

MEDICINA CLINICA

*Guida per
il medico di base*



il lavoro editoriale

Medicina clinica

Monografie dei
Quaderni Marchigiani di Medicina
a cura di Giovanni Danieli

© 1984 Copyright by Società Editrice
il lavoro editoriale, casella postale 118, Ancona
Tutti i diritti riservati
ISBN 88-7663-039-2

MEDICINA CLINICA

Guida per il medico di base

il lavoro editoriale

SOMMARIO

<i>Introduzione</i>	p. 7
1. <i>Cardiologia</i>	
Cardiopatía ischemica: dalla prevenzione alla riabilitazione, <i>P. Russo</i>	11
Indagini strumentali nella cardiopatía ischemica, <i>F. Pellegrini</i>	33
Le tecniche radioisotopiche nella diagnostica della cardiopatía ischemica, <i>E. Paciaroni</i>	49
Linea di condotta terapeutica nella cardiopatía ischemica, <i>E. Paciaroni</i>	57
2. <i>Pediatria</i>	
Alcuni aspetti della nutrizione del bambino in condizioni normali e patologiche, <i>P.L. Giorgi, G.V. Coppa e C. Catassi</i>	85
3. <i>Ematologia</i>	
Diagnosi degli ingrandimenti linfoghiandolari, <i>G. Danieli e M.G. Danieli</i>	113
Le linfadeniti infettive, <i>G. Scalise</i>	129
Orientamento diagnostico in adenolinfomegalie in relazione alla topografia, <i>C. Fuà</i>	139
I linfomi maligni, <i>P. Leoni, M. Montillo, R. Centurioni ed A. Olivieri</i>	141
Linfadenomegalie metastatiche, <i>T. Battelli</i>	161

4. *Pneumologia*

- Diagnosi funzionale dell'ostruzione bronchiale, *V. Massei* p. 167
Terapia farmacologica dell'ostruzione bronchiale, *C.A. Sorbini* 177

5. *Oncologia*

- La diagnosi in oncologia, *R. Cellerino, G. Catalano, E.T. Menichelli, P. Vallese e G. Frosini* 191

6. *Gastroenterologia*

- Gestione medica dell'ittero, *F. Orlandi, U. Freddara, E. Brunelli ed E. Peruzzi* 205
Orientamenti diagnostici e terapeutici nell'ittero ostruttivo, *S. Occhipinti e F. Feliciotti* 215

7. *Nefrologia*

- Le microematurie, *V. Mioli, P. Castelli, G. Micucci, R. Radicioni e L. Bibiano* 229

8. *Medicina legale*

- La responsabilità professionale del medico, *P.G. Sabbatani, M. Cingolani, A. Piermattei e A. Tagliabracci* 249

9. *Neurologia*

- Fisiopatologia e sintomatologia delle cerebrovasculopatie distrettuali, *F. Angelelli* 257
Concetti di diagnostica delle vasculopatie cerebrali acute, *L. Provinciali* 269
La terapia delle vasculopatie cerebrali acute, *L. Provinciali* 275

Introduzione

Questo volume apre una nuova collana di monografie mediche e si affianca ad una analoga iniziativa culturale, i "Quaderni Marchigiani di Medicina", entrambe curate da "Il Lavoro Editoriale". E' un'attività nata sulle rive dell'Adriatico, sulla scia di una sicura tradizione ospedaliera e sulla spinta innovatrice e trainante di una giovane Facoltà di Medicina; una iniziativa che si prefigge lo scopo di partecipare alla costituzione di un movimento culturale nell'ambito della Medicina, stimolando la ricerca, fornendo uno strumento di facile comunicazione, favorendo la circolazione delle idee ed il confronto delle opinioni attraverso la pubblicazione e la diffusione di contributi originali.

La "guida" che dà inizio a questa collana raccoglie le relazioni tenute nei primi mesi di quest'anno ad un Corso di aggiornamento per il Medico di base, patrocinato dalla Regione Marche e realizzato dagli Ordini Provinciali dei Medici.

Il Corso, alla sua terza consecutiva edizione, si è svolto contemporaneamente in nove poli regionali, durante quattro mesi; la regia didattica è stata della Facoltà di Medicina che ha assicurato docenti, temi e metodologie didattiche adeguati; al di là dell'obbligo, la partecipazione dei Medici è stata sempre attiva ed interessata; si è fatto ricorso, con i questionari a scelta multipla e con i casi simulati, alle più moderne tecniche pedagogiche.

Iniziativa come queste nascono ovviamente dalla ideazione e dalla determinazione di pochi, ma si realizzano per il concorso di molti, di tanti, che "sentono" l'idea, la fanno propria e dedicano ad essa un insostituibile impegno; si debbono a studiosi che non limitano il proprio ruolo a quello di spettatori o di diffusori delle altrui idee, ma si sentono attori e protagonisti di quel processo in continuo rinnovamento che è il sapere scientifico.

Dovrebbero, tutte queste persone, essere segnalate per il loro apporto, diverso nei contenuti ma sempre egualmente prezioso; mi astengo dal citarli singolarmente per accomunare nel sentito ringraziamento la Regione, l'Università, gli Ordini dei Medici, le U.U.L.L.S.S., protagonisti di questo impegno.

Un caloroso ringraziamento all'Editore per il coraggio e per lo stile, entrambi singolari.

Giovanni Danieli

1. Cardiologia

Cardiopatía ischemica: dalla prevenzione alla riabilitazione

di *Paolo Russo** e *Carla Rimatori***

Introduzione

Tra apporto miocardico di ossigeno (O_2) e richieste esiste un bilancio critico: l' O_2 fornito deve essere uguale alla domanda. Una riduzione del primo o un aumento della seconda può turbare questo bilancio e mettere in pericolo la funzione miocardica.

Le maggiori richieste di O_2 sono avanzate da quattro fattori principali:

- dalla frequenza cardiaca (F.C.);
- dalla forza contrattile dei ventricoli;
- dalla massa muscolare cardiaca;
- dalla tensione parietale dei ventricoli.

La tensione parietale è una funzione di variabili che si ritrovano nella equazione di Laplace: pressione arteriosa (o resistenza alla eiezione) e raggio del ventricolo. Per conseguenza il lavoro cardiaco e la richiesta di O_2 sono in misura diversa accresciuti dalle seguenti condizioni: 1. dalla tachicardia; 2. dall'aumento della forza di contrazione; 3. dall'ipertrofia; 4. dall'ipertensione arteriosa; 5. dalla dilatazione ventricolare.

Se la richiesta di O_2 del miocardio aumenta, deve aumentare di pari passo l'apporto. Rispetto ad altri organi, però, il cuore si trova nella condizione che già a riposo estrae una quantità di O_2 pari percentualmente a quasi il 70-75% per ogni ml di sangue. È evidente pertanto che per far fronte ad un aumento della domanda è necessario che si realizzi un incremento del flusso (cioè una vasodilatazione) nelle arterie coronarie, vista la trascurabile importanza rivestita da una maggiore estrazione miocardica di O_2 . Questo adeguamento del flusso nelle arterie coronarie alle esigenze metaboliche ed energetiche del miocardio costituisce la "riserva coronarica", cui si farà cenno anche in altra sede. Lo stimolo più potente alla dilatazione delle arterie coronarie e quindi all'aumento del loro flusso è rap-

* Cattedra di Patologia Speciale Medica e Metodologia Clinica compresa la Pediatria (corso di laurea in odontoiatria).

** Istituto di Clinica Medica Generale e Terapia Medica dell'Università di Ancona.

presentato dall'ipossia tessutale locale. Ma mentre i vasi coronarici normali sono in grado di dilatarsi e di aumentare così il loro flusso in maniera adeguata alle esigenze metaboliche ed energetiche, i vasi coronarici stenotici (per esempio per placche aterosclerotiche e/o per spasmo) non sono in grado di dilatarsi o lo sono solo parzialmente. Pertanto quando la richiesta di O₂ supera la capacità dei vasi di aumentare il flusso, ne consegue una condizione di deficit. *Ischemia* è la condizione di deficit transitorio, reversibile, di ossigeno; il prolungamento dell'ischemia porterà alla morte del muscolo, la necrosi, clinicamente espressa con il termine "*Infarto del miocardio*".

Il ventricolo sinistro è la camera cardiaca più esposta all'ischemia e alla necrosi a causa delle sue peculiari caratteristiche di ossigenazione. Innanzi tutto, la richiesta di O₂ del ventricolo sinistro è molto grande sia per l'elevata resistenza sistemica all'eiezione e sia per la grande massa muscolare. Inoltre il flusso coronarico è per sua natura di tipo fasico: i rami delle arterie coronarie si approfondano nel miocardio e durante la sistole vengono compressi; ciò aumenta la resistenza al flusso, che pertanto si svolge prevalentemente (per il 70-90%) durante la diastole. Nel ventricolo sinistro, in particolare, la contrazione delle sue spesse pareti blocca il flusso sistolico nei rami intramiocardici, specie in quelli situati più profondamente; nel ventricolo destro, invece, a pareti più sottili, persiste un certo flusso sistolico anche in questa regione.

Definizione e classificazione della cardiopatia ischemica (C.I.)

La cardiopatia ischemica continua ad occupare il primo posto tra le cause di morte in tutte le società industrializzate dell'Occidente, anche se, specie nell'ultimo decennio, vengono da più parti segnalate riduzioni di mortalità per questa malattia. Malgrado ciò, ancora nel 1969 l'Executive Board dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (O.M.S.) definiva la cardiopatia ischemica come la maggiore epidemia che abbia mai colpito l'umanità. Eppure, soprattutto in questa seconda parte del secolo, sono stati compiuti progressi straordinari nella conoscenza di questa entità morbosa. Sono stati approntati metodi diagnostici e terapeutici sempre più sofisticati, ognuno dei quali ha richiesto somme ingenti per la sperimentazione, ma ancora di più ne richiede per la sua applicazione. Diventa perciò essenziale valutarne l'efficacia in maniera sicura ed obiettiva attraverso il confronto dei risultati, ma questo traguardo può essere raggiunto solo se l'oggetto da valutare sia stato prima definito in maniera standardizzata: in altre parole, come per primi hanno rilevato gli epidemiologi, si sente ormai improrogabile la necessità di una terminologia e di criteri diagnostici standardizzati. Per rispondere a questa esigenza, sotto l'egida dell'O.M.S. è stato creato un Comitato ("Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization Task Force on Standardization of

Clinical Nomenclature”) con l’obiettivo di proporre una nomenclatura universalmente accettabile di cardiopatia ischemica e di definirne i concetti che ne stanno alla base, al fine di rendere possibile un confronto tra i vari studi. I risultati sono stati pubblicati nel 1979 (7) e a questi criteri fanno ormai riferimento la maggior parte degli studiosi. Le definizioni sono basate solo sulle osservazioni cliniche, sull’elettrocardiogramma (ECG) e sulle modificazioni enzimatiche, volutamente escludendo l’arteriografia coronarica. Come tutte le definizioni, queste possono essere giudicate non complete, o anche equivoche, ma lo scopo evidente del Comitato era quello della semplicità. La definizione di cardiopatia ischemica (C.I.) suona così: ”danno miocardico dovuto ad una discrepanza tra il flusso coronarico e le richieste miocardiche, causata da variazioni della circolazione coronarica. La C.I. comprende sia condizioni acute e temporanee che condizioni croniche, e può essere dovuta ad alterazioni funzionali o a malattia organica. Viene esclusa l’ischemia dovuta a modificazioni emodinamiche non coronariche come nella stenosi aortica. Il termine ‘cardiopatia ischemica’ è sinonimo del termine ‘cardiopatia coronarica’. Non dovrebbero essere più ammessi altri termini”. Lo stesso Comitato ha inoltre proposto una classificazione della cardiopatia ischemica che, se ha anch’essa il pregio della semplicità, non tiene però conto dei diversi fattori che sono alla base dei vari tipi di cardiopatia ischemica. Questa classificazione è sintetizzata nella Tab. 1. Si vuole però fin d’ora premettere che in questa trattazione, necessariamente sintetica e per ciò stesso lacunosa, dal punto di vista clinico,

Tab. 1 - *Cardiopatia ischemica:*
Classificazione del Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization Task Force on Standardization of Clinical Nomenclature

-
1. Arresto cardiaco primario
 2. Angina Pectoris
 - 2.1 angina da sforzo
 - 2.1.1 angina da sforzo di recente insorgenza (meno di 1 mese)
 - 2.1.2 angina da sforzo stabile (insorta da un mese o più)
 - 2.1.3 angina da sforzo ingravescente (improvviso peggioramento di frequenza, gravità o durata del dolore toracico provocato dal medesimo sforzo)
 - 2.2 angina spontanea (che comprende anche l’angina variante di Prinzmetal)
 3. Infarto miocardico
 - 3.1 Infarto miocardico acuto
 - 3.1.1 infarto miocardico acuto sicuro
 - 3.1.2 infarto miocardico acuto possibile (ECG dubbio che persiste oltre 24 ore, con o senza dubbie modificazioni enzimatiche; anamnesi tipica o atipica)
 - 3.1.3 pregresso infarto miocardico
 4. Scompenso cardiaco (come complicanza di una diagnosi sicura o presunta di cardiopatia ischemica)
 5. Aritmie (che possono anche essere il solo sintomo di cardiopatia ischemica che pertanto resta una diagnosi presuntiva a meno che non venga eseguita una coronografia che dimostri una o più ostruzioni arteriose coronariche).
-

diagnostico e terapeutico si parlerà soltanto dell'angina pectoris, tema che è più vicino al medico di base a cui è diretto questo volume.

Prevenzione della cardiopatia ischemica

È ormai noto da tempo che l'aterosclerosi non è soltanto il risultato di un processo di invecchiamento. La comparsa di "strie lipidiche" nella parete di arterie coronariche di soggetti in età infantile è un fenomeno naturale che non necessariamente deve progredire fino a divenire "lesione aterosclerotica". Si ritiene invece oggi che sia necessaria l'interazione di molti fattori per accelerare il processo aterogenetico. Le indagini epidemiologiche condotte negli ultimi 30 anni hanno individuato numerosi fattori cosiddetti "di rischio" da cui si è tentato di tracciare la via di sviluppo dell'aterosclerosi coronarica, sia nella sua fase asintomatica (sub-clinica) che in quella sintomatica (clinica). In questo contesto l'espressione "fattore di rischio" viene intesa sia nel senso di Epstein (3) ("attributo che compare più comunemente nei soggetti con la malattia che nei soggetti esenti da essa"), che nel senso di Stamler (10, 11) ("fattore associato con un aumento cospicuo della 'sensibilità' alla cardiopatia ischemica"). Sono stati finora individuati 246 fattori di rischio coronarico, recentemente raggruppati da Hopkins e Williams (6) in 10 categorie (Tab. 2). Tra essi ve ne sono almeno 4 estremamente importanti ma non modificabili: età, sesso, anamnesi familiare, razza. Il rischio di aterosclerosi aumenta con l'età: la sua comparsa in forma sintomatica prima dei 40 anni non è certo così frequente come nelle decadi successive. Tuttavia la correlazione tra età e inizio sintomatologico della malattia può semplicemente essere espressione della maggiore durata di esposizione ad altri fattori aterogenici. Il sesso femminile sembra relativamente immune dalla malattia fino all'età della menopausa, quando la sua prevalenza raggiunge (o quasi) quella maschile. È stato postulato (dunque non dimostrato!) un effetto protettivo degli estrogeni.

Tab. 2 - *Elenco delle 10 categorie in cui sono stati raggruppati i 246 fattori di rischio coronarico e aterosclerotico (da Hopkins P.N., Williams R.R.: A survey of 246 suggested coronary risk factors. Atherosclerosis, 40, 1, 1981)*

-
1. Fattori costituzionali e demografici
 2. Esposizione all'ambiente
 3. Abitudini, stile di vita, fattori psicosociali
 4. Parametri fisici e biochimici
 5. Parametri ematochimici
 6. Fattori piastrinici e coagulativi
 7. Patologia associata
 8. Eccessi alimentari (correlazione positiva)
 9. Difetti alimentari (correlazione inversa o possibili fattori protettivi)
 10. Uso di farmaci
-

Un'anamnesi familiare positiva per cardiopatia ischemica (per esempio, figli di genitori che hanno avuto questa malattia prima dell'età di 50 anni) aumenta la probabilità di una insorgenza precoce di aterosclerosi. Poco ancora si conosce sul contributo relativo delle influenze genetiche e ambientali. Per esempio, anche se in alcune forme di aterosclerosi accelerata di certe dislipidemie familiari è evidente una componente genetica, tuttavia l'anamnesi familiare può fare emergere una forte componente ambientale, nel senso di uno stile o abitudine di vita in grado di provocare attraverso le ben note reazioni psicologiche sia una tensione psichica sia una obesità, con le loro conseguenze negative. Infine i soggetti di razza negra, trapiantati nel mondo occidentale, sono più esposti all'aterosclerosi (come del resto all'ipertensione) dei soggetti di razza bianca (4, 5).

La Tab. 3 riporta i principali fattori di rischio, suddivisi in: non modificabili (di cui si è parlato sopra) e modificabili, questi ultimi distinti in maggiori e minori. Tra i primi, l'iperlipidemia, l'ipertensione arteriosa, il fumo, la ridotta tolleranza agli idrati di carbonio e la dieta ricca di acidi grassi saturi, colesterolo e calorie. Tra i secondi, le abitudini di vita sedentarie, gli stress psicologici, il tipo di personalità.

Tab. 3 - *Principali fattori di rischio coronarico tra i 246 identificati*

<i>Non modificabile</i>	<i>Modificabile</i>
Età	<i>Maggiore:</i>
Sesso	Iperlipidemia
Familiarità	Ipertensione
Razza	Fumo
	Ridotta tolleranza ai carboidrati
	Dieta ad alto contenuto di grassi saturi, colesterolo, calorie
	<i>Minore:</i>
	Vita sedentaria
	Stress psicologici
	Tipo di personalità

Prevenzione: problema pediatrico?

È oggi in piena revisione critica l'opinione corrente che la maggior parte dei casi di cardiopatia ischemica presenti lesioni aterosclerotiche dei vasi arteriosi coronarici che rappresentano il presupposto per l'evento patogenetico alla base della malattia, cioè la stenosi da placca ateromastica o le sue complicanze (trombosi, emorragia intimale, rottura della placca, ecc.).

Pur con questa riserva sembra logico, parlando di prevenzione, di iniziare con qualche cenno sulla prevenzione primaria dell'aterosclerosi. Questo termine però deve essere inteso in senso assai più ampio che non la semplice placca ateromastica, considerato anche il fatto che non si può attribuire alla stenosi da placca o alle sue complicanze morfologiche un rapporto diretto di causa-effetto con la disfunzione d'organo, come ripetutamente sottolineato in Italia da Baroldi (1). Manca infatti un punto critico di danno coronarico oltre il quale si ha la cardiopatia: al primo sintomo di essa infatti la lesione aterosclerotica, piccola o grande che sia, esiste ormai da molto tempo, anni addirittura, senza corrispondente sintomatologia, tenendo anche presente che assai spesso il soggetto con cardiopatia ischemica è un iperattivo, forte lavoratore, e quindi con frequenti episodi di aumento della domanda metabolica del cuore. La prevenzione primaria dell'aterosclerosi, intesa nel senso più ampio di cui si è fatto cenno sopra, o prevenzione della malattia di base della maggior parte delle cardiopatie ischemiche, si riferisce alle misure preventive da prendere prima che insorga qualunque sintomo o segno clinico della malattia. La prevenzione secondaria si riferisce alla prevenzione di ulteriori manifestazioni di cardiopatia ischemica una volta che il paziente ne abbia già lamentato i primi segni e/o sintomi. Il fatto che molti soggetti presentino i primi segni di aterosclerosi coronarica fin dalla terza decade di vita, con lesioni fibrose irreversibili nelle arterie coronarie, e che strie lipidiche e altri segni precoci di aterosclerosi siano stati frequentemente riscontrati nei bambini, sottolinea la necessità di iniziare la prevenzione assai precocemente: alcuni infatti considerano ora l'aterosclerosi come una malattia "pediatrica".

Il controllo dei fattori di rischio per la cardiopatia ischemica sembra essere un punto di partenza razionale per una adeguata prevenzione primaria nei bambini, anche se sono stati tratti da studi osservazionali negli adulti.

Il fatto che tali fattori permangano dai primi anni di vita fino all'età adulta, quando sono osservabili le modificazioni indotte nel sistema cardiovascolare, e la possibilità che vi possa essere un periodo critico nei primissimi anni di vita in cui tali fattori possano essere particolarmente dannosi, sottolinea la necessità di coinvolgere in questa malattia "dell'adulto" sia i pediatri che i medici di famiglia. Per la verità questa raccomandazione è basata, almeno in parte, su studi che molti non considerano ancora definitivamente provati: per dimostrare con sicurezza l'efficacia diretta delle misure preventive che vengano intraprese oggi nei bambini, sono necessari periodi molto lunghi (qualche decennio) di follow-up.

Non si vuole pertanto qui raccomandare uno screening di massa dei fattori di rischio in tutti i bambini. Si vuole invece ricordare che l'anamnesi familiare di ciascun bambino deve essere esaminata con molta attenzione, per accertare quali soggetti possano essere considerati candidati all'ipercolesterolemia familiare, per esempio, e studiarli a fondo. Nei bambini

in generale si deve raccomandare l'uso di latte parzialmente scremato o di margarina al posto del burro e di qualunque altra misura tendente a ridurre l'apporto alimentare di grassi saturi. Allattamento materno e uso di alimenti per l'infanzia non addizionati di sale da cucina sono misure che possono avere effetti benefici a lungo termine nel prevenire o ritardare l'ipertensione arteriosa.

Fin quasi dal momento della nascita si deve fare attenzione a evitare l'obesità: il primo anno di vita e l'adolescenza sono i momenti più importanti per la sua prevenzione negli anni successivi.

In conclusione, l'educazione dei bambini e dei loro genitori per quanto riguarda la dieta, l'attività fisica, il fumo e altri aspetti del comportamento o "stile di vita" rappresenta la migliore e più valida promessa di prevenire la cardiopatia ischemica nelle future generazioni. Nella popolazione adulta il problema della prevenzione primaria è, se possibile, ancora più controverso. Se non vi sono dubbi sulla necessità di stroncare l'abitudine al fumo e di trattare l'ipertensione arteriosa (anche se è ancora da stabilire a quale livello di pressione iniziare il trattamento), su molti altri aspetti e in particolare sulla associazione grassi nella dieta, alti livelli ematici di colesterolo e aterosclerosi coronarica i risultati sono ancora contrastanti. Si potrebbe perciò concludere che, almeno per il momento, non vi sarebbero prove sicure che sia utile raccomandare una dieta in soggetti adulti asintomatici. È però difficile credere che la riduzione di livelli colesterolemici, particolarmente quelli superiori a mg 250/dl, ottenuta esclusivamente con opportune modificazioni dietetiche (cioè senza ricorso a farmaci) possa presentare qualche rischio e pertanto questo tentativo dovrebbe essere fatto. Analogamente, suggerire una ben pianificata attività fisica non può che essere di beneficio per un miglior rendimento cardiovascolare, anche se non sono molto convincenti le prove a favore di una riduzione della incidenza di cardiopatia ischemica per questa via. Vale però la pena di segnalare che, diversamente dalla riduzione o modificazione della dieta, l'attività fisica può essere potenzialmente pericolosa, particolarmente nei soggetti con ischemia "silente". Anche per questo motivo da qualche tempo è previsto l'obbligo di una certificazione medica per tutti coloro che desiderano iniziare una attività sportiva anche a carattere non agonistico.

La prevenzione secondaria pone, se possibile, problemi anche maggiori. L'ipertensione arteriosa e il fumo devono essere trattati, come si è detto: sono ormai ben documentati i vantaggi che si ottengono anche quando la malattia coronarica è conclamata. Per quanto riguarda invece i livelli lipidici è possibile che sia "troppo tardi" iniziare qualsivoglia trattamento nella maggior parte degli adulti con cardiopatia ischemica sintomatica, specie in quelli con lesioni più gravi. Anche se si raggiungesse il risultato sperato, vi sono fondati dubbi che ciò porterebbe a una regressione delle lesioni ateromasiche nei vasi già ammalati.

Benché l'attività fisica in questo tipo di pazienti sia potenzialmente più

pericolosa che in un soggetto non coronaropatico, è ormai ben dimostrato che programmi di attività fisica adeguatamente personalizzati migliorano il quadro clinico del paziente, anche se non vi sono ancora prove conclusive che ciò possa migliorare la longevità.

Fisiopatologia dell'angina pectoris

Una richiesta di ossigeno superiore alla capacità dei vasi coronarici interessati dal processo aterosclerotico e/o da uno spasmo di fornire questo elemento vitale porta ad una ischemia miocardica localizzata.

L'ischemia transitoria provoca modificazioni reversibili a livello tessutale e cellulare, deprimendo la funzione miocardica. La mancanza di O_2 costringe il miocardio a passare dal metabolismo aerobico a quello anaerobico. Quest'ultimo segue la via glicolitica che è molto meno efficiente per la produzione di energia del metabolismo aerobico, che segue la via della fosforilazione ossidativa e del ciclo di Krebs; la produzione di fosfati ad alta energia ne risulta considerevolmente ridotta. Il prodotto finale del metabolismo anaerobico, l'acido lattico, si accumula nelle cellule abbassandone il pH. L'insieme di questi fattori (ipossia, ridotta disponibilità di energia, acidosi) provoca una rapida alterazione della funzione ventricolare sinistra. La forza di contrazione nella regione miocardica interessata è ridotta; le fibre si accorciano in modo ineguale con minore forza e velocità. Lo stesso movimento del segmento parietale ischemico è anormale: il segmento viene sospinto passivamente verso l'esterno ad ogni contrazione ventricolare. La riduzione di contrattilità e l'alterazione di movimento della parete o di un suo segmento compromettono la dinamica ventricolare. La risposta emodinamica è variabile, dipendendo dalla grandezza del segmento ischemico e dal grado di risposta compensatoria riflessa da parte del sistema nervoso autonomo. La depressione della funzione ventricolare sinistra riduce la portata cardiaca per riduzione del volume di gittata. La riduzione dello svuotamento sistolico aumenta il volume ventricolare: in conseguenza di ciò, aumentano sia le pressioni tele-diastoliche del ventricolo sinistro che le pressioni capillari polmonari. Questo aumento di pressione è inoltre amplificato dalle modificazioni di distensibilità o compliance del ventricolo sinistro indotte dall'ischemia: la riduzione della distensibilità accentua l'aumento di pressione per un dato volume ventricolare (Fig. 1).

Durante ischemia il quadro emodinamico che si manifesta è quello di un lieve incremento della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca prima dell'inizio del dolore: apparentemente ciò rappresenta una risposta compensatoria simpatica alla depressione della funzione miocardica. Contemporaneamente all'inizio del dolore, si verifica frequentemente un'ulteriore stimolazione catecolaminica. Una riduzione della pressione arteriosa in corso di angor potrebbe indicare un interessamento ischemico di una

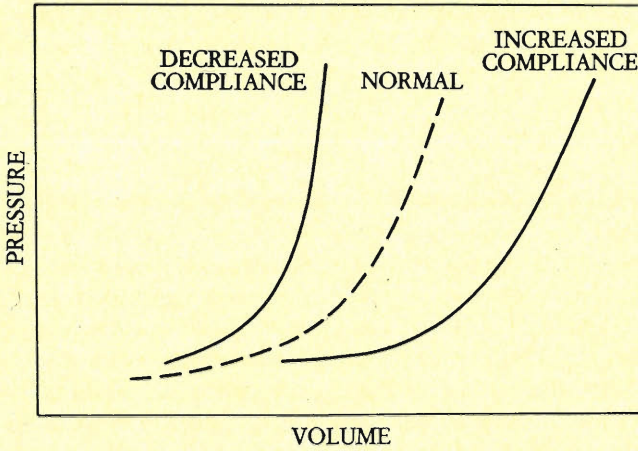


Fig. 1. Relazione pressione/volume dei ventricoli in condizioni normali (curva tratteggiata al centro) e in condizioni di compliance ridotta (curva a sinistra) e aumentata (curva a destra). (Da W.A. Sodeman, Jr and W.A. Sodeman (eds), Pathologic Physiology, 5th ed., Saunders, Philadelphia, 1974, p. 276).

vasta area di miocardio o una risposta vagale. Tipicamente l'ischemia miocardica si accompagna a due modificazioni elettrocardiografiche caratteristiche: inversione dell'onda T e sottoslivellamento del tratto S-T (Fig. 2): una particolare forma di angina, l'angina variante di Prinzmetal, si accompagna invece a soprasslivellamento del tratto S-T a tipo lesione.

Gli attacchi ischemici recedono generalmente entro pochi minuti se si

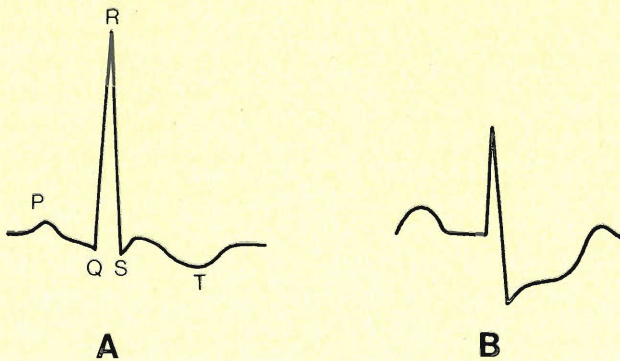


Fig. 2. Caratteristiche modificazioni elettrocardiografiche da ischemia: A. Inversione onda T; B. Sottoslivellamento del tratto S-T

corregge lo squilibrio tra apporto di O₂ e richieste. Le modificazioni metaboliche, funzionali, emodinamiche ed elettrocardiografiche sono reversibili.

Angina pectoris e dolore toracico

L'angina pectoris non è una malattia ma una sindrome clinica, espressione di un sintomo o di un complesso sintomatologico provocato da uno squilibrio transitorio, improvviso, tra richiesta di O₂ del miocardio e apporto coronarico. Questa sindrome ha come fenomeno caratterizzante (ma non costante) e spesso unico la comparsa di dolore retrosternale, diffuso, spesso variamente irradiato; costrittivo e angosciante; di intensità costante o con gradualità, lenti mutamenti; della durata di qualche minuto; scatenato da stress fisici o emotivi (ma insorgente anche a riposo); con una remissione legata (ma non sempre) alla cessazione dello stress e/o alla somministrazione di farmaci quali nitroderivati o calcio-antagonisti.

Secondo il Comitato dell'O.M.S. di cui si è fatto cenno, l'angina pectoris può essere classificata come illustrato nella Tab. 4. "L'angina da sforzo è caratterizzata da episodi transitori di dolore toracico scatenato dallo sforzo o da altre condizioni che provochino un aumento della domanda miocardica di O₂. Il dolore di solito scompare con il riposo o la somministrazione sub-linguale di nitroglicerina" (7). Come si osserva nella Tab. 4, l'angina da sforzo si divide in 3 categorie:

1. Angina da sforzo di recente insorgenza (insorta da meno di un mese).
2. Angina da sforzo stabile (insorta da almeno un mese o più).
3. Angina da sforzo ingravescente (improvviso peggioramento della frequenza degli attacchi, della loro gravità, o della durata del dolore toracico provocati dallo stesso sforzo).

