. Mentre, infatti, la dissecazione colpisce l'età media, la PAU è tipica dell'età avanzata (56 versus 74 anni) (10), specie in soggetti ipertesi, con patologia arteriosclerotica

diffusa. Dobbiamo quindi considerare che l'ulcera aortica, pur essendo nella maggior parte dei casi una lesione benigna, in talune circostanze può evolvere drammaticamente, portando rapidamente a morte il paziente.

La perforazione dell'ulcera (PAU) può dunque progredire generando una Sindrome Aortica Acuta, che dev'essere attentamente monitorata e spesso rapidamente trattata, per l'imminente pericolo di vita del paziente.

L'embolizzazione distale è complicanza rara della PAU, ma talora è proprio la comparsa di mazzatura dolente ad un'estremità (blue toe sindrome) il sintomo rivelatore. (12) La diagnosi differenziale tra ulcera ed ulcera penetrante è rivelata dall'andamento delle calcificazioni che oltrepassano nel secondo caso l'anello aortico in corrispondenza dell'ulcera, che sposta le calcificazioni stesse, che vengono a contornarla esternamente (13, 14).

### Indicazioni Terapeutiche

Il trattamento dell'ulcera aortica è tuttora controverso (15), specie nei casi asintomatici, nei quali l'embolia periferica ha costituito un fatto occasionale, senza ripetersi (16). La maggioranza degli autori propendono per un atteggiamento conservativo (17, 18), soprattutto se l'ulcera è stato un reperto casuale (19). I soggetti in cui sia stata diagnosticata ulcera aortica hanno comunque una prognosi infausta, presentando una mortalità elevata nel giro di 10 anni (20); ciò non è tanto dovuto alle complicanze da perforazione, che resta rara, ma alla pressochè costante associazione a multipli fattori di rischio (uomini in età avanzata, ipertesi, affetti da tabagismo, coronaropatia e broncopneumopatia cronica ostruttiva).

L'indicazione chirurgica va dunque riservata ai casi con progressione ad ulcera penetrante e segni di rottura imminente, quali dolore persistente, soffiatura periaortica, aumento del diametro dell'aorta e/o della profondità dell'ulcera, delineando il quadro di Sindrome Aortica Acuta (21). Il trattamento chirurgico consiste nella sostituzione con protesi arteriosa sintetica del tratto d'aorta malato; ma la chirurgia tradizionale è gravata, soprattutto per quanto riguarda l'aorta toracica, di un'alta mortalità, legata anche all'età avanzata, all'estensione polidistrettuale della malattia arteriosclerotica nei pazienti affetti da AU, ed ai "fattori di rischio" ad essa connessi.

La sostituzione di tratti estesi dell'aorta discendente è inoltre gravata da una percentuale non trascurabile di paraplegie post-operatorie, dovute all'ischemia midollare.

La chirurgia endovascolare, con esclusione della sacca ulcerata mediante endoprotesi supportata da stent ha ridotto notevolmente morbilità e mortalità post-operatoria, così come anche i casi di paraplegia (22-29).

### Conclusioni

Tra le cause di embolia arteriosa, accanto alle più frequenti cardiopatie aritmiche, ischemiche e valvolari, vanno ricordate le malattie arteriose, aneurismatiche o arteriosclerotiche con placche complicate, specie l'ulcerazione aortica. La possibile evoluzione, in un numero ristretto di casi, dell'ul-

cerazione aortica ad ulcera penetrante ed a sindrome aortica acuta, con pericolo di vita, impone un attento follow up delle lesioni ed il loro trattamento, con esclusione endovascolare, in caso di sintomatologia o tendenza evolutiva.

### Bibliografia

- 1) Shekhzadeh A, Ehlermann P. Atheromatous disease of the thoracic aorta and systemic embolism. Clinical picture and therapeutic challenge. *Z Kardiol* 2004; 93(1): 10-7
- 2) Mutirangura P, Ruangsetakit C, Wongwanit C. Clinical differentiation between acute arterial embolism and acute arterial thrombosis in the lower extremities. *J Med Assoc Thai* 2009; 92(7): 891-7
- 3) O'Connell JB, Quinones-Baldrich WJ. Proper evaluation and management of acute embolic versus thrombotic limb ischemia. *Semin Vasc Surg* 2009; 22(1): 10-6
- 4) Baxter-Smith D, Ashton F, Slaney G. Peripheral arterial embolism. A 20 year review. *J Cardiovasc Surg* 1988 Jul-Aug; 29(4): 453-7
- 5) Jaffery Z, Thornton SN, White CJ. Acute limb ischemia. *Am J Med Sci* 2011 Sep; 342(3): 226-34
- 6) Lumsden AB, Davies MG, Peden EK. Medical and endovascular management of critical limb ischemia. *J Endovasc Ther.* 2009 Apr; 16(2 Suppl 2): II 31-62
- 7) Stanson AW, Kazmier FJ, Hollier LH, et al. Penetrating atherosclerotic ulcers of the thoracic aorta : natural history and clinicopathologic correlations. *Ann Vasc Surg* 1986; 1: 15-23
- 8) Vasquez J, Poultsides GA, Lorenzo AC, et al. Endovascular stent-graft placement for nonaneurysmal infrarenal aortic rupture. *J Vasc Surg* 2003; 38: 836-9
- 9) Shennan T. Dissecting aneurysms. Medical Research Council, Special Report Series 1934; 193
- 10) Coady MA, Rizzo JA, Hammond GL, et al. Penetrating ulcer of the thoracic aorta: what is it? How do we recognize it? How do we manage it? *J Vasc Surg* 1998; 27: 1006
- 11) Tittle SL, Lynch RJ, Cole PE, et al. Midterm follow-up of penetrating aortic ulcers and intramural hematoma of the aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123: 1051-9
- 12) Harris GA, Bis KG, Glover JL, et al. Penetrating atherosclerotic ulcers of the aorta *J Vasc Surg* 1994; 19: 90-9
- 13) Kazerooni EA, Bree RL, Williams DL. Penetrating atherosclerotic ulcers of the descending thoracic aorta: evaluation with CT and distinction from aortic dissection. *Radiology* 1992; 183(3): 759-65
- 14) Faries PL, Lang E, Ramdev P, et al. Endovascular stent graft treatment of a ruptured thoracic aortic ulcer. *J Endovasc Ther* 2002; 9(2): 25-31
- 15) Roldan CJ. Penetrating atherosclerotic ulcerative disease of the aorta: do emergency physicians need to worry? *J Emerg Med* 2011 Jun 4
- 16) Sundt TM. Intramural hematoma and penetrating atherosclerotic ulcer of the aorta. *Ann Thorac Surg* 2007; 83: S835-841
- 17) Ganaha F, Miller DC, Sugimoto K. Prognosis of aortic intramural hematoma with and without penetrating atherosclerotic ulcer: a clinical and radiological analysis. *Circulation* 2002; 106: 342-348
- 18) Cho KR, Stanson AW, Potter DD, et al. Penetrating atherosclerotic ulcer of the descending thoracic aorta and arch. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127: 1393-9
- 19) Machaalani J, Yam Y, Ruddy TD, et al. Potential clinic and economic consequences of noncardiac incidental findings on cardiac computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1533-41

- 20) Troxler M, Mavor AL, Hommer VS. Penetrating atherosclerotic ulcers of the aorta. *Br J Surg* 2001; 88: 1169-77
- 21) Lansman SL, Saunders PC, Malekan R, Spielvogel D. Acute aortic syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 140: S92-7
- 22) Geisbush P, Kotelis D, Weber TF, et al. Early and mid-term results after endovascular stent graft repair of penetrating aortic ulcers. *J Vasc Surg* 2008; 48: 1361-8
- 23) Gottardi R, Zimpfer D, Funovics M. Mid-term results after endovascular stent-graft placement due to penetrating atherosclerotic ulcers of the thoracic aorta. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 33: 1019-24
- 24) Hyhlic DA, Geisbush P, Kotelis D, Bockler D. Endovascular repair of infrarenal penetrating aortic ulcers: a single center experience in 20 patients. *J Endovasc Ther* 2010; 17: 510-14
- 25) Brittenden J, Mc Bride K, Mc Innes G, et al. The use of endovascular stents in the treatment of penetrating ulcers of the thoracic aorta. *J Vasc Surg* 2000; 31(5): 1078
- 26) Cho KR, Stanson AW, Potter DD, et al. Penetrating atherosclerotic ulcer of the descending thoracic aorta and arch. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127:1393-401
- 27) Melissano G, Astore D, Civilini E, Chiesa R. Endovascular treatment of ruptured penetrated aortic ulcers. *J Vasc Surg* 2002; 36(4): 720-6
- 28) Batt M, Haudebourg P, Planchard PF, et al. Penetrating atherosclerotic ulcers of the infrarenal aorta: life-threatening lesions. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005; 29(1): 35-42
- 29) Clough RE, Mani K, Lyons OT, Bell RE, et al. Endovascular treatment of acute aortic syndrome. *J Vasc Surg* 2011; Sep: 22



IL PARERE DEL MEDICO-LEGALE

## ALCUNE RIFLESSIONI IN TEMA DI COPERTURA ASSICURATIVA PER LA SPERIMENTAZIONE CLINICA IN AMBITO OSPEDALIERO E SUL RUOLO DEL COMITATO ETICO

Antonio Flores

### Riassunto

Si è voluto qui proporre alcune considerazioni in tema di copertura assicurativa per l'attività di sperimentazione clinica in ambito ospedaliero e sul ruolo peculiare del Comitato Etico Indipendente.