"L'angina spontanea è caratterizzata da episodi di dolore toracico che si presentano senza apparente relazione con l'aumento della domanda di O₂ da parte del miocardio. Questo dolore tende ad essere più prolungato,

Tab. 4 - *Classificazione dell'angina pectoris secondo il Comitato dell'O.M.S. per la Nomenclatura e i Criteri per la Diagnosi di Cardiopatia Ischemica*

Angina pectoris:

1. Angina da sforzo

- a) Angina da sforzo di recente insorgenza (da meno di un mese)
- b) Angina da sforzo stabile (insorta da oltre un mese)
- c) Angina da sforzo ingravescente (improvviso peggioramento di frequenza, gravità e/o durata dell'attacco per il medesimo sforzo)

2. Angina spontanea

(ivi compresa la forma variante di Prinzmetal)

più grave, e dopo somministrazione di nitroglicerina scompare meno prontamente che nell'angina da sforzo. Non si osservano modificazioni enzimatiche. L'ECG spesso mostra un transitorio sottoslivellamento del tratto S-T o modificazioni dell'onda T. L'angina spontanea può comparire da sola o complicare una angina da sforzo.

I pazienti con angina spontanea possono presentare una sintomatologia dolorosa variabile per frequenza, durata e intensità. Alle volte i pazienti possono avere episodi di dolore toracico più prolungato del solito, tanto da simulare un infarto miocardico, ma senza le caratteristiche modificazioni ecgrafiche ed enzimatiche. Alcuni casi di angina spontanea mostrano, durante l'attacco, un soprasslivellamento transitorio del tratto S-T. Questa forma viene chiamata angina variante (di Prinzmetal). L'angina da sforzo di recente insorgenza, l'angina da sforzo ingravescente e l'angina spontanea sono frequentemente raggruppate sotto la denominazione comune di 'angina instabile'. Il Comitato però preferisce che si usino i termini specifici" (7).

Come si può osservare, il Comitato non fa alcun cenno al problema della "angina silente", probabilmente a causa del fatto che questa particolare forma di ischemia miocardica è ancora oggetto di continue controversie da parte dei vari ricercatori: negata da alcuni che dubitano che sia possibile avere ischemia miocardica senza sintomatologia anginosa, ammessa dai più che però non riescono a quantizzarne la prevalenza e ad attribuirle un preciso significato clinico. Poiché il dolore anginoso può essere considerato come un "allarme" per interrompere l'attività in quel momento svolta prima che si verifichi un aggravamento potenzialmente fatale del danno miocardico, i pazienti che non lo provano durante ischemia miocardica (o i cui sintomi sono così banali da venire trascurati) sono da considerare come portatori di un "difettoso sistema anginoso di allarme". Il difetto può essere considerato incompleto nei pazienti i cui episodi ischemici sono a volte sintomatici e completo nei pazienti che mai provano angor (9).

Tranne che in quest'ultimo gruppo di pazienti, il dolore toracico in tutte le sue sfumature e irradiazioni rappresenta il sintomo predominante di tutte le manifestazioni cliniche della sindrome anginosa. È logico pertanto che il problema iniziale nel valutare un paziente che presenti dolore toracico sia quello di accertare se questo sintomo sia dovuto a cardiopatia ischemica o sia di origine non cardiaca o almeno da cardiopatia non ischemica. Nella Tab. 5 sono riassunte le principali malattie o sindromi da prendere in considerazione nella diagnosi differenziale del dolore toracico. L'importanza di raccogliere una anamnesi in maniera adeguata non potrà mai essere abbastanza enfaticamente, anche in presenza dei validissimi mezzi diagnostici che il medico di oggi ha a sua disposizione. Quale è la natura del dolore? Dove si irradia? Che cosa lo provoca? Quanto dura? Che cosa lo allevia? Il paziente ha già avuto un infarto? Vi è una anamnesi familiare

Tab. 5 - Cause cardiache e non cardiache del dolore toracico

<i>Cardiache</i>			
<i>Ischemiche:</i>	<i>Non ischemiche</i>		
Aterosclerosi coron.	Dissezione aortica		
Spasmo coron. con/senza aterosclerosi coron.	Pericardite		
Ipertensione sistemica grave	Prolasso valvola mitrale		
Ipertensione polmonare grave	Rottura corde tendinee		
Ostruzione all'efflusso del ventricolo sin.	Aneurisma seno di Valsalva		
Insufficienza aortica	Cardiomiopatie		
Anemia grave/ipossia	Angina a coronarie normali (?)		
<i>Non cardiache</i>			
<i>Polmonari:</i>	<i>Gastrointestinali:</i>	<i>Neuromuscoloscheletriche: Psicogene:</i>	
Embolia polmonare	Spasmo esofageo	Costocondrite	Depressione
Pneumotorace	Reflusso esofageo	Sindromi radicolari	Ansietà
Polmonite	Perforazione esofagea	Sindromi infiamm. dell'articolazione della spalla	Somatizzazione (Simulazione)
	Ulcera peptica		
	Colecistopatie		
	Ernia jatale		

positiva per cardiopatia, specialmente cardiopatia ischemica, in membri della famiglia in età inferiore a 50 anni? Al paziente è stato in passato detto che aveva ipertensione, diabete, iperlipidemia? Cercare di ottenere risposte a queste e altre domande può essere difficile se manca da parte del medico un approccio logico graduale e sequenziale o se il paziente non è in grado di ricordare accuratamente o di esporre con parole adeguate le sue sensazioni.

Se invece l'anamnesi è raccolta accuratamente, è possibile ottenere un quadro chiaro dei disturbi del paziente.

Qualità e durata del dolore

La descrizione iniziale di Heberden nel 1772 parlava di "senso di soffocamento e di ansietà" per descrivere il dolore toracico dell'angina pectoris. Questa descrizione è ancora perfettamente accettabile oggi, benché i termini usati per descrivere questo sintomo siano diventati molteplici: costrizione, soffocamento, oppressione, pesantezza, compressione. Alcuni pazienti portano il pugno chiuso al precordio per indicare a che cosa il loro dolore somiglia. In altri pazienti la qualità del dolore è anche più vaga nella sua natura e può essere descritta solo come un disturbo lieve, simil-oppressivo oppure come sensazione non gradevole, di intorpidimento. Al-

tri ancora parlano di sensazione come di mancanza di respiro, di debolezza o di fatica, espressioni da considerare come equivalenti anginosi. Qualunque sia la qualità del dolore, la sindrome anginosa generalmente incomincia gradatamente e raggiunge un massimo di intensità prima di scomparire nell'arco di alcuni minuti. La sua scomparsa è il risultato o della cessazione dell'attività che l'ha scatenata o di un riposo assoluto. Un dolore toracico acuto, puntorio, che viene e va nello spazio di secondi, oppure un senso di fastidio sordo, continuo, devono far prendere in considerazione cause diverse dall'ischemia miocardica, in particolare le malattie muscolo-scheletriche o quelle gastro-intestinali. Un dolore toracico che si modifichi con il cambiamento di postura può far sospettare una malattia del pericardio o la presenza di un'ernia jatale, ma non l'ischemia miocardica.

Irradiazione del dolore

La sede del dolore è generalmente, ma non costantemente, retrosternale; l'irradiazione è frequente. Nella Tab. 6 sono riportate le varie localizzazioni del dolore anginoso riscontrate da Sampson e Cheitlin in 150 pazienti affetti da angina pectoris (8).

Tab. 6 - Localizzazione del dolore anginoso (da Sampson J.J. e Cheitlin M.D., *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 13, 507, 1971, modificata)

Sede del dolore	Unico interessamento %	Interessamento costante %
Precordio	34.0	96.0
Braccio sinistro (parte alta)	0.7	30.7
Braccio sinistro (parte bassa)	1.3	29.3
Braccio destro (parte alta)	0	10.0
Braccio destro (parte bassa)	0	13.3
Dorso	0.7	16.7
Epigastrio	0.7	3.3
Fronte	0	6.0
Collo	2.0	22.0
Mento e zona periorale	0	8.7

Scatenamento e remissione del dolore

Nella classica angina di Heberden il dolore è generalmente in rapporto a sforzo o emozione, ma si deve ancora una volta ribadire che non tutti i pazienti con cardiopatia ischemica hanno angina tipica né che il loro dolore è sempre diagnostico. I fattori che possono scatenare l'angor sono molteplici: basterà qui ricordare un pasto abbondante, un rapporto sessuale,

la febbre, la tireotossicosi, la tachicardia da qualunque causa, l'ipoglicemia, il fumo, l'esposizione al freddo, ecc. In tutte queste condizioni vi è generalmente alla base una ostruzione coronarica: questi fattori servono semplicemente ad aumentare il lavoro meccanico del cuore e quindi a provocare l'ischemia e il conseguente dolore. In molti pazienti certe attività sono in grado di evocare in maniera riproducibile i sintomi anginosi, in altri invece manca ogni riproducibilità e prevedibilità. In questi ultimi, l'esecuzione di una specifica attività può causare angina un giorno, ma non il giorno successivo, probabilmente per un complesso gioco di fattori in rapporto con la situazione fisiologica ed emotiva del paziente. Altri pazienti ancora sono in grado di "insistere" nell'attività che ha scatenato l'angor finché esso non sia passato. In generale tuttavia la remissione del dolore è ottenuta con il riposo o con la cessazione della particolare attività che lo ha scatenato. Se si usa la nitroglicerina, la remissione del dolore si verifica entro alcuni minuti: la risposta al farmaco è spesso un utile mezzo diagnostico. Benché alcuni pazienti con cardiopatia ischemica grave non abbiano remissione del dolore con la nitroglicerina, un periodo di tempo più lungo prima che si ottenga la remissione del dolore può far sospettare che esso non sia di origine ischemica, specie se gli effetti collaterali del farmaco (cefalea e vampate) si verificano subito dopo che il farmaco è stato assunto, indicando che esso non ha perso la sua efficacia.

Caratteristiche del dolore nell'angina da sforzo ingravescente, nell'angina spontanea e nell'angina variante (di Prinzmetal)

Come nell'angina stabile, anche in queste forme di angina l'anamnesi riveste un ruolo fondamentale e insostituibile. Le crisi anginose sono in crescendo, sovrapposte a un quadro pre-esistente di angina stabile da sforzo? Il dolore è più intenso? La durata del dolore si protrae più a lungo (anche per 20-30 minuti)? La remissione è incompleta o addirittura manca dopo somministrazione di nitroglicerina? Compare solo a riposo o anche a riposo? Compare con il decubito ed è alleviato dall'ortostatismo? Sveglia il paziente dal sonno? Scheidt e coll. (9) hanno segnalato alcuni aspetti che possono avvertire il medico del cambiamento di caratteristiche di un'angina fino ad allora tipica: improvvisa diminuzione di tolleranza all'attività fisica in pazienti con angina precedentemente stabile; aumento di frequenza, gravità e durata dell'angina; irradiazione del dolore a nuove sedi prima mai interessate (esempio, mandibola, dorso, ecc.); comparsa di nuove caratteristiche associate con il dolore, quali sudorazione, nausea o palpitazioni; non completa remissione del dolore con la somministrazione di nitroglicerina in dosi che erano precedentemente efficaci. Nell'angina variante (di Prinzmetal) il dolore si verifica quasi esclusivamente a riposo, non è scatenato da stress psichici, è caratte-

rizzato all'elettrocardiogramma dalla comparsa di un'onda di lesione del tipo sopra-slivellamento del tratto S-T, invece che sotto-slivellamento come avviene nelle altre forme. A questa sindrome si associano spesso gravi turbe del ritmo e/o della conduzione, quali bradi-aritmie, tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare. Diversamente dalla maggior parte dei pazienti con dolore anche a riposo per angina ingravescente, il dolore non ha le caratteristiche della forma "in crescendo" che richiede livelli sempre più bassi di sforzo per scatenare il dolore finché esso compare anche a riposo: generalmente anzi la capacità di sforzo è generalmente ben conservata.

Esame obiettivo nell'angina pectoris

Esame obiettivo generale

L'esame obiettivo generale del paziente con angina pectoris può rilevare segni suggestivi (ma non specifici) di cardiopatia ischemica. Vi può essere ipertensione arteriosa stabile o un rialzo pressorio durante un attacco anginoso, spesso accompagnato da tachicardia. Il riscontro di una vasculopatia carotidea, iliaca, dei vasi delle estremità o di un aneurisma dell'aorta addominale suggerisce l'esistenza di una aterosclerosi diffusa. Si possono osservare sulle mani, sui gomiti, sulle caviglie e specialmente sulle palpebre xantomi suggestivi per la presenza di iperlipidemia, particolarmente di una ipercolesterolemia. Anche la presenza di gerontoxon al di sotto di 50 anni può essere espressione di una simile patologia, mentre l'indicazione è meno specifica nei soggetti di età più avanzata. Tutto ciò non prova che la causa del dolore toracico sia una cardiopatia ischemica, ma ne può accrescere il sospetto. L'esame obiettivo generale può inoltre mettere in evidenza fattori che possono esacerbare o scatenare un'angina (per esempio, anemia, disfunzioni tiroidee, ecc.) oppure rilevare alterazioni che suggeriscono una patologia non ischemica del dolore toracico: per esempio, la sindrome di Marfan si accompagna a vari tipi di cardiovasculopatie (prolasso della valvola mitrale, dissezione dell'aorta, ecc.) e può essere diagnosticata proprio grazie alle sue caratteristiche alterazioni muscolo-scheletriche ed oculari. Durante un attacco anginoso, l'esame obiettivo generale spesso si modifica in modo sorprendente: l'aspetto del paziente può divenire pallido; compare una sudorazione fredda; appare ansioso e con una respirazione difficoltosa; spesso è immobile nella posizione seduta o in piedi; di solito la frequenza cardiaca, la pressione arteriosa o entrambe sono più elevate che nella condizione precedente di benessere.

Esame obiettivo cardiaco

Per molto tempo si è ritenuto che l'esame obiettivo cardiaco non ap-

portasse alcun contributo nella diagnosi di cardiopatia ischemica. In realtà esso può fornire utili indicazioni alla diagnosi di cardiopatia ischemica nei pazienti con dolore toracico come pure alla conoscenza dello stato funzionale del miocardio in altri pazienti con cardiopatia ischemica già accertata.

La Tab. 7 riassume quali sono i segni obiettivi cardiaci più importanti che è talora possibile rilevare nei pazienti con cardiopatia ischemica, con indicazioni sul loro significato clinico e sulla frequenza di comparsa, sia in condizioni basali che durante angor.

Tab. 7 - *Segni cardiaci in pazienti con cardiopatia ischemica*

<i>Segno</i>	<i>Significato clinico</i>	<i>Frequenza</i>
Impulso sistolico puntuale abnorme	Alterazioni del movimento della parete ventricolare sinistra	Generalmente non presente in assenza di pregresso infarto miocardico (specie anteriore); a volte apprezzabile durante attacco anginoso).
Diminuzione di intensità del primo tono	Riduzione della capacità contrattile del ventricolo sinistro.	Difficile da valutare in condizioni basali; facilmente dimostrabile durante angor.
Sdoppiamento paradossale del secondo tono	Alterazioni del movimento della parete ventricolare sinistra.	Assai raro; meno raro in corso di angor.
Terzo tono (galoppo ventricolare)	Sovraccarico diastolico di pressione del ventricolo sinistro, con o senza segni clinici di scompenso congestizio	Generalmente non presente in assenza di pregresso infarto miocardico esteso; talvolta presente durante angor.
Quarto tono (galoppo atriale)	Ridotta "compliance" ventricolare	Frequente; assai frequente in presenza di pregresso infarto o durante angor.
Soffio sistolico puntuale (in assenza di insufficienza mitralica reumatica e da prolasso valvolare mitralico)	Disfunzione del muscolo papillare	Generalmente non presente in assenza di pregresso infarto miocardico; talvolta presente durante angor.
Soffio diastolico (in assenza di insufficienza aortica)	Stenosi di un'arteria coronaria	Assai raro.

La riabilitazione dopo infarto miocardico

È ormai ben noto che nel trattamento dell'infarto miocardico acuto prevalgono oggi atteggiamenti assai più liberali di un tempo. Il periodo di

allettamento è stato ridotto al minimo. Ai pazienti viene permessa una ripresa di attività, sia pur lieve, nel corso stesso della degenza in ospedale a meno che non siano insorte significative complicazioni. Per i casi più favorevoli la degenza totale in ospedale è stata ridotta a 10-14 giorni.

La precoce mobilitazione e la ripresa dell'attività come tappe importanti di una riabilitazione attiva nei pazienti post-infartuati senza complicanze viene presa in considerazione assai più spesso di quanto non fosse soltanto dieci anni fa. Inoltre è stato ormai ben documentato che un programma accuratamente pianificato di prove da sforzo e di allenamento adeguato, accompagnato da altre misure igienico-dietetiche ed eventualmente farmacologiche, migliora in maniera marcata il successo della riabilitazione in questi pazienti. Per definizione, la riabilitazione è il processo per cui un paziente ritorna al suo rendimento ottimale: fisiologico, mentale, psicologico, sociale, ricreativo, economico. In senso moderno, il termine riabilitazione comprende inoltre ogni sforzo possibile per invertire o prevenire la progressione del processo morboso che sta alla base. Pertanto il successo di una riabilitazione non è confinato soltanto all'uno o all'altro aspetto, a quello economico o a quello ricreativo; piuttosto, la riabilitazione è il completo sviluppo di un modello di vita che porterà l'individuo a godere delle sue piene capacità fisiche e mentali pur tenendo in debito conto le sue menomazioni.

I principi della riabilitazione, una volta confinati alle malattie muscolo-scheletriche e del sistema nervoso, hanno oggi trovato un posto sicuro nel trattamento dei pazienti con infarto miocardico o altre manifestazioni di cardiopatia ischemica. L'allenamento allo sforzo e il condizionamento fisico sono però soltanto una parte di un programma che comprende il controllo del peso corporeo, una terapia dietetica, la cessazione del fumo, una corretta e adeguatamente sorvegliata esecuzione della attività fisica prescritta, la ripresa del proprio lavoro e delle normali abitudini di vita. Infatti per il successo della riabilitazione è essenziale un trattamento complessivo che comprenda anche, accanto al trattamento farmacologico della cardiopatia ischemica e delle sue complicazioni (quando indicato), l'identificazione e la modificazione di quei fattori di rischio coronarico che sono modificabili.

Anche in campo riabilitativo l'O.M.S. ha dato suggerimenti non solo per quanto riguarda l'indicazione ("infarto miocardico recente in buon compenso emodinamico") ma anche per quanto riguarda le controindicazioni, temporanee o assolute (cfr. Tab. 8). Dal punto di vista operativo, l'O.M.S. distingue 4 fasi, di cui le prime tre di competenza dell'ospedale e di centri specializzati, la quarta da condurre per tutto il resto della vita del paziente e pertanto sotto il controllo del medico curante.

Purtroppo però ancora una volta di fronte alle esigenze di un centinaio di migliaia di pazienti post-infartuati all'anno, la realtà sanitaria italiana offre a tutt'oggi solo un numero sparuto di strutture riabilitative cardiologi-

Tab. 8 - *Controindicazioni temporanee e assolute alla riabilitazione post-infartuale, secondo i suggerimenti dell'O.M.S.*

Controindicazioni temporanee

1. Mancata stabilizzazione degli indici bioumorali
2. Sopraslivellamento del tratto S-T ≥ 0.2 mV nella sede dell'infarto
3. Angina a riposo o per sforzi molto lievi
4. Persistenza di turbe del ritmo e/o della conduzione
5. Ipertensione o ipotensione arteriosa marcata
6. Condizioni generali non soddisfacenti (processi flogistici, anemie, ecc.)

Controindicazioni assolute

1. Scompenso cardiaco intrattabile
 2. Aneurisma del ventricolo sinistro clinicamente manifesto
 3. Cardiomegalia di alto grado
 4. Embolia polmonare recente (anche dubbia)
 5. Angina grave, ingravescente e resistente alla terapia
 6. Gravi malattie organiche o psichiche concomitanti
 7. Età molto avanzata (oltre 80 anni?)
 8. Infarto miocardico acuto molto esteso (qs da V1 a V5-V6)
 9. Blocco atrio-ventricolare di grado molto avanzato
 10. Gravi aritmie persistenti
-

che: intendendo come tali solo quelle in cui la riabilitazione viene praticata come attività esclusiva, nel 1981 se ne contavano in Italia solo 7, con una distribuzione geografica quanto mai disomogenea per tutto il territorio nazionale (6 al Nord e 1 al Sud) (12). È evidente pertanto che per la stragrande maggioranza di questi pazienti la riabilitazione ricade interamente sul loro medico di fiducia, il quale, a causa dello scarso o nullo spazio accordato dai piani di studio delle varie Facoltà Mediche a questi problemi, si troverà nella condizione di improvvisare un programma riabilitativo per il suo paziente. Generalmente al momento delle dimissioni dall'ospedale il paziente riceve alcune informazioni che vanno da dettagliati e rigidi schemi di comportamento fino a generiche avvertenze di moderazione nell'attività fisica.

Vale pertanto la pena di indicare con qualche ampiezza e con il rischio calcolato di un inevitabile schematismo quali sono i suggerimenti che il medico di base dovrà dare al proprio paziente nei casi in cui al momento delle dimissioni non venga fornita alcuna prescrizione terapeutica di attività fisica.

È necessario però premettere un breve cenno sulle risposte cardiodinamiche allo sforzo isometrico e a quello isotonico, per una migliore comprensione di quanto verrà detto più avanti. Si definisce sforzo isometrico uno sforzo intenso ma breve applicato contro una resistenza fissa. La caratteristica di questo sforzo non è il movimento e viene perciò anche indicato, generalmente, come sforzo statico, al contrario dello sforzo dinamico,

o isotonico, che comprende di base movimenti ritmici o ripetitivi, quali remare, camminare o correre, nuotare. Con lo sforzo isometrico la frequenza cardiaca sale rapidamente in proporzione all'entità dello sforzo. Non vi è significativo e/o concomitante aumento del volume di gittata, e pertanto l'aumento del flusso ematico al muscolo o al gruppo muscolare che lavora è determinato solo dall'aumento della frequenza cardiaca. Questa situazione è comparabile a quella che si verifica per stimoli emotivi. In entrambe queste condizioni si realizza un aumento della pressione arteriosa, sia sistolica che diastolica, talvolta fino a livelli estremamente elevati.

Queste reazioni fisiologiche ad una energica attività isometrica possono essere pericolose per i pazienti con cardiopatia ischemica, anche perché, dato che questo sforzo viene generalmente compiuto insieme con la manovra di Valsalva, si aggiunge un altro fattore (improvviso aumento del tono vagale) che può indurre una aritmia cardiaca in alcuni individui, specie in quelli con una patologia che interessa il nodo del seno e/o quello atrio-ventricolare.

Prescrizione dell'attività fisica

Il medico curante deve prendere completa conoscenza di tutto quanto si è verificato durante il periodo di ricovero, attraverso le notizie fornitegli dallo stesso paziente e dai suoi familiari e completate dalla lettura della cartella clinica del paziente stesso. Durante le prime due settimane dal momento delle dimissioni, il paziente è autorizzato a camminare liberamente per casa; se è asintomatico e le condizioni climatiche lo consentono, potrebbe essere anche autorizzato a brevi passeggiate (100-200 metri) all'aperto, una o due volte al giorno. Fin dall'inizio però si deve insegnare al paziente come rilevare la frequenza del suo polso, giacché la frequenza cardiaca è uno dei fattori determinanti della domanda di ossigeno del miocardio. La risposta della frequenza cardiaca e i sintomi soggettivi sono i soli elementi che il paziente deve imparare ad usare come guida per programmare e controllare le sue attività; deve però anche essere informato che la risposta alla stessa attività può variare da un giorno all'altro o nello stesso giorno da un momento all'altro, dipendendo da vari fattori quali temperatura ambientale, attività fisica precedente, fase della digestione, condizioni di salute al di fuori della cardiopatia, ecc.

Almeno in questo primo periodo di due settimane, si può consentire quell'attività fisica che non gli faccia superare il 70% della frequenza cardiaca massima teorica prevista per la sua età (e che si calcola con una semplice formula: 220 meno l'età in anni). Un altro importante problema sollevato dal paziente e a cui il medico deve dare risposta è se in questo primo periodo è consentita la ripresa dell'attività sessuale. Poiché è noto che il picco di frequenza cardiaca raggiunto dall'uomo durante il rapporto è

intorno a 115-120 battiti al minuto, ne viene di conseguenza che già per un paziente di 50 anni è prudente suggerire l'astensione dai rapporti in queste prime due settimane. Il programma riabilitativo successivo deve poter fornire al paziente adeguate informazioni su quali attività possa svolgere, di che intensità e durata e con quali e quanti periodi intervallari di riposo. È evidente che una risposta sufficientemente precisa a queste domande può venire solo da una prova ergonometrica di tipo sub-massimale, cioè da una prova che venga interrotta al raggiungimento di una frequenza cardiaca pari all'85% di quella prevista per l'età oppure per la comparsa di segni e/o sintomi che ne consiglino l'interruzione prima del raggiungimento dell'obiettivo prefissato. Se nel corso di questa prova non compaiono angor, dispnea importante, aritmie, ipotensione o modificazioni del tratto S-T, si potrà suggerire al paziente di aumentare settimanalmente le sue passeggiate fino a coprire, alla fine del secondo mese, la distanza di 1 km al mattino e altrettanto alla sera.

In questo secondo periodo potrà essere ripresa l'attività sessuale.

Se invece nel corso della prova da sforzo comparissero uno o più dei segni e/o sintomi sopra elencati, il medico deve prendere in considerazione la necessità di modificare la terapia farmacologica (o di instaurarla se fino ad allora non attuata) e di mantenere costante l'attività fisica finché nei controlli successivi effettuati con cadenza quindicinale i risultati della prova ergonometrica non migliorino.

Dopo il secondo mese, o comunque dopo due mesi da una prova ergonometrica che soddisfi le condizioni prima illustrate, il paziente dovrebbe essere sottoposto ad una nuova prova da sforzo sub-massimale per valutare i progressi raggiunti e per programmare il successivo aumento dell'attività fisica, che può consistere anche soltanto in un ulteriore aumento del tempo e della velocità di marcia. Il limite sarà in ogni caso quello imposto da un aumento della frequenza cardiaca pari al 70-80% di quella teorica prevista per l'età. Per rendere meno monotoni gli allenamenti può essere consentito l'uso di bicicletta o cyclette da camera, di un vogatore, o anche semplicemente di esercizi ginnici ritmici a corpo libero, purché non si superino i limiti di frequenza cardiaca prima indicati. Come si dirà in altra sede, l'esecuzione di un elettrocardiogramma dinamico trova qui una delle sue principali indicazioni.

In ogni caso, ogni seduta di allenamento deve essere preceduta da un periodo di "riscaldamento muscolare" di 5-10 minuti e seguita da un periodo di "raffreddamento" di pari durata in cui l'attività fisica venga gradualmente ridotta, per permettere quelle modificazioni graduali cardiocircolatorie che impediscano bruschi ipoafflussi a livello cardiaco e/o cerebrale. Ogni seduta di allenamento non dovrebbe superare 40-60 minuti.

Per finire, non si può, anche se di sfuggita, non accennare all'importanza di un adeguato sostegno psicologico specie nelle prime settimane della riabilitazione, quando il paziente è in fase di "apprendimento attivo".

Anche la sua famiglia deve però attivamente collaborare, aiutandolo e incoraggiandolo nei suoi "sforzi". Malgrado il miglioramento della cenesi ottenibile con la riabilitazione, non si sono ancora dimostrate significative differenze nell'incidenza di re-infarti o di mortalità complessiva, né sono state raggiunte prove sicure che la riabilitazione migliori la perfusione miocardica o la contrattilità.

In ogni caso, una corretta riabilitazione consente ai pazienti un migliore e più rapido recupero psicologico e fisico, con un più precoce reinserimento nella vita lavorativa e sociale.

Bibliografia essenziale

1. Baroldi G.: "Morfologia clinica" in cardiologia. G. Ital. Cardiol., 11, Suppl. 1, 54, 1981.
2. Cohn P.F.: Silent myocardial ischemia in patients with a defective anginal warning system. Amer. J. Cardiol., 45, 697, 1980.
3. Epstein F.H.: The epidemiology of coronary heart disease. J. Chron. Dis., 18, 735, 1965.
4. Gillum R.F.: Coronary heart disease in black populations. I. Mortality and morbidity. Amer. Heart J., 104, 839, 1982.
5. Gillum R.F., Grant C.T.: Coronary heart disease in black populations. II. Risk factors. Amer. Heart J., 104, 852, 1982.
6. Hopkins P.N., Williams R.R.: A survey of 246 suggested coronary risk factors. Atherosclerosis, 40, 1, 1981.
7. Nomenclature and criteria for diagnosis of Ischemic Heart Disease. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization Task Force on Standardization of Clinical Nomenclature. Circulation, 59, 607, 1979.
8. Sampson J.J., Cheitlin M.D.: Pathophysiology and differential diagnosis of cardiac pain. Prog. Cardiovasc. Dis., 13, 507, 1971.
9. Scheidt S., Wolk M., Killip T.: Unstable angina pectoris. Natural history, hemodynamics, uncertainties of treatment, and the ethics of clinical study, Amer. J. Med., 60, 409, 1976.
10. Stamler J.: *Lectures of preventive cardiology*. Grune and Stratton, New York, 1967.
11. Stamler J.: Acute myocardial infarction. Progress in primary prevention. Brit. Heart J., 33, 145, 1971.
12. Vecchio C.: G. Ital. Cardiol., XI, suppl. 1, 387, 1981.

Lecture consigliate

1. Braunwald E.: *Heart Disease*, II ed., 1984, W.B. Saunders Company.
2. Hurst J.W.: *The Heart*, V ed., 1982, McGraw-Hill Book Company.
3. Lenzi S.: *La cardiopatia ischemica: nuovi aspetti e implicazioni*. Atti dell'84° Congresso della Società italiana di Medicina Interna; Milano, 5-8 Ottobre 1983. Edizioni Luigi Pozzi-Roma.

Indagini strumentali nella cardiopatia ischemica

di *Francesco Pellegrini**

Per cardiopatia ischemica (CI) si intende una sofferenza od un danno del miocardio determinato dalla discrepanza tra richiesta ed apporto di ossigeno e di substrati metabolici dovuta ad alterazioni della circolazione coronarica. È a tutti noto come l'osservazione di un episodio con la obiettiva dimostrazione di ischemia miocardica acuta sia spesso difficile ed imprevedibile; nella strategia diagnostica della ischemia miocardica è d'uopo individuare alcuni obiettivi che potremmo così elencare:

— Conoscere se alla sintomatologia denunciata dal paziente, suggestiva per angor, corrisponda effettivamente un episodio di ischemia miocardica.

— Controllare se in un paziente in cui siano presenti episodi di angor sintomatici per ischemia miocardica, sia possibile evidenziare episodi del tutto asintomatici ed il loro rapporto rispetto ai primi.

— Ricercare se in pazienti ad elevato rischio coronarico possano prodursi episodi di ischemia miocardica acuta in determinate condizioni.

— Conoscere quali siano i meccanismi patogenetici in grado di produrre in un soggetto l'ischemia miocardica.

— Verificare l'efficacia della terapia e seguire il decorso della malattia coronarica.

Tutti questi obiettivi richiedono che uno o meglio più episodi di ischemia miocardica possano essere rilevati e studiati.

Le metodiche strumentali in grado di svelare la presenza di cardiopatia ischemica oltre all'elettrocardiogramma tradizionale, sono oggi costituite da:

- 1 - Elettrocardiografia dinamica secondo Holter (ED)
- 2 - Test da sforzo
- 3 - Ecocardiografia
- 4 - Scintigrafia miocardica da sforzo

Tratteremo in questa sede solo le prime tre, lasciando ad altro autore il capitolo riguardante la scintigrafia miocardica.

* Istituto di Clinica Medica Generale e Terapia Medica dell'Università di Ancona.

1. *Elettrocardiografia dinamica secondo Holter*

Vengono innanzitutto premesse alcune notizie di ordine generale indispensabili alla comprensione di quanto verrà trattato, rinviando ai trattati ed alle rassegne specialistiche l'approfondimento dei particolari tecnici. L'ED consiste nella registrazione su nastro magnetico, solitamente a due o quattro bande del tracciato elettrocardiografico durante un periodo di 24 ore o più. L'attività elettrica cardiaca derivata da elettrodi accuratamente posizionati su torace, viene registrata su nastro magnetico. Gli elettrodi esplorano due derivazioni differenti delle quali in una deve essere bene identificabile l'onda P, e nell'altra deve essere meglio interpretabile il comportamento del tratto S-T. In pratica le derivazioni vanno scelte caso per caso, tenendo conto di quanto emerge dalla registrazione elettrocardiografica tradizionale o di una eventuale ergometria. Gli elettrodi sono collegati ad un registratore miniaturizzato il quale è di minimo ingombro e di nessun fastidio per il paziente. Durante l'esecuzione della registrazione il paziente è invitato a compilare un diario per annotarvi le attività e gli eventuali sintomi accusati. Una volta terminata la registrazione il nastro verrà immesso in un lettore che a seconda delle proprie caratteristiche fornirà all'esaminatore una lettura facilitata o automatizzata dell'intero tracciato. È da sottolineare tuttavia che per ricavare dalla registrazione tutte le informazioni in essa contenute, è indispensabile che siano ridotte al minimo tutte quelle condizioni, come gli artefatti, in grado di inficiare il risultato dell'analisi; questa infatti risulterà tanto più fedele quanto più accurata sarà stata la preparazione del paziente.

Nello studio della C.I. l'ED si prefigge quattro obiettivi principali:

- a - Riconoscimento degli episodi di insufficienza coronarica acuta transitoria associati o no ad angor.
- b - Individuazione dei pazienti ad alto rischio.
- c - Valutazione dell'efficacia del trattamento terapeutico medico e/o chirurgico.
- d - Controllo dei pazienti in fase di riabilitazione.

a - Riconoscimento degli episodi di insufficienza coronarica acuta transitoria associati o non ad angor

Come nell'elettrocardiografia tradizionale, la diagnosi di attacco ischemico transitorio si fonda sulla valutazione dello slivellamento positivo o negativo del tratto S-T rispetto all'isoelettrica. La principale variante rispetto all'ergometria riguarda l'entità dello slivellamento dell'S-T dal momento che nell'ED vengono utilizzate derivazioni bipolari nelle quali l'ampiezza del QRS e dell'onda T possono variare anche in maniera significativa rispetto alle derivazioni tradizionali con la possibilità che sia maggiore il

"range" della variabilità "normale" dell'S-T. Non va poi dimenticato come la posizione assunta dal paziente possa far variare in maniera significativa l'ampiezza e la morfologia tanto del QRS quanto dell'onda T. Anche il criterio di considerare diagnostico la durata dello slivellamento dell'S-T si differenzia nell'ED da quanto normalmente accettato in ergometria. Si conviene oggi che un evento ischemico spontaneo non abbia mai una durata di due o tre battiti, ma interessi un periodo di almeno 30". Per ciò che riguarda il problema dell'inversione transitoria dell'onda T, si concorda che questa ha un sicuro significato patologico solo se è preceduta o accompagnata da sovra o sottoslivellamento dell'S-T. Incerto è invece il significato da attribuire alla normalizzazione dell'onda T anormale nel tracciato di base, dal momento che è documentato che un fenomeno del genere può verificarsi sia in soggetti sani che in soggetti sicuramente ammalati.

Le modificazioni del voltaggio dell'onda R e le variazioni del segmento T-U e dell'onda U non hanno pratica applicazione nella diagnosi di ischemia mediante l'ED. Le modificazioni della posizione del cuore all'interno della cassa toracica in rapporto con i movimenti del paziente durante l'arco delle 24 ore, possono modificare il voltaggio dell'onda R o dell'onda U, per cui il reperto perde di significato.

Infine, come in ergometria, le modificazioni dell'S-T in soggetti con turbe della conduzione interventricolare o con sindrome di preeccitazione ventricolare, con ipertrofia ventricolare sinistra, con ipopotassemia, anemia o in trattamento con digitale o chinidina, debbono essere sempre valutate in maniera critica perché tutte le condizioni sopra esposte, possono accentuare le alterazioni della fase di ripolarizzazione ventricolare o addirittura simulare alterazioni ischemiche.

Un aspetto tecnico importante per la corretta interpretazione dell'esame è la scelta opportuna delle derivazioni.

Vi è accordo unanime che per lo studio dell'insufficienza coronarica è necessario utilizzare un sistema di registrazione a due canali, in modo da poter esplorare contemporaneamente due pareti del ventricolo sinistro: in genere l'anteriore e l'inferiore. Ciò consente di registrare la maggioranza delle modificazioni ischemiche del segmento S-T, tuttavia in alcuni casi l'elettrocardiogramma può rimanere negativo nonostante la sintomatologia fortemente sospetta. Il ruolo dell'ED nella diagnostica dell'ischemia miocardica transitoria è divenuto preminente da quando è stato acquisito che l'attacco acuto di ischemia miocardica può non essere accompagnato da sintomatologia dolorosa (angina silente). Gli episodi asintomatici di ischemia miocardica furono osservati dapprima nell'angina di Prinzmetal, ma sono poi risultati estremamente frequenti anche nell'angina più comune caratterizzata da sottoslivellamento dell'S-T. Con il diffondersi dell'ED, la frequenza degli attacchi ischemici asintomatici è risultata talmente elevata che oggi non appare più giustificabile studiare un paziente con CI manife-

sta o presunta, senza tenere nel debito conto la possibilità di eseguire questo esame. Autori differenti che si sono occupati di questo problema, riferiscono che solo una percentuale variabile fra il 34 ed il 14 per cento di episodi di ischemia miocardica sono sintomatici.

Nell'angina da sforzo che è determinata da un aumento delle richieste miocardiche di ossigeno, l'accertamento strumentale più importante rimane l'ergometria. Infatti il test da sforzo permette di misurare la quantità di lavoro che il paziente è capace di compiere prima che insorgano le alterazioni elettrocardiografiche o prima che insorga il dolore; tuttavia, nonostante l'indiscussa validità dell'ergometria, nella diagnostica dell'angina da sforzo, l'ED può essere un utile complemento o una alternativa alla prova da sforzo.

Si deve ricordare come l'esecuzione di un test ergometrico comporti anche un certo rischio per il paziente, ed una indiscutibile responsabilità per il medico.

Un preventivo esame con l'ED in condizioni di normale attività può già rilevare elementi diagnostici o elementi tali da consigliare particolari precauzioni nell'esecuzione del test ergometrico. Un esame preventivo con l'ED dovrebbe essere la regola, quando la prova da sforzo è eseguita su pazienti con forme accertate di CI. Vi è poi il caso in cui un paziente può essere impossibilitato per disturbi della mobilità, ad eseguire un test al ciclo ergometro e/o al tappeto rotante. In questo caso l'ED può costituire un utile alternativa alla prova ergometrica. È dimostrato infatti che tale metodica riesce a svelare episodi diagnostici di sottoslivellamento in circa l'80% dei pazienti che presentano una prova ergometrica positiva. Un'altra indicazione all'ED nella diagnostica dell'insufficienza coronarica da sforzo riguarda i pazienti che compiono attività sportive non equiparabili per impegno delle masse muscolari allo sforzo riproducibile in laboratorio. Un'ulteriore applicazione dell'ED è quella che riguarda i pazienti che durante l'esecuzione di un test ergometrico hanno dimostrato una soglia di ischemia inferiore alla soglia di angor; hanno cioè dimostrato segni elettrocardiografici di insufficienza coronarica prima di avvertire il dolore. Molto differente è l'utilizzazione dell'ED nella diagnostica dell'angina spontanea, cioè in quell'angina che non è preceduta da modificazioni emodinamiche che giustifichino l'attacco in ragione di una maggiore richiesta di O₂ da parte del miocardio. Secondo le vedute di Maseri ormai largamente provate e condivise, tale angina sarebbe dovuta ad una brusca riduzione del flusso in un territorio miocardico per spasmo di un ramo coronarico. Per questa particolare patogenesi, la prova da sforzo risulta negativa in una larga parte di casi. Per giungere ad un accertamento oggettivo dell'attacco ischemico non rimane che ricorrere a farmaci coronarocostrittori come l'ergonovina, o cogliere le manifestazioni elettrocardiografiche indotte transitoriamente dall'episodio ischemico, quando questo si produca spontaneamente.

In conclusione possiamo affermare che per il riconoscimento degli episodi di insufficienza coronarica acuta transitoria, associati o no ad angor, la sensibilità dell'esame è molto elevata se durante la registrazione, il paziente presenta un attacco ischemico, perché in questo caso un falso negativo dipenderà esclusivamente dalla scelta delle derivazioni esploranti, non appropriate. Molto più difficile appare il giudizio sulla specificità, la quale come per ogni altro esame, diventa tanto minore quanto più l'evento osservato rimane isolato da altri reperti anamnestici, fisici, strumentali, per cui in definitiva, l'impiego corretto dell'informazione dipenderà essenzialmente da un insieme di fattori che possono in una parola definirsi come: possesso di senso clinico — che è senso del relativo — da parte di chi impiega tale metodica.

b - Individuazione dei pazienti con CI ad alto rischio

La morte improvvisa, complicanza temuta e frequente, nei soggetti affetti da CI, per lo più è ritenuta causata da fibrillazione ventricolare. L'esperienza ci conferma, specie dopo l'avvento delle unità coronariche, che la fibrillazione ventricolare è spesso preceduta da aritmie minacciose. Molto interesse riveste quindi l'individuare soggetti che presentino episodi aritmici, ed in particolare aritmie minacciose, soprattutto nel gruppo di pazienti affetti da CI. Numerosi sono i riscontri dell'utilità dell'ED nel follow-up dei pazienti che hanno superato un infarto miocardico, anche quando tale metodica (ED) venga paragonata all'ergometria. L'ED è in grado di rilevare eventi aritmici minacciosi, in una percentuale di casi assai superiore di quelli evidenziati dalla prova ergometrica. Lown, in soggetti con CI ha riscontrato che una ED rileva aritmie ventricolari nell'88% dei casi, la prova da sforzo massimale nel 56%, mentre l'elettrocardiografia tradizionale nell'8%. Potremo considerare che, nel caso di CI, esiste un rapporto tra gravità dell'aritmia e gravità della compromissione anatomico-funzionale del cuore, ma che a parità di compromissione anatomico-funzionale, anche l'aritmia in sé ha un significato prognostico che è tanto più severo quanto maggiore è il grado di disturbo del ritmo. Ne deriva la necessità di individuare e trattare i pazienti con extrasistoli ventricolari, nel tentativo di ridurre la mortalità, anche se a tutt'oggi non esiste la certezza che ciò sia possibile (Fig. 1).

c - Valutazione dell'efficacia del trattamento terapeutico medico e/o chirurgico

L'ED ha consentito sostanziali progressi nella valutazione del trattamento antianginoso, dal momento che abbiamo visto come tale metodica

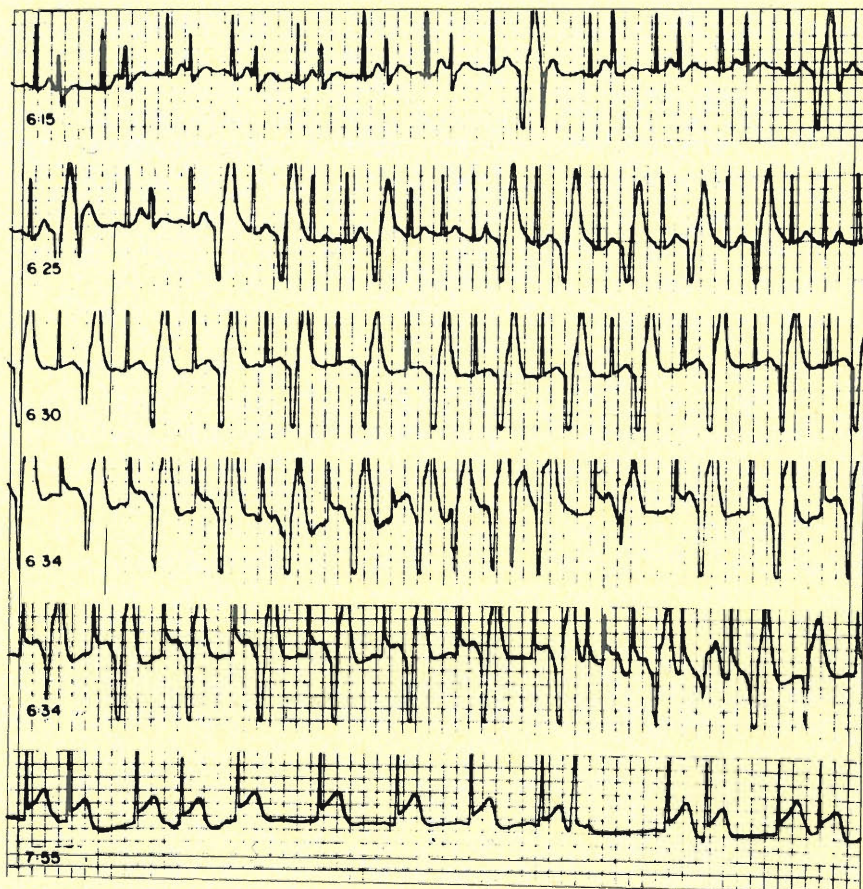


Fig. 1 - Elettrocardiografia dinamica secondo Holter che mostra la comparsa ed il progressivo aggravarsi di aritmie ventricolari in coincidenza con la comparsa dei segni di ischemia-lesione. (da McQuade)

sia in grado di fornire informazioni su episodi di ischemia miocardica transitoria, sia sintomatiche che asintomatiche. In corso di trattamento antianginoso, si può infatti assistere soltanto ad una riduzione della sintomatologia soggettiva, pur restando invariato il numero degli episodi di ischemia asintomatici. L'ED può d'altra parte essere utilmente impiegato per dimostrare come, algie precordiali, spesso residue dopo un episodio infartuale, non corrispondano ad episodi ischemici, al fine anche di tranquillizzare pazienti, che avendo sperimentato angina od infarto, sono portati a focalizzare la loro attenzione su minime algie precordiali. Il confronto tra gli eventi ed i tempi di assunzione della terapia riveste un ruolo di primaria importanza

nella ottimizzazione della somministrazione dei farmaci. Il controllo dell'effetto terapeutico vale anche per la terapia chirurgica. È noto infatti come, dopo intervento di by-pass aortocoronarico, forse in seguito all'interruzione chirurgica di fibre nervose pericoronariche, si registri una netta riduzione degli attacchi anginosi, anche se paradossalmente può avvenire che sia presente un aumento degli attacchi ischemici.

d - Controllo dei pazienti in fase di riabilitazione

L'ED riveste un ruolo importante anche nella fase di riabilitazione specie nel paziente che ha superato un infarto miocardico. L'impiego di tale metodica trova la sua indicazione non tanto nella fase acuta dell'infarto quanto i sistemi di monitoraggio diretto offrono il vantaggio di evidenziare in tempo reale eventi che possono richiedere provvedimenti terapeutici immediati, quanto nel momento in cui si voglia valutare la risposta cardiaca alla ripresa della normale attività; risposta che non è spesso prevedibile sulla base della sola prova ergometrica. Molte attività infatti non si prestano ad essere quantificabili sotto il profilo del consumo energetico, anche perché comportano influenze di ordine psicologico che la prova da sforzo non è in grado di riprodurre.

Momenti di particolare interesse per l'esecuzione dell'ED nella riabilitazione dell'infartuato possono essere costituiti da: mobilitazione in ambiente ospedaliero, liberalizzazione dell'attività sessuale, ritorno alla guida dell'auto, ripresa del lavoro. Controlli periodici con l'ED, consentono di dosare correttamente l'attività fisica dei pazienti, risolvendo il problema fondamentale della riabilitazione che è costituito dalla necessità di individualizzare il più possibile il programma. I controlli periodici inoltre consentono di valutare gli effetti di eventuali terapie antianginose e/o antiaritmiche e di individuare i casi in cui queste terapie possano rendersi necessarie a distanza dall'infarto anche in assenza di ogni tipo di sintomatologia soggettiva, o possono essere sospese.

2. Test da sforzo

Il test da sforzo è la prova da più tempo e più largamente diffusa nella diagnostica cardiologica dell'insufficienza coronarica. È noto infatti come lo sforzo fisico, è in grado di far aumentare il consumo di O_2 da parte del miocardio e di svelare quindi il limite della riserva coronarica nei pazienti nei quali l'aumento del flusso non sia in grado di adeguarsi all'aumento delle richieste a causa di una riduzione significativa del calibro di un'arteria coronarica.

Tra i vari tipi di sforzo fisico, l'esercizio muscolare dinamico è ritenuto

il più idoneo per il proposito diagnostico. È da osservare come il classico test di Master presenti una serie di inconvenienti che non ne consigliano più il suo impiego: impossibilità di ottenere una perfetta monitorizzazione dell'ECG durante l'esecuzione dello sforzo; impossibilità della misurazione dei valori tensivi durante la prova; difficoltà di valutare e quantizzare il carico di lavoro raggiunto. Le moderne metodiche per una corretta esecuzione di un test ergonomico prevedono l'impiego di un tappeto ruotante o di un ciclo-ergometro. Tale strumento viene impiegato soprattutto nei paesi europei per l'esecuzione del test da sforzo: esso viene eseguito facendo pedalare il paziente in posizione supina o su una bicicletta (cicloergometro) provvista di una resistenza regolabile in modo da poter eseguire uno sforzo che sia allo stesso tempo controllabile, dosabile, e quindi quantizzabile. È importante che durante tutta la prova (sforzo vero e proprio e fase di recupero) venga mantenuta la monitorizzazione dell'ECG e la rilevazione ad intervalli fissi della pressione arteriosa. Non riteniamo in questa sede opportuno addentrarsi in particolari tecnici sui vari protocolli di sforzo, ma riteniamo di dover sottolineare che una prova da sforzo debba rispondere, per essere valutabile, ai seguenti requisiti:

- periodo congruo di riscaldamento che sia compreso nella prova.
- continuità, senza interruzioni, fra i vari livelli di carico.
- raggiungimento della frequenza cardiaca massimale teorica prevista per età e sesso del paziente, od almeno del 90% di questa.
- registrazione dell'ECG ad intervalli fissi durante lo sforzo e per almeno 15' in fase di recupero.

— misurazione ad intervalli fissi dei valori della pressione arteriosa.

È importante che, se ripetuto, lo sforzo venga eseguito con lo stesso protocollo.

I criteri per giudicare un test positivo sono:

- sottoslivellamento rettilineo-orizzontale o discendente dell'S-T di almeno 1 mm. con una durata di 0,08 sec. o più a partire dal punto J.
- sovraslivellamento a convessità superiore di almeno 1 mm. con durata non inferiore a 0,08 sec. a partire dal punto J.
- negativizzazione dell'onda U precedentemente positiva.
- variazione di ampiezza dell'onda R.
- comparsa di angor tipico.

La prova ergometrica deve essere protratta fino al raggiungimento della frequenza cardiaca massimale o almeno al raggiungimento del 90%; se non si soddisfa questa esigenza, il test di solito non può essere valutato. Esistono tuttavia dei criteri che impongono l'interruzione della prova da sforzo anche prima del raggiungimento della frequenza prevista, criteri che comunque permettono di formulare la diagnosi di insufficienza coronarica. Questi, in sintesi:

- comparsa di extrasistolia ventricolare o aumento della frequenza delle extrasistoli

- comparsa di extrasistoli a coppie o in brevi salve
- comparsa di fibrillazione atriale
- comparsa di blocco A-V di II e III grado
- comparsa di dolore stenocardico persistente
- sottoslivellamento del tratto S-T superiore a 4 mm. o sopralivellamento superiore a 2 mm.
- progressiva riduzione dei valori della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa nonostante lo sforzo
- comparsa di segni di vasocostrizione cutanea (pallore, sudorazione fredda)
- eccessivo aumento della pressione arteriosa sistolica associata a cefalea o scotomi
- segni di ischemia cerebrale.

Ci sembra opportuno sottolineare come il test da sforzo per essere giustificabile, debba rispondere a dei requisiti precisi formulati dal medico, pertanto ne deriva che le indicazioni all'esecuzione di un test ergometrico possono così riassumersi: (v. Tab. 1).

Tab. 1 - *Indicazioni per l'esecuzione del test da sforzo*

-
1. Scoperta di una malattia coronarica latente.
 2. Sospetto clinico di malattia coronarica.
 3. Diagnosi differenziale del dolore toracico.
 4. Valutazione del grado di disfunzione miocardica in corso di CI.
 5. Valutazione della terapia.
 6. Predizione della capacità di sforzo.
 7. Predittività del rischio di morte improvvisa.
-

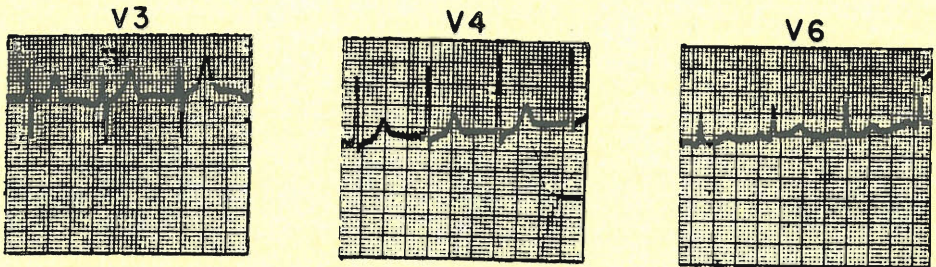
— scoperta di una malattia coronarica latente.

È convinzione ed esperienza comune che una malattia coronarica di una certa entità produca generalmente angina, pertanto una raccolta anamnestica puntuale è in grado di evidenziare una CI. È tuttavia noto che test da sforzo massimali eseguiti in pazienti ritenuti normali, hanno manifestato la presenza di alterazioni significative del S-T senza la comparsa di angor ed inoltre che soltanto il 35% dei pazienti che presentano alterazioni di tipo ischemico hanno in concomitanza dolore toracico. Si può pertanto concludere che quando i tipici segni dell'angina vengono descritti dal paziente, la malattia coronarica può essere predetta facilmente, ma anche quando non è presente il sintomo dolore esiste una forte possibilità che l'albero coronarico sia significativamente alterato (Fig. 2).

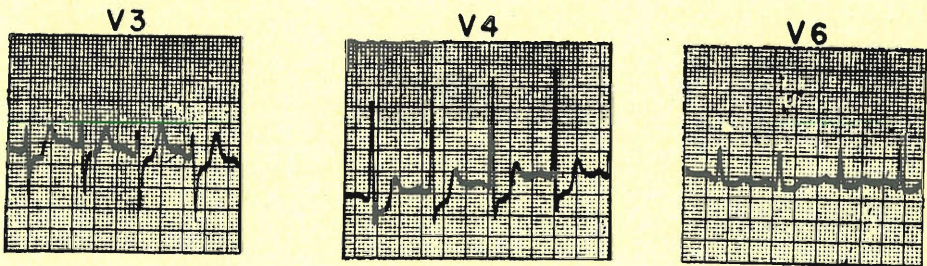
— Sospetto clinico di malattia coronarica.

Se le caratteristiche del dolore sono sospette ma non tipiche per angina, il test da sforzo massimale è in grado di solito di stabilire la presenza o meno di CI anche se è possibile la presenza di una certa quantità di falsi negativi (dal 7 all'11%).

BASALE



DURANTE SFORZO



8 MINUTI DOPO LA FINE DELLO SFORZO

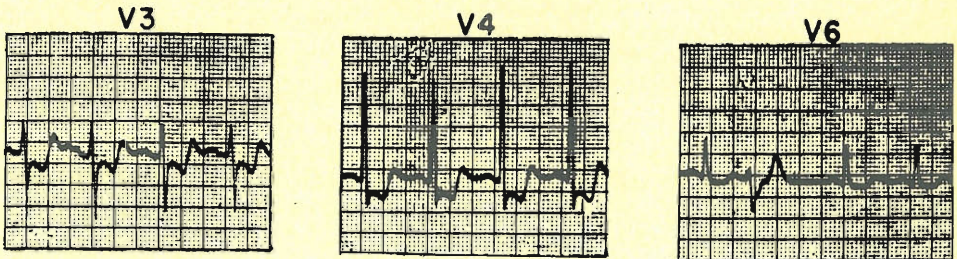


Fig. 2 - Test ergometrico positivo eseguito in paziente ritenuto normale. Il segmento S-T è sottolivellato di 3,5 mm. a partire dal punto J (V₄). Il sottolivellamento perdura anche dopo 8 minuti dall'interruzione dello sforzo

— Diagnosi differenziale del dolore toracico.

Il test ergometrico riveste un ruolo preminente anche nella diagnosi differenziale del dolore toracico. Questa metodica è infatti in grado spesso di evocare il dolore per la cui presenza è stata posta l'indicazione all'esecuzione del test; rendendo pertanto possibile stabilire, a seconda delle sue caratteristiche e della presenza o meno di alterazioni elettrocardiografiche, la sua origine.

— Valutazione del grado di disfunzione.

Sappiamo come la riduzione della perfusione miocardica determini anomalie della morfologia, della cinesi e quindi della funzione di pompa del ventricolo. La induzione mediante sforzo di una alterazione della funzione ventricolare può renderci edotti sul grado di compromissione della performance cardiaca indotta dall'ischemia.

— Valutazione della terapia.

I test ergometrici possono essere impiegati per una corretta valutazione della terapia tanto medica che chirurgica della CI, riproducendo in maniera sperimentale le condizioni che determinano discrepanza tra richiesta ed apporto di O₂, dal momento che questi due fattori possono essere modificati dalla terapia farmacologica o da quella chirurgica.

— Predizione della capacità di sforzo.

Una delle maggiori richieste proposte al medico dal paziente cardiopatico è l'esatta indicazione del tipo di sforzo e della durata dello stesso; sebbene sia difficile poter con precisione quantizzare il lavoro eseguito da un individuo durante la normale attività lavorativa o ricreativa, è tuttavia assai utile poter dire al paziente che la sua frequenza cardiaca deve mantenersi al di sotto del limite che in condizioni sperimentali ha determinato la comparsa dei sintomi.

— Predittività del rischio di morte.

È stato dimostrato con il progredire dell'esperienza nel campo dell'ergometria che questa metodica ha assunto importanza sempre maggiore nel formulare una prognosi, non solo per quanto riportato al primo punto (scoperta di una malattia coronarica latente), ma anche per la possibilità di suddividere in gruppi con rischio di morte differente, i pazienti con test ergometrico positivo, sulla base di alcuni parametri come il tempo di comparsa dello slivellamento dell'S-T, il grado di suslivellamento raggiunto, la presenza di aritmie ecc.

Tra le indicazioni non elencate in tabella, vorremmo aggiungere una che riveste un ruolo eminentemente pratico e che consiste nella necessità di motivare il paziente a cambiare il proprio stile di vita, eseguire una attività fisica in maniera regolare, ridurre il proprio impegno lavorativo.

Controindicazioni all'esecuzione di test ergometrici.

Le indicazioni all'esecuzione del test da sforzo sopra descritte, trovano la loro limitazione nelle condizioni sotto riportate, e che ne costituiscono controindicazioni assolute:

- infarto miocardico acuto prima della quarta-sesta settimana.
- diagnosi di miocardite, endocardite, pericardite, in fase acuta
- storia di angina instabile o progressiva
- presenza di tachiaritmie atriali o ventricolari
- presenza di blocco A-V di II e III grado.
- presenza di scompenso cardiaco anche iniziale
- presenza di infezioni batteriche in fase acuta o di ipertiroidismo.

- presenza di stenosi aortica severa.
- diagnosi di ostruzione di un ramo principale coronarico superiore al 70%.

3. *Ecocardiografia*

Il ridotto flusso coronarico, qualunque ne sia la causa, determina una sofferenza ischemica. Al di là del segno clinico più tipico costituito dal dolore, l'arresto o la riduzione dell'apporto metabolico in una regione del miocardio è immediatamente seguito da una alterazione della contrattilità del segmento interessato. Studi sperimentali hanno dimostrato come queste alterazioni della contrattilità sembrano precedere addirittura le anomalie elettrocardiografiche e l'insorgenza dell'angor. Le alterazioni della contrattilità, anche segmentarie, possono oggi essere rilevate dell'ecocardiografia (E) specie bidimensionale, che ha trovato una applicazione insostituibile nello studio della CI (Fig. 3-4).

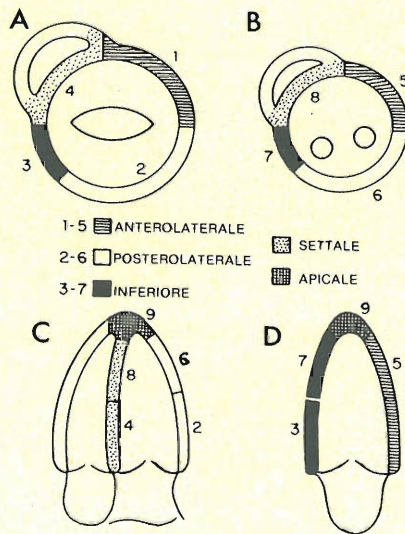


Fig. 3 - Grafico indicante la ripartizione del ventricolo sinistro a seconda delle varie aree di approccio

- A) Piano parasternale trasversale all'altezza della valvola mitrale.
- B) Piano parasternale trasversale all'altezza dei muscoli papillari.
- C) Piano di quattro cavità apicale.
- D) Piano di due cavità apicale. (da Yuste P.)

Potendo suddividere il ventricolo in diverse aree con la tecnica bidimensionale è possibile localizzare la presenza di alterazioni della contrattilità anche segmentaria.

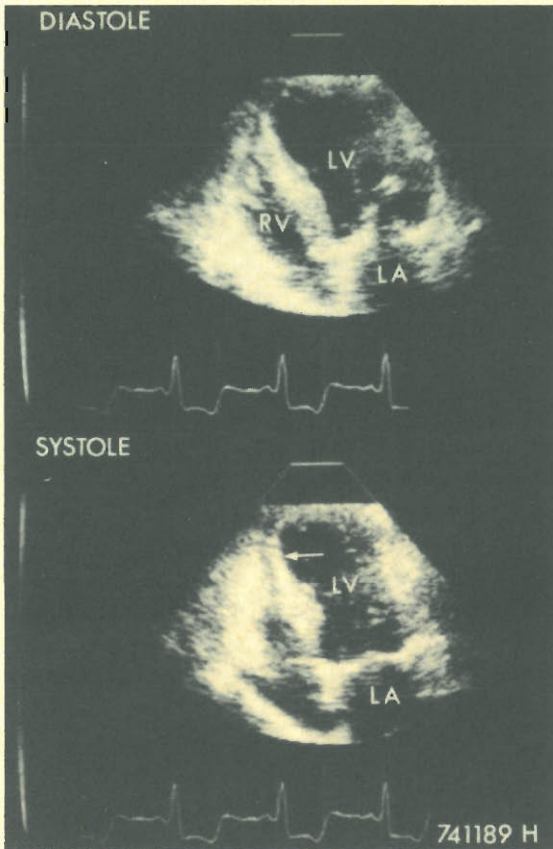


Fig. 4 - Approccio secondo il piano apicale con visualizzazione delle quattro cavità

La freccia indica l'alterazione della contrattilità a carico dei segmenti 8 e 9

Systole = Sistole
 LV = Ventricolo sinistro
 RV = Ventricolo destro
 LA = Atrio sinistro
 (da Feigenbaum modificato)

Le indicazioni all'esecuzione dell'E in corso di CI possono così essere riassunte:

— nella fase acuta dopo infarto miocardico per la ricerca delle zone discinetiche o acinetiche, per la quantizzazione non invasiva della funzione ventricolare sinistra, per il riscontro delle complicanze che, seppur infrequenti, assumono un ruolo prognostico negativo, quali la rottura del setto interventricolare, l'insufficienza mitralica da rottura o disfunzione del pa-

pillare, formazioni trombotiche parietali intracavitarie, formazione aneurismatiche.