### Abstract

**“CLINICAL EXPERIMENTAL TRIALS IN HOSPITAL AND INSURANCE GUARANTEE: ROLE OF INDEPENDENT ETHICAL COMMITTEE”**

Insurance guarantee for experimental clinical trials and role of Ethical Committee are analysed.

**Parole chiave:** Sperimentazione Clinica; Tutela giuridica; Medicina legale

**Key words:** Clinical drug trials; Juridical defence; Legal medicin

Una recente nota di Gennai e Gentiluomo (1) sull'uso clinico sperimentale di farmaci off-label e la personale esperienza maturata da circa un decennio da chi scrive quale componente e presidente di Comitato Etico Indipendente, ha stimolato alcune riflessioni sugli aspetti assicurativi della sperimentazione clinica in ambito ospedaliero e sul ruolo svolto appunto dal Comitato Etico. Come opportunamente ricordato da Picchioni e Coll.<sup>2</sup> per quanto espresso dal Decreto Legislativo n. 211 del 24/6/2003 “Attuazione della direttiva 2001/20/CE relativa alla applicazione della buona pratica clinica nell'esecuzione delle sperimentazioni cliniche di medicinali per uso clinico”<sup>3</sup>, per sperimentazione clinica si deve intendere qualunque applicazione eseguita sull'uomo “per scoprire o verificare gli effetti clinici, farmacologici e/o altri effetti farmacodinamici di uno o più medicinali sperimentali, e/o a individuare qualsiasi reazione avversa ad uno o più medicinali sperimentali, e/o a studiarne l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione, con l'obiettivo di accertarne la sicurezza e/o l'efficacia”.

La sperimentazione clinica di fatto quindi si distacca per sua stessa natura dall'atto medico classicamente e deontologicamente finalizzato alla cura del paziente.

I soggetti che si sottopongono alla sperimentazione possono infatti essere anche soggetti sani.

Ne deriva la atipicità clinica intrinseca alla sperimentazione, che può sotto un profilo giuridico inserirsi a pieno titolo nell'ambito delle previsioni dell'articolo 5 del Codice Civile.

Tale articolo come ben noto porta titolo “Atti di disposizione del proprio corpo” e indica che “Gli atti di disposizione del proprio corpo sono vietati quando cagionino una diminuzione permanente dell'integrità fisica (...)”.

Anche in tal senso Picchioni e Coll. opportunamente sottolineano come il limite fissato dal richiamato articolo 5 c.c. valga anche per l'adesione a programmi di sperimentazione clinica dai quali possa pur ipoteticamente derivare una lesione permanente della integrità fisica del soggetto aderente.

Tutti i programmi di sperimentazione clinica dovranno quindi sempre garantire in ordine generale un'adeguatezza delle strutture e del personale, la chiarezza e la precisione delle procedure sperimentali ed in particolare del protocollo e dell'informazione offerta ai pazienti ed ai soggetti sani che verranno arruolati.

Aspetti questi che dovranno essere sempre vagliati e valutati da un apposito Comitato Etico Indipendente, come ben per altro dettagliato e precisato dal Decreto del Ministero della Salute 12 maggio 2006 “Requisiti minimi per l'istituzione, l'organizzazione e il funzionamento dei comitati etici per le sperimentazioni cliniche dei medicinali”<sup>4</sup>.

Fra i diversi aspetti di tutela dei soggetti, che si sottopongono ad un protocollo di sperimentazione clinica indubbiamente riveste un ruolo di rilievo anche la tutela patrimoniale. Essa viene quindi garantita dalla previsione che il legislatore ha puntualmente indicato nella necessità che il promotore della sperimentazione provveda alla copertura assicurativa relativa al risarcimento dei danni cagionati ai soggetti dall'attività di sperimentazione, a copertura della responsabilità civile dello sperimentatore e dei promotori della sperimentazione. Ed il Comitato etico indipendente, nel suo ruolo di autonoma decisione, dovrà anche analizzare e valutare la congruità della copertura assicurativa indicata dal promotore della sperimentazione.

Comitati Etici che di fatto, nella loro valutazione etica, scientifica e metodologica degli studi clinici, sono garanti proprio del rispetto non solo delle previsioni normative e delle norme di buona pratica clinica, ma del profondo ed intimo dettato etico della tutela della libertà e dignità dell'uomo come ben delineato dalle dichiarazioni di Helsinki e dalla convenzione di Oviedo e come chiaramente

richiamato dal Decreto Ministeriale sopra ricordato all'articolo 5 (Funzionamento del comitato etico).

Comitati Etici la cui funzione da sempre è stata duplice sia sotto il profilo del vaglio etico dei protocolli sperimentali, come previsto dalla normativa, ma anche sotto il profilo dell'ausilio all'operato assistenziale del personale sanitario per tutte quelle questioni dal contenuto etico rilevante, che possono manifestarsi nella quotidiana pratica clinico-assistenziale (Canovacci).

L'iter formativo e l'inquadramento normativo, d'altra parte, che attualmente hanno trovato consono e decisivo approdo, non hanno avuto certamente uno sviluppo privo di difficoltà ed incomprensioni (Viafora). In particolare per gli aspetti assicurativi e di congruità contrattuale proposta dallo sponsor e promotore della ricerca, il legislatore da sempre ne ha individuata la necessità e precisato la doverosa valutazione da parte del Comitato etico (cfr. D.M. 15/7/1997 "Recepimento delle linee guida dell'Unione Europea di buona pratica clinica per l'esecuzione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali" e D.M. 18/3/1998 "Linee guida di riferimento per l'istituzione ed il funzionamento dei Comitati etici").

Sin dal Decreto Ministeriale del 1998 il Comitato etico doveva, infatti, verificare l'idonea copertura assicurativa offerta dallo sponsor per i soggetti in sperimentazione a tutela di qualunque danno direttamente od indirettamente derivante dalla sperimentazione, nonché la copertura assicurativa degli sperimentatori. Il Comitato etico ha, quindi, un obbligo di verifica e valutazione che potrà anche condizionare il giudizio finale di fattibilità del progetto di sperimentazione proposto, condizionandolo del tutto opportunamente alla realtà di una congrua copertura assicurativa garantita dallo stesso sponsor. Sul piano pratico quindi il Comitato, che deve avere fra i suoi componenti, come ben indicato all'art. 2 del D.M. 12 maggio 2006, un **esperto in materia giuridica e assicurativa o un medico legale**, dovrà analizzare e valutare con la massima attenzione le clausole contrattuali della polizza assicurativa proposta, che dovrà quindi essere sempre acquisita, non essendo esaustivo in tal senso il certificato di assicurazione rilasciato eventualmente dalla Compagnia assicuratrice.

L'analisi delle clausole contrattuali dovrà quindi riguardare in particolare:

Descrizione del rischio ed oggetto della garanzia

Esclusioni

Validità temporale della garanzia

Massimali di garanzia e limiti di risarcimento

Franchigie

Recesso in caso di sinistro.

Come ben rilevavano ancora i citati Autori (2) la **garanzia** dovrà infatti coprire la responsabilità civile oltre che del contraente/assicurato, anche degli altri soggetti assicurati derivante dalla conduzione e svolgimento del protocollo di sperimentazione per qualunque danno direttamente od indirettamente derivante ai soggetti arruolati nella sperimentazione, allo sperimentatore stesso ed a tutto il personale anche indirettamente coinvolto.

Dovrà essere garantita anche la responsabilità civile derivante agli Enti sanitari, ai medici e a tutto il personale

coinvolto anche se non alle dirette dipendenze del Contraente e ciò in relazione ai programmi di sperimentazione svolti con farmaci, sostanze medicinali e strumenti prodotti dal Contraente stesso.