— nella fase successiva dell'episodio acuto, per seguire l'evoluzione a distanza; per valutare l'effetto terapeutico dei farmaci assunti; a diagnosticare le complicanze e distanza, quali la pericardite, gli aneurismi ecc.

— nel corso di episodi di ischemia miocardica transitoria, siano essi spontanei o più verosimilmente indotti da sforzo, da farmaci ecc.

Tralascieremo in questa sede le indicazioni alla esecuzione dell'E durante la fase acuta dell'infarto miocardico, essendo questa di pertinenza più specifica del medico che opera in ambiente ospedaliero. Ci piace invece accennare a quelle indicazioni che al momento attuale sembrano ancora confinate a livelli sperimentali, ma che promettono di dare informazioni insostituibili su larga scala nel prossimo futuro. Il riscontro ecocardiografico di alterazioni discinetiche o acinetiche con variazioni della morfologia, delle dimensioni delle camere ventricolari e della cinesi di parete possono assumere valore diagnostico in pazienti con dolore retrosternale ripetuto, sospetto per angina instabile o minaccia di infarto ma con ecg non significativo.

L'E trova una sua applicazione quando è associata a prova da sforzo per evidenziare le ripercussioni sulla cinesi totale o distrettuale indotte dall'ischemia miocardica, anche se bisogna ricordare che indagini tecnicamente valide possono essere ottenute soltanto in circa il 60% dei casi.

Un altro impiego importante dell'E riguarda lo studio delle anomalie segmentarie e della cinesi ventricolare durante la somministrazione acuta o cronica di farmaci cardioattivi. È possibile spesso discernere tra una alterazione irreversibile dovuta ad esiti cicatriziali o necrotici da una componente funzionale della compromissione dinamica in buona parte reversibile. Non bisogna tuttavia dimenticare che ci sono dei limiti intrinseci a questo tipo di indagine, come per esempio non sia possibile se non in numero assai ridotto di soggetti visualizzare l'origine delle arterie coronariche. Nonostante il miglioramento della strumentazione ecocardiografica, della esperienza tecnica di visualizzazione e di registrazione, è possibile ottenere esami correttamente valutabili in una percentuale di pazienti che può variare da laboratorio a laboratorio (risoluzione dell'apparecchio, esperienza dell'operatore, risoluzione delle immagini registrate), ma che non è mai superiore al 90%. Condizioni come, marcate anomalie della cassa toracica, grave stato di enfisema, ridotta collaborazione da parte in un paziente in condizioni critiche, limitano infatti, fortemente l'esecuzione dell'esame,

Bibliografia

1. Angelino P.F., Contini C., Fazzini P.F.: *Il monitoraggio ambulatoriale dell'elettrocardiogramma*, Ed. Centro Scientifico Torinese, 1980.

2. Chung E.K.: *Non invasive cardiac diagnosis*. Ed. Lea-Febiger, 1976.
3. Romei E., Milazzotto F., Masini V.: Elettrocardiografia dinamica. Metodologia ed utilizzazione clinica. *G. Ital. Cardiol.*, 9, 1144, 1979.
4. Minardi G., Boccardi L., Pennestri F., Tanzi P., Milardi P., Bianconi L., Rulli V.: Confronto tra ECG dinamico ed il test da sforzo nello studio delle aritmie dell'infarto miocardico recente. *G. Ital. Cardiol.*, 11, 1063, 1981.
5. Maseri A., Marchesi C., Chierca S., Trivella G.M. Eds.: *Coronary Care Units*, Martin Nijhoff, The Hague, 1981.
6. De Servi S., Specchia G., Falcone C.: Variable threshold exertional angina in patients with vasospastic myocardial ischemia. *Amer. J. Cardiol.* 51, 397, 1983.
7. Feigenbaum H.: *Echocardiography* 3^o ed., Lea-Febiger, 1981.
8. Weyman E.A.: *Cross-Sectional Echocardiography*, Lea-Febiger, 1982.
9. Yuste P.: *Ecocardiografia bidimensionale e doppler*. Ed. Marrapese, Roma, 1983.

Le tecniche radioisotopiche nella diagnostica della cardiopatia ischemica

di *Enrico Paciaroni**

Per il loro carattere non invasivo, gli esami di medicina nucleare sono diventati un mezzo importante nella diagnostica della cardiopatia ischemica. Nell'ambito di quest'ultima, secondo dati della letteratura e la nostra esperienza, due sono le tecniche radioisotopiche che hanno acquistato un interesse pratico, almeno in certi casi particolari: la scintigrafia miocardica con Tl-201 e la Cineventricolografia radioisotopica.

Scintigrafia miocardica con Tl-201 (SMTl 201)

Con questa indagine viene studiata la perfusione del miocardio del ventricolo sx. Dopo somministrazione endovenosa il Tl infatti viene estratto dal sangue ad opera della pompa sodio-potassio ed in particolare del sistema Na-K ATPasi. L'estrazione è in funzione della integrità cellulare, del consumo di O₂, ecc. ma soprattutto del flusso ematico coronarico. Ad opera delle cellule miocardiche funzionanti incomincia, già al primo passaggio, un processo dinamico di estrazione e di rimissione nel circolo del Tallio 201, poi succede una fase di equilibrio tra accumulo e dismissione, infine prevale quest'ultima, la quale dura a lungo perché il tallio, a differenza del K⁺, abbandona le cellule molto lentamente. La iniziale distribuzione del Tallio 201 nel miocardio si mantiene comunque per un lungo tempo sufficiente ad eseguire l'esame in più proiezioni. In condizioni normali di flusso e di metabolismo il Tallio 201 si distribuisce nel miocardio in modo omogeneo, mentre si fissa in concentrazione ridotta nell'area ipoperfusa (ischemica) e addirittura non si fissa per niente nella zona necrotica o fibrotica. Ciò succede perché in tali zone si verificano sia un ridotto flusso ematico, sia una alterazione del sistema enzimatico cellulare. La sensibilità della scintigrafia aumenta notevolmente quando il Tallio venga iniettato al culmine di una prova da sforzo, e naturalmente, ad una fre-

* Centro di Patologia Cardiovascolare e dell'Ipertensione Arteriosa, INRCA di Ancona.

quenza cardiaca uguale o superiore all'85% della FC. massima teorica del pz., perché, in tali condizioni, si accentua il gradiente di fissazione del tracciante tra aree normalmente perfuse ed aree ischemiche in modo tale da poter evidenziare anche zone di limitata ischemia o necrosi. Il vantaggio della scintigrafia da sforzo, rispetto a quella a riposo, è dovuta, in altri termini, essenzialmente all'amplificazione degli squilibri di perfusione indotti dallo sforzo e localizzati a valle di rami coronarici stenotici, i quali non possono adeguare la loro portata alla aumentata richiesta di O₂. Allo scopo di differenziare le aree ipoperfuse per effetto di una ischemia dalle aree di ipoperfusione stabilizzata riferibile ad una necrosi, l'indagine, come si è detto, viene ripetuta a distanza di tre o quattro ore dalla prima, utilizzando il fenomeno della distribuzione del tracciante: la lacuna scompare nell'ischemia transitoria, mentre rimane inalterata in una necrosi stabilizzata. Dopo quasi un decennio dall'utilizzo di questa tecnica purtroppo esiste ancora molta confusione sulle a) indicazioni (Tab. 1), b) i limiti (Tab. 2), c) l'utilità di questa indagine (Tab. 3). Secondo Spinelli gran parte di questa incertezza dipende da due fattori:

Tab. 1 - *Indicazioni alla scintigrafia miocardica con il Tl-201 da stress*

-
- 1 - Precordialgie atipiche ed ECG inquinato da alterazioni di base (blocchi di branca, ipertrofia, pregresse necrosi, ecc.)
 - 2 - Precordialgie atipiche e prova da sforzo dubbia
 - 3 - Precordialgie tipiche dopo un'intervento di rivascularizzazione con prova da sforzo dubbia o negativa
 - 4 - Soggetti con rischio coronarico elevato o sospetta coronaropatia silente o con prova da sforzo dubbia
 - 5 - Soggetti asintomatici ma con alterazioni ecgrafiche tipiche durante la prova la sforzo
-

Tab. 2 - *Limiti della scintigrafia miocardica con Tl-201*

-
- 1 - Alti costi
 - 2 - Casistiche selezionate
 - 3 - Relativa incidenza di falsi negativi (sensibilità non elevata):
 - precoce redistribuzione per pronta risoluzione dell'ischemia
 - arresto precoce della prova da sforzo
 - circoli collaterali particolarmente efficaci durante il lavoro
 - coronaropatia diffusa
 - 4 - Non buona correlazione tra l'entità del danno coronarico e gli aspetti scintigrafici
-

Tab. 3 - *Vantaggi della scintigrafia miocardica con il Tl-201*

-
- 1 - Esame non invasivo
 - 2 - Facilmente ripetibile in condizioni basali e dopo sforzo
 - 3 - Possibilità di confronti nel tempo
 - 4 - Elevata specificità (96,2%) con scarso numero di falsi positivi
 - 5 - Associato alla prova da sforzo consente di raggiungere un elevato grado di accuratezza diagnostica.
-

1) il non individuare con sufficiente accuratezza i problemi cardiologici per i quali la scintigrafia può essere utile;

2) il non considerare i limiti generali di un esame quando lo si vuol usare come indagine di screening.

Basti pensare che in gruppi selezionati la sensibilità dell'esame può essere superiore al 95%, ma scende a livelli intorno ai 60-70% in una popolazione generale.

I limiti di sensibilità dell'esame con Tl 201 sono dovuti a diversi fattori. Alcuni sono di ordine tecnico, come il potere risolutivo dello strumento di rilevazione e la bassa energia del radioisotopo. Anche il comportamento biologico del Tallio 201 ha un ruolo importante, soprattutto nel dare falsi negativi.

Essi possono essere dovuti:

1) Precoce redistribuzione dovuta a:

- a) pronta risoluzione della ischemia
- b) arresto precoce della prova da sforzo.

2) circoli collaterali particolarmente efficaci durante il lavoro

3) coronaropatia diffusa.

Le indicazioni fondamentali per una SM Tallio 201 in condizioni di riposo sono:

1) localizzazione e quantificazione di una necrosi recente (poco utilizzata per la scarsa disponibilità e l'alto costo del tallio)

2) sospetto pregresso infarto miocardico in soggetti con ECG mascherato o dubbio (se la necrosi ha interessato più del 6% della massa del ventricolo si può raggiungere una sensibilità pari al 90%)

3) angina di Prinzmetal (indagine da praticare nel corso di angor).

La scintigrafia miocardica con Tl 201 risulta molto utile se praticata combinata alla prova da sforzo, perché essa in tali condizioni può raggiungere una sensibilità ed una specificità superiori alla semplice prova ergometrica. In tal modo inoltre essa ha la possibilità di mettere in evidenza difetti di perfusione anche quando la prova da sforzo non è diagnostica, come per es. può succedere per mancato raggiungimento della FC. max. o per la presenza di turbe della conduzione, ecc. Ciò nonostante, tale metodica va utilizzata solo in casi particolari limitandola soprattutto ai casi dubbi; soprattutto ai soggetti con prova da sforzo positiva e sintomatologia atipica per angor, dove la sua elevata specificità è garanzia di basso numero di falsi positivi.

In particolare le indicazioni alla SM. Tallio 201 con prova da sforzo sono:

1) Soggetti con sintomi atipici e prova da sforzo preliminare ad esito

dubbio o non interpretabile per uno dei fattori che impediscono una corretta lettura dell'ECG da sforzo (disturbi della conduzione, sindrome da preeccitazione, ipertrofia miocardica), ecc.

2) Soggetti con precordialgie atipiche post-infartuali, prova da sforzo dubbia o non valutabile o non valutabile per esiti di necrosi.

3) Soggetti sintomatici dopo intervento di rivascolarizzazione con prova da sforzo dubbia o negativa.

4) Soggetti con fattori di rischio coronarico elevato o sospetta coronaropatia silente per riscontro di equivalenti elettrocardiografici a riposo e prova da sforzo dubbia.

5) Soggetti asintomatici con basso rischio, nei quali ad una visita di controllo a scopo medico-legale, è stata riscontrata in una prova da sforzo una franca positività elettrocardiografica.

La scintigrafia con Tl 201 da sforzo risulta essere un mezzo diagnostico valido per il pz. ischemico, ma presenta anche d'altro canto limiti precisi. Non si può per es. chiedere a tale esame una indicazione precisa circa la gravità della compromissione dell'albero coronarico. È stato infatti dimostrato da vari Autori che non esiste correlazione tra stenosi coronariche e difetti di concentrazione, nei soggetti con interessamento di tre vasi. In questi infatti spesso la SM Tl 201 risulta positiva ma non si trova una corrispondenza fra lesioni coronariche ed aree di ipocaptazione che per uno o due dei vasi interessati. Questa discordanza tra i dati scintigrafici e quelli coronarografici può essere spiegata tenendo presente che i primi esprimono aspetti funzionali mentre i secondi solo quelli morfologici. È verosimile infatti che ad una stenosi significativa non sempre debba corrispondere un difetto in quanto un circolo collaterale valido può annullare l'effetto emodinamico della stenosi. Proprio per questa sua capacità di evidenziare indirettamente il circolo collaterale, la SM Tl 201 è utile per lo studio del coronaropatico prima di porre l'indicazione all'intervento di rivascolarizzazione. La SM Tl 201 e la Coronarografia sono metodiche diagnostiche che si integrano e si completano nell'ambito della diagnostica della cardiopatia ischemica.

Da un nostro studio precedente è risultato, in accordo con la letteratura, che le stenosi coronariche mal si correlano con i difetti di concentrazione del Tallio nei trivascolari e che per i vasi dove si riscontra una migliore correlazione sono, nell'ordine, l'IVA, la coronaria dx e la circonflexa.

Nelle seguenti condizioni, secondo anche la letteratura, l'indicazione scintigrafica non sembra indicata poiché non apporta un contributo sostanziale alla diagnosi (Tab. 4):

1) nell'angina tipica, per di più se il pz. ha eseguito una prova da sforzo positiva. La possibilità per il pz. di essere ischemico è così alta che l'esame radioisotopico non aggiunge nulla, anche un eventuale risultato nega-

Tab. 4 - Condizioni nelle quali è sconsigliabile eseguire la SM Tl-201

-
- 1) Angina secondaria con prova da sforzo positiva
 - 2) Angina spontanea e prova da sforzo negativa
 - 3) Al fine di valutare l'entità del danno ischemico
 - 4) Nei soggetti non idonei alla prova da sforzo
-

tivo non cambia la diagnosi;

2) nell'angina spontanea con prova da sforzo negativa, perché la scintigrafia non è evidentemente il test provocativo della ischemia;

3) per la valutazione di estensione di una ischemia, in quanto la gravità, il numero e la sede delle stenosi coronariche non sono quantificabili con il Tallio 201 in modo sicuro;

4) poiché l'esame con Tl 201 ha una elevata sensibilità solo se eseguito sotto sforzo, è inutile proporre per l'esame soggetti che non sono in grado di pedalare adeguatamente sul cicloergometro.

L'elevata specificità del Tl 201 (96%) conferisce al test positivo una buona capacità di confermare la malattia (scarso numero di falsi positivi).

Dal momento che la sensibilità del Tl 201 per difetti reversibili è di poco superiore a quella della prova da sforzo (70,3% contro il 61,7%), un test negativo invece non consente di escludere la malattia specie nei pz. a più alto rischio. L'analisi della probabilità dimostra che l'uso combinato dei due test permette di raggiungere un elevato grado di accuratezza diagnostica, in gruppi selezionati di pz., la cui diagnosi dopo la sola prova da sforzo, è ancora dubbia.

Cineventricolografia radioisotopica (CVGR)

Questa tecnica può essere eseguita in 2 modi (Tab. 5):

Tab. 5 - La cineventricolografia radioisotopica nella C.I.

-
- A) La tecnica al primo transito consente lo studio della cinetica parietale sia in condizioni di base che dopo test dinamici
 - B) La tecnica all'equilibrio permette la valutazione della frazione di eiezione globale e quindi lo studio dell'evoluzione del danno miocardico legato all'infarto.
-

1) *al I transito*: si inietta un bolo rapido di Tecnezio 99 (Tc 99) in una vena del braccio e vengono acquisiti dati nel termine di circa 30'';

2) *all'equilibrio*: dopo un completo rimescolamento del radioisotopo nel pool sanguigno, si ottengono una serie di immagini corrispondenti ciascuna ad un intervallo fisso di campionamento del ciclo cardiaco. La

CVGR rappresenta il mezzo diagnostico non invasivo più efficace per valutare la funzione ventricolare sx e dx, ed inoltre per studiare la cinetica delle pareti ventricolari. Una delle indicazioni più importanti infatti della CVGR è la valutazione della funzionalità cardiaca dopo un infarto, sia nei giorni immediatamente successivi, sia nel follow-up. Il riscontro di una funzione ventricolare alterata, con l'eventuale coinvolgimento del ventricolo dx e la dimostrazione della sede e dell'estensione del danno miocardico con la evidenziazione di aree ipocinetiche, acinetiche o addirittura discinetiche, forniscono al medico importanti elementi per prendere delle decisioni sul controllo e sulla terapia. Allo scopo di diagnosticare un'eventuale ischemia, invece, l'esame eseguito con gamma camera monocristallo, anche con prova da sforzo, ha una sensibilità ridotta nel riconoscere la coronaropatia. Con queste strumentazioni, infatti, si valuta la frazione di eiezione (F.E.) globale utilizzando la tecnica all'equilibrio (coefficiente di correlazione con l'angiografia 0,9). Ora è noto che la F.E. globale sotto sforzo può essere normale anche in un pz. ischemico, poiché l'aumento della perfusione nei segmenti normali può essere sufficiente a compensare il deficit di perfusione dei segmenti ischemici. La sensibilità della metodica invece è alta, se l'esame viene eseguito con la tecnica del primo passaggio e con gamma camera multicristallo, ricorrendo all'analisi regionale funzionale mediante la quale si ottengono parametri riferibili ai singoli segmenti del ventricolo. La tecnica al I transito consente di poter praticare, nell'ambito della cardiopatia ischemica, studi dinamici atti a slatentizzare una zona dissinergica mediante test da sforzo con cicloergometro, test isometrici, cold-pressor-test, alcalosi ecc. e studi acuti, con farmaci radioattivi. Essa può benissimo sostituirsi all'ecocardiografia 2 D., nello studio della cinesi parietale, nei casi in cui questa non è praticabile per la impossibilità di reperire una finestra ecocardiografica, come può succedere in parecchi soggetti anziani. Il confronto tra i dati di funzione del ventricolo sx ottenuti con lo stetoscopio nucleare e quelli ottenuti con la gamma camera convenzionale ha dimostrato una inferiore correlazione della F.E. nei pz. con cinetica parietale uniforme ($r = 0,86$) rispetto a quella rilevata nei pz. con asinergia regionale ($r = 0,68$).

In conclusione si può affermare che le metodiche radioisotopiche rivestono una notevole importanza nello studio del pz. ischemico, oltre che per la loro alta sensibilità e buona specificità, per la loro facile ripetitività in condizioni basali e da sforzo, per la loro totale mancanza di invasività e perché le loro procedure non provocano alterazioni della funzione cardiaca (come l'angiografia). Il loro impiego pratico comunque ha notevoli limiti, non solo per il costo della apparecchiatura e dei radioisotopi (una dose di tallio 201 costa 250 mila lire), ma anche perché si tratta di metodiche che poco si prestano a scopo diagnostico in una popolazione non selezionata (Hammilton e coll. 1978). Le tecniche radioisotopiche trovano corretto impiego per casi clinici particolari (Rovelli).

Bibliografia

1. Becker L.G.: Diagnosis of coronary artery disease with exercise radionuclide imaging state of the artery. *Amer. J. Cardiol.* 45, 1301, 1980.
2. Bosco M., Schon W., Pugliese G., Ingnoli B., Parigi A.: Utilità clinica dell'uso combinato della prova da sforzo e della scintigrafia miocardica con Tallio 201 nella diagnosi della cardiopatia ischemica. *G. Ital. Cardiol.* 12, 25, 1982.
3. Brianzoni E., Caporicci D., Mori A.: Scintigrafia miocardica con Tallio 201 nell'angina pectoris da sforzo. *Min. Cardioangiol.* 30, 631, 1982.
4. Epstein S.E.: Implications of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary artery disease: *Amer. J. Cardiol.* 46, 491, 1980.
5. Forman R., Eng C., Kirk E.S.: Comparison of rest and exercise radionuclide angiography and exercise treadmill testing for diagnosis of anatomically extensive coronary artery disease. *Circulation* 67, 1204, 1983.
6. Gutman J., Rozanski A., Swan HJC.: Time completed redistribution of thallium 201 in exercise myocardial scintigraphy: relationship to the degree of coronary artery stenosis. *Amer. Heart J.* 106, 989, 1983.
7. Monty M., Bodnheimer M. et al.: Nuclear Cardiology II the role of myocardial perfusion imaging using thallium 201 in diagnosis of coronary heart disease. *Amer. J. Cardiol.* 45, 674, 1980.
8. Pfisterer M.E.: Relative role of nuclear cardiology procedures in the diagnosis of coronary artery disease. *Nuklear medizinische Herz diagnostik*, Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York, 1982.
9. Rozanski A., Freeman M., Berman D., Levy R., Maddahi J., Waxman A., Forrester J.: Quantifying the extent of coronary artery disease with exercise equilibrium scintigraphy. Enhancement through the addition of anterior view exercise. *Clin. Nucl. Medd.* 5, 554, 1980.
10. Spinelli F.: Corretta indicazione all'impiego delle tecniche radioisotopiche. *Atti 17^o Corso di Aggiornamento: in Cardiologia, Milano, settembre 19-23, 1983.*

Linea di condotta terapeutica nella cardiopatia ischemica

di *Enrico Paciaroni**

Innanzitutto va precisato che, nella maggioranza dei casi, la cardiopatia ischemica (C.I.) è una cardiopatia coronarica legata all'aterosclerosi delle coronarie. L'approccio terapeutico nella cardiopatia ischemica deve essere pertanto indirizzato nel tentativo di modificare la storia naturale della malattia coronarica aterosclerotica, utilizzando in modo corretto e critico tutte le nostre conoscenze e possibilità oggi a nostra disposizione. Gli indirizzi di tale approccio possono essere così sintetizzati:

1) Correzione, nei limiti del possibile, dei fattori di rischio coronarico (F.R.C.):

a) primario, sui fattori cioè emersi dalle grandi inchieste epidemiologiche (dislipidemia, ipert. arteriosa, ecc.): tentativo questo che può essere considerato di terapia eziopatogenetica;

b) secondario, sulle complicanze della malattia aterosclerotica coronarica (angina pectoris, infarto miocardico, scompenso cardiaco, aritmie, morte improvvisa): la correzione di tali fattori rappresenta una terapia sintomatica.

2) Terapia di rivascolarizzazione del miocardio:

a) By-pass aortocoronarico

b) Angioplastica transluminale

c) Trombolisi intracoronarica o sistemica.

3) Terapia antiaggregante e Betabloccante a lungo termine al fine di una prevenzione secondaria del Reinfarto e della morte improvvisa.

Correzione dei fattori di rischio coronarico

La prevenzione secondaria della C.I. è diretta verso i F.R.C., sia prima-

* Centro di Patologia Cardiovascolare e dell'Ipertensione Arteriosa, INRCA di Ancona.

ri che secondari. I primi, più tipici del periodo preclinico della malattia, sono quelli che ne favoriscono, su base epidemiologica, l'insorgenza. La loro correzione, quindi, potrà essere considerata terapia eziopatogenetica solo quando ne sarà stato sicuramente dimostrato il rapporto causa-effetto. Ogni intervento applicato nei loro riguardi nella fase clinica della malattia è da considerarsi in partenza tardivo, anche se sicuramente non inutile. I F.R.C. secondari sono caratteristici del periodo clinico di malattia e rappresentano indici generici della gravità della lesione coronarica e della funzionalità miocardica. La loro correzione è trattamento diretto contro le conseguenze e non contro le cause della C.I., non può pertanto superare il significato di intervento sintomatico ed è quindi di scarso valore agli effetti della prognosi "quoad vitam" anche se non a quella "ad valetudinem". La tabella 1, calcolata sui dati del Coronary Drug Project, riporta l'eccesso del rischio di mortalità dovuto al F.R.C. primario e secondario in ordine di significatività. Risulta evidente che la mortalità è ampiamente correlata con i F.R.C. secondari, in particolare modo con quelli indicanti una compromissione coronarica, rappresentati essenzialmente dai sintomi specifici, quali l'angina e le alterazioni ECGrafiche a carico del QRS, del tratto ST e T e delle turbe del ritmo, l'insufficienza di pompa, costituiti dai sintomi e

Tab. 1 - Eccesso di rischio di mortalità dovuto ai fattori di rischio coronarico primario e secondario (Coronary Drug Project) da *Minerva Cardioangiologica*, 29, 1981

	T di Student	P
1) Sottoslivellamento ST	10,71	0,01
2) Cardiomegalia	8,62	0,01
3) Digitale	8,34	0,01
4) Diuretici	8,27	0,01
5) Alterazioni onda T	7,30	0,01
6) Precedenti IM 2	7,22	0,01
7) Insuff. cardiaca congestizia	6,86	0,01
8) Claudicatio intermittens	5,83	0,01
9) Presenza Q/QS	4,76	0,01
10) Angina pectoris	4,56	0,01
11) Ipertrofia ventricolare sn.	4,29	0,01
12) Battiti ectopici 1/10	4,03	0,01
13) Sopraslivellamento ST	3,39	0,01
14) Fumo di sigarette 1	3,15	0,01
15) Acido urico 7 mg/dl	2,96	0,01
16) Hlicemia 1 h post-carico 180 mg/dl	2,79	0,01
17) Colesterolemia 250 mg/dl	1,69	0,05
18) PAOS-sistolica 130	1,69	0,05
19) Attacchi isch. cerebr. trans.	1,45	0,05
20) Difetti conduz. intraventric.	1,42	0,05
21) Glicemia 100 mg/dl a digiuno	1,35	0,05
22) Sovrappeso 1,15	1,29	0,05
23) PAOS-diastolica 85	1,14	0,05
24) Glicosuria	0,85	0,05
25) Ictus	0,07	0,05
26) Difetti conduzione a-v	0,05	0,05
27) Trigliceridemia 5 ME Q /1	0,00	0,05

reperiti obiettivi di scompenso cardiaco, ed infine con qualche altro indice di malattia aterosclerotica a livello periferico o cerebrale. Tutti questi indici sono purtroppo scarsamente o per nulla modificabili dalla terapia.

La prognosi invece è molto meno influenzata dai F.R.C. primari anche principali, quali il fumo, il diabete, l'ipertensione arteriosa e l'ipercolesterolemia, che occupano rispettivamente il 14^o, il 16^o, il 17^o e il 18^o posto nella graduatoria di significatività dei parametri considerati. Poiché però solo questi ultimi sono modificabili, sia pure solo in parte, li tratteremo per primi, anticipando che poco possiamo attenderci dalla loro correzione già sul piano teorico.

Fattori di rischio primario

La dislipidemia

Esistono due tipi di approcci terapeutici: quello dietetico e quello farmacologico. Il primo risulta efficace in buona percentuale di dislipidemia. Anche se i dati della letteratura sono spesso discordanti sui rapporti tra dieta povera di grassi e riduzione della mortalità e della morbilità per eventi cardiovascolari, è ormai dimostrato (Nash e coll. 1977) che se si riesce a far diminuire, con dieta adeguata, la colesterolemia in modo significativo (≤ 200 mg%) la progressione delle lesioni coronariche, valutata angiograficamente, è risultata scarsa o nulla. Si può affermare, allo stato delle cose, che una dieta prudente è utile nella C.I., specialmente nei soggetti al di sotto dei 60 anni.

L'obesità nella cardiopatia ischemica va combattuta, principalmente con la dieta, perché il soggetto obeso presenta alti tassi ematici di lipidi, di acido urico e del glucosio e può facilmente avere delle crisi anginose, le quali spesso regrediscono una volta perso il peso per una riduzione del lavoro del cuore. Solo se la dieta, correttamente seguita per un periodo di almeno 2 mesi, non risulti efficace sulla dislipidemia, dopo aver raccomandato l'uso della soia, di preparati ricchi di fibre vegetali, ecc. è opportuno ricorrere ai farmaci cosiddetti ipolipemidi. Non staremo qui ad elencarli tutti, dal momento che ce ne sono tanti, per nessuno dei quali in realtà esiste una documentazione sufficiente, sia per la loro efficacia e soprattutto per la loro innocuità in trattamenti protratti. Dovrebbero raccomandare molta prudenza in questo campo i Trials sul clofibrate, i quali, oltre a dimostrare la scarsa efficacia di questo preparato nel prevenire gli eventi cardio-vascolari, hanno documentato un aumento della mortalità totale (tumori epato-biliari ed intestinali).

L'ipertensione arteriosa

Il valore della terapia anti-ipertensiva nella prevenzione secondaria del-

la C.I. non è stato dimostrato, come da altri, dal famoso "Veterans Administration Cooperative Study", il quale ha invece documentata la riduzione da parte del trattamento, sia della mortalità, come di alcune complicanze, quali l'apoplessia, lo scompenso cardiaco, l'aneurisma dissecante della aorta e l'insufficienza renale. Il rischio di infarto e della morte improvvisa è rimasto invariato, sia nei soggetti trattati che nei non. Tali studi si riferivano a trattamenti anti-ipertensivi con reserpina, idralazina, diuretici. Molto diversi sembrano i risultati con un trattamento anti-ipertensivo con i beta-bloccanti, i quali, oltre a ridurre la pressione arteriosa, riducono anche la frequenza cardiaca e la contrattilità miocardica con conseguente riduzione del consumo di ossigeno miocardico.

Il fumo

Si è dimostrato che nei pz. che hanno continuato a fumare dopo un infarto del miocardio, i reinfarti e la mortalità in genere per cause cardiovascolari sono, in un periodo di 2 anni, due volte più frequenti che in quelli che hanno sospeso il fumo. Anche negli ex fumatori la mortalità a breve termine è risultata maggiore, dimostrando che l'ex rischio coronarico legato al fumo non cessa immediatamente con l'interruzione, ma diminuisce progressivamente e lentamente nel tempo, in un periodo valutabile in 8-10 anni. Il fumo favorirebbe la progressione delle lesioni coronariche, dimostrata angiograficamente.

Il diabete

Non è dimostrata una correlazione tra buon controllo del diabete e migliore prognosi nelle C.I. Fra le poche indagini, vanno riferite quelle di Paasikivi, il quale ha dimostrato che, tra i soggetti che avevano superato il primo infarto miocardico, al V anno la mortalità cumulativa e l'intervallo libero da recidive infartuali erano significativamente maggiori nei soggetti trattati con sufamilurea. Ciò è riferibile al fatto che le turbe del metabolismo glucidico è espressione di un disordine metabolico glucidico tessutale molto complesso, non correggibile con i soli farmaci anti-diabetici orali.

L'alcool

Va consigliato di usarlo con parsimonia nella C.I. perché esso da una parte rappresenta un apporto calorico e modifica il livello dei grassi del sangue, dall'altra può abbassare la soglia dell'angina e, in alcuni casi, determinare aritmie.

Il caffè

Va sconsigliato almeno quello con caffeina, come l'uso del the.

L'attività fisica va esercitata per i favorevoli effetti sulla portata cardiaca e sulla estrazione periferica di O_2 . Un possibile sviluppo della circolazione collaterale coronarica non è stata finora dimostrata, ma è noto che le complicanze cardiovascolari sono minori tra i soggetti che per ragioni economiche hanno dovuto riprendere una precedente attività fisica intensa dopo l'infarto. Le attività fisiche estreme vanno evitate, mentre va incoraggiata l'attività fisica moderata e continua che esercita effetti benefici riducendo, per "meccanismo training", e la FC. e la P.A. *Lo stress* non è modificabile, invece è più soggetto a controllo l'atteggiamento dei pz. verso lo stress, cioè il loro comportamento psicologico.

Linee terapeutiche generali dell'angina pectoris

L'angina pectoris è l'espressione clinica più evidente della insufficienza coronarica transitoria. Essa è la conseguenza di una ischemia miocardica transitoria per una discrepanza tra l'apporto di O_2 ed il fabbisogno di O_2 da parte del miocardio (Fig. 1). Quest'ultimo dipende essenzialmente da: frequenza cardiaca, tensione intramiocardica sinistra, a sua volta correlata con la pressione intraventricolare e con il volume delle cavità, la contrattilità miocardica ed il tempo di eiezione. L'apporto di O_2 al miocardio dipende, in presenza di una normale funzione polmonare, dalla pressione di perfusione coronarica, corrispondente alla pressione diastolica aortica, e dalla resistenza al flusso sia a livello delle arterie coronariche che a quello intramiocardico, in rapporto alla contrazione sistolica, e, almeno per gli strati sottoendocardici, alla pressione intraventricolare diastolica. In condizioni patologiche l'afflusso di sangue al miocardio può essere ridotto a causa di un ostacolo fisso (stenosi aortica o coronarica) o mobile (spasmo coronarico). L'angina pectoris può essere suddivisa in diverse forme in rapporto:

- 1) al meccanismo fisiopatologico
 - a) angina pectoris da sforzo (secondaria)
 - b) angina pectoris spontanea (primaria)
 - c) angina pectoris di tipo misto.

- 2) al tempo di insorgenza
 - a) recente (instabile)
 - b) stabile

- 3) alla progressione dei sintomi
 - a) a soglia fissa
 - b) a soglia variabile
 - c) ingravescente

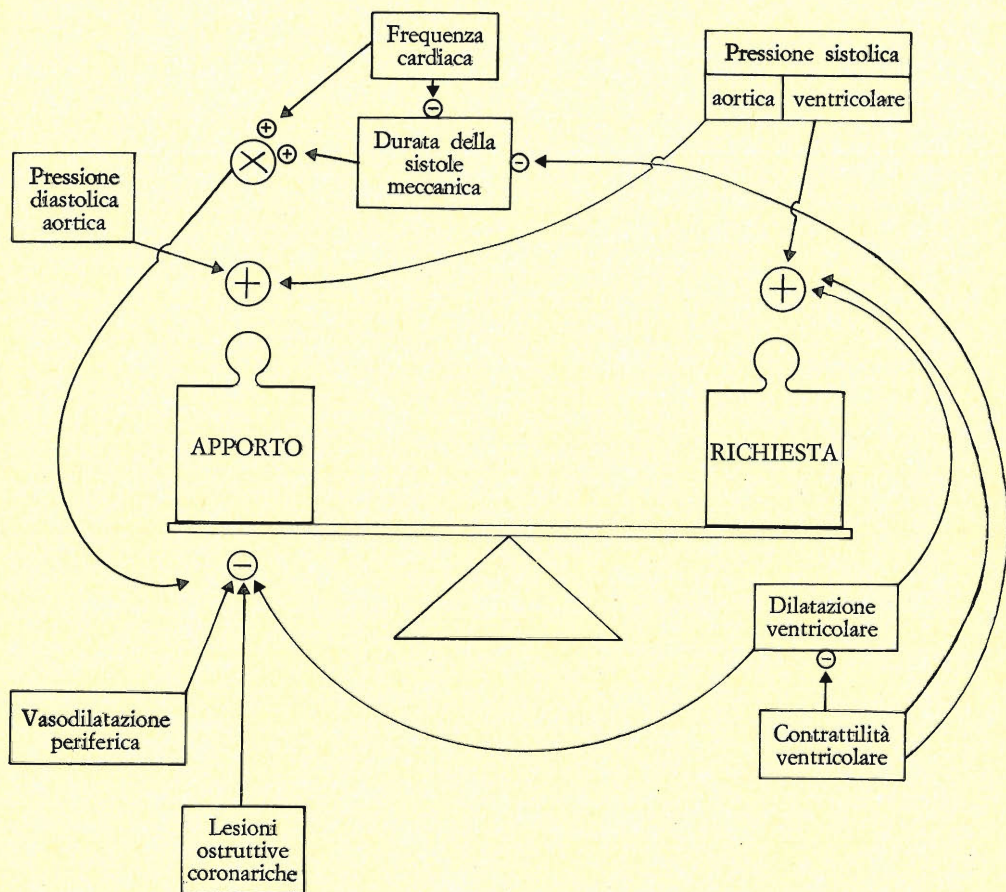


Fig. 1 - Bilancio tra apporto e richiesta di O_2 a livello cardiaco

- 4) alla compromissione funzionale, stabilita solamente con criteri clinici, in 4 gradi di gravità che seguono per l'angina pectoris da sforzo criteri differenti da quelli dell'angina spontanea o del tipo misto.
- 5) alla risposta data alla terapia medica.

L'angina pectoris da sforzo (secondaria) è nella massima parte dei casi conseguenza di una discrepanza per un aumento del consumo di O_2 , mentre l'angina spontanea (primaria) è probabilmente in rapporto ad una riduzione transitoria dell'afflusso di sangue, in certi casi in rapporto a spasmo delle coronarie. Nella terapia dell'angina da sforzo, trovano logica applica-

zione quei farmaci che tendono a ridurre il consumo di O_2 , quali i beta-bloccanti, nitroderivati ed i calcioantagonisti. Nella angina spontanea trovano l'applicazione invece quei farmaci che tendono ad aumentare l'afflusso alle zone ischemiche, prevalentemente i calcioantagonisti oltre ai nitroderivati.

I nitroderivati e la C.I.

I farmaci nitroderivati rappresentano il capitolo principale nella terapia medica dell'angina pectoris (Tab. 2). La durata della loro azione è breve (1-10 minuti) ma pronta se usati per via sublinguale come la trinitroglicerina (TNG), l'isorbidedinitrato (ISD); protratta per 5-6 h. se usati come nitroderivati; anche per 8-12 ore se usati per via percutanea come l'unguento (Tab. 3) o anche per 24 ore se usati nella cessione lenta sotto forma di cerotti da applicare alla cute. Essi agiscono a livello sistemico determinando una diminuzione del precarico grazie ad una dilatazione venosa, ed, in misura minore, provocano anche una diminuzione della pressione e del volume del ventricolo sx. telediastolico. In più i nitroderivati aumentano il flusso sanguigno coronarico attraverso i vasi collaterali subepicardici, e riducono o addirittura eliminano il vasospasmo coronarico, probabilmente grazie ai loro effetti sulle cellule vascolari lisce della parete vasale. Il risultato finale delle varie azioni della nitroglicerina, a livello della fisiologica del circolo coronarico, dipende naturalmente dalla gravità e dalla sede delle stenosi coronariche, dalla presenza o meno di vasospasmo ed eventualmente dalla sua sede, dall'efficacia dei circoli collaterali dei vasi subepicardici ed infine dalla "vitalità" del tessuto miocardico interessato dalle lesioni. La determinazione della dose ottimale del farmaco deve essere raggiunta insieme al pz. Tra gli effetti collaterali è frequente il riscontro della ce-

Tab. 2 - Nitroderivati e cardiopatia ischemica

Durata d'azione

- pronta, ma di breve durata: TNG subl. (1'-10')
- protratta: ISD (5h), TNG percutanea (6-8h)

Meccanismo d'azione

- ↓ precarico per ↓ ritorno venoso
- ↓ postcarico per ↓ resistenza arteriolare
- ↑ flusso coronarico
- ↑ frequenza cardiaca ed inotropismo

Indicazione elettiva:

- ← Angina da sforzo, mista, primaria, infarto miocardico (↓ area necrotica), scompenso card.

Tab. 3 - TNG percutanea (unguento)

Meccanismo d'azione:

- livelli plasmatici terapeutici grazie ad una lenta ma continua immissione in circolo della TNG che salta peraltro il "first pass" epatico

Effetti emodinamici per oltre 3h:

- ↑ volume dei vasi di capacitanza
- ↓ resistenze vascolari

Risultati clinici:

- ↑ soglia d'angor negli anginosi
- miglior compenso cardiaco

Vantaggi:

- durata d'azione superiore dei nitroderivati per os
- elettiva nel malassorbimento gastroenterico
- protezione durante la notte
- effetto placebo?

Limiti:

- dosaggi imprecisi
- applicazioni ripetute

falea, ma in genere quando si attua una somministrazione prolungata del farmaco, il disturbo si esaurisce spontaneamente dopo un certo periodo, o comunque può trarre benefici dall'assunzione di deboli analgesici. L'ipotensione, spesso ortostatica, è un effetto collaterale abbastanza importante e la sua comparsa può essere il fattore che determina la massima dose di somministrazione. È consigliabile comunque che il pz. assuma i preparati per via sublinguale in posizione seduta o supina. Quando possibile la TNG deve essere assunta prima di compiere un atto o un'azione che si sa essere capace di causare un attacco anginoso. Normalmente il malessere dell'angina è alleviato in modo meraviglioso entro 3 minuti. Se ciò non succede è possibile che il dolore non sia coronarico o che non sia dovuto semplicemente alla angina pectoris, ma ad una ischemia miocardica più prolungata o che il dolore sia associato a condizioni che vengono peggiorate dalla somministrazione di TNG, come accade ad esempio quando il pz. è affetto da stenosi subaortica ipertrofica o dalla sindrome di Barlow (prolasso del lembo mitralico) o quando il farmaco ha perso la sua efficacia. I Nitroderivati sono elettivi nel trattamento dell'angina da sforzo, in quella mista ed in quella primaria. Trovano indicazione nell'infarto miocardico acuto perché agirebbero positivamente sulla riduzione dell'area necrotica e sulla funzione di pompa.

I betabloccanti e la C.I.

I farmaci Betabloccanti rappresentano un valido ausilio ai nitroderivati nella terapia dell'angina pectoris (Tab. 4). La maggior parte dei loro effetti farmacologici, sia positivi che negativi, sono da far risalire all'azione antagonista nei confronti degli effetti Beta-adrenergici delle catecolamine liberate per stimolazione del Sistema Nervoso Simpatico o della midollare surrenale. Le catecolamine hanno azione inotropica e cronotropica positiva sul cuore, e determinano broncospasmo ed abbassamento della reninemia. L'azione antianginosa dei betabloccanti è da ascrivere alla loro capacità di diminuire il consumo di O₂ grazie agli effetti sulla frequenza cardiaca, sulla capacità contrattile e sulla pressione arteriosa. Inoltre essi sembrano in grado di determinare una variazione della distribuzione transmurale del flusso sanguigno miocardico, tale da preservare la perfusione degli strati subendocardici. Favorirebbero anche una maggiore dislocazione dell'ossiemoglobulina rendendo più disponibile l'ossigeno. Molti Betabloccanti possiedono un'azione anti-aritmica chinidina simile, con una conseguente depressione, sull'attività automatica del nodo seno-atriale ed innalzamento della soglia di eccitabilità dalla muscolatura atriale. Ne può derivare una bradicardia, e, per la loro contemporanea azione di blocco sui recettori simpatici, un aumento del tempo di conduzione A.V. e quindi possibilità di blocchi cardiaci. I betabloccanti bloccano anche l'azione vasodilatatoria mediata dai recettori Beta, lasciando i recettori Alfa vasocostrittori senza antagonisti: ne può derivare un effetto ipertensivo. I preparati betabloccanti ad azione cardioselettiva (come il metoprololo, l'atenololo) hanno minori effetti o addirittura nessun effetto, a livello dei recettori Beta periferici, e non aumentano quindi le resistenze periferiche.

Tab. 4. - *Beta-bloccanti e cardiopatia ischemica*

Antianginosi elettivi nell'angina da sforzo per

- ↓ doppio prodotto (FC X P.A.S.)
- ↓ consumo O₂ (inotropo negativo)
- dissociazione dell'emoglobina

Preferire: cardioselettivi (metoprololo, atenololo, ecc.)
con I.S.A. (pindololo, oxprenololo, ecc.)

Nell'angina primaria ??? (ev. spasmo coronarico ?)

Per gli effetti anti-adrenergici, anti-aritmici, anti-aggreganti, anti-lipolitici, ecc.

Prevenzione: minaccia d'infarto
prevenzione della morte improvvisa
prevenzione del reinfarto

La relativa Beta 1 selettività del metoprololo e degli altri farmaci è dose dipendente: con l'aumentare della dose la selettività tende a diminuire e si può avere un effetto broncospastico. I farmaci betabloccanti tendono a diminuire l'aumento della FC. e della P.A. indotto dallo stress e dell'esercizio fisico, e riducono o addirittura eliminano le alterazioni ischemiche rilevabili all'ECG durante lo sforzo. Alcuni preparati con azione betabloccante sembrano in grado di offrire una protezione nei confronti della morte improvvisa in seguito ad un infarto miocardico. I farmaci betabloccanti trovano controindicazioni nel loro impiego nella presenza di broncospasmo, bradicardia spiccata, blocco A.V., scompenso cardiaco, shock cardiogeno.

Non devono essere associati al Verapamil, mentre vanno bene in associazione con la Nifedipina. I betabloccanti sono farmaci efficaci nella terapia sia della angina stabile che in quella instabile, ma non devono essere prescritte nelle forme di angina variante, a causa della loro capacità potenziale di precipitare una vasocostrizione (spasmo) a livello dei vasi coronarici. I betabloccanti sono in genere usati in aggiunta ad una terapia con nitroderivati. La dose, bassa all'inizio, viene progressivamente aumentata fino a quando si ottiene una risoluzione della sintomatologia oppure compare una intolleranza agli effetti collaterali. Se possibile bisogna ottenere una FC. a riposo intorno ai 50-60 bpm'.

I calcio-antagonisti e la C.I.

I calcioantagonisti rappresentano la più recente tra le modalità terapeutiche per il trattamento delle sindromi anginose dovute a coronaropatia oppure a vasospasmo. Tra i calcioantagonisti i più studiati sono la nifedipina, il verapamil, per ultimo, il diltiazem (Tab. 5).

Tutti hanno i seguenti meccanismi d'azione:

1) vasodilatazione sistemica con riduzione delle resistenze periferiche e di conseguenza:

Tab. 5 - *Calcio-antagonisti e cardiopatia ischemica*

Meccanismo d'azione:

- ↑ flusso coronarico
- ↓ post-carico
- ↓ consumo di O₂ per ↓ contrattilità
- ↓ P.A.
- ↓ conduzione a-v (verapamil)

Differenze fra nifedipina e verapamil

- Indicazioni elettive:* — angina primaria (vasospastica)
 — angina mista
 — angina secondaria (+beta-bloccanti) (+nitroderivati)
-

- a) diminuzione del post-carico
- b) diminuzione della P.A. sistemica.

2) un effetto inotropo negativo con riduzione della contrattilità del miocardio e di conseguenza una diminuzione del consumo di O_2 .

- 3) una vasodilatazione a livello coronarico.

Ogni farmaco possiede queste diverse azioni in misura maggiore o minore. L'effetto emodinamico complessivo deriva da una combinazione sia delle azioni dirette dei farmaci sul circolo sistemico e sul miocardio che dalle conseguenti relazioni riflesse. Una proprietà unica dei Calcioantagonisti è il loro tropismo selettivo per la vasodilatazione coronarica nei confronti dei loro effetti inotropi negativi. Questa azione selettiva consente di ottenere un aumento del flusso coronarico prima di arrivare ad una depressione della contrattilità. L'effetto dei calcioantagonisti sul circolo venoso è trascurabile.

Tra i vari calcioantagonisti la *nifedipina* è quella dotata di azione di vasodilatazione più marcata. Essa provoca vasodilatazione arteriosa anche nel circolo sistemico ed in quello polmonare e comporta di conseguenza una tachicardia riflessa. Il risultato complessivo è una diminuzione del consumo di O_2 .

La *nifedipina* non determina aumento del tempo di conduzione A.V. con il *Verapamil*, che esercita un'azione di blocco a livello del nodo A.V. Esso può essere associato ai betabloccanti, oltre ai nitroderivati e con altri farmaci (digitale, diuretici, anticoagulanti) non possedendo interazione con nessuno di essi. Gli effetti collaterali del farmaco sono da far risalire alla sua azione di vasodilatazione e possono comprendere cefalea, ipotensione, parestesie, crisi di arrossamento ed edemi.

Questi effetti indesiderati possono essere tali da indurre alla sospensione del trattamento. Il *Verapamil* ha una azione anti-anginosa meno pronta, ma forse più protratta e, a differenza della *nifedipina*, per la sua azione sul nodo senoatriale e su quello A.V. determina una bradicardia e rallentamento della conduzione A.V. Esso pertanto è da preferire nei casi di tachicardia e di aritmia e di aritmia ipercinetiche sopraventricolari. Non deve pertanto essere associato ai Betabloccanti. Il *Verapamil* inoltre svolge una importante azione anti-anginosa nei casi di angina pectoris refrattaria alla terapia comunemente usata, specialmente se usato per via endovenosa a forti dosi (da 10 a 250 mg/24 h.), specialmente se si associa ad ipertensione arteriosa. Il *Diltiazem* si pone a metà strada tra la *nifedipina* ed il *Verapamil*, non possedendo l'effetto vasodilatatore della prima, né l'effetto depressivo sulla funzione nodale del secondo.

Associazione tra più farmaci

L'associazione nell'angina tra i nitroderivati da una parte e betabloc-

canti dall'altra è più che giustificata dal fatto che i primi tendono ad attenuare la tendenza ad aumentare il volume ventricolare sx indotto dai Beta-bloccanti, questi ultimi ad attenuare la tachicardia riflessa ed il conseguente aumento della contrattilità provocata dai nitroderivati.

Anche l'associazione dei calcioantagonisti ai nitroderivati è giustificata in quanto i primi agiscono più sul post-carico mentre gli ultimi sul precarico. La nifedipina, inoltre, come già si è detto, si associa bene ai betabloccanti poiché questi attenuano la tachicardia riflessa indotta dalla nifedipina. Va evitata l'associazione tra Verapamil e Betabloccanti.

Schemi generali di terapia medica nelle varie forme di angina pectoris

Non staremo a soffermarci sul trattamento dell'attacco acuto (Tab. 6) di angina pectoris poiché ormai è noto a tutti, anche ai profani, che una perla di trinitrina sublinguale è sufficiente, nella maggior parte dei casi, a risolvere la situazione, semmai difficoltà possono trovarsi a porre la diagnosi di angina, non sempre facile a definirsi in base ai soli dati anamnestici (Tab. 7). È opportuno in ogni caso di angina praticare un test da sforzo il quale oltre a stabilire con maggiore esattezza la diagnosi di angina, ci fornirà elementi 1) sul tipo di angina (primaria o secondaria), 2) sul grado dell'insufficienza coronarica (soglia), 3) sull'espressione elettrocar-

Tab. 6 - *Terapia dell'angina pectoris: terapia dell'attacco acuto*

-
- Rimozione ove possibile delle cause scatenanti (sforzi fisici, emozioni, ecc.)
 - Farmaci anti-anginosi:
 - trinitrina (TNG)
 - isosorbide din. (ISD)
 - calcioantagonisti
-

Tab. 7 - *Prevenzione delle crisi anginose*

-
- scelta del farmaco antianginoso in rapporto alla patogenesi: nelle forme primarie, calcioantagonisti, nelle forme secondarie, nitroderivati e beta-bloccanti
 - cura della malattia di base:
 - correzione dei vizi aortici
 - by-pass aorto-coronarico
 - fattori di rischio coronarico
 - Eliminazione delle concause (o "spine irritative"):
 - ipertiroidismo
 - colecistopatie
 - ecc.
 - Cercare di non incorrere nei fattori precipitanti:
 - sforzi fisici, emozioni, ecc.
-

diografica coincidente sul sintomo dolore, 4) sulla possibile comparsa di aritmia, 5) e di variazione della tensione arteriosa. Ripetendo poi il test ergometrico in corso di terapia anti-anginosa, si potrà raccogliere una informazione concernente l'efficacia della cura.

Angina secondaria (aumento non soddisfatto del fabbisogno miocardico di O₂)

1 - *Angina da sforzo ad alta soglia d'induzione.* Rientrano sotto questa denominazione i casi nei quali l'insufficienza coronarica compare per sforzi intensi o a carichi lavorativi più alti al test ergometrico. Si dovrebbe in linea di massima evitare l'uso dei farmaci, consigliando di astenersi dalle grandi prestazioni fisiche, con grossi vantaggi psicologici da una parte ed assenza degli effetti collaterali dei farmaci antisteno-cardici dall'altra, anche perché non ci sono dimostrazioni che il trattamento farmacologico abbia la proprietà di modificare la storia naturale della C.I. Secondo Prati e coll., spesso è utile, in questi soggetti, l'uso di un betabloccante monodose allo scopo di aumentare ulteriormente la soglia di induzione dell'angina, senza provocare, in modo consistente, reazioni psicologiche ed effetti indesiderati (Tab. 8).

2 - *Angina da sforzo a media e a bassa soglia di induzione.* Rientrano in questa categoria tutti quei soggetti che presentano angina per sforzi fisici medi o leggeri o a carichi lavorativi medi o bassi al test ergometrico. In

Tab. 8 - *Schemi terapeutici dell'angina pectoris*

Angina Secondaria:

- ad alta soglia: nessun farmaco
beta-bloccante monodose
- a media soglia: nitroderivati (10 mg ogni 4 h per os)
beta-bloccanti (ogni 8 h)
calcioantagonisti (ogni 6-8 h)
- a bassa soglia: nitroderivati
calcioantagonisti
by-pass aorto-coronarico a posologia elev.

Angina Primaria:

- nifedipina (20 mg ogni 4 h)
- verapamil (80 mg ogni 4 h)
- diltiazem (60 mg ogni 6 h)
- nitroderivati (20 mg ogni 4 h)
- by-pass aorto-coronarico

Angina Mista:

- calcioantagonisti + nitroderivati
- calcioantagonisti + nitroderivati + betabloccanti
- by-pass aorto-coronarico

questi casi vanno impiegati, in modo continuativo, i farmaci antianginosi, ricercando il massimo effetto in una modalità di somministrazione che rispetti i concetti di farmacocinetica.

Gli intervalli di tempo sono: 4 ore per i nitroderivati e la nifedipina; 6 ore per il Verapamil ed il diltiazem; 12 ore per i Betabloccanti. La posologia della singola somministrazione: 10 mg. per la nifedipina ed i nitroderivati; 80 mg. per il Verapamil e 60 mg. per il diltiazem. Per la notte è meglio non disturbare il sonno a meno che non sia presente una angina da decubito che richiede un intervento farmacologico. Oggi il problema è stato risolto brillantemente dalle forme ritardo o meglio dall'unguento di nitroglicerina per via cutanea, la cui durata di azione è significativamente più lunga di quella dei prodotti orali e, spesso, sufficiente a coprire l'intero arco delle ore dedicate al sonno. Nelle forme resistenti a tale tipo di trattamento, piuttosto che ravvicinare la somministrazione dei farmaci antianginosi come si faceva un tempo, oggi si preferisce aumentare piuttosto le dosi. Nei casi veramente refrattari, però, oggi, si è orientati nel porre l'indicazione alla Coronarografia, perché essi sottointendono spesso forma "a rischio", generalmente con interessamento di più vasi. Secondo alcuni la Coronarografia va praticata anche quando il test ergometrico, sotto trattamento farmacologico, permane positivo a carichi lavorativi pari o inferiori a 70 watt.

Angina primaria

(riduzione critica dell'apporto di O₂ miocardico)

I farmaci elettivi sono i calcioantagonisti (nifedipina, verapamil, diltiazem). Scopo del trattamento con questi farmaci è quello di raffreddare l'angina spontanea interrompendo manifestazioni altamente invalidanti e consentendo di eseguire, con un minor rischio, l'indagine coronarografica. Quest'ultima è da considerarsi procedimento indispensabile per stabilire se alla base dell'angina spontanea vi sia, oltre allo spasmo, come spesso succede, anche una stenosi organica con necessità di by-pass aortocoronarico.

Per quanto concerne la posologia massima si può stabilire: per la nifedipina 20 mg ogni 4 ore, per il Verapamil 120 mg. ogni 6h. A questa posologia Prati e coll. hanno ottenuto, in un loro recente studio, sui 25 casi trattati in cross-over randomizzato, esaminati con l'Holter:

- 1) scomparsa pressoché totale degli attacchi ischemici transitori;
- 2) rari e gravissimi sono risultati i casi refrattari a tale tipo di trattamento;
- 3) predilezione degli AIMT (attacchi ischemici miocardici transitori), con sopraslivellamento ST, nelle ore notturne per cui necessita di trattamento anche di notte;
- 4) entrambi i calcioantagonisti si sono dimostrati più efficaci nel ridurre gli AIMT a ST sopraslivellato, rispetto a quelli con ST sottoslivellato.
- 5) entrambi i calcioantagonisti hanno rilevato la proprietà di ridurre la

gravità (durata, entità, aritmie) degli AIMT che resistono al trattamento;

6) L'uso del Verapamil a forti dosi presuppone un controllo elettrocardiografico ravvicinato per escludere possibili alterazioni della conduzione A.V.

Secondo queste esperienze dello studio Prati e coll. la percentuale di riduzione degli AIMT sono state del 90,7% per la nifedipina, del 100% per il Verapamil, dell'88,4% per il diltiazem; alla posologia di 60 mg ogni 6 ore.

È da ricordare che la cancellazione degli AIMT è solo temporanea, sia perché la malattia coronarica ha un andamento a *poussée*, sia perché non è possibile mantenere a lungo posologie così elevate.

Sul piano pratico la scelta verso il tipo di calcioantagonista va praticata in rapporto al singolo caso in conformità alla presenza per es. di tachicardia (Verapamil) o bradicardia (nifedipina), di aritmie ipercinetiche (verapamil) o ipocinetiche (nifedipina) ecc. Il diltiazem si pone fra i due precedenti calcioantagonisti.

Angina mista

(contemporanea presenza di attacchi stenocardici sotto sforzo e a riposo)

In questa forma si suggerisce:

calcioantagonisti + nitroderivati

oppure

calcioantagonisti + nitroderivati + betabloccanti

Angina ingravescente e male anginoso

Per la prima si intende una forma di angina le cui manifestazioni compaiono con carattere di maggiore frequenza, gravità e durata, a parità di sforzo fisico. In questo tipo di angina, appare ragionevole l'aumento posologico dei farmaci anti anginosi con passaggio dalle dosi abituali per l'angina da sforzo a dosi doppie di calcioantagonisti, nitroderivati, betabloccanti, isolati o in combinazione.

Per *male anginoso* s'intende una forma di angina spontanea o mista ad attacchi ischemici molto ravvicinati. In questi casi si può praticare l'infusione di nitroglicerina oppure, come oggi si preferisce, di forti dosi di Verapamil (15-20 fiale). Una volta raffreddata l'angina si procederà all'esame coronarografico per stabilire se la terapia dovrà essere medica o chirurgica.

Forme particolari di angina

Angina post-infartuale

È l'angina che si presenta per lo più quando l'infartuato riprende la

sua attività fisica. Essa viene considerata una forma "a rischio", perché sottointende una malattia di più vasi per cui si deve consigliare in questi casi l'esame coronarografico per una eventuale possibilità chirurgica. Come terapia (Tab. 9) va ricercato il farmaco, o l'associazione dei farmaci, che alla posologia opportuna risulti efficace nell'allontanare le manifestazioni stenocardiche.

Tab. 9 - *Schemi terapeutici per forme particolari di angina pectoris*

Angina ingravescente: posologia doppia di Ca-antagonisti, nitroderivati e betabloccanti, isolati o in associazione.

By-pass aorto-coronarico.

Stato di male anginoso: trinitroglicerina per infusione; verapamil per infusione (10-15 fiale); by-pass aorto-coronarico.

Angina + aritmie: verapamil; beta-bloccanti; amiodarone.

Angina + ipertensione arteriosa: betabloccanti; nifedipina; verapamil.

Angina + scompenso cardiaco: nitroderivati; nifedipina.

Angina nell'anziano: nitroderivati a bassa posologia
nifedipina (attenzione agli effetti secondari)

Angina ed aritmie

In questi casi sono necessarie alcune precisazioni derivanti dall'osservazione del pz.: la dipendenza o l'indipendenza della aritmia dall'attacco ischemico, la correlazione o meno dell'aritmia con la tachicardia, con sforzi fisici, con emozioni, ecc. l'origine sopraventricolare o ventricolare dell'aritmia. Il farmaco ideale sarebbe, secondo Prati e coll., quello capace di evitare gli attacchi ischemici, e quindi, le aritmie legate alla ischemia ed alla riperfusione, nonché di eseguire la profilassi delle aritmie che si presentano al di fuori dell'AIMT. In base a queste premesse tutti i farmaci anti-anginosi potrebbero raggiungere questi risultati, ma in modo particolare il Verapamil soprattutto quando trattasi di aritmie sopraventricolari. Quando la aritmia è di origine ventricolare, si deve praticare una scelta fra Betabloccante ed amiodarone, dando la preferenza al primo nel caso di aritmia coincidente con tachicardia, sforzi fisici ed emozioni, ed al secondo nelle restanti forme, soprattutto se in presenza di aritmie gravi e ripetitive.

Angina ed ipertensione arteriosa

Se l'angina è da sforzo, i farmaci elettivi sono rappresentati dal Beta-bloccante e dalla Nifedipina. Se spontanea, tanto la nifedipina che il Verapamil sono indicati, tenendo presente le loro differenze di indicazioni (frequenza cardiaca, turbe del ritmo). Attualmente disponiamo della forma Retard della Nifedipina che risulta particolarmente efficace nella sua azione anti-ipertensiva. L'aggiunta di un diuretico ai calcio-antagonisti, soprattutto se questi usati a forti dosi, può essere vantaggioso.

Angina e scompenso cardiaco

In questi casi la C.I. si è complicata per la formazione di un aneurisma post-necrotico del ventricolo sx. In questi casi dovranno essere eliminati tutti i farmaci anti-anginosi che deprimono la funzione contrattile. I nitroderivati restano i farmaci elettivi, per la loro capacità di ridurre il lavoro del cuore, per il loro effetto sul precarico e sul post-carico. Anche la nifedipina può trovare indicazione.