La garanzia dovrà prevedere anche il rimborso dei costi per l'eventuale trattamento medico dei soggetti in sperimentazione, qualora derivassero loro complicanze cliniche a causa della sperimentazione, che si dimostrassero in rapporto eziologico con il trattamento sperimentale.

Nell'ipotesi di danno derivante al soggetto in sperimentazione per imperizia, imprudenza o negligenza dell'operatore la garanzia dovrà essere comunque operante nei riguardi del terzo danneggiato.

Ancorché l'evento dannoso a terzi scaturisse da colpa professionale dello sperimentatore medico, non si verrebbe infatti ad interrompere il rapporto, che sotto il profilo solidale ed anche contrattuale lega l'operatore, la struttura ove si svolge la sperimentazione e lo sponsor stesso nei riguardi del terzo danneggiato e ciò per effetto delle vigenti normative in tema di responsabilità per danno ingiusto.

La risarcibilità del danno ai sensi di polizza verrebbe invece meno qualora si verificasse per sperimentazione non regolarmente autorizzata, o il danno stesso non fosse in rapporto eziologico dimostrato con la sperimentazione assicurata.

Circa la **validità temporale** la previsione media proposta dalle diverse polizze di cinque anni sembra coprire utilmente il verificarsi di eventuali eventi avversi causati dai diversi farmaci in sperimentazione.

La tutela del terzo leso comunque sarebbe sempre eventualmente garantita, anche per eventi, che ipoteticamente dovessero manifestarsi a maggiore distanza di tempo, dalla copertura assicurativa generale per responsabilità civile dell'Ente Sanitario, ove si svolge la sperimentazione, sempre che venga accertato il rapporto eziologico tra evento dannoso e sperimentazione svolta.

Sotto il profilo dei **massimali di garanzia** dovrà essere attentamente valutata la loro congruità e copertura temporale per tutta la durata del protocollo sperimentale con massimale unico per sperimentazione e senza possibilmente alcun limite per sinistro o per annualità.

Se qualora il contratto prevedesse una franchigia per il risarcimento del danno, se ne dovrebbe richiedere l'abolizione per garantire, in quanto polizza operante in tema di danno biologico alla salute del terzo danneggiato, la piena tutela risarcitoria del danno ingiusto eventualmente cagionato a seguito della sperimentazione in garanzia e per la sua totalità.

E ciò in quanto il diritto al giusto risarcimento da parte del terzo danneggiato non può essere limitato per effetto di rapporti contrattuali a lui estranei ed in quanto diritto tutelato dalle norme del Codice civile (artt. 2043, 2049 e 2050), porterebbe all'onere risarcitorio a carico dell'Ente Sanitario sede della sperimentazione, nell'ambito della generale responsabilità contrattuale di tale Ente.

Infine in tema di **recesso in caso di sinistro** ancorché la tipologia delle polizze in questione non dovrebbe di fatto prevedere la clausola del recesso e ciò tenuto conto delle specifiche natura del rischio garantito, appare comunque in-

dispensabile qualora vigente, che sia previsto e ben indicato l'obbligo per la Compagnia assicuratrice a comunicare tempestivamente all'Ente Sanitario l'avvenuto recesso, così da permettere all'Ente stesso di sospendere l'eventuale arruolamento di nuovi pazienti.

Si delinea quindi per il Comitato etico un insostituibile e doveroso impegno ad una attenta lettura ed analisi del contratto assicurativo proposto dallo sponsor della sperimentazione, che potrà portare anche eventualmente alla temporanea sospensione del giudizio di approvazione finché non saranno apportate le modifiche eventualmente richieste dal Comitato stesso.

La mancanza di una idonea e congrua copertura assicurativa, come più sopra già ricordato potrà portare all'onere risarcitorio a carico dell'Ente Sanitario sede della sperimentazione nonché all'ipotesi di responsabilità del Comitato Etico stesso per la negligente valutazione della copertura assicurativa o per aver intempestivamente permesso l'operatività della sperimentazione senza appunto un'accertata idonea e congrua copertura assicurativa (Borgia). Ne emerge a finale commento di tutto quanto sopra esposto un impegno, talvolta non agevole e certamente sempre impegnativo per la peculiarità dei temi da analizzare, che indubbiamente esulano dalla routine clinica della sperimentazione stressa, che porta il Comitato etico ad impegnarsi in una doverosa e critica valutazione delle coperture assicurative per ciascun progetto e protocollo sperimentale sottoposto alla sua preventiva valutazione tecnica per l'autorizzazione esecutiva..

In tal senso, come già ricordato, la vigente normativa opportunamente prevede nella composizione dei Comitati la presenza di un esperto in materia giuridica e assicurativa o un medico legale.

Merita infine, sempre alla luce di quanto già sopra ricordato, sottolineare la concreta necessità ed opportunità per l'Ente Sanitario, ove operi un Comitato etico indipendente, di porre in essere anche una specifica previsione di copertura assicurativa per l'operato del Comitato stesso nell'ambito della generale garanzia per la responsabilità civile verso terzi.

### **Bibliografia**

- 1) Gennari G., Gentilomo A.: "La normativa in materia di farmaci off-label e l'uso clinico dei farmaci sperimentali". *Medicina e Diritto* 2,14-21, 2011
- 2) Picchioni D.M., Ventura F., Molinelli A., Celesti R.: "La copertura assicurativa nella sperimentazione clinica". *Riv.It. Med.Leg.* XXIX, 117-126, 2007
- 3) Decreto Legislativo 24 giugno 2003 n. 211 in G.U. suppl. ord. n.184 del 9/8/2003
- 4) Decreto Ministero della Salute 12 maggio 2006 in G.U. n. 194 del 22 /8/ 2006
- 5) Canovacci L.: "Il difficile cammino dei comitati etici italiani" *Professione* IX,5, 29-34, 2001.
- 6) Viafora C.: "Storia e ruolo dei Comitati etici nella sperimentazione clinica" *Professione* XII, 2, 29-33, 2004.
- 7) Borgia L.M.: "Guida per i comitati di bioetica alla sperimentazione clinica". *Pensiero Scientifico Ed.*, Roma, 2001 (cit. sub loc. 1)

LA PAGINA DELLA STORIA

## LA FARMACIA OSPEDALIERA\*

Dino Felisati<sup>°</sup> Oscar Di Marino<sup>°°</sup> Gianemilio Giuliani<sup>°°°</sup><sup>°</sup>Direttore scientifico della Rivista Il Bassini – A.O. ICP - Milano<sup>°°</sup>Direttore Sanitario P.O. E. Bassini – A.O. ICP - Milano<sup>°°°</sup>Direttore della Farmacia A.O. ICP - Milano

*Conservare la salute e guarire le malattie: questo è il problema che la medicina si è posta fin dalla sua origine e del quale cerca ancora la soluzione scientifica (C. Bernard) (3, p. 66)*

### Il Mondo antico

La storia della medicina nasce con l'uomo e si caratterizza come la storia della sua sofferenza e dei rimedi inventati per curarla; la storia della malattia invece analizza anche periodi precedenti la comparsa dell'uomo ed è testimoniata dai reperti patologici rinvenuti nelle antiche specie animali. È da pensare che il primo approccio umano alla terapia sia stato, come è proprio degli animali, quello della ricerca di piante dotate di proprietà curative. I daini e le capre masticano la pianta del dittamo per curarsi le ferite; cani e gatti si cibano di lattuga, tritico verde e finocchio a scopo curativo. L'uomo, ad imitazione degli animali, come sostengono Aristotele e Dioscoride (4, p. 16), avrebbe utilizzato questa pratica empirica in un tempo in cui tutto era sconosciuto intorno a lui.

La prima medicina di cui abbiamo notizia dai reperti archeologici rinvenuti, non è peraltro puramente empirica, ma risulta intrisa di aspetti magici, in stretta connessione con l'osservazione della natura che circonda l'uomo e che fornisce, con gli elementi per la vita, una fonte infinita di mistero. La terapia è esercitata con formule e scongiuri; ne è prova il rinvenimento di tatuaggi nelle antiche mummie. Oetzi, per esempio, la mummia del Similaun, che risale al 5000 a. C., porta diversi tatuaggi in corrispondenza delle vertebre lombari, sui polpacci, sul dorso del piede e della caviglia destra, sulla gamba destra, all'interno del ginocchio destro e sulla caviglia sinistra, in corrispondenza di lesioni artrosiche, verificate radiograficamente, tatuaggi ritenuti espressione di pratiche terapeutiche intrise di elementi magico-religiosi. Per ogni localizzazione, il numero dei tatuaggi, infatti, è 7, 4 o 3, numeri carichi di simbolismo. In un tempo in cui la magia era parte importante delle pratiche terapeutiche, questi numeri non potevano avere altro significato che quello del sortilegio.