Angina nell'anziano

Il trattamento dell'angina in un soggetto anziano rappresenta un problema non facile per frequenti effetti indesiderati che provocano ad una certa età i farmaci anti-anginosi. Infatti troviamo frequentemente: ipotensione ortostatica in seguito all'uso dei nitroderivati e di nifedipina; bradicardia e disturbi della conduzione dall'uso di Betabloccanti, amiodarone, verapamil; insufficienza cardiaca da farmaci antistenosocardi ad effetto inotropo negativo. Per tutti questi motivi spesso si vengono a determinare situazioni drammatiche perché di fronte alla necessità di praticare una terapia anti-stenocardica non si è nelle condizioni di usare tutti i farmaci a disposizione e soprattutto a posologia elevata, come il caso può richiedere. Comunque, fra tutti, i nitroderivati orali e quelli percutanei insieme alla nifedipina, sono i più tollerati. In alcuni casi, di fronte alla frequente presenza di una disfunzione sinusale o sindrome tachi-bradicardica, si è costretti all'impianto di un Pacemaker definitivo perché una caduta della frequenza cardiaca, come a una tachicardia, può far precipitare una cardiomiopatia ischemica, così altamente pesante in età avanzata.

La rivascolarizzazione chirurgica del miocardio

Il by-pass aortocoronarico e l'angioplastica coronarica rappresentano oggi due modalità per risolvere il problema delle stenosi coronariche, che, quando sono critiche, condizionano sfavorevolmente l'evoluzione della cardiopatia ischemica.

Il by-pass aortocoronarico (B.A.C.)

L'intervento di by-pass aortocoronarico è praticato sempre più frequentemente per le seguenti ragioni:

- a) l'arteriografia coronarica è diventata una tecnica quasi esente da rischi e più a portata di mano;
- b) la tecnica chirurgica oggi ha raggiunto livelli tali che il rischio operatorio è scarso (intorno all'1-4%), le anastomosi con la safena rimangono

pervie nell'85-90% delle volte e l'infarto perioperatorio si verifica nel 6% dei casi.

Allo stato attuale il by-pass A.C. nella cardiopatia presenta i seguenti vantaggi (Tab. 10):

1) È sufficientemente dimostrato che più dell'85-90% dei pz., dopo l'intervento, è alleviato dai dolori dell'angina pectoris e conduce una vita più attiva con il ritorno all'attività lavorativa.

Secondo il gruppo di Rovelli di Milano l'asintomaticità dei By-passati si presenta nell'87% dei casi nei primi 2 anni, si riduce del 60% nel 7° anno, ulteriormente fino al 10% dei casi nel 10° anno dall'intervento.

2) Si discute ancora in merito all'effetto del by-pass aortocoronarico sul prolungamento della vita dei soggetti affetti da cardiopatia aterosclerotica coronarica. Secondo gli ultimi studi, in sottogruppi di pz. ben selezionati, come quelli con la lesione del tronco comune e dei tre rami principali, l'aumento della sopravvivenza è dimostrata. Un recente rapporto del Coronary Artery Study Surgery (CASS) ha dimostrato che la sopravvivenza a quattro anni dei pz. con stenosi del tronco comune risulta dell'83% se vi è associata una malattia di due vasi, mentre scende del 60% dei casi nei soggetti con coronaropatia estesa anche ai tre vasi.

Studi nordamericani dimostrano che a 5 anni dall'intervento di by-pass A.C. la sopravvivenza è pari al 95%, quasi uguale quindi a quella della sopravvivenza della popolazione generale, mentre nei soggetti trattati con sola terapia medica la sopravvivenza non supera il 70%.

3) È assodato inoltre che il By-pass A.C. non soltanto allevia l'angina pectoris ma migliora anche la funzione miocardica.

Non è accertata, ma neppure esclusa, la possibilità che la rivascolarizzazione chirurgica, tramite by-pass aortocoronarico, sia in grado di ridurre la mortalità e l'incidenza di infarto miocardico anche in altri gruppi di pz. L'impossibilità pratica di attuare uno studio randomizzato e di ricorrere ad altri validi metodi di una indagine statistica-epidemiologica toglie la possibilità di dare una decisa valutazione sul decorso post-operatorio.

Tab. 10 - *Vantaggi del by-pass aorto-coronarico*

-
- 1) Bassa incidenza di mortalità operatoria (1-4% dei casi)
 - 2) Scomparsa della stenocardia nell'85-90% dei casi
 - 3) Aumento della sopravvivenza a 5 anni in casistiche selezionate (95% contro il 70% dei casi trattati con terapia medica)
 - 4) Miglioramento della funzione miocardica globale
-

Si ritengono controindicazioni all'intervento di By-pass A.C.:

1) età superiore a 70 anni, anche se aumenta sempre più la tendenza a non porre limiti stretti all'età;

2) stenosi non by-passabili per l'insufficiente diametro o insufficiente run-off;

3) frazione di eiezione (contrattilità) al 20%;

4) grave malattia arteriosclerotica diffusa.

Da quanto sopra risulta che il by-pass A.C. può essere indicato quando esistono i seguenti requisiti (Tab. 11):

1) stenosi vasali uguali e superiori al 50% del tronco comune o uguali o superiori al 75% dei rami principali;

2) una fattibilità in rapporto al diametro del vaso ed al run-off del vaso ostruito;

3) non vi siano controindicazioni.

Tab. 11 - *Indicazioni al by-pass coronarico*

-
- 1 - Stenosi $\geq 50\%$ nel tronco comune
 - 2 - Stenosi $\geq 75\%$ nei rami principali
 - 3 - Condizioni del vaso (diametro) e del run-off a valle
 - 4 - Assenza di controindicazioni (età avanzata E.F. $\leq 20\%$ malattie associate).
-

Allo stato attuale i limiti che frenano la pratica del By-pass A.C. sono (Tab. 12):

1) ancora elevata, pur se in continuo declino, l'incidenza del danno miocardico perioperatorio: l'infarto perioperatorio si aggira, nelle varie casistiche, tra il 2-7%;

2) obliterazione del by-pass A.C. dal 5 al 20% entro il I anno per i vari gruppi chirurgici (purtroppo non dimostrabili se non si pratica periodicamente la Coronarografia), in relazione a) ai difetti della tecnica chirurgica, b) alle alterazioni delle coronarie anastomizzate tali da condizionare un ostacolo al flusso.

È stato ipotizzato che un By-pass A.C. abbia una emivita di circa 15 anni (Brower) perché con il tempo il tragitto venoso va incontro ad alterazioni di tipo obliterativo.

3) Rivascolarizzazione incompleta: la tendenza attuale è di praticare anastomosi su tutti i rami ove sia tecnicamente possibile ma è evidente che spesso l'indicazione viene posta di fronte a situazioni di danno tanto avanzato da condizionare i risultati.

4) Progressione della malattia aterosclerotica sia a monte della anastomosi, ma soprattutto a valle e nei rami non vascolarizzati. A questa progressione della aterosclerosi, sembra, per molti casi, condizionata la recidiva della sintomatologia anginosa e la comparsa di complicanze ischemiche.

Tab. 12 - *Limiti attuali alla pratica del by-pass aorto-coronarico*

-
- 1 - Relativa elevata incidenza di danno miocardico perioperatorio (infarto perioperatorio nel 2-7% dei casi)
 - 2 - Obliterazione del by-pass nel 5-20% dei casi entro il 1° anno (emivita media 15 anni sec. Brower)
 - 3 - Rivascolarizzazione incompleta se l'intervento è effettuato in ritardo.
 - 4 - Buona efficienza contrattile del ventricolo sn (E.F. 20%)
 - 5 - Possibile progressione della malattia arteriosclerotica.
-

Il limite dei risultati chirurgici non risiede nel concetto di "rivascolarizzazione", ma nella impossibilità tecnica di riuscire a realizzarla in modo completo e corretto in ogni caso. Si può concludere affermando che il By-pass A.C. oggi rappresenta una grossa possibilità al fine di modificare la storia naturale delle C.I. se la sua indicazione viene posta correttamente basandosi sulla valutazione dei rischi e dei vantaggi che possono derivare nei confronti di una sintomatologia anginosa che diventi invalidante o refrattaria alla terapia medica. Resta importante anche il momento di scelta, oltre del Centro Chirurgico, per l'intervento perché il danno miocardico, ai fini dei risultati, non deve essere troppo avanzato e con una frazione di eiezione al di sopra di certi limiti ($\geq 20\%$). Secondo Rovelli oggi il 20% dei pz. che si presenta nel suo Centro alla coronarografia, ha una malattia coronarica troppo avanzata ai fini dell'intervento.

L'angioplastica coronarica

Pur essendo una metodica troppo giovane, essa sembra rappresentare un'alternativa al By-pass A.C., poiché meno costosa e meno traumatizzante, in pz. altamente selezionati (forse il 6-7% dei candidati alla terapia chirurgica delle coronarie). Essa si pratica tramite un palloncino che, posto alla estremità di un catetere, viene introdotto nella coronaria in sede alla lesione e indi gonfiato (4-6 atmosfere) in modo da rompere la placca. Le condizioni che permettono l'applicazione del metodo sono piuttosto restrittive e precise (Tab. 13).

1) le ostruzioni devono essere critiche, ma tali da lasciar libero almeno 1 mm. di lume arterioso per consentire il passaggio del catetere, 2) non devono essere calcifiche, né situate nella biforcazione dei vasi; 3) devono essere prossimali, brevi e l'arteria a valle deve avere un buon calibro.

La mortalità si aggira intorno al 2% dei casi trattati. In alcuni casi bisogna praticare d'urgenza un By-pass A.C. A tre mesi sono state osservate recidive fra il 15-20% dei casi (Kober 1983).

I risultati dell'angioplastica sembrano essere abbastanza promettenti anche se non si hanno ancora dati sufficienti e seguiti da relativi follow-up per esprimere giudizi definitivi.

Tab. 13 - *Indicazioni all'angioplastica coronarica*

(Nel 6-7% dei casi candidati al trattamento chirurgico)

- 1 - Le ostruzioni devono essere critiche ma non complete
- 2 - Non devono essere calcifiche né site nella biforcazione dei vasi
- 3 - Prossimali, brevi e con l'arteria a valle libera da lesioni

La prevenzione secondaria della morte improvvisa e del reinfarto

Come abbiamo già detto la morte improvvisa può essere considerata

una complicanza (insieme all'angina, infarto miocardico, ecc.) della cardiopatia ischemica. Ora si vuol parlare della prevenzione della morte improvvisa, in soggetti che abbiano già avuto eventi o segni clinici di ischemia miocardica ed il termine è usato correntemente a significare la prevenzione della morte improvvisa in soggetti che siano sopravvissuti ad un episodio di infarto miocardico. È da precisare che il meccanismo responsabile di circa il 90% delle morti improvvise (ed inattesa) è la fibrillazione ventricolare e la stragrande maggioranza di queste morti avviene in pz. affetti da cardiopatia ischemica. A parte queste necessarie premesse, i tentativi di prevenzione secondaria dell'infarto del miocardio e della morte improvvisa hanno seguito due principali approcci (Tab. 14).

- 1) la prevenzione dei fenomeni tromboembolici e quindi dell'infarto come fenomeno trombotico, con l'uso degli anti-aggreganti;
- 2) la prevenzione delle aritmie maligne nel cuore ischemico con i Beta-bloccanti.

Tab. 14 - *Prevenzione secondaria*

La prevenzione secondaria della cardiopatia ischemica (del reinfarto e della morte improvvisa) può essere tentata con un trattamento a lungo termine con:

- antiaggreganti
 - betabloccanti
-

La terapia anti-aggregante piastrinica

Le recenti conoscenze sul ruolo primario, anche se non obbligatoriamente come momento primo, della trombosi coronarica nella patogenesi dell'I.M., pongono ancora una volta in primo piano le piastrine. Fermo restando il concetto che non si ha trombosi se non si hanno danni della parete vasale, riduzione di flusso e formazione di fibrina, rimane il fatto che il trombo arterioso è essenzialmente costituito da piastrine. Ed è evidente quindi che tanto più facile sarà una formazione del trombo, sia come trombo del grosso vaso coronarico con il drammatico e dirompente evento dell'IMA, sia come trombosi silente dei piccoli vasi coronarici con la conseguente fibrosi e insufficienza cardiaca e fenomeni aritmici, ecc., quanto maggiore sarà la tendenza delle piastrine ad aggregare e formare trombociti A2, ed essere meno sensibile ai fisiologici fattori anti-aggreganti, che sono le prostaglandine D2 ed I2. Del resto ormai è dimostrato che durante l'attivazione della cardiopatia ischemica, specialmente nei soggetti con angina spontanea, si ha una aumentata produzione del trombocita A2 da parte delle piastrine ed una ridotta produzione di PG12 e PGE2 di origine vascolare. In questa situazione è possibile che da una parte si possano avere aggregati piastrinici lungo il passaggio del sangue attraverso un albero coronarico alterato, dall'altra si creino condizioni, co-

me una abnorme responsività vascolare alla stimolazione simpatica (e ad altri stimoli vaso-costrittivi), tali da indurre una riduzione del flusso coronarico od anche l'insorgenza di uno spasmo coronarico. Ecco quindi la possibilità che su di una placca della parete di una coronaria si abbiano la formazione di aggregati piastrinici (eccesso di trimbossano) e quindi un'abnorme risposta della parete stessa, per momenti funzionali (difetto di prostaciclina) fino allo spasmo e quindi all'occlusione completa da parte del trombo. Recenti studi con Indio 11 (Neri-Sernerì 1983) hanno dimostrato che le piastrine dei pz. con cardiopatia ischemica, ma non in quelli di controllo, possono andare incontro ad aggregazione durante il loro passaggio attraverso l'albero vascolare danneggiato, e possono attivarsi durante tachicardia da pacing atriale e l'esercizio fisico. Le attivazioni piastriniche, dovute al passaggio attraverso il letto coronarico danneggiato o l'attivazione da sforzo o da pacing, possono essere controllate pretrattando i pz. con aspirina o dipiridamolo. Sul piano clinico purtroppo siamo ancora lontani dall'aver studi sufficientemente dimostrativi (Tab. 15).

L'aspirina

Per quanto concerne gli studi retrospettivi ha conseguito (Tab. 15) ri-

Tab. 15 - *Caratteristiche delle principali indagini controllate prospettiche con farmaci antiaggreganti piastrinici nel paziente post-infartuato*

Trattamento	N. pazienti	Inizio del trattamento (gg. dall'infarto)	Dose (mg/die)	Periodo di follow-up (mesi)	Variazioni della mortalità totale, per effetto del trattamento, al termine della ricerca	Significatività
<i>Acido acetilsalicilico (ASA)</i>						
— Elwood, 1974 ¹²	1239	30-180	300	3-24	-25%	n.s.
— Coronary Drug Project Research Group, 1976 ³⁸	1529	fino a 5 anni	972	10-28	-30%	n.s.
— Breddin, 1977 ⁴	626	30-42	1500	24	-42%	n.s.
— Elwood, 1979 ¹³	1682	3-7	900	12	-17%	n.s.
— AMIS Study, 1980 ³⁷	4524	fino a 5 anni	1000	13	+11%	n.s.
<i>Dipiridamolo (DYP)</i>						
— Gent, 1968 ¹⁵	103	1-3	400	1	n.s.	
ASA-DYP						
— Paris Study, 1980 ³⁹	2026	fino a 5 anni	ASA :972 ASA+DYP:972+225	41	ASA :-16% ASA+DYP:-16%	n.s. n.s.
<i>Sulfinpirazone</i>						
— ART Study, 1980 ³⁵	1558	25-35	800	12-24	-32%	n.s.
— ARIS Study, 1982 ³⁶	727	15-25	800	12-48	n.s.	

sultati contrastanti (Wood 1972, Hammon et al. 1975). Successivamente molte indagini prospettiche hanno fornito dati in qualche modo favorevoli, ma nessuno finora ha dimostrato un beneficio statisticamente significativo dell'uso dell'ASA nella prevenzione secondaria delle C.I. (Breddin et al. 1978). Neppure i più recenti trials (AMIS 1978) hanno fornito risultati più confortanti. Studi recenti sul meccanismo di azione dell'ASA ne hanno accentuato una contemporanea attività inibente sul trombossano A₂, di lunga durata (3-7 gg.) e, a piccole dosi (0,3-0,5 mg/die) e sulla prostaciclina, di breve durata (12-34 h.) e a dosi maggiori. Quest'ultimo effetto aggrava ulteriormente la carenza spontanea di prostaciclina, in varie situazioni aterogene (dieta ipercolesterolemica, diabete, fumo, danno endoteliale, ischemia), annullando in parte l'azione favorevole della ASA sul trombossano e giustificando l'indirizzo attuale a somministrare l'ASA, nella prevenzione della C.I., a piccole dosi (0,3 gr. ogni 2-3 gg). Un recentissimo studio del Veterans Administration Cooperative Study (N. England J. Med. 308, 800, 1983) ha dimostrato che una dose giornaliera di aspirina (324 mg), somministrata a pz. con angina instabile, riduce del 51% la mortalità cardiaca o la comparsa di infarto miocardico rispetto al gruppo di controllo.

Il sulfipirazone

Questo farmaco, attivo sul trombossano ma non sulle prostaciline, è da considerare pertanto un anti-aggregante di II generazione. Esso ha suscitato notevoli speranze soprattutto dopo il lavoro americano Anturane Reinfarction Study (ART) del 1978, il quale però ha dimostrato una diminuzione della morte improvvisa circa del 5% e non del reinfarto, limitatamente poi ai primi mesi dopo l'IMA (2^o-7^o mese). Lo studio italiano (ARIS) ha, invece, trovato una significativa riduzione del reinfarto e, in genere dei fenomeni tromboembolici, senza alcuna incidenza sulla morte improvvisa.

Il dipiridamolo

Anche per questo farmaco mancano dati sufficientemente dimostrativi. La sua associazione con l'ASA sembrerebbe sortire una certa protezione dall'evoluzione della storia naturale della C.I. Dagli studi ora citati si può trarre la seguente conclusione: i farmaci antiplastrinici sembrerebbero migliorare la possibilità di sopravvivenza dopo l'infarto miocardico. Tuttavia nessuno dei risultati è finora sufficientemente conclusivo per consentire di raccomandare uno specifico schema terapeutico.

Terapia betabloccante e prevenzione secondaria

I dati più numerosi e più incoraggianti, per quanto concerne la preven-

zione secondaria della morte improvvisa e del reinfarto, vengono dai numerosi studi di prevenzione secondaria compiuti con la somministrazione di Betabloccanti. Questi ultimi possiedono del resto delle proprietà tali sul piano teorico che li rendono presidi importanti nel modificare l'evoluzione clinica della C.I., in speciale modo nel trattamento preventivo dopo un episodio di IM. Essi infatti possiedono:

- 1) una capacità di riduzione del consumo di O_2 (FC ↓);
- 2) migliore redistribuzione del flusso ematico miocardico a favore delle zone ischemiche (↑ FC);
- 3) un miglioramento del metabolismo dell'area ischemica con riduzione della lipolisi per blocco simpatico;
- 4) una attività antiaritmica per stabilizzazione di membrana;
- 5) una capacità di antagonizzare l'abnorme aggregabilità piastrinica esistente nei pz. ischemici.

Al contrario, come effetti negativi, sotto questo aspetto, i betabloccanti possono spiegare:

- 1) effetti coronarospastici, dovuti ad uno smascheramento delle influenze vasocostrittrici alfa adrenergiche coronariche;
- 2) aumento dei trigliceridi sierici;
- 3) diminuzione delle lipoproteine ad alta densità ed incremento di quelle a bassa densità.

Comunque sia, dopo parecchi anni di risultati contraddittori, benefici significativi si vanno vedendo con una varietà di betabloccanti. In particolare, per quanto riguarda le indicazioni scaturite da numerosi studi recenti sull'impiego dei Betabloccanti nella prevenzione secondaria dell'infarto miocardico, sembra esistere un generale accordo sul fatto che al momento attuale esistono dati indicativi per una riduzione della mortalità a lungo termine (in genere entro i primi 2 anni) indotta dal trattamento protratto con alprenolo, timololo, propranololo e metoprololo e per una diminuzione dell'incidenza di nuovi episodi infartuali da timololo, propranololo, metoprololo e sotalolo.

Risultati positivi sono stati riferiti in 10 su 12 lavori consegnati alla letteratura: da una media dei risultati si può ricavare una riduzione del 30% della mortalità nei soggetti trattati con Betabloccanti rispetto ai controlli.

Secondo Zanchetti (1983), poiché si sono usati risultati con composti con o senza proprietà di membrana, con o senza selettività per i Beta 1 recettori, con o senza attività simpatico-mimetica intrinseca, è probabile che la protezione realmente dipenda dal blocco dell'attività simpatica cardiaca.

Nonostante il successo riferito dai Betabloccanti (cominciano esperienze anche per i calcioantagonisti), nella prevenzione secondaria della C.I. numerosi problemi rimangono da risolvere e da chiarire:

- 1) quando iniziare la terapia Betabloccante? (nelle prime ore o da pochi giorni dall'infarto?)

- 2) quanto tempo trattarla? (un anno, due anni, sempre)
- 3) qual'è il meccanismo della prevenzione? (azione antiaritmica, o limitazione dell'estensione dell'infarto)
- 4) quali sono le indicazioni relative a i Betabloccanti e di altri farmaci? (antiaggreganti, antiaritmici).

In attesa comunque che altri trials vengano a confermare l'effetto protettivo dei Betabloccanti nell'evoluzione della C.I. sarà opportuno limitarsi per adesso a trattare solo i soggetti cosiddetti "a rischio".

Bibliografia

1. Caruzzo C., Anpina A., Marcolongo M., Di Summa M.: Correzione dei fattori di rischio primario e secondario. *Min. Cardioangiol.* 29.7.1981.
2. Cass Principal Investigators and their Associates: Coronary artery surgery (CASS): a randomized trial of coronary artery by-pass surgery. *Circulation* 68, 954, 1983.
3. Furberg C.A., Friedwald W., Eberleink: Proceedings of the Workshop on implications of recent Beta-blocker trials for post-myocardial infarction patients. Amer. Heart Ass. Monography n. 96. *Circulation* 67, 1983.
4. Goldschlager N., Goosby E.: Approccio pratico all'angina pectoris. II la terapia medica, *Stampa medica*, 356, 30, 1984.
5. Hurst J.W.: *The heart*. Mc. Graw-Hill Book Company, N. York 1982.
6. Lenizi S., Abate G.: *Patologia e terapia cardiovascolare nell'età senile*. Il Pensiero scientifico Ed. Roma, 1983.
7. Mannucci P.M.: Gli antiaggreganti piastrinici nel pz. post-infartuato: perché quale ed in quali dosi? *G. Ital. Cardiol.* 13, 335, 1983.
8. Maresta A., Marzocchi A., Marazzini C.: Advances in ischemic heart disease. *Fond. Rorer per le Scienze Mediche*, Bologna, 1983.
9. Masini V., Marsocchi G.: Indicazioni al by-pass aortocoronarico. *G. Ital. Cardiol.* 12, 184, 1982.
10. Motolesi M.: I farmaci che potrebbero mutare la prognosi a distanza dell'infarto miocardico. In: *Atti del Simposio "Infarto Miocardico 1983"* Firenze, Schiapparelli Farmaceutici, 1983.
11. Prati B.L., Turitto G.: Sono possibili schemi standard di terapia medica nell'angina? *Atti 17° Corso di Aggiornamento in Cardiologia*, Milano 19-23 sett. 1983.
12. Rackley C.E., Russell R.O.: *Coronary artery disease: recognition and management*. Futura Publ. Comp. New York, 1979.
13. Rossi P.: *La cardiopatia aterosclerotica coronarica*. Ed. Piccin, Padova 1983.
14. Rovelli F.: Riflessioni sulla malattia coronarica. *Atti 17° Corso Aggiornamento in Cardiologia*, Milano, 19-23 settembre 1983.
15. Salerno J.A.: La terapia dell'angina instabile è medica o chirurgica? *G. Ital. Cardiol.* 13, 113, 1983.
16. Zanchetti A.: Prevenzione della morte improvvisa cardiaca. *Atti 17° corso di Aggiornamento in Cardiologia*. Milano 19-23 settembre 1983.
17. Yacoub M., De Gasperis C.: Valutazione a distanza del by-pass aortocoronarico, *G. Ital. Cardiol.* 12, 775, 1982.

2. *Pediatria*

Alcuni aspetti della nutrizione del bambino in condizioni normali e patologiche

di Pier Luigi Giorgi* Giovanni Valentino Coppa* e Carlo Catassi**

Introduzione

Nelle ultime decadi si sono amplificate le ricerche e le applicazioni pratiche relative alla nutrizione, per far sì che crescita volesse significare non solo un aumento corporeo "quantitativo" bensì l'aumento in condizioni di equilibrio fisiologico dell'organismo dell'uomo. Negli anni '70, inoltre, gli esperti di nutrizione infantile hanno tentato di cogliere traguardi ancora più significativi e cioè quelli di prevenire con il concorso degli ostetrici turbe nutrizionali durante la gravidanza, potenzialmente dannose per la crescita e lo sviluppo del feto, oltre che di mirare alla più lontana prevenzione di malattie metaboliche e degenerative dell'età adulta quali l'obesità, il diabete, l'ipertensione, le coronaropatie (20). Sono state poi fissate le quantità minime dei vari nutrienti, e cioè proteine, lipidi, glucidi, vitamine, sali minerali al di sotto delle quali possono svilupparsi stati carenziali. È stato rivalorizzato l'allattamento al seno come evento unico, irriproducibile per il neonato ed il lattante della specie umana. È emerso il concetto di salute integrale che deriva non soltanto da una ovvia soddisfazione delle necessità nutrizionali, ma anche, (e ciò è particolarmente importante per il bambino) da una condizione di benessere psicologico e sociale. Di quest'ultima situazione, l'allattamento al seno ne è il paradigma; esso infatti non è soltanto un momento biologico "*sensu stricto*", che oltre a nutrire aiuta il neonato nel difficile adattamento (soprattutto immunologico) alla vita extrauterina, bensì rappresenta una continuazione ideale del rapporto intrauterino tra madre e figlio, un momento di crescita psico-affettiva di estrema importanza.

È fuori dubbio che il concetto generico di fabbisogno di un nutriente non regge più; si è infatti introdotto il termine più appropriato di *apporto raccomandato* intendendo con ciò "livelli di ingestione di sicurezza di un nutriente" tali da coprire sostanzialmente qualsiasi variazione individuale

* Istituto di Clinica Pediatrica dell'Università di Ancona

** Ospedale dei bambini "G. Salesi" - U.S.L. n. 12 - Ancona.

nei bisogni dei soggetti normali (FAO, OMS, Food and Nutrition Board). Ciò ha portato ad un miglioramento quantitativo e qualitativo del modo di nutrire il bambino, tant'è che la prima appariscente conseguenza che ne è derivata è stata la maggior crescita staturale delle generazioni di oggi. In sintesi, la nutrizione è diventata una scienza più esatta che in passato ma anche più articolata tra le varie competenze biologiche, sociali, psicologiche. Tuttavia, come per ogni fenomeno in rapida crescita, vi sono ancora lacune da colmare quali il potenziamento o l'adeguata applicazione di misure legislative nei confronti di contenuti alimentari "inopportuni" quali i pesticidi, i contaminanti, i conservanti, gli additivi, sì da salvaguardare l'ecologia alimentare particolarmente importante nel soggetto in età evolutiva. Ed ancora, il problema fino ad oggi trascurato dei nutrienti minori quali sono appunto i minerali-traccia, che pur non essendo di così macroscopica rilevanza come proteine, lipidi, glucidi, e vitamine, hanno tuttavia un ruolo fondamentale nell'omeostasi dei delicati processi enzimatici cellulari. Da un lato, quindi, approfondimento ulteriore delle conoscenze sull'aspetto chimico-biologico della alimentazione, dall'altro l'integrazione di questo fenomeno biologico con altri aspetti non meno importanti come ad es. quello geografico-culturale altrimenti definibile come *antropologia nutrizionale*, secondo il quale, pur nel rispetto dei canoni fondamentali, la nutrizione è fatto del singolo o delle singole etnie e non della massa. Infine, l'aspetto psicologico più volte ricordato ci impone di considerare il nutrimento anche come mezzo di comunicazione psico-affettiva tra madre e bambino prima, tra famiglia e bambino e società e bambino poi. Un bambino pur ben nutrito, può non crescere per carenze affettive; un bambino coercizzato ad alimentarsi può sviluppare situazioni di conflitto con la famiglia, e quindi turbe del comportamento; un bambino con turbe relazionali interfamiliari può trovare gratificazioni in atteggiamenti bulimici. La bulimia è, dunque, una devianza psicologica che può condurre a sovrappeso e ad obesità. Queste ultime condizioni che già dall'infanzia presagiscono una possibile patologia in età adulta, sono dai più ritenute la conseguenza di distorte abitudini alimentari secondo cui si privilegiano nell'infanzia canoni estetici (il lattante grasso e paffuto è un bel bambino!) ai più elementari parametri di armonia auxologica. Causa importante ne è la grancassa di un consumismo esasperato suonata da ogni mezzo di comunicazione, che prevarica il "razionale" del giusto equilibrio tra fabbisogno e consumo energetico. In altri termini nella maggior parte dei Paesi cosiddetti sviluppati, compreso il nostro, oggi *malnutrizione è sinonimo di iperalimentazione*.

Nelle note che seguiranno terremo conto ovviamente solo dei momenti più importanti della vita nutrizionale del bambino sia per ciò che attiene a eventi per così dire fisiologici quali l'alimentazione naturale o artificiale nei primi mesi di vita, il divezzamento e l'alimentazione dall'epoca del divezzamento ai 3 anni, sia per ciò che attiene alla condotta alimentare in alcu-

ne delle più importanti patologie dell'infanzia: patologia gastro-intestinale, diabete, epatopatie, etc.; sia infine per condizioni primariamente legate all'alimentazione o strettamente correlate con essa (anoressia, obesità). Pur nel rispetto degli intenti di un corso di formazione del Medico di base, con una materia così ampia da trattare come quella della nutrizione non potremo non essere lacunosi: sarebbe presunzione il contrario.

L'alimentazione del neonato e del lattante

I primi mesi di vita del bambino costituiscono il periodo dell'esistenza durante il quale si verifica il maggior incremento staturò-ponderale, per cui è facile comprendere come un corretto approccio nutrizionale possa costituire la più valida base per lo sviluppo nelle età successive. Data la vastità dell'argomento e gli intenti eminentemente pratici del Corso, la trattazione sarà rivolta soprattutto alla enunciazione di concetti fondamentali.

Allattamento al seno

È fuori discussione che il latte materno per la sua unicità ed irriproducibilità costituisce l'alimento ideale del neonato e del lattante. È noto da tempo, infatti, che i bambini allattati al seno presentano un migliore accrescimento staturò-ponderale ed una minore incidenza di processi infettivi e di altri eventi patologici, se raffrontati ai bambini alimentati artificialmente. Le recenti indagini biochimiche concernenti l'esatta composizione del latte umano e quelle rivolte all'approfondimento della fisiologia dell'apparato digerente del lattante hanno consentito di dare una spiegazione scientifica a quanto osservato nella pratica clinica (5-14). L'*unicità del latte materno* dipende da diverse componenti che non possono tutte essere riprodotte nelle formule artificiali in quanto queste ultime derivano sempre dalla manipolazione di un latte eterologo, il latte vaccino. Basti tener presente alcune considerazioni: il latte umano varia la sua composizione nel tempo, tanto è vero che esso viene classicamente distinto in: colostro (prodotto nei primi 5 giorni dopo il parto), latte di transizione (prodotto tra il 5° e il 15° giorno) e latte definitivo (prodotto a partire dal 15° giorno circa). A ciò si aggiunga il fatto che il latte umano presenta variazioni della sua composizione e del suo volume non solo nell'ambito della stessa giornata ma anche nell'arco della stessa poppata. Ad es. il contenuto lipidico nelle varie fasi della poppata è minimo all'inizio e raggiunge i massimi livelli al termine della poppata stessa.