La medicina primitiva comprendeva anche pratiche chirurgiche: già nel periodo neolitico si praticava la trapanazione del cranio e i reperti rinvenuti dimostrano che gli interventi dovevano essere eseguiti con una certa abilità tecnica, se i soggetti operati sono potuti sopravvivere all'intervento.

Le prime notizie di storia della medicina di cui disponiamo risalgono agli assiri, ai babilonesi (4000 a. C.) e agli egiziani (2000 a. C.). Per parlare di una medicina organizzata dal punto di vista dottrinale e pratico, però, bisogna arrivare al V secolo a.C., al tempo in cui in Grecia si esercita la medicina sacerdotale. Essa viene praticata dai medici esterni, ma soprattutto dai medici sacerdoti che operano, in nome del Dio, nei templi di Esculapio. Fanno parte del tempio la fonte sorgiva che fornisce l'acqua, elemento fondamentale per la cura e i porticati, costruiti attorno al tempio, dove sostano i pellegrini malati (*xenodochi*) in attesa del sonno attraverso il quale il dio insegnerà loro come guarire dei mali che li affliggono (1, p. 120).

Ippocrate, in sintonia con il dettato *vis medicatrix naturae* scrive il trattato *Delle Arie, Delle Acque, Dei Luoghi*, basato sul convincimento che l'ambiente nel quale l'uomo vive è la causa prima dei suoi mali e la guarigione avviene per opera della natura che va aiutata nella sua funzione. Egli fonda la dottrina umorale della patologia che si basa sul principio di *un armonico, reciproco influsso di vari elementi* (1, p. 127).

Accanto al medico, che in un primo tempo fornisce le medicine ai malati, compare come aiutante la figura del *rizòtomo* (tagliatore di radici). Egli taglia le radici, le essicca e le polverizza per farne principi curativi. Più tardi i *rizòtomi* diventano *farmacopoli*.

\* Conferenza tenuta nell'Aula di Didattica dell'Ospedale E. Bassini dal prof. Dino Felisati il 17/11/2011, al Corso per Direttori Sanitari e Farmacisti sul tema: "La politica del farmaco tra innovazione legislativa e tecnologica"

Nel mondo romano la medicina si afferma e prospera anche dal punto di vista scientifico. Autori importanti quali Aulo Cornelio Celso (29 a.C. – 37 d.C.), Caio Plinio Secondo detto il Vecchio (23-79 d.C.), Pedanio Dioscoride (I

sec. d.C.) e Claudio Galeno (129-201 d.C.) scrivono di terapia, lasciando opere fondamentali che saranno utilizzate per molti secoli.

Celso (Fig. 1), autore del *De Re Medica*, divide la sua opera in tre parti: *dietetica*, *farmaceutica* e *chirurgica*. La *farmaceutica* è praticata da medici che particolarmente si occupano di fornire medicamenti (1, p. 189).



Fig. 1 - Frontespizio del *De Re Medica* di Aulo Cornelio Celso

Plinio il Vecchio (Fig. 2) scrive *Historia Naturalis*, divisa in 37 libri, alcuni dei quali trattano delle medicine derivate dal regno vegetale, da quello animale e dai minerali (1, p. 194).



Fig. 2 - Frontespizio del *Naturalis Historiae* di Caio Plinio Secondo

Dioscoride rielabora ed accresce le conoscenze della farmacologia greca e romana; egli descrive le piante medicinali con meravigliosa esattezza.

L'opera di Dioscoride fu stampata per la prima volta nel 1478 a Colle Val d'Elsa, tradotta in latino da Pietro Padovano col titolo *De materia medicinale* e passata quasi inosservata. Famosa invece fu l'edizione in greco edita a Venezia nel 1504 da Aldo Manuzio. La traduzione italiana, fatta sulla edizione veneziana, riguardava i primi cinque libri dell'opera di Dioscoride. Il testo, per ogni *semplice* descritto dal medico greco, riportava un commento non solo filologico, ma anche pratico – destinato ai medici e agli speciali – con indicazioni valide soprattutto per il riconoscimento di tutti i *simplici* già noti, e in 829 capitoli elencava tutte le sostanze medicamentose di origine vegetale (650), animale (85) e minerale (50) (3, p. 9).

Nel libro I sono descritte le sostanze aromatiche catalogate come *simplici* (le parti della pianta: corteccia, fiore, foglia, radice) e *composte* (le sostanze tratte con manipolazione dai vegetali: olii, resine, ecc.); nel libro II sono elencate le sostanze alimentari e medicinali di natura animale e vegetale; nel libro III sono specificate 170 diverse *droghe*, cioè le sostanze naturali essiccate allo stato grezzo per uso alimentare, digestivo e purgativo; il libro IV tratta le sostanze emollienti e rubefacenti; il libro V, nella prima parte, include acque, vini, aceti e liquidi fermentati in genere e, nella seconda, sostanze metalliche e minerali. Dioscoride, inoltre, raccomanda di provvedere con diligenza alla raccolta di ciascuna pianta a tempo opportuno, giacché da ciò dipende la loro efficacia

Precisiamo, per inciso, che oggi in farmacologia per *simplici* si intendono le piante medicinali ed alcuni animali (p. es. la cantaride da cui si ricava la cantaridina); per *composti* le sostanze chimiche ottenute per estrazione o per sintesi chimica (p. es. olii, resine ecc.); per *droghe* i principi attivi (p. es. la china, la morfina, ecc).

Anche Galeno scrive di farmacologia: nella sua opera *De simplicium medicamentorum temperamentis et facultatibus* elenca 473 medicamenti di origine vegetale che resteranno per un millennio e mezzo la base indiscussa dell'arte della cura in Europa. La terapia di Galeno è fondata sulla dottrina umorale, che sta alla base della patologia, considerata esito di alterazioni dell'equilibrio della tetraide umorale. Nelle varie fasi evolutive della malattia si devono adottare medicamenti con azioni ed effetti opposti a quelli del male, vale a dire: farmaci riscaldanti nelle fasi *fredde* delle malattie, farmaci refrigeranti nelle loro fasi *calde* (*Contraria, contrariis curantur*).

A distanza di alcuni secoli, Cassiodoro (V sec.), nelle sue *Institutiones*, consiglia ai suoi monaci di leggere il libro di Dioscoride e i libri di Ippocrate e Galeno.

In Roma le prime espressioni ospedaliere sono i *valetudinari* nei quali si praticano le cure e l'insegnamento della

medicina. I più importanti però sono i *valetudinari* militari che seguono gli eserciti dislocati nelle varie regioni d'Europa, vere e proprie infermerie, luoghi di trattamento delle ferite di guerra.

Sempre nuove scoperte a carattere archeologico vengono ad arricchire le nostre conoscenze sulla medicina del mondo antico. Del tutto recentemente, sul Corriere della Sera del 12 giugno 2011, è stata pubblicata da Elena Mieli la notizia del ritrovamento nella stiva di una nave romana, naufragata nel 140-120 a. C., nel golfo di Baratti presso Piombino, e scoperta nel 1974, di una cassetta di legno con 136 cilindretti, sempre in legno, rivestiti di stagno contenenti una discreta quantità di dischetti perfettamente conservati. Si tratta di pastiglie di circa 1 cm di diametro a base di erbe, antesignane delle attuali pillole. Il contenuto, all'esame del DNA, si è rivelato costituito da estratti di piante di diverse specie vegetali. Oltre alle pillole è stato rinvenuto uno specillo, una ventosa in bronzo per coppeditazioni, una brocchetta con filtro e un mortaio che probabilmente serviva per preparare le suddette pastiglie. Si presume quindi che a bordo della nave ci fosse un medico, con il suo armamentario farmaceutico.

Del IV sec. d.C. ricordiamo l'opera di Apuleio (125 d.C. circa-180 d.C. circa), ricavata in gran parte da Plinio, *Herbarum vires et curationes* che tratta delle proprietà delle piante medicinali.

## Medioevo

*Clastrum sine armario est quasi  
castrum sine armamentario  
(detto diffuso nel Medioevo) (3, p. 3)*

I primi secoli del medioevo sono dominati dalla cultura cristiana: la figura di Gesù che muore in croce per la salvezza dell'umanità impone al credente un atteggiamento caritatevole nei confronti del proprio simile sofferente, se non di condivisione del suo dolore. Partecipazione, quindi, sia nelle condizioni di povertà materiale, sia nelle situazioni di malattia. Il debole, il povero, il malato sono persone che vanno aiutate a superare il loro stato di disagio in nome di una nuova fratellanza.

Quest'epoca segna anche il momento in cui fioriscono i monasteri ai quali compete di fornire ospitalità al bisognoso e al sofferente. Attorno ad essi nasce la *medicina monastica*, di cui è un esempio significativo quella del monastero di Montecassino (Fig. 3), fondato da S. Benedetto. Qui, viene istituito un *hospitale* per accogliere i *pauperes infirmi* e i monaci sono *servi infirmorum*. Il loro compito è *assistere l'ospite*, sia per soddisfare i bisogni dell'anima che quelli del corpo. È una medicina profondamente intrisa di religiosità, ma è anche l'occasione per riscoprire le ricette degli antichi trattati e per coltivare nell'orto del convento le piante medicinali, *simplicia*, (3, p. 4) che forniscono la materia prima per le preparazioni farmaceutiche. All'in-



Fig. 3 – Veduta del Monastero di Montecassino (V sec. d.C.)

terno del monastero un apposito spazio è riservato alla preparazione e alla conservazione dei farmaci; nasce così una nuova figura: il *monachus aromatararius* (antesignano del moderno farmacista) che prepara e custodisce i farmaci nell'apposito armadio (3, p. 7).

Nell'ottavo secolo vengono redatti gli elenchi delle piante medicinali (*hortuli*) coltivate nei conventi. Nel monastero di S. Gallo (820 d.C.) si redige l'elenco dei *simplici* piantati nell'orto (1, p. 266). Lo stesso monastero, nel nono secolo, può essere assunto a paradigma di efficienza: vi è una infermeria (*infirmarium*) con una sala di degenza per i malati gravi (*cubiculum valde infirmorum*), un giardino di piante medicinali (*hortus sanitatis*), un locale per clisteri e salassi, una stanza dotata di armadio per contenere i libri della loro attività amanuense (*armarium librorum*) oppure medicinali (*armarium pigmentorum*) ottenuti dalle loro manipolazioni, cioè dalle operazioni con le quali venivano estratte dalle erbe le essenze curative e aromatiche (3, p. 6).

I processi estrattivi avvengono nella stessa stanza in cui si trova l'armadio dei medicinali, o più sovente, in un *laboratorio* posto nelle sue immediate vicinanze. Nelle spezierie conventuali più attive (Camaldoli, Monte Uliveto, Montecassino, Casamari, Certosa di Pavia, S. Maria Novella di Firenze, S. Giovanni Evangelista di Parma, S. Giustina di Padova) la pratica segue i canoni dell'esperienza. Vi si preparano *decotti*, usando foglie, fiori, radici, frutti, semi, corteccie, infusi, *elisir* (preparazioni farmaceutiche alcoliche contenenti zucchero), *sciroppi* (soluzioni zuccherine in acqua o altri liquidi medicamentosi), *conserven* e *conditi* (preparati cotti di frutti, fiori o radici tagliate o pestate nel mortaio, addizionate poi con zucchero), *cataplasmi* e *empiastr*i per le applicazioni esterne, *linimenti* per frizionare le parti malate del corpo, *unguenti* e *pomate* per risanare la cute, *cosmetici* per conferire bellezza al corpo.

Accanto all'ospizio, all'orto dei semplici e alla spezieria, un ruolo fondamentale ha lo *scriptorium*, vero laboratorio di trasmissione e di rielaborazione del sapere e, specificamente, del sapere medico. I monaci sono impegnati a trascrivere testi della cultura classica: antichi erbari, antichi trattati di medicina greci, latini e arabi, di cui si servono essi stessi per le loro pratiche di cura.

Nell'Italia dei Comuni, accanto alle farmacie dei monasteri, iniziano a comparire le farmacie civili dei Comuni. In esse i ruoli del medico e del farmacista sono già ben distinti: il primo visita nei locali della farmacia e scrive la ricetta, il secondo confeziona la prescrizione e la fa pervenire al medico o al malato stesso. È una prassi del tutto nuova, perché Galeno aveva stabilito che doveva essere il medico a preparare il medicamento e a somministrarlo (3, p. 12). Federico II, nel 1240, con le *Ordinationes* definisce giuridicamente i ruoli distinti del medico e dello speziale. È questo il tempo in cui nascono le corporazioni d'arti e mestieri e, tra queste, quella dei medici e degli speziali. A Venezia, nel 1258, viene scritto lo Statuto dell'arte dei medici e degli speziali e nel 1300, a Firenze, quello degli Speziali. È anche il tempo in cui nascono le Università ove, accanto alle materie giuridiche, si comincia a insegnare la medicina. Due secoli dopo, con l'invenzione della stampa, la cultura medica e farmaceutica subiscono un potente impulso per la nuova possibilità che essa fornisce alla diffusione del sapere.

Dopo il Mille, il mondo arabo introduce nella medicina un gran numero di farmaci provenienti dal regno vegetale ed anche dalla chimica, aprendo al commercio delle droghe; tra questi: *l'ambra, il muschio, la manna, il garofano, varie qualità di pepe, il sangue di drago, la galanga, il betel, il sandalo, il rabarbaro, la noce moscata, il tamarindo, la canfora, la senna, la cassia, l'olio di crotono, la noce vomica e moltissime altre* (1, p. 248).

Ibn el Baitar (1197-1248), medico egiziano e insegnante alla scuola del Cairo, nella sua opera principale *Corpo dei semplici* raccoglie tutto il sapere medico trasmesso da Dioscoride e Galeno. Il testo è anche da considerare una delle opere più complete nel campo della botanica e della farmacologia. (1, p. 248).

Altro testo importante del mondo arabo è il libro di Kohen-el-Attar, vissuto al Cairo nel XIII secolo, che contiene norme deontologiche per i farmacisti e importanti indicazioni sul modo di raccogliere i semplici, di conservarli e di preparare i medicinali.

Presso gli arabi troviamo le prime vere farmacie; nel codice ebraico di Avicenna (Fig. 4) (Biblioteca Universitaria di Bologna) si trovano raffigurate queste antiche farmacie con i grandi vasi di maiolica allineati sugli scaffali. Nei primi secoli dopo il Mille, è attivo il commercio di medicinali provenienti dall'Oriente, realizzato soprattutto dalle Repubbliche Marinare; con le droghe vengono importati i vasi persiani e ispano-moreschi che le contengono ed entra in Italia l'arte della decorazione (1, p. 249).

Il massimo splendore della ceramica in Italia avviene grazie all'influenza dell'arte orientale e, verso la fine del '400, si conosce già una produzione notevolissima di *albarelli*, ricercatissimi per l'eleganza della loro forma e la magnificenza della loro decorazione (Fig. 5) (1 p. 349). Tipico di quest'epoca è lo spirito di rinnovamento, conseguenza del-



**Fig. 4 – Frontespizio del Codice ebraico di Avicenna, conservato presso la Biblioteca Universitaria di Bologna**

l'umanesimo, preparato negli ultimi secoli del medioevo dalle prime ricerche sul cadavere, dalle prime osservazioni cliniche e dallo studio attento della natura (1, p. 349).

Il modello cui si ispira la farmacia laica deriva da quella araba. La bottega ha alti scaffali, sui quali sono allineate le ampolle e i vasi di maiolica dipinta (*albarelli*), usati come contenitori di spezie. Vi sono vasi ripieni di medicine ed essenze odorose, candele, libri antichi e tanti altri oggetti rari e strani che conferiscono all'ambiente l'aspetto di qualcosa di magico (1, p. 346). La farmacia è in Italia storicamente la prima sede di incontro scientifico, letterario e politico. Lo speziale, come il medico, appartiene ad una delle più prestigiose fra le arti maggiori. Egli riceve i malati che desiderano essere visitati dal medico (uso conservato in certe regioni d'Italia fino al primo Novecento) e svolge questa funzione fino a quando la farmacia si trasferirà negli ospedali. Non è quindi strano che nelle più antiche figurazioni italiane il medico sia spesso rappresentato in farmacia, nell'atto di prescrivere la medicina, oppure in quello di esaminare l'orina, tenendo nella mano destra alzata l'ampolla di vetro, rivolta verso la luce. L'uso delle ricette scritte comincia in un'epoca molto posteriore. Se ne deduce che medico e speziale lavorano insieme (1, p. 347).



**Fig. 5 – Farmacia laica: albarelli, ampolle, vasi decorati**

Un accenno merita di essere fatto sulla Scuola Medica Salernitana, fondata nell'846, quando Salerno era un importante centro benedettino, ma attiva soprattutto attorno e dopo il Mille, perché nei suoi precetti dedicati alle regole per un vivere sano (*Regimen Sanitatis*), spesso compaiono ricette che usano erbe medicinali. I precetti della Scuola Salernitana sono ispirati dalla visione di un rapporto armonico uomo-natura e sono espressione di molto buon senso. Le *spongiae sonnifere*, a base di oppio, sono un prodotto della Scuola; non va dimenticato che i semi di papavero erano già noti per la loro azione sonnifera fin dal tempo dei Sumeri (5000 a.C.).