È bene ricordare, inoltre, che il latte umano è costituito oltre che dai classici componenti nutritivi (glicidi, lipidi, protidi, sali minerali e vitami-

ne) anche da numerosi fattori antibatterici ed antivirali, nonché da diversi tipi di cellule vive. Da quanto sopra esposto risulta facilmente comprensibile come non sia assolutamente possibile riprodurre, neppure con i più moderni metodi industriali, un latte artificiale che abbia tutte le peculiari caratteristiche del latte umano.

I vantaggi dell'alimentazione al seno sono assai numerosi e si possono a grandi linee suddividere in 3 gruppi (2):

- vantaggi nutrizionali e socio-economici
- vantaggi psicologici
- vantaggi immunologici.

Nella Tab. 1 sono riportati schematicamente i principali *vantaggi nutrizionali e socio-economici* del latte materno e dell'allattamento al seno.

Tab. 1 - *Vantaggi nutrizionali e socio-economici*

-
- 1) Basso contenuto di proteine e di sali con conseguente riduzione del carico renale di soluti.
 - 2) Basso contenuto di acidi grassi saturi, che non sono facilmente metabolizzabili.
 - 3) Elevato contenuto di acidi grassi essenziali.
 - 4) Rapporto calcio-fosforo ottimale per l'assorbimento del calcio.
 - 5) Maggiore biodisponibilità del ferro, zinco ed altri oligoelementi.
 - 6) Il latte umano non è esposto alla possibilità di errori nella preparazione né alla possibilità di adulterazione.
 - 7) Non richiede alcuna preparazione, è disponibile in qualsiasi momento, è sempre fresco ed alla temperatura ideale.
 - 8) Il bambino controlla da sé la quantità per cui vi è un minore pericolo di superalimentazione.
 - 9) Non costa nulla.
-

Vantaggi psicologici: l'alimentazione al seno, quando praticata da una madre ad essa interessata, porta ad un precoce, prolungato e stretto contatto tra la madre stessa ed il neonato. Il neonato infatti è esposto ad una più intima stimolazione sensoriale, sviluppa un senso di fiducia quando viene portato al seno, instaura con la madre uno stretto contatto emotivo. La madre sviluppa con completezza il proprio senso di maternità, raggiunge una maggiore stabilità emotiva, si sente direttamente partecipe alla nutrizione del figlio ed instaura di conseguenza un maggiore rapporto di affetto nei suoi confronti. La dinamica dell'allattamento al seno è unica e non può essere eguagliata dall'allattamento artificiale, a maggior ragione quando questo viene effettuato da persone che siano diverse dalla madre stessa. L'essere sollevato, il contatto pelle a pelle, la comunicazione da viso a viso, l'interazione emotiva, la stimolazione verbale ed uditiva, garantiscono al bambino un'ottimale stimolazione sensoriale in varie modalità comprendenti stimolazioni tattili, olfattive, gustative, uditive e visive.

Vantaggi immunologici: man mano che si sono perfezionate le nostre conoscenze in campo biochimico e biologico è stato possibile mettere in evidenza nel latte umano un assai elevato numero di sostanze, la cui presenza spiega in maniera abbastanza chiara i motivi per cui il bambino allattato al seno è sicuramente avvantaggiato dal punto di vista immunologico nei confronti del bambino alimentato artificialmente (Tab. 2).

Tab. 2 - Principali fattori anti-infettivi del latte umano

-
- IgA secretorie
 - Frazioni C₁-C₉ del complemento
 - Lattoferrina
 - Lattoperossidasi
 - Lisozima
 - Alcuni acidi grassi insaturi
 - Cellule del latte (linfociti, granulociti, macrofagi)
-

In questi ultimi anni sono stati fatti notevoli progressi nella preparazione dei lattici artificiali ed altri importanti traguardi potranno senza dubbio essere raggiunti in futuro, ma ben difficilmente si riuscirà a riprodurre le componenti immunologiche (deputate alla difesa dell'organismo) presenti nel latte umano e che ancora non sono state tutte identificate. Valutando nel suo complesso quanto è stato fino ad ora detto si può concludere che il latte umano è *l'alimento perfetto per la nutrizione del neonato e del lattante* che esplica, inoltre, *una importante funzione preventiva* nei confronti di diverse situazioni (Tab. 3).

Tab. 3 - Il latte materno come prevenzione

-
- 1) Ipernutrizione, obesità
 - 2) Rachitismo
 - 3) Anemia ferro-privata
 - 4) Diarree infettive sia batteriche che virali
 - 5) Intolleranza alle proteine del latte vaccino
 - 6) Malattia celiaca
-

È stato documentato che l'allattamento al seno esclusivo per i primi 3-4 mesi di vita riduce la frequenza delle infezioni a carico dell'apparato digerente che richiedono il ricovero in ambiente Ospedaliero. L'effetto preventivo dell'allattamento al seno si estende anche ad infezioni extra-intestinali (otite media, infezioni respiratorie da virus sinciziale); inoltre l'allattamento esclusivo al seno rappresenta il mezzo migliore per la profilassi di quelle malattie dovute principalmente ad allergie verso antigeni alimentari. Esempio tipico è la prevenzione della intolleranza alle proteine del latte vaccino. Studi recenti sembrano indicare che l'allattamento al seno abbia importanza non solo nel procrastinare ma anche nel ridurre il rischio della malattia celiaca (1). Indiscusso è il valore dell'allattamento al seno nella profilassi dell'anemia ferro-privata in quanto è stata dimostrata l'altissima biodisponibilità del ferro contenuto nel latte umano. Il neonato a termine allattato al seno è, inoltre, protetto dall'insorgenza di rachitismo, per cui non è necessaria l'integrazione con Vit. D per i primi 3-4 mesi di vita, a meno che non sussistano condizioni climatiche ed ambientali sfavorevoli.

Allattamento artificiale

Dopo aver spezzato ben più di una lancia a favore dell'allattamento al seno, bisogna però realisticamente tenere presente che esistono situazioni nelle quali tale tipo di alimentazione non è attuabile (Tab. 4).

Tab. 4 - *Impedimenti e controindicazioni all'allattamento materno*

<i>Cause</i>	<i>A) Materne</i>	<i>B) Dipendenti dal bambino</i>
<i>Locali</i>	Ipogalattia, agalattia Anomalie anatomiche del capezzolo Ragadi del capezzolo Mastite	Malformazioni dell'orofaringe, dell'esofago, della trachea
<i>Generali</i>	Malattie croniche gravi Malattie infettive contagiose Avversione psicoemotiva all'allattamento	Incapacità o debolezza di suzione (pretermine) Cardiopatie gravi Lesioni ed anomalie del sistema nervoso

(Da Maglietta 1979, modificata)¹⁵

Nella tabella 4 sono riportate le più frequenti cause di impedimento (temporaneo o definitivo) alla alimentazione al seno. In tali circostanze è necessario prendere in considerazione quale tipo di alimento proporre al neonato ed al lattante in sostituzione del latte materno. Naturalmente è difficile stabilire rigidi standards entro cui è opportuno, se non necessario, mantenersi. Fino a pochi anni orsono i latti artificiali impiegati nei primi mesi di vita venivano di volta in volta scelti dal medico sulla base della valutazione empirica dei risultati clinici oppure sulla base delle qualità indicate, e spesso esaltate, dalle Ditte produttrici. In questi ultimi anni, come già detto, si sono andate approfondendo ed espandendo non solo le nostre conoscenze sulle caratteristiche chimico-biologiche del latte umano, ma anche sono stati meglio studiati ed individuati alcuni meccanismi fisiologici dell'apparato digerente nelle diverse età pediatriche. Proprio sulla base di queste recenti acquisizioni il Comitato per la Nutrizione della Società Europea per la Gastroenterologia e Nutrizione Pediatrica (ESPGAN) ha suggerito (9) i requisiti che dovrebbero essere posseduti dai latti artificiali per il loro impiego nei primi quattro-sei mesi di vita (Tab. 5).

Innanzitutto è bene precisare che *il latte vaccino, sia pure opportunamente diluito con acqua ed integrato con saccarosio, non deve essere usato prima del 120° giorno di vita* in quanto, nonostante le modificazioni apportate tale "formula preparata in casa" non adempie ai requisiti nutrizionali richiesti per l'alimentazione del lattante. Risultano, infatti, insoddisfacenti: l'elevato contenuto proteico, lo sfavorevole rapporto calcio/fosforo, i bassi livelli di acidi grassi essenziali, l'insufficiente apporto di ferro, zinco, rame ed altri oligoelementi. Dimostrato lo scarso valore nutrizionale del latte vaccino integrato e diluito ("formula preparata in casa") consegue la ne-

Tab. 5 - *Composizione raccomandata per le formule adattate*

Proteine	1,2-1,9 (g/100 ml)
Sieroproteine-caseina	>50/<50 (%)
Grassi	2,7-4,1 (g/100 ml)
Acido linoleico	3-6 (% cal)
Carboidrati	5,4-8,2 (g/100 ml)
Na + K + Cl	<5 (mEq/100 ml)
Calcio	>40 (mg/100 ml)
Fosforo	20-35 (mg/100 ml)
Ca/P	1,2-2
Magnesio	<4 (mg/100 ml)
Ferro	0,07-0,14 (mg/100 ml)
Zinco	>0,2 (mg/100ml)
Rame	>20 (µg/100 ml)
Jodio	>3,4 (µg/100 ml)
Manganese	>3,4 (µg/100 ml)
Calorie	64-72 (Cal/100 ml)

cessità di ricorrere alle formule artificiali esistenti in commercio. Dando una rapida scorsa ai vari tipi di lattini in polvere attualmente disponibili sembra di addentrarsi in un "mare magnum" in cui non è facile orientarsi. Essi si possono tradizionalmente suddividere nelle seguenti categorie (4):

- Lattini tradizionali
- Lattini acidificati
- Lattini modificati
- Lattini totalmente adattati
- Lattini parzialmente adattati.

Tenendo presenti i suggerimenti proposti dall'ESPGAN (Tab. 5), solo *i lattini totalmente adattati o parzialmente adattati* sono quelli che più si avvicinano sia dal punto di vista quantitativo che qualitativo al latte umano, e pertanto *sono quelli da preferire nella alimentazione del neonato e del lattante*. Nella tabella 6 sono elencati i lattini adattati (totalmente o parzialmente) attualmente in commercio in Italia e che andrebbero impiegati nei primi 4 mesi di vita.

Uno dei vantaggi pratici dell'impiego delle formule adattate consiste nel fatto che devono essere impiegate sempre alla medesima concentrazione (13-14%) fin dai primi giorni di vita, per cui non è necessario variare le modalità di preparazione, frequente causa di errori in eccesso o in difetto.

Tab. 6 - *Lattini adattati (totalmente o parzialmente) in commercio in Italia*

— Aptamil	— Nativà
— Auxolac	— Nidina I
— Babylat	— Nursilat
— Eulac	— Nutrilac
— Guigoz	— Preaptamil
— Humana 1 e 2	— Premium
— Mellin	— S 26
— Nan	— Similac

A grandi linee le maggiori differenze esistenti tra i latti totalmente e quelli parzialmente adattati sono le seguenti: i latti totalmente adattati derivano (come tutti i latti in polvere) da latte vaccino modificato in maniera tale che, alla concentrazione ottimale indicata, la loro composizione si avvicina sia dal punto di vista quantitativo che da quello qualitativo ai valori descritti per il latte umano. Va tenuto presente, però, che essi presentano un elevato contenuto di lattosio (in quanto unico carboidrato) per cui, in alcuni casi, sono state descritte dispepsie di tipo fermentativo col loro uso. Alcuni Autori rilevano, inoltre, un elevato contenuto di ferro che potrebbe in qualche modo favorire lo sviluppo di alcuni germi patogeni (Coli, Stafilococco). I latti parzialmente adattati si discostano in maniera marginale dai totalmente adattati in quanto sono praticamente sovrapponibili a quest'ultimi, fatta eccezione per la componente dei carboidrati che in questo caso è costituita in parte da lattosio ed in parte da polisaccaridi (amidi, malto-destrine) per ridurre i possibili fenomeni fermentativi cui si è accennato in precedenza.

In conclusione il neonato ed il lattante che non possono disporre del latte umano, dovrebbero essere alimentati per i primi 4 mesi con formule totalmente o parzialmente adattate senza alcuna altra integrazione. Nella maggior parte dei casi non è necessario un ulteriore apporto vitaminico, in quanto già eseguito all'origine nella preparazione della formula stessa.

I latti di seguito ("Follow-up formulas")

Quando il lattante ha compiuto il 4^o mese i suoi processi digestivi, il metabolismo intermedio e la funzione escrettrice renale hanno acquisito un grado soddisfacente di maturazione per cui non si rende più indispensabile l'uso delle complesse (e costose) formule adattate. Tuttavia non pare ancora completamente indicato l'uso del latte vaccino preparato a domicilio. Per tale motivo l'ESPGAN (1981) ha proposto, per i lattanti dopo il 4^o mese di vita, l'impiego delle "follow-up formulas" (o latti di seguito o di prosecuzione) (10). I latti di seguito hanno il compito di colmare quelle lacune nutrizionali cui si può andare incontro utilizzando il latte vaccino: carenza di ferro, basso apporto di acidi grassi essenziali, eccessivo apporto di sodio ecc.

Nella tabella 7 è riportata la composizione raccomandata dall'ESPGAN per i latti di seguito.

La necessità e la reale utilità dei latti di seguito è ancora oggetto di indagine e di attenta valutazione. Senza dubbio tali formule presentano caratteristiche nutrizionali ineccepibili e si possono considerare latti "ben congegnati"; per tali motivi non esistono ragioni plausibili per opporsi al loro impiego nel periodo del 5^o - 6^o mese di vita, d'altro canto però una loro scelta deve essere anche in parte condizionata dal costo. I primi dati

Tab. 7 - *Composizione raccomandata per i lattati di seguito*

Calorie (kcal/100 ml)	60-85
Proteine (g/100 ml)	2,0-3,7
Grassi (g/100 ml)	2,0-4,0
Ac. linoleico (mg/100 kcal)	300 (minimo)
Carboidrati (g/100 ml)	5,7-8,6
Sodio (mEq/100 ml)	0,7-2,5
Potassio (mEq/100 ml)	1,4-3,4
Cloro (mEq/100 ml)	1,1-2,9
Calcio (mg/100 ml)	60 (minimo)
Fosforo (mg/100 ml)	40 (minimo)
Ca/P	1-2
Magnesio (mg/100 ml)	4 (minimo)
Ferro (mg/100 ml)	0,7-1,4
Zinco (mg/100 ml)	0,35 (minimo)
Rame	non specificato
Iodio (μ g/100 ml)	3-5

disponibili in proposito sembrano non dimostrare una spesa eccessiva nei confronti di quella necessaria alla preparazione di un latte vaccino diluito ed opportunamente integrato. I lattati di seguito attualmente disponibili in Italia sono:

- Juniorlac
- Nativa 2
- Nidina 2
- Transilat

In conclusione l'uso dei lattati di seguito è consigliabile per il 5^o - 6^o mese di vita, anche se non costituisce una esigenza assoluta. In linea di massima siamo favorevoli al loro impiego valutandone però di volta in volta l'opportunità.

I cardini della nutrizione del lattante

— Il latte materno è l'alimento ideale per il neonato ed il lattante; non può in nessun modo essere riprodotto industrialmente in tutte le sue componenti.

— Il colostro ha un'importanza fondamentale nei processi immunologici. In attesa della montata latteata devono essere somministrate soluzioni glucosate o meglio, se disponibile, latte umano.

— Il più potente stimolo alla secrezione latteata è la suzione per cui il neonato deve essere attaccato al seno il più precocemente possibile. Fino ad oggi non esistono studi controllati che dimostrino l'esistenza di farmaci in grado di modificare in maniera significativa la secrezione latteata. Il loro effetto è prevalentemente "placebo".

— L'alimentazione al seno per i primi 4 mesi di vita non necessita di alcuna integrazione (ferro, vitamina D o altro) fatta eccezione per condizioni particolarmente sfavorevoli.

— Nel periodo neonatale deve essere procrastinata il più possibile la somministrazione di latte formulato, in quanto può essere allergizzante; cioè deve essere tenuto presente in particolare quando il neonato presenti una storia familiare di atopia accertata.

— In caso di mancanza di latte materno è consigliabile l'uso dei formule adattate. Tali formule devono costituire l'unico alimento almeno fino al 120° giorno di vita.

— La formulazione dei latti adattati è tale che non debbono essere integrati con biscotti, crema di riso o altri preparati dietetici.

— Il latte vaccino diluito ed integrato ("formula preparata a casa") non risponde ai requisiti nutrizionali del neonato e del lattante per cui non è consigliabile il suo impiego prima del 120° giorno.

— Dal 4° mese compiuto sono suggeriti i "latti di seguito" che non debbono però essere considerati una tappa obbligatoria ma una valida alternativa alla "formula preparata a casa". I loro vantaggi nutrizionali devono essere associati anche a un basso costo.

Il divezzamento

Per divezzamento si intende quel periodo transitorio in cui il latte cessa di essere l'alimento esclusivo del bambino per essere sostituito in parte da cibi semi-solidi diversi (Beikost degli Autori tedeschi ed americani). Le finalità del divezzamento sono, in primo luogo, di tipo nutrizionale: esso consente infatti un maggior apporto di quei principi alimentari di cui il latte, sia di donna che vaccino, è relativamente carente quali il ferro, il rame, alcune vitamine. Permette inoltre di ridurre il volume complessivo della dieta poiché per assicurare un adeguato apporto di tutti i nutrienti si dovrebbe somministrare, dopo il 6° mese, una quantità eccessiva di latte. Infine con il divezzamento il bambino inizia ad assumere piccole quantità di fibre vegetali utili come regolatori della peristalsi intestinale.

Da non sottovalutare le motivazioni educazionali del divezzamento, rappresentate dalla necessità di portare il bambino ad una dieta simile a quella dell'adulto e fargli apprendere le abitudini alimentari ed i gusti della famiglia a cui appartiene (3, 10, 16). Qual'è l'età migliore per il divezzamento? La maggior parte degli Studiosi colloca questo evento tra il 120° ed il 180° giorno di vita (10). La scelta di questa epoca coincide con alcune importanti acquisizioni neuro-sensoriali proprie di questa età: a 4 mesi il bambino riesce a mantenere la testa eretta per cui diviene più facile la deglutizione di alimenti semisolidi; verso il 5° mese compaiono i movimenti di masticazione e dal 6° mese il bambino riesce a bere da una tazza.

Attorno ai 6 mesi inoltre si verifica in genere l'eruzione dei primi denti.

Soprattutto nel corso degli anni '60-'70 si è assistito in molti Paesi, pa-

rallelamente ad un calo dell'allattamento al seno, ad una tendenza al divezzamento prima del 120^o giorno di vita, non raramente anticipato al 1^o - 2^o mese. Alcuni dei più noti rischi di un divezzamento precoce sono rappresentati da:

a) eccessiva somministrazione di alimenti ricchi di idrati di carbonio (biscotti, farinate, etc.), con possibile insorgenza di una vera e propria obesità durante la I^a infanzia, condizione difficilmente reversibile anche in epoche successive della vita. La tendenza all'obesità è favorita dalla iperosmolarità dell'alimento; l'iperosmolarità plasmatica che ne consegue può indurre sete e quindi pianto, spesso erroneamente interpretato dalla madre come richiesta di alimenti (circolo vizioso del Taitz);

b) apporto elevato di cloruro di sodio con i nutrienti del divezzamento, con pericolo di ipertensione futura nei soggetti predisposti;

c) possibilità di sensibilizzazione nei confronti di allergeni alimentari in un periodo, quale è quello dei primi 3-4 mesi di vita, di fisiologica immaturità della "barriera" immunologica intestinale. Una volta stabilitane la collocazione temporale ottimale, passiamo a considerare le modalità del divezzamento e gli alimenti più idonei ad effettuarlo. Il principio che deve ispirare questo delicato momento nutrizionale è quello della gradualità: sarà opportuno pertanto somministrare un solo alimento "nuovo" alla volta per saggiarne la tolleranza, cominciando con quantità ridotte e diluizioni maggiori. Circa gli alimenti da usare per primi, esistono due tendenze: la prima è quella di impiegare un alimento salato (minestrina in brodo vegetale); la seconda è quella di somministrare un alimento dolce (ad es. farina latte).

Il nostro orientamento è che il concetto di gradualità del divezzamento debba essere esteso anche ai sapori. Riteniamo preferibile quindi somministrare inizialmente al bambino, abituato al latte, un alimento altrettanto dolce quale la farina latte. La scelta cadrà per le prime settimane su una farina latte al riso, per procrastinare il più possibile l'introduzione di glutine, somministrata a percentuali progressivamente maggiori (dall'8 al 10%, al 12%, fino al 14-15% dopo circa una settimana). Nel caso di farine latte precotte le percentuali impiegate sono di solito un poco più elevate (fino al 18-20%). Il volume di questo pasto dovrà aggirarsi intorno a 180-200 cc. in totale. La farina latte sostituisce abitualmente il 2^o pasto latte (quello delle dieci).

Questa prima pappa contiene un eccesso di carboidrati e dopo alcuni giorni si pone il problema di una integrazione proteica. La soluzione più idonea è rappresentata dall'aggiunta alla farina latte di carne in forma di liofilizzato del commercio. L'introduzione della carne comporta non solo una quota aggiuntiva di proteine, ma anche di altri "fattori proteici animali", quali l'acido orotico, la carnitina e il ferro ematimico. Rispetto alla carne di preparazione domestica il liofilizzato presenta i vantaggi della frammentazione più minuta, quindi della migliore digeribilità e delle mag-

giori garanzie igieniche. A distanza di alcuni giorni dall'aggiunta di liofilizzato di carne alla farina lattea potranno essere somministrati alcuni cucchiaini di banana schiacciata o di mela grattugiata. Si viene così a delineare il primo pasto del divezzamento nei suoi 3 costituenti essenziali:

- farina lattea al riso al 15%;
- dopo 5 - 7 giorni si aggiungerà mezzo liofilizzato di carne;
- e dopo altri 5-7 giorni la banana.

Dopo circa 15-20 giorni, un pasto simile verrà offerto al bambino, al posto del latte, anche nel tardo pomeriggio (in genere alle ore 18). Nel caso di un divezzamento iniziato al 120° giorno di vita, dopo le sostituzioni ed integrazioni citate, la dieta del bambino all'età di 5 mesi compiuti sarà così formulata:

- 3 pasti a base di latte alle ore 6-14-22;
- 2 pasti a base di farina lattea + 1/2 liofilizzato di carne + frutta, alle ore 10 e 18.

A 6 mesi compiuti il bambino può essere messo a 4 pasti (ore 8-12-16-20). A questa età inoltre è consigliabile la sostituzione di una farina lattea con una minestrina in brodo vegetale, sempre integrata da liofilizzato, od omogeneizzato, di carne.

Il brodo vegetale si prepara facendo bollire in un litro di acqua 100 g. di patate, 100 g. di carote ed una quota di verdure di stagione (spinaci, zucchine, fagiolini verdi, etc.). L'aggiunta di sale, comunque in quantità ridotta, è facoltativa. La cottura del brodo va protratta fino a che il liquido si riduce a metà, cioè per circa 2 ore. Successivamente si filtra il liquido, senza spremere i vegetali. Nel brodo si fanno poi cuocere 20-30 g. di pastina finissima; a cottura ultimata si aggiungono un cucchiaino di olio di oliva e una piccola quantità di parmigiano grattugiato.

Una simile minestrina verrà somministrata anche alla sera, in sostituzione della farina lattea, a distanza di circa 15 giorni dalla prima. Secondo questo schema alimentare all'età di 6 mesi e mezzo - 7 mesi circa, il bambino assume due pasti a base di latte con 1-2 biscotti (ore 8-16) e due pasti a base di minestrina, più carne, più frutta (ore 12-20).

La carne fresca, lessata e minutamente triturata (di manzo, vitello, pollo, coniglio), potrà essere concessa, nella quantità di 30 gr. per pasto, dopo il 10° mese. Sconsigliabile la cottura al vapore la quale non consente di raggiungere nelle parti interne della carne temperature sufficienti a garantire l'inattivazione di eventuali agenti infettanti. Passati di verdure lessate (patate, carote, zucchine, etc.) potranno essere somministrati dopo il 7° mese. Il rosso d'uovo, crudo o "alla coque", verrà aggiunto, al posto della carne, dopo l'8° mese e l'albume a partire dal 12° mese. Piccole quantità di formaggio magro, quali lo stesso parmigiano reggiano, la mozzarella e lo stracchino possono essere somministrati a partire dall'8-9° mese.

Il pesce (es. merluzzo, sogliola), anche surgelato, dopo il 10° mese, così come il fegato ed il cervello. Sia il pesce che gli altri tipi di carne men-

zionati, saranno lessati e conditi con olio e limone. Il prosciutto, prima cotto e poi crudo dopo il 12^o mese.

Problemi nutrizionali nelle diarree acute

La reidratazione

La reidratazione rappresenta il cardine della terapia di una diarrea acuta. (13, 17).

Tranne che in poche circostanze (vomito, anoressia ostinata, shock, turbe del sensorio e/o convulsioni, soggetti di basso peso, non "compliance" familiare) essa può essere attuata per via orale. La disidratazione si instaura in seguito agli eventi che determinano la diarrea, fondamentalmente rappresentati dallo stato secretivo in cui si viene a trovare la mucosa intestinale nei confronti di alcuni dei più importanti elettroliti (Na^+ , Cl^- , HCO_3^-) che si trascinano dietro, passivamente, acqua.

Se non vi sono più dubbi sul ruolo della reidratazione nella terapia della diarrea non esiste ancora un completo accordo sulla composizione delle soluzioni idrosaline atte a risolverla e sulla necessità di una loro differenziazione di composizione a seconda dell'entità della diarrea o delle fasi della stessa, ed infine della diversa etiologia infettiva.

Va inoltre sottolineato che si potrebbero prospettare diversità di composizione anche a seconda che la soluzione venga somministrata nella fase di reintegrazione idro-elettrolitica o in quella di prevenzione del depauperamento di tale patrimonio. Componenti fondamentali di queste soluzioni idro-saline, delle quali la più nota è quella raccomandata dalla OMS, oltre al potassio, cloro e bicarbonati, sono il sodio e il glucosio o in alternativa il saccarosio. La funzione del glucosio non è quella di apportare calorie, come si potrebbe supporre in una condizione di perdita calorica qual è appunto la diarrea, bensì di invertire il flusso del sodio facilitandone il "rientro" dal lume intestinale all'enterocita e da qui ai compartimenti interni dell'organismo. A sua volta il sodio stimola il flusso del glucosio in questa stessa direzione portandosi dietro cloro e acqua. Anche se altre sostanze certamente intervengono quali "carrier" del sodio (vedi ad es. gli aminoacidi o le piccole molecole peptidiche) è fuori dubbio che il glucosio rimane il protagonista principale. Come comportarsi dunque nella scelta della soluzione idro-salina?

Seppure qualche voce discordante appaia ancora nella letteratura, vi sono molte autorevoli convergenze sull'utilizzazione della soluzione raccomandata dall'OMS (90 mEq/l di sodio, 20 mEq/l di potassio e il 2% di glucosio oltre al cloro e al bicarbonato). In alcune preparazioni il glucosio viene sostituito dal saccarosio al 4-5% o da polimeri del glucosio; questi ultimi provvederebbero ad un maggior supporto nutrizionale, anche se il maggior costo e la minore disponibilità non li rendono utili ai fini pratici. Non è auspicabile una maggiore concentrazione di zuccheri (glucosio o

saccarosio) stante la possibilità di una diarrea osmotica da malassorbimento di carboidrati. La ipernatremia, da alcuni Autori temuta come conseguenza dell'alto contenuto di sodio nella formula OMS, potrebbe essere ovviata con un semplice accorgimento:

a) somministrare la soluzione OMS nella sua formulazione "intera" (90 mEq/1 di sodio) nelle prime fasi della diarrea, allo scopo di reintegrare le perdite;

b) passare ad una soluzione diluita della stessa (2 parti di soluzione OMS + 1 parte di acqua) oppure dare acqua addizionale quando si è raggiunto il traguardo della reidratazione e si passa alla fase successiva, cioè quella del mantenimento dell'equilibrio idro-salino.

Un gruppo di studio internazionale riunitosi in proposito due anni fa (Marzo 1982) alla Johns Hopkins University si è espresso in tal senso.

Una via alternativa potrebbe essere rappresentata da soluzioni idro-saline con contenuto di sodio variante tra 40 e 60 mEq/1 ad es. GES 45.

È auspicabile, a nostro avviso, un atteggiamento flessibile che tenga conto sia della gravità della diarrea, che delle situazioni contingenti più elementari, quale quella, ad es., di poter monitorare rapidamente la natriemia. Per quanto attiene al problema delle diverse etiologie e quindi dei meccanismi patogenetici differenziati cui possono conseguire sia un diverso contenuto di sodio nelle feci che la possibilità di alterazioni morfofunzionali della superficie mucosale, vi è chi prospetta inconvenienti in seguito alla somministrazione di soluzioni idro-saline con alto contenuto di sodio e con carboidrati quali glucosio e saccarosio. Concettualmente, infatti, in una diarrea isotonica quale quella da Rotavirus una soluzione con alto contenuto di sodio potrebbe provocare ipernatriemia; del pari, laddove vi sia lesione mucosale, è verosimile aspettarsi un'alterata capacità assorbitiva nei confronti del glucosio, od ancor più digestiva se lo zucchero è il saccarosio. Tuttavia l'evidenza dei fatti sta a dimostrare che le soluzioni glucosali normalmente impiegate non comportano inconvenienti purché utilizzate per un giusto periodo (fase iniziale della diarrea ove prevale la componente acquosa) e con percentuale di zuccheri non elevate. Peraltro, una non tolleranza degli zuccheri può essere rapidamente e facilmente evidenziata mediante il monitoraggio del potere riducente delle feci.

Rialimentazione

È doveroso rialimentare precocemente il bambino con diarrea acuta infettiva. Il digiuno protratto può essere causa di malnutrizione, cui consegue inevitabilmente ulteriore danno all'enterocita, e, quindi, alle sue funzioni assorbitive e digestive. Ciò è tanto più vero quando si tratta di lattanti ove il timore dell'intolleranza secondaria al lattorio e/o alle lattoproteine si è amplificato a tal punto da creare veri e propri atteggiamenti "punitivi" sul piano nutrizionale nei confronti di questi piccoli pazienti.