## Rinascimento

Il Rinascimento è l'epoca del rinnovamento della società e della cultura e quella medica non fa eccezione. A Padova i grandi innovatori dell'anatomia e della chirurgia sono: Andrea Vesalio (1514-1564), Gabriele Falloppio (1523-1562), Gerolamo Fabrizio d'Acquapendente (1533-1619), Giulio Casserio.

Una rivoluzione si attua anche in materia sanitaria: vengono creati i primi grandi ospedali laici. Diagnosi e cura vengono fornite al cittadino malato non più come espressione caritativa del monastero, ma come dovere del principe che si fa carico dei bisogni della comunità. La grande riforma viene attuata dapprima a Brescia (1429), poi a Pavia (1449), Cremona e Mantova (1450), Lodi (1454), Como (1468), Piacenza (1471). Ma la più importante avviene a Milano ove, per volere del duca Francesco Sforza sorge l'Ospedale Maggiore (1456). Per la sua realizzazione, viene incaricato il più famoso architetto dell'epoca: Antonio Filarete (1400 circa-dopo 1465). La Cà Granda deve conferire prestigio al suo committente (Fig. 6).

Anche in altre regioni d'Italia sorgono, in quel tempo, grandi ospedali: a Firenze l'Ospedale degli Innocenti (1421), a Ferrara l'arcispedale S. Anna (1440), a Genova l'Ospedale Pammatone (1472), a Venezia l'Ospedale Grande (1477). La nuova cultura coinvolge il concetto di gestione del malato. Si cominciano a distinguere i lebbrosi dagli appestati e a creare, per questi, appositi luoghi di isolamento, i *lazzaretti*. Alla fine del Quattrocento nascono



Fig. 6 – Veduta dell'Ospedale Maggiore di Milano (1456), opera del Filarete

gli ospedali per gli incurabili (luetici). Al Maggiore di Milano vengono ricoverati solo malati acuti; agli altri ospedali decentrati invece sono avviati i malati cronici, come *gli infetti de cancrene*, i folli, i debilitati per vecchiezza. L'organizzazione sanitaria per la diagnosi e la cura del malato entra nel nuovo ospedale e sostituisce progressivamente la prestazione caritatevole. La rivoluzione si compie nell'arco di cinquant'anni.

La terapia assume nuova importanza e la figura dello speciale del Trecento muta e diventa una presenza costante all'interno della struttura cui è riservato un apposito spazio. Nell'ospedale Maggiore di Milano il maestro speciale vive all'interno con la sua famiglia, in locali annessi alla farmacia, e non può allontanarsi dalla città senza uno speciale permesso. Egli deve mantenere l'officina dell'Ospedale provvista del necessario per tutti gli ospedali di Milano e del suburbio; i medicinali devono avere il collaudo di due fisici e di un esperto aromataro. Il Capitolo fornisce vasi, utensili, alambicchi, vasche, caldaie di rame e quanto altro forma la dotazione permanente dell'officina che lo speciale riceve in deposito, previa stima, con l'obbligo della riconsegna all'Ospedale in buono stato. Egli ne è garante con i suoi beni mobili e immobili, e ne risponde anche nei casi di furto o di violenza (3, p. 23). Le stesse regole valgono anche per altri ospedali, p. es. l'ospedale S. Maria della Scala di Siena e l'Ospedale S. Matteo di Pavia (3, p. 24).

Gli obiettivi dei nuovi grandi ospedali, nati dalla riforma, sono principalmente due: uno *medico-sanitario* teso a garantire, per la maggiore efficacia della terapia dei malati ivi ricoverati una adeguata qualità dei medicinali e dell'assistenza, l'altro *economico-amministrativo*, mirante a produrre un funzionamento efficiente e una spesa oculata per evitare, nella produzione e nel consumo dei farmaci, lo sperpero ingiustificato di eccessive quantità di denaro pubblico. Il problema della spesa farmaceutica si presenta fin da questo momento e viene affrontato attraverso la ricezione di donazioni e con la vendita all'esterno. I *medicamenti del Duca* (come venivano chiamati quelli prodotti e utilizzati alla Cà Granda, per differenziarli dai farmaci delle altre botteghe speciali della città) devono essere insieme validi ed economici (3, p. 25).

Lo speciale ospedaliero, a differenza di quello che ha la bottega nella pubblica via, deve dare più dedizione, maggiore attenzione, un impegno a tempo pieno e la capacità di interagire attivamente e positivamente con i medici dell'ospedale. Nell'ospedale Pammatone di Genova la spezieria è appositamente realizzata all'angolo della crociera lunga, in modo che lo speciale possa agevolmente stare accanto ai medici durante la visita per ritirare i *loro boletini col nome dei malati e il numero del letto* e successivamente consegnare il medicamento al malato senza commettere errore (3, p. 26).

Lo speciale ospedaliero deve seguire il medico durante la visita dei malati per riceverne le prescrizioni e assicurarsi che i pazienti assumano correttamente e realmente i medi-



camenti prescritti. Egli quindi partecipa attivamente all'assistenza. La sua funzione è insieme *farmacologica e assistenziale*. Il suo lavoro richiede *competenza tecnica e disponibilità umana* (3, p. 27).

Una funzione della farmacia ospedaliera che andò esaurendosi nei secoli successivi è la possibilità di fornire medicamenti oltre che ai malati *interni* anche ai malati *esterni* per supplire, integrare o sostituire l'attività delle spezierie private con il duplice intento di offrire prodotti di buona qualità a un prezzo basso. Il modello italiano di spezieria ospedaliera fa scuola in Europa: nel giro di pochi decenni il servizio farmaceutico interno diventa un elemento irrinunciabile a Parigi (Hotel-Dieu), in Portogallo, Spagna, Fiandre e Inghilterra (3, p. 30).

Il farmacista ospedaliero è pagato con stipendio dimezzato rispetto a quello del medico, ma il superiore dello speciale non è il medico, bensì il *pellegriniere* che ha il potere su tutto ciò che riguarda la gestione del reparto malati.

Il rinnovamento del sapere medico induce alla critica del dogmatismo galenico e dell'ignoranza di medici e ciarlantani, schiavi delle formule e dei precetti scolastici. In Francia, Francois Rabelais, medico e poeta satirico, conoscitore di Ippocrate e Galeno, attacca nei suoi libri Gargantua e Pantagruel, i medici ignoranti e le vecchie dottrine (1, p. 389).

Con la scoperta dell'America nuove piante medicinali vengono introdotte in Europa. Tra tutte spicca per importanza la corteccia di china o polvere della contessa, introdotta in Europa nel 1640 dal medico del conte Cinchon governatore spagnolo del Perù, la cui moglie guarita dalla malaria ne diventa patrocinatrice. La china si prescrive in polvere, macerata nel vino o confezionata in pillole. Il suo uso si diffonde rapidamente e porta, come conseguenza, una lievitazione insostenibile del prezzo per cui essa verrà sostituita dalla corteccia di salice, il cui uso come antifebbrile risale al tempo di Roma.

L'introduzione della china in Europa è uno degli eventi che mettono in difficoltà il galenismo, secondo il quale la terapia deve essere basata su purganti ed evacuatori per eliminare la *materia peccans*. Furibonde sono, sotto questo aspetto, le lotte tra medici galenisti e medici innovatori. L'importanza della rivoluzione concettuale legata alla china è ritenuta pari alla invenzione della polvere da sparo.

Il Cinquecento è anche il tempo della cura della sifilide con il mercurio e dell'introduzione del guaiaco o *legno santo* di provenienza dall'America centrale (1, p. 403).

All'inizio del secolo, favoriti anche dall'importazione delle piante dall'America, nascono i primi Orti Botanici tra i quali il più antico è quello di Padova (1545), istituito da Francesco Bonafede, lettore dei semplici in Università dal 1533. Segue quello di Pisa, istituito da Luca Ghini con l'appoggio di Cosimo I (1, p. 421) e quello di Bologna fondato da Ulisse Aldovrandi (1522-1605).

Un breve accenno, a questo punto, merita un farmaco di largo impiego, esportato anche all'estero: la *Triaca* o *Tetriaca*. Secondo alcuni essa fu inventata da Andromaco, medico di Nerone, secondo altri invece da Mitridate (132-63 a.C.). È composta da 57 sostanze (talora anche più) ed ha come base la carne di vipera, considerata rimedio contro i veleni. La sua difficile preparazione richiede una cura speciale; a Venezia - che nel Cinquecento ne è la maggior produttrice ed esportatrice - viene preparata in presenza dei Priori e dei Consiglieri dei Medici e degli Speciali; a Bologna invece *coram populo*, nel cortile dell'Archiginnasio (fig. 7).



Fig. 7 – La *Triaca*: il medicinale costituito da 57 o più sostanze (tra cui la carne di vipera), largamente in uso nel Rinascimento

### Era moderna

Nel Seicento, quando sono in auge gli studi chimici, la farmacologia fa tali progressi che questo secolo è considerato l'inizio della terapia razionale fondata sulla sperimentazione. Mercurio, arsenico e altri rimedi metallici entrano in terapia, assieme alla corteccia di china. Sta nascendo la farmacologia chimica in grado di produrre nuovi composti.

È di questo secolo l'introduzione in terapia della foglia di digitale, dell'ipocacuana, di pillole purgative, di acque medicinali e di polveri di ogni genere che contribuiscono ad arricchire l'armamentario medicamentoso (1, p. 488). Contemporaneamente sono introdotte in Europa la patata, il tè, il caffè, il tabacco, il cacao che hanno importanti riscontri in campo sociale, ma non meno in campo medico.

In un mondo che sta cambiando, medico e speciale mutano la loro cultura e il loro modo di essere. Il medico, secondo Paracelso, deve essere un *buon medico*, perché rappresenta la prima medicina; lo speciale distilla, fonde i metalli, si intende di chimica, crea nuovi *composti*, diversi dai *semplici* di antica memoria. Egli deve conoscere la farmacologia e saper usare la Farmacopea.

La prima vera Farmacopea ufficiale redatta per dettare regole valide per tutti è stampata in Firenze nel 1498 in lin-

gua volgare con il titolo di *Ricettario Fiorentino* (3 p. 45). Viene in seguito integrata, ma mantiene la sua validità fino al 1789. Si pubblicano altre farmacopee a Venezia (1558, 1617) e a Bologna (1574) e tutte sono occasione di un pesante controllo dei medici sugli speciali, i quali, per semplificare le prescrizioni e per contenere i costi, creano dei singoli *Cataloghi dei medicamenti in uso*, vere e proprie farmacopee ad uso interno. A Milano nell'Ospedale Maggiore la farmacopea che nasce nel 1760 ha l'obiettivo di riformare e proscrivere dall'uso della farmacia tutto ciò che è prezioso, facile a deperire o superfluo e i rimedi da 397 vengono ridotti a 146 (3, p. 48-49).

Quello che succedeva allora era destinato a ripetersi in seguito, fino ai nostri giorni: più di una volta, nel corso della nostra vita, abbiamo assistito a semplificazioni del *Prontuario Terapeutico Nazionale*!

Francesco Rasori nei primi decenni del Settecento nel suo ricettario snellisce la terapia, eliminando molte preparazioni tradizionali (corallo, bezoar, unicorno, terre sigillate) (3, p. 50). Un ulteriore processo di snellimento lo produce la Rivoluzione francese che, nelle farmacie ospedaliere, dà un forte contributo alla nascita della farmacologia chimica, portando all'isolamento dei nuovi *principi attivi* ricavati dalle antiche droghe.

La prima *Farmacopea ufficiale* del Regno d'Italia risale al 1892 ed è il primo tentativo di assemblare in un'utile sintesi quanto di meglio offre la farmacologia del tempo. Nella sua stesura ha un ruolo preminente il farmacista Dioscoride Vitali (1832-1917). La compilazione delle Farmacopee nasce dalla necessità di coniugare scienza ed economia, mentre la loro applicazione esige praticità e competenza.

Nel Settecento lo speciale diventa preparatore culturale dei giovani apprendisti. Il bancone della spezieria si trasforma in cattedra e viene ad aggiungersi all'aula universitaria; l'ospedale diventa *Scuola di farmacia*. Nel 1784 si inaugura presso il Maggiore di Milano la nuova Scuola di pubblica istruzione degli speciali e a Pietro Moscati viene dato l'incarico di tenere lezioni di *Chimica e Materia medica* nella Spezieria dell'ospedale ai giovani speciali della città. Tale Scuola svolge la sua funzione fino al 1850. La didattica ospedaliera ha carattere pratico e integra quella universitaria (3, p. 80).

Nasce in questo tempo la *chimica farmaceutica* che apre la strada alla *chimica organica* (attiva nell'Ottocento). Vengono isolati dalle piante i principi attivi: morfina (1806), nicotina (1809), chinina (1820), caffeina (1821). Si valuta non solo l'attività, ma anche la tossicità dei farmaci (3, p. 69).

Nell'Ottocento la farmacia privata diventa luogo di socializzazione: farmacista, medico e maestro elementare (ai quali spesso si aggiungeva il prete che nei piccoli centri teneva un proprio armadio farmaceutico) compongono una

triade che collabora all'evoluzione culturale, sociale e sanitaria del Paese (fig. 8) (3, p. 70).



Fig. 8 – Interno di Farmacia ottocentesca

Nella prima metà del secolo, l'officina di origine quattrocentesca passa dalle preparazioni galeniche delle droghe vegetali ai *farmaci* e lo *speciale* diventa *farmacista*. Il suo ruolo va mutando: da preparatore di farmaci diventa anche distributore. Nel corso dell'800 il numero delle farmacie viene stabilito dall'autorità centrale in rapporto al numero degli abitanti e alla distanza delle farmacie tra loro (3, p. 75). La trasmissione è ereditaria con l'obbligo di una tassa. La legge Crispi del 1888 fornisce uno strumento sanitario unitario.

Quanto a cultura, il più preparato, tra lo speciale privato e quello ospedaliero, è quello ospedaliero il quale però è pagato male, anche perché deve tenere aperta la farmacia *tutto il giorno fino al tramonto del sole*.

La seconda metà dell'Ottocento segna l'inizio di una nuova medicina: Louis Pasteur (1822-1895) e Robert Koch (1842-1910) aprono l'era batteriologica, Rudolph Virchow (1821-1902) descrive la patologia cellulare, Ignaz Philipp Semmelweis (1818-1865) adotta l'antisepsi, Joseph Lister (1827-1912) l'asepsi, William Morton (1819-1868) usa per primo l'anestesia con etere. La medicina diventa scientifica. La chimica farmaceutica scopre nuovi farmaci, dando avvio all'industrializzazione della produzione farmaceutica. Dai coloranti nascono in Germania i composti attivi di sintesi chimica.

Compagno sul mercato i primi prodotti della Bayer (1863) (Fig. 9), BASF (1865) e Schering (1871) in Germania; di



Fig. 9 – Etichetta dell'Aspirina della Bayer

CIBA, GEIGY (1884), Sandoz (1886), Hoffman la Roche (1894) in Svizzera. Vengono sintetizzati: aspirina (1899), piramidone (1893), antipirina (1884), fenacetina (1887) (3, p. 89). Nei paesi di lingua latina, il retrobottega dello speziale fino ad allora usato come *officina medicinale* si trasforma in *stabilimento* ed appare la nuova figura del *farmacista imprenditore*. Da noi, la tradizione dei farmaci vegetali aveva radici profonde e quindi il farmacista cerca di trarre dalle piante medicinali principi farmacologicamente attivi: alcaloidi e glucosidi. Nascono così le aziende di Giovanni Battista Schiaparelli (1824), Carlo Erba (1837), Lodovico Zambelletti (1866) (Fig. 10), Pietro e Carlo Malesci (1896), Onorato e Gian Antonio Dompè (1890), Giovanni Recordati (1926), Antonio e Camillo Corvi (1910).



Fig. 10 – Pubblicità della ditta farmaceutica Lorenzo Zambelletti

Il Novecento si apre con la sintesi del Salvarsan (1909) e del Neo Salvarsan per il trattamento della lue, cui contribuisce Paul Ehrlich (1854-1915), il fondatore della chemioterapia moderna e l'ideatore della teoria delle *catene laterali* e della *sterilisation magna*. Secondo Erlich, la sterilizzazione può essere raggiunta quando si abbia a disposizione un composto chimico che si leghi elettivamente ai chemiocettori di un determinato agente morboso, provocando nel protoplasma di questo alterazioni mortali, e sia dotato di scarso organotropismo (Fig. 11). Nel 1929 viene pubblicata la nuova *Farmacopea del Regno d'Italia*, includente sieri, vaccini, opoterapici e arsenobenzoli. Seguono i sulfamidici di Gerhard Domagk introdotti nel 1935 e, durante la seconda guerra mondiale, la penicillina e i primi antibiotici (streptomina, aureomicina, terramicina, clo-ramfenicolo).