È fuori dubbio che vi può essere una riduzione dell'attività delle disaccaridasi particolarmente della lattasi, come avviene ad es. nelle diarree da Rotavirus, ma è anche vero che tale deficit non è mai totale, ed è inoltre assai limitato nel tempo. Altrettanto dicasi per le lattoproteine. Un'intolleranza alle stesse è concettualmente ipotizzabile nel caso di danno mucosale; tuttavia nella realtà ciò si verifica in un esiguo numero di casi. Il nostro comportamento nei confronti della rialimentazione del lattante con diarrea acuta infettiva si può sintetizzare come segue:

1) sospensione totale dell'alimentazione (tranne che nei rari casi allattati al seno ove non si associ vomito) per un periodo variabile da 12 a 24 ore a seconda della gravità della diarrea. In questo lasso di tempo ci preoccupiamo della reidratazione prima e del mantenimento poi dell'equilibrio idro-salino;

2) ripresa dell'alimentazione con lo stesso tipo di latte a concentrazioni ridotte se il paziente era allattato artificialmente, reintroducendo anche eventuali alimenti solidi (crema di riso, frutta, biscotti) se già divezzo, con l'intento di riportare rapidamente il soggetto al suo fabbisogno calorico ottimale. Durante questa fase, di ripresa alimentare si può rendere opportuna una supplementazione di liquidi se la diarrea persiste. La nostra esperienza ci vede favorevoli, in questa fase, anche all'uso di formule a basso contenuto di lattosio, in alternativa al latte utilizzato precedentemente all'episodio diarroico (11, 12);

3) entro la 4^a-5^a giornata dall'esordio della malattia, ritorno al regime alimentare usuale;

4) nei soggetti con preesistenti turbe nutrizionali, o comunque con problemi digestivi e/o assorbitivi, la rialimentazione deve essere assai più cauta. Utilizziamo in tali casi formule non contenenti lattosio ed eventualmente a base di idrolizzati proteici, dando la preferenza a prodotti a non troppo elevata osmolarità, laddove l'anamnesi evochi un'intolleranza alle lattoproteine o, comunque, manifestazioni allergiche anche extraintestinali.

È essenziale tuttavia, che questa dieta di esclusione rispecchi i fabbisogni nutrizionali del paziente e che non si protragga eccessivamente. Una non adeguata condotta alimentare nella fase post-enteritica è la causa predominante di diarrea cronica e, quindi, di malnutrizione che ulteriormente deteriora le funzioni assorbitivo-digestive della mucosa intestinale.

Altri interventi terapeutici

L'uso di alcune fibre (carota, carruba) è da proscrivere; la loro funzione è puramente cosmetica, tant'è che il loro impiego, come ampiamente dimostrato anche da nostre casistiche, non abbrevia la malattia bensì ne può mascherare l'evoluzione (13). Un discorso a parte meritano i cosiddetti *antiperistaltici*. Tra questi ricordiamo il difenossilato e la loperamide. Sconsigliamo il difenossilato, che trovasi in commercio in Italia unito all'atropi-

na, per spiacevoli conseguenze che dal suo uso possono derivare (per es. un ileo paralitico). La loperamide può invece risultare di una certa utilità nei casi di diarrea acquosa e protratta ove sono verosimilmente in causa batteri enterotossigeni. Anche se il meccanismo d'azione non è del tutto chiarito, sembra che tale molecola funzioni come antidiarroico non tanto per l'azione sulla muscolatura liscia intestinale, quanto per la sua ipotizzata azione antisecretiva e al contempo stimolante il riassorbimento di sodio e cloro, mediante il riequilibrio del sistema adenil-ciclasti/AMP ciclico e forse anche del sistema guanilato-ciclasti/GMP ciclico.

Sempre nelle diarree ad alto contenuto acquoso, per es. da E.coli produttore di tossina termolabile, è stato sperimentato anche un altro farmaco antisecretore, la *clorpromazina* che assocerebbe a tale effetto anche quello (assai benefico in certi casi) di sedare il soggetto e ridurre il vomito.

Un accenno, infine alla *batterioterapia orale* che trova ancora oggi divisi sostenitori e denigratori.

Zoppi (22) ne consiglia l'uso oltre che durante una qualsiasi terapia antibiotica, anche nella diarrea acuta allo scopo di impedire uno squilibrio dell'ecosistema, evento che sarebbe una delle cause di diarrea cronica post-enteritica. Sempre secondo questo Autore, perché tale terapia funzioni deve rispondere ai seguenti requisiti: elevata carica batterica; organismi vitali; antibiotico-resistenti e gram-positivi; specie batterica non antagonista della flora abituale; presenza di substrati che ne favoriscano la colonizzazione. A nostro avviso è una "medicazione" da tenere di conto non tanto per migliorare o accorciare la diarrea acuta "in se" quanto per prevenire squilibri che all'ecosistema potrebbero derivare non solo dall'agente infettante ma anche da pretrattamenti antibiotici, responsabili di selezionare anaerobi patogeni.

Terapia della diarrea cronica da intolleranza alle proteine del latte vaccino (IPLV)

La terapia della diarrea cronica da intolleranza alle proteine del latte vaccino (IPLV) si basa essenzialmente su provvedimenti dietetici (2-12).

Primo fra tutti sarà l'esclusione dalla dieta di latte vaccino e dei suoi derivati che contengono (in qualche misura) le proteine di questo alimento. Questo intervento apparentemente semplice da effettuare merita qualche considerazione:

- 1) è provvedimento facile da eseguirsi nei primi 6 mesi di vita (ancor meglio a nostro avviso nei primi 4) poiché in questo periodo il latte è l'unico alimento e quindi richiede una altrettanto unica sostituzione. Le cose si complicano nel bambino più grandicello ove il menù contempla anche altri alimenti che potrebbero contenere lattoproteine ed essere non tanto facilmente sostituibili senza creare disagi al gusto e all'appetito del paziente;
- 2) la seconda considerazione è strettamente collegata alla prima: nel

bambino del secondo semestre di vita ed ancor peggio oltre il 12^o mese l'alimentazione è integrata con alimenti che non sempre sono sospettati dalla madre (ed anche dal medico) di contenere lattoproteine. Quindi il rigore nell'impostare la dieta con i familiari del paziente deve essere ancor più marcata sempre con raccomandazioni scritte su ciò che il bambino deve mangiare, ma soprattutto su ciò che non deve mangiare;

3) infine, la sostituzione del latte vaccino con un alimento più o meno semplice che non contenga questo tipo di proteine, può risultare più difficile di quanto si crede: infatti il soggetto può avere una seconda od altre sensibilizzazioni soprattutto nei casi con grave lesione della mucosa digiunale tanto che alla sostituzione con una "formula" per via orale può essere necessario far precedere una dieta parentale totale laddove la diarrea è imponente e lo stato di salute fortemente compromesso.

Vi sono bambini che sono allergici non solo alle proteine del latte vaccino ma anche ad altri alimenti animali e vegetali, talora insospettabili. Queste allergie associate, anche se non così importanti sul piano clinico come quelle da latte vaccino, possono essere responsabili del persistere della diarrea (o di altri sintomi di ipersensibilità) anche quando si attui la più rigida dieta di esclusione delle lattoproteine incriminate. Nei casi ribelli anche alla dieta più scrupolosa occorre pensare alla carne bovina, soprattutto quando non sufficientemente cotta.

Quanto deve essere continuata la dieta di esclusione

La dieta di esclusione deve essere prolungata per 6-12 mesi ed eventualmente ripetuta se dopo questo periodo di "privazione" la reintroduzione del latte produce di nuovo diarrea. Tuttavia la ipersensibilità al latte può durare anche anni rendendo difficile al medico un prognostico di durata della esclusione del latte dalla dieta. Nella nostra esperienza vi sono casi che hanno dimostrato un'intolleranza al latte con alvo diarroico (seppure progressivamente più blanda) fino alla 3^a infanzia; in due di questi soggetti il fratello (o i fratelli) anch'essi colpiti da IPLV ripetevano le manifestazioni cliniche del primo colpito sia per qualità dei sintomi che per durata, quasi che vi fosse in questa malattia anche un allele condizionante la durata della ipersensibilità.

Come sostituire il latte

Scopo primario nella prescrizione di una formula *sostitutiva* è sicuramente l'eliminazione nella maniera più completa possibile delle lattoproteine. Importante soprattutto l'apporto calorico-proteico adeguato ove figurino proteine con alto coefficiente di utilizzazione (NPU), e una bassa capacità allergizzante in considerazione anche delle precarie condizioni della mucosa digiunale altamente vulnerabile da parte di macromolecole, e alle

aumentate possibilità della già segnalata *seconda sensibilizzazione*. Il tipo di alimento prescelto varierà a seconda delle abitudini di prescrizione e da caso a caso, sia per la tolleranza individuale a qualsiasi componente alimentare, sia per problemi di costi e di cultura alimentare di quella determinata popolazione. Anche l'età del soggetto renderà più facile o più difficile la sostituzione: un piccolo lattante creerà meno problemi di un bambino già divezzo.

Le formule di sostituzione più frequentemente usate utilizzano:

- idrolisati proteici
- proteine della soia (?)
- proteine della carne

Formule con proteine della soia

Sebbene ampiamente utilizzate per la sostituzione delle proteine del latte vaccino, non ne è più condiviso l'impiego sul piano razionale dagli studiosi più autorevoli di gastroenterologia, sia perché possono avere effetti antigenici non trascurabili (intolleranza fino al 30-40%) sia perché è alimento incompleto per contenuto di aminoacidi e di minerali-traccia. Da circa un decennio ne sono descritte le lesioni provocate sulla mucosa digiunale del tutto simili a quello di intolleranza al glutine. È possibile che la diarrea indotta dalle formule a base di soia sia dovuta alla fermentazione dello stachiosio, che è appunto un carboidrato non assorbibile. Sono riferiti anche casi di turbe metaboliche (alcalosi metabolica ipokaliemica e ipocloremica) da uso prolungato di latte di soia. La nostra esperienza sulle formule di sostituzione a base di proteine della soia risale all'epoca dell'introduzione in commercio in Italia di tali prodotti. Se allora non avevamo alternative ed eravamo indotti ad utilizzarle pur consapevoli degli inconvenienti dovuti, non ultimo un insoddisfacente accrescimento oggi non la riteniamo più un'alimentazione valida come alternativa al latte vaccino per la disponibilità di alimenti più rispondenti al bisogno. Sconsigliamo pertanto l'uso di formule con proteine della soia. Il nostro parere su questi lattati è sfavorevole, particolarmente nel bambino piccolo e per tempi protratti.

Formule con idrolisati di caseina

La caseina ivi contenuta è stata sottoposta ad idrolisi enzimatica. Tale digestione la riduce ad aminoacidi e polipeptidi, piccole molecole che non dovrebbero avere capacità antigeniche. È una formula abbastanza ben tollerata dal bambino, anche se, per nostra esperienza, non sempre ne è gradito il sapore. Prodotti validi e lungamente "collaudati" al riguardo sono il Nutramigen ed il Pregestimil, che oltretutto non contengono lattosio. Possono essere usati fino alla percentuale del 14%. Tuttavia l'elevata osmolarità ne suggerisce l'uso a percentuali non superiori al 12%.

Latte di capra

Sono stati fatti tentativi anche con latte di capra la cui composizione è molto simile a quella del latte vaccino. Circa $1/3$ dei bambini con IPLV tollera il latte di capra; il rimanente può presentare inconvenienti almeno in parte dovuti ad una immunoreattività crociata di alcune proteine (caseina, lattoglobuline, alfatattoglobuline) con quelle del latte vaccino. Questa reazione è stata dimostrata *in vitro* almeno per le betalattoglobuline fino dagli anni 60. Il latte di capra, anche laddove tollerato, deve essere supplementato con acido folico onde evitare l'insorgere dell'anemia megaloblastica.

Latte vaccino trattato con calore

Il latte vaccino sottoposto alla temperatura di 100°C per $3'30''$ perde in parte le sue proprietà antigeniche per denaturazione di alcune frazioni proteiche (siero-albumine ed immunoglobuline bovine). Le altre proteine sono più stabili, in particolar modo la caseina, e conservano così le loro capacità allergizzanti. Nel nostro Paese il latte bollito può rendersi utile al momento della reintroduzione dello stesso dopo adeguato periodo di sospensione.

La dieta nelle epatopatie infantili

Una premessa inevitabile è che "palpare" il fegato al di sotto del margine costale non è necessariamente sinonimo di Epatomegalia, e quindi di Epatopatia. Vi sono oggi parametri ben precisi di normalità che fanno riferimento alla dimensione dell'organo fornita dal suo diametro sagittale, e non alla misurazione in dita e/o centimetri tra arcata costale e margine inferiore palpabile del fegato. Se si tenesse conto di questa corretta esplorazione semeiologica del fegato, oltre che di interpretazione meno dogmatica di alcuni parametri di laboratorio volti ad esplorare la funzionalità epatica, cadrebbero molte diagnosi di "insufficienza epatica", assai spesso etichetta di comodo. Può accadere infatti che il debordare del margine inferiore del fegato in misura maggiore o minore dipenda da un torace svasato alla base; e che inoltre un aumento delle transaminasi sia conseguenza di una banale malattia virale (ad es., Rotavirus); oppure che un aumento della fosfatasi alcalina non sia affatto patologico bensì conseguenza della vivace attività osteoblastica come è logico che accada nei soggetti in accrescimento.

Premesso ciò, limiteremo la trattazione a quelle situazioni di patologia del fegato verificabili anche a domicilio in cui si renda necessario attuare una precisa condotta alimentare.

Epatite virale. L'Epatite virale acuta, così come la forma cronica, non offre alcun motivo di riduzione dell'apporto calorico ne tanto meno di quello dei singoli nutrienti se non in condizioni di gravità della malattia o

per marcata anoressia del paziente o per nausea o vomito, circostanze che peraltro impongono l'ospedalizzazione (21). Quindi, dieta con corretto apporto calorico con equilibrato apporto glucidico, protidico e lipidico. Una dieta povera di grassi che oltretutto vengono normalmente assorbiti, non accorcia la malattia né migliora la prognosi; si può verificare anzi il fatto che dovendo essere più abbondante in quanto altri nutrienti debbono sopperire ai grassi mancanti, può risultare proprio per questi motivi poco appetibile e, pertanto accentuare l'anoressia. È ovvio che l'apporto calorico sarà ridotto in caso di degenza a letto del paziente per il ridotto dispendio energetico.

Raccomandabile una integrazione delle vitamine del complesso B, la cui concentrazione ematica risulterebbe diminuita nell'epatite.

Colestasi. È una condizione infrequente in età pediatrica, tuttavia verificabile, che comporta steatorrea di entità variabile, e, se la forma è cronica, carenza per malassorbimento delle vitamine liposolubili A, D, K. Se la steatorrea è importante, si rende necessario un trattamento dietetico che può attuarsi: a) con riduzione dell'apporto dei grassi e contemporaneo aumento di glucidi e protidi per mantenere invariato l'apporto calorico; b) con invariata quota di glucidi e protidi e sostituzione parziale o totale dei lipidi con acidi grassi a media catena (21). Per ovviare a carenza delle Vitamine liposolubili è opportuna l'integrazione con Vit. D (100.000 U), Vit. A (100.000 U.) e Vit. K (10 mg) mensilmente e per via parenterale. La cosiddetta "dieta in bianco", in genere costituita da cibi bolliti e scarsamente conditi, non ha motivo razionale per essere applicata.

Latte, uova, cioccolato, gelato che il buon senso vuole siano limitati, non dovrebbero essere esclusi tranne nei casi in cui vi sia una marcata colestasi. Un discorso a parte meritano i cibi fritti che, seppur graditi per la loro appetibilità, andrebbero vietati già al bambino "normale" al di sotto dei 4 anni. Poiché nel processo di cottura si ossidano e formano sostanze quali la acroleina, sono sconsigliabili nel bambino con epatopatia.

Dieta nel bambino diabetico

La parola "dieta" è inadeguata perché impone in qualche maniera restrizione e rifiuto e, pertanto, determina ansia e ribellione non solo da parte dei pazienti ma anche dei genitori. Sarebbe opportuno perciò evitare tale termine e parlare invece di "richieste nutrizionali" o di programmi alimentari. In effetti, più che di diete particolari si deve parlare di adeguate richieste di nutrienti tali da consentire una normale crescita. Tali richieste dovrebbero essere sovrapponibili (o quasi) a quelle dei coetanei di eguale sesso, peso, attività fisica, gruppo etnico e ambiente socio-culturale(7). È ovvio che a questa impostazione di massima va adeguato ogni singolo caso e che, almeno nella fase iniziale della malattia, un appoggio ad un Centro

Antidiabetico, possibilmente pediatrico, può risultare essenziale. La quantità di calorie introdotte va calcolata in base alla superficie corporea e suddivisa come segue: 55% carboidrati, 30% grassi, 15% proteine (7-19). I carboidrati possono essere ridotti alla quota del 45% se il soggetto fa vita sedentaria; dovrebbero essere rappresentati per la maggior parte (i 2/3 circa) da amido o altri carboidrati complessi, tali da richiedere più elaborati processi di digestione e di assorbimento; in maniera tale che non si verifichino bruschi innalzamenti della glicemia. Il regime dietetico deve essere, a nostro parere, pesato e controllato, almeno per quanto riguarda la razione giornaliera dei carboidrati.

Le bibite, gassate o no, dovrebbero non contenere zucchero, bensì altri dolcificanti; sorbitolo e xilitolo non dovrebbero essere usati in quanto responsabili di alcune complicanze, mentre il fruttosio che esplica anche un'azione antichetogena, può sostituire il glucosio, purché si ricordi che il suo valore calorico è uguale a quest'ultimo. I grassi dovrebbero essere prevalentemente polinsaturi, il che si ottiene facilmente riducendo la quota dei grassi animali e sostituendola con quelli vegetali. In tal modo si riduce anche la quota di LDL colesterolo, che è un fattore predisponente alla aterosclerosi. Alcuni Diabetologi (soprattutto Americani) consigliano di suddividere le calorie totali della giornata in 2/10 a colazione, 3/10 a pranzo, 2/10 a cena, ed 1/10 per i 3 spuntini di metà mattinata, metà pomeriggio e tarda serata. Nel nostro Paese il numero dei pasti può essere ridotto a 5, cioè con l'aggiunta ai pasti normali del bambino di uno spuntino a metà mattina. Con le tabelle che illustrano le liste di scambio si finisce per soddisfare anche le preferenze di gusti individuali del paziente. Particolare attenzione va posta semmai sulla regolarità dei pasti e sull'apporto dei carboidrati che deve essere assai costante. Valutando opportunamente le liste di scambio non solo viene ad essere permesso ma è addirittura consigliabile qualche sporadico eccesso quale si può verificare in occasione di feste, compleanni, etc. Naturalmente il programma alimentare deve soddisfare esigenze a breve termine (cioè quelle giornaliere quali quelle derivanti ad es. da attività sportiva), e ad altre esigenze a lungo termine che nell'età pediatrica si pongono ad es. nello scatto di crescita puberale.

Alcune raccomandazioni conclusive:

- i dolciumi e lo zucchero dovrebbero essere esclusi;
- pesare attentamente i carboidrati soprattutto se si usano liste di scambio; tutti gli altri alimenti come carni, pesce, latticini e uova possono essere consumati nella quantità desiderata;
- si consiglia tuttavia di limitare i grassi animali dando la precedenza a quelli vegetali in particolare olio di mais o di arachide;
- è sconsigliabile consumare più di 3 uova la settimana;
- se vi è presenza di acetone nelle urine escludere i grassi dalla dieta;
- la cottura della carne e del pesce deve essere effettuata alla griglia, allo spiedo o su piastra scanalata.

Dieta, insulina e attività fisica, se nel giusto equilibrio potranno consentire una crescita armonica.

Alcune considerazioni sul trattamento dietetico dell'obesità

Il problema dell'obesità nell'infanzia è difficile da trattare sotto tutti i punti di vista. Già la definizione clinica offre difficoltà poiché non disponiamo ancora di parametri certi che caratterizzano tale affezione. Ancora più discussa la patogenesi: certamente la iperalimentazione e la vita sedentaria hanno la loro importanza; ma oltre a questi fattori ve ne sono altri che hanno un loro peso quali quelli genetici e psicologici (6-8). Quello che è certo è che un adolescente obeso rischia di diventare un adulto obeso nell'80% dei casi, e che una ridotta tolleranza glucidica può instaurarsi in giovane età per "l'eccessivo lavoro" cui sono sottoposte le beta-cellule pancreatiche. Oltre a ciò possono verificarsi turbe del comportamento con atteggiamenti di spiccata passività, tendenza all'isolamento che pregiudicano un normale sviluppo della personalità. Il problema terapeutico è complesso. Non esistono a tutt'oggi schemi ben precisi di comportamento alimentare; molti studiosi dimostratisi entusiasti del loro protocollo terapeutico in una fase iniziale di applicazione, hanno finito per ammettere che i risultati erano deludenti a lungo termine. Tuttavia qualche conclusione si può trarre, pur precisando che non sarà certamente definitiva. Quanto segue sintetizza l'atteggiamento attuale che un gruppo di esperti dell'Accademia Americana di Pediatria ha inteso recentemente formulare (8).

1) Riequilibrare i ritmi alimentari privilegiando i pasti della prima metà della giornata.

2) Ridurre l'apporto calorico totale, soprattutto a spese dei carboidrati, ma anche dei grassi se sono consumati in eccesso.

3) L'apporto calorico e quello proteico in particolare, debbono essere mantenuti tuttavia entro i limiti sufficienti per una normale crescita statutaria e per un normale sviluppo del SNC. In altri termini l'obiettivo da raggiungere non è una perdita di peso (che può essere il traguardo logico da raggiungere nell'adulto), bensì il mantenimento, allo "statu quo" della massa adiposa ed il contemporaneo accrescimento della massa corporea magra.

4) I programmi alimentari o speciali alimenti propagandati da qualche anno a questa parte (per es. Weight-Watchers) non debbono essere permessi in età pediatrica; forse possono sortire qualche risultato ma solo in età adolescenziale.

5) Può essere opportuno aumentare il dispendio energetico aumentando l'esercizio fisico. Tuttavia questo incremento deve essere graduale, rapportato cioè alla "capacità muscolare" del soggetto, evitando attività sportive in cui l'obesità costituisce un grosso svantaggio.

6) Coinvolgere tutto il nucleo familiare nell'opera di rieducazione ali-

mentare almeno nel soggetto ancora non pubere. Una particolare attenzione rivolta alla dinamica familiare può dare risultati insperati; quanto meno rimuove il bambino dal suo ruolo di capro-espiatorio.

7) Eccessivi ottimismo sono immotivati; altrettanto da proscrivere il raggiungimento di "traguardi ponderali". Il bambino che non riesce nell'intento, sviluppa un'ansietà ossessiva di fronte all'immagine del proprio corpo che non vede migliorare, con perdita ulteriore di fiducia sulle proprie capacità.

8) I medicinali non hanno alcun ruolo nel trattamento dell'obesità infantile.

Cose deve fare il pediatra di fronte al bambino inappetente

Non sarà mai sufficiente ripetere che il segreto del successo, particolarmente in questa circostanza, sta nel colloquio con la madre, *meglio ancora con entrambi i genitori*. È vero infatti che di fronte a turbe nutrizionali come l'anoressia e l'obesità, i genitori sono spesso dei mentitori involontari e che il medico "deve trincerarsi nel dubbio onde evitare l'inganno" (6). La madre è spesso indotta, per la sua carica emotiva ed istintuale, ad esasperare la presunta o vera iponutrizione del figlio. Senza contare che vi sono madri che arrivano ad identificare il loro amore per il figlio con la quantità di cibo che riescono a fargli assumere; difficilmente, quindi, arriveranno ad oggettivare se stesse in un resoconto nutrizionale. Meglio interrogare la coppia: sarà più facile cogliere qualche incongruenza, e verificare qualche disaccordo di dati e di opinioni. Il colloquio dovrebbe essere condotto con estrema affabilità; mai in tono accusatorio. La madre, o meglio ancora entrambi i genitori, debbono trarre la sensazione che il medico è a loro disposizione per cercare di risolvere insieme a loro il problema; che lui il medico, dà per scontato che il problema esiste e non è il frutto di fantasie nevrotico-ossessive parentali (18). Quante volte abbiamo sentito dire: "Abbiamo portato il bambino anche da lei, dottore, per toglierci una soddisfazione, per sapere finalmente che malattia ha, perché non mangia e cosa dobbiamo fare". Il Medico accorto deve saper accogliere questo appello, non snobbarlo sciorinando aride nozioni dottrinarie, non deludere quella madre che sta cercando di risolvere insieme ai problemi del figlio anche i suoi problemi, le sue angosce (11). Stabilito un rapporto di fiducia e di credibilità reciproche, il discorso diventa più facile. A questo punto la comprensione che il medico dà, viene ripagata da un colloquio aperto, disinibito, ove accanto ai problemi alimentari emergono tutti i conflitti interiori e le turbe relazionali; insomma, tutte le motivazioni psicologiche che stanno alla base della maggior parte delle inappetenzze del figlio.

Poi si può scendere a dettagli tecnici:

— *stabilire come è nato quel bambino*, in particolare se era indesidera-

to, se è nato di taglia piccola;

— *ricostruire l'iter alimentare*; se il bambino ha pochi mesi, informarsi sul tipo di allattamento; cogliere i motivi di un eventuale mancato allattamento al seno, o di una interruzione dello stesso; stabilire l'epoca del disassamento, o il perché di una precoce introduzione di alimenti solidi, la durata dei pasti, la modalità di somministrazione degli stessi; indagare se vi è liberalità, od invece un rigido atteggiamento nella scelta del cibo e degli orari. Se il bambino è più grandicello, in particolare nel 2° anno di vita od oltre, informarsi se vi è stata la nascita di un fratellino, la perdita o la perturbazione di una relazione-chiave, la comparsa di tics, una eventuale imposizione nell'acquisizione dei controlli sfinterici. Inoltre, se viene condotto all'asilo-nido o alla scuola materna (sindrome del bambino pacchetto, sindrome da separazione), cercar di capire come la madre vive questa esperienza ed appurare se "fuori casa" il bambino si alimenta;

— *ricostruire pazientemente l'iter auxologico del soggetto*; ancora più a monte, occorrerebbe stabilire la taglia dei genitori alla nascita, ed eventuali loro trascorsi anoressici nell'infanzia.

È importante far notare ad una madre che l'accrescimento tumultuoso in peso ed altezza del primo anno di vita, si "raffredda" successivamente e scorre entro limiti assai più modesti negli anni successivi. Rendere edotta una madre della corretta dinamica dell'accrescimento, della minor importanza dei valori ponderali rispetto a quelli staturali, dell'opportunità di commisurare le attese somatiche per il figlio alla realtà somatica dei genitori, vuol dire, spesso, aver risolto il problema.

C'è una particolare epoca dell'infanzia, al di là del 12°-15° mese di vita in cui l'evento anoressico può maturare più facilmente se non si è consapevoli dei parametri di accrescimento. Una madre che nel 1° anno ha visto triplicare quasi il peso del proprio bambino e guadagnare il 50% della sua statura alla nascita, può "scompensarsi" facilmente quando assiste dopo tale epoca ad un calo di voracità del figlio e, di conseguenza, ad un accrescimento tutt'altro che gratificante. È la cosiddetta anoressia o inappetenza fisiologica del 2° anno di vita, del bambino vivace, iperdinamico, che matura una sua personalità anche in campo alimentare, che rafforza con il "no" verbale il suo atteggiamento oppositivo alle pressioni, o ancor peggio alle coercizioni. Per nostra esperienza è tra le forme più frequenti di inappetenza, che induce quasi sempre la madre ad un vero e proprio assedio alimentare che può protrarsi per anni;

— *indagare sulla quantità dell'alimento assunto e come esso viene somministrato*; è importante, come già detto, trincerarsi nel dubbio quando si interroga la madre di un bambino inappetente. Spesso accade, infatti, che vi sono lacune ed omissioni nel rendiconto giornaliero dei pasti. Quindi occorre insistere, e sondare analiticamente l'iter alimentare del figlio. Spesso, se facciamo il calcolo totale delle calorie assunte, ci si accorge che corrispondono al fabbisogno raccomandato. Tanto più se si tiene conto dello

scarso dispendio energetico cui è sottoposto, oggi, il bambino. Occorre far notare alla madre che ad uno scarso consumo consegue, logicamente, un ridotto fabbisogno e che anche per quest'ultimo vi è abbastanza variabilità tra un soggetto e l'altro. Non si può standardizzare un fabbisogno. Tanto meno un evento come quello del "mangiare", laddove si sa che il mangiare o meglio aver voglia di mangiare, avere appetito, è frutto di complesse elaborazioni psichiche, e non un piatto evento biologico. Cosa accade invece nella realtà quotidiana? Il quadro è di una stereotipia disarmante. Il bambino che abbia superato "indenne" la fase del biberon o del divezzamento, è vittima di atteggiamenti alimentari aggressivi, non ha libertà di scelta, né quantitativa né qualitativa. Spesso succede che la refezione scolastica lo ha già saturato di calorie, ma arrivato a cena "deve" mangiare, seguendo il monotono cliché degli adulti: il primo, il secondo, la frutta. La madre, bombardata dalla pseudocultura nutrizionale dei mass-media, esige che suo figlio, "mangi almeno la carne" che è diventata oggi lo *status symbol* delle sue capacità di nutrire e far crescere adeguatamente la prole.

— *indagare sempre lo stato di salute con accurato esame clinico*, pur sapendo che in molti casi l'inappetenza origina da turbe emotive, è indispensabile che il bambino venga accuratamente esaminato, si da escludere qualsiasi causa organica alla base della sua inappetenza. Non intendiamo riferirci, ovviamente, a malattie conclamate. Un bambino con cardiopatia congenita o insufficienza renale, o malattia infettiva di una certa entità, o malattia neoplastica, o diarrea cronica da malassorbimento, è *logicamente anoressico* ma la sua anoressia "secondaria" poco ci preoccupa rispetto alla forma morbosa che ne è palesemente la causa. Vi sono, invece, patologie organiche meno eclatanti ma in un certo senso più subdole nelle quali l'anoressia può apparire come unico sintomo. Ad esempio un bambino che in pieno benessere e senza motivazioni psicogene particolari diventa inappetente, può avere un'anemia sideropenica, un'epatite anitterica, una infezione delle vie urinarie afebrile; oppure l'inappetenza può essere l'equivalente del vomito da acetonemia, o il primo, tenace sintomo d'esordio di una celiachia con stipsi. Da qui la necessità di *affiancare all'esame clinico anche le indagini di laboratorio*. Se l'anamnesi e l'esame obiettivo ci indirizzano verso una precisa patologia d'organo, la nostra richiesta di esami sarà mirata a quantizzare quella eventuale patologia. Laddove, invece, non emergono particolari sospetti clinici è consigliabile effettuare tutti quegli esami atti ad escludere che una patologia organica non ancora emersa sia alla base della anoressia. Quali esami si dovranno richiedere? Es. urine + urinocoltura, ripetuti almeno 2 volte; inoltre, VES, es. emocromocitometrico, sideremia, transaminasi, intradermoreazione alla tubercolina. Talora un Rx del torace. Poter dimostrare con qualcosa di concreto che i vari organi ed apparati "sono in ordine", libera molto spesso la madre da una situazione di ansia, ed offre al medico l'opportunità di un dialogo più approfondito, improntato sicuramente a maggior credibilità. La terapia farmaco-

logica è un "non senso" nel bambino inappetente, sempreché non si consideri alla stregua di placebo per le ansie parentali. Farmaci via via definiti ricostituenti e stimolanti dell'appetito, preparati con Vit. D (ricordare gli effetti anoressizzanti nel superdosaggio!), con arginina, carnitina, cobalamina, estratti d'organo etc. hanno fatto moda per anni poi sono caduti in disuso; altri sopravvivono nella farmacopea delle inappetenze, come ad esempio la ciproeptadina. È sintomatico notare che malgrado questi "eroici" sforzi produttivi, l'industria farmaceutica non è riuscita ad arginare il fenomeno "anoressia" che anzi si va accentuando.

Bibliografia

1. Auricchio S.: Recenti acquisizioni sulla