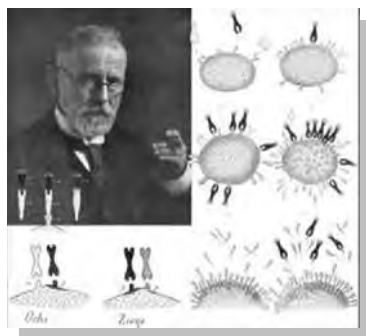


Fig. 11 - Paul Ehrlich. La sua dottrina delle catene laterali è fondamentale per capire il significato della *Sterilisation Magna*

La fine della seconda guerra mondiale segna lo spartiacque tra la vecchia e la nuova terapia, promossa dallo sviluppo industriale che contribuirà a cambiare il modo di vivere dei popoli occidentali. La farmacologia studia e scopre, durante una felice stagione che dura fino alla fine del secolo, una serie di farmaci attivi che, per il loro meccanismo di azione vengono divisi in farmaci antibatterici, del sistema nervoso, cortisone e derivati, cardiovascolari, dell'apparato digerente, anticoncezionali ecc. Sono da aggiungere i vaccini antipolio di Salk e di Sabin e, per ultima, la chemioterapia antitumorale. Questa è ormai storia dei nostri giorni e non ci dilungheremo a parlarne.

Contemporaneamente cambia la struttura sanitaria. Nel 1968 viene promulgata la legge che trasforma gli ospedali da Opere Pie in Stabilimenti di Servizio Pubblico e nel 1978 la legge istitutiva del Servizio Sanitario Nazionale. Il farmacista privato non opera quasi più nel suo laboratorio per preparare i prodotti galenici e quello ospedaliero assume nuove funzioni.

### Attualità

I rivoluzionari cambiamenti intervenuti nella società, anche per opera della medicina, negli ultimi decenni (globalizzazione, welfare, scoperte mediche e chirurgiche, allungamento della vita media con conseguente aumento della patologia senile ecc.), hanno determinato la necessità di una nuova organizzazione sanitaria e l'ospedale è entrato nel vortice delle riforme, subendo trasformazioni epocali. In questa nuova organizzazione il farmacista ospedaliero si è inserito con compiti importanti e qualificanti. Per parlare di questi ho consultato una fonte ineccepibile: il dottor Gianemilio Giuliani, farmacista del nostro ospedale, e dall'interessante colloquio ho ricavato le notizie che seguono.

Se noi entriamo nella farmacia ospedaliera oggi, osserviamo una miscela di passato, presente e futuro insieme.

Innanzitutto l'*officina per le preparazioni galeniche*. Il farmacista ospedaliero prepara:

- per i pediatri - soluzioni sterili di furosemide (diuretico), di calcio folinato (antianemico), di captopril (ACE inibitore); confezioni per nutrizione parenterale;
- per gli oncologi - le terapie dei singoli pazienti;
- per gli oculisti - iniettabili sterili per il trattamento della maculopatia (Avastin);
- per gli internisti e gli ostetrici - Metotrexate (malattie reumatiche e gravidanza extrauterina)
- per tutti i reparti - iniettabili sterili.

Questa attività rappresenta un ritorno al passato e ridà lustro ad una professione che era nata per preparare farmaci e si è andata gradualmente impoverendo, riducendosi, nella farmacia privata, al rango di supermercato. Al farmacista privato è rimasto, per fortuna, un compito importante: dialogare con il paziente per consigli, spiegazioni ecc., ma lo

speciale di un tempo, quello che preparava le cartine, pesando i principi attivi col bilancino (diventato sinonimo di precisione anche nel linguaggio comune) non esiste più.

Continuando la nostra esplorazione nella farmacia ospedaliera attuale, scopriamo altre interessanti attività. Se si tratta della farmacia di un grande ospedale, osserviamo che i giovani farmacisti aiutanti seguono ancora, nei vari reparti, il programma terapeutico dei malati, coadiuvando il medico nella gestione delle terapie o quando compaiano reazioni avverse ai farmaci assunti.

Seguono funzioni di logistica per ricevere gli ordini, la merce e distribuire ai vari reparti farmaci e dispositivi medici (cateteri, garze, bende ecc.); per il loro acquisto è necessario predisporre le schede tecniche e i capitolati. L'operazione successiva è quella di monitorarne il consumo, elaborare e inviare in Regione i flussi dei farmaci utilizzati in regime diverso dal ricovero.

Un impegno qualificante per l'ospedale e per la professione è quello di *Coordinatore del Prontuario Terapeutico* e della *repertoria* dei dispositivi medici; un altro è quello di membro del *Comitato Etico* che deve decidere in merito alla sperimentazione dei nuovi farmaci. L'attività di *farmaco-vigilanza* ha portato alla creazione nelle facoltà di Farmacia delle Università di appositi corsi di specializzazione in Farmacia ospedaliera, il primo dei quali è stato inaugurato a Napoli nel 1977 (3, p. 135). La *vigilanza* farmacologica costituisce un momento estremamente importante di conoscenza tecnica delle caratteristiche di un farmaco. Ad essa si è associata la *farmaco-economia* che assume importanza in ordine alla valutazione del rapporto costi-benefici di un farmaco o di una classe farmacologica, in un momento in cui la spesa farmaceutica è paurosamente lievitata e impone risparmi ovunque possibile. Infine, la raccolta e lo studio sistematico dei dati relativi all'uso (e all'abuso) dei farmaci si sono rivelati strumento fondamentale per conoscere il grado di efficienza di un sistema sanitario e il grado di salute della popolazione che l'utilizza. Occorre quindi applicare al campo farmaceutico i principi epidemiologici (*farmaco-epidemiologia*), già adottati in medicina, per studiare nella popolazione l'incidenza statistica, la distribuzione delle malattie, delle loro cause e dei possibili fattori di rischio.

Le più recenti attribuzioni del farmacista ospedaliero riguardano l'approvvigionamento dei farmaci *equivalenti* e

dei *farmaci biologici* frutto dell'ingegneria genetica (p. es. *Eritropoietina*). Il prossimo traguardo sarà la *terapia farmaco-genomica* che tende alla realizzazione, in campo oncologico, di trattamenti personalizzati, basati sulle indicazioni del codice genetico del paziente.

Il ruolo quindi del farmacista ospedaliero da una parte è tornato alle origini, dall'altra si è rafforzato. La sanità del XX secolo vede questa professione amalgamata a tutte le altre dell'ospedale; essa contribuisce a far sì che la prestazione sanitaria, nel nostro paese, possa, con legittimo orgoglio, essere definita di *eccellenza*. Questo è merito delle leggi in tema di sanità che hanno prestato particolare attenzione ai bisogni sociali, ma è soprattutto merito di tutti gli operatori sanitari che, pur tra difficoltà enormi, non hanno smesso di aggiornarsi leggendo, andando ai Congressi, facendo ricerca e pubblicandone i risultati sulle più prestigiose riviste. Possiamo riassumere i cambiamenti intervenuti nell'ambito della professione del medico e del farmacista ospedaliero con questo giudizio: mentre il medico da *antropologo* è diventato *tecnologo*, il farmacista ha percorso un cammino inverso e da *tecnologo* si avvia a diventare *antropologo*.

E chiudiamo, per tutti gli amanti della storia che ci hanno seguito fino a questo punto nell'exkursus sulla evoluzione della farmacia ospedaliera, con questa frase che lo scrittore Marcello Veneziani ha inserito in un suo recente articolo su *Il Giornale* del 19/6/2011:

***Il passato è la cassaforte dell'anima e custodisce i nostri veri tesori. Chi ama e ricorda il suo passato, ama e ricorda anche il tuo.***

## Bibliografia

- 1 - Castiglioni A.: "Storia della medicina" Ed. Mondadori, 1936
- 2 - Corvi A.: "La Farmacia Ospedaliera" Ed. Pacini, Pisa, 1997
- 3 - Sironi V. A.: "Ospedali e medicinali - Storia del farmacista ospedaliero" Ed. Laterza, Roma-Bari, 2006
- 4 - Sperati G.: "Farmacologia e chirurgia nella lotta contro il dolore", in: Le antiche spezierie degli ospedali genovesi di Pammattone e degli Incurabili. Ed. Comune di Genova, 2005
- 5 - Sperati G.: "La terapia nella storia", in: Terapia medica in Otorinolaringoiatria, a cura di Paolo Pisani. Ed. TorGraf, Galatina-Lecce, 2010
- 6 - A.A. V.V.: "Per una storia della farmacia e del farmacista in Italia - Milano e la Lombardia" Collana Schiaparelli, 1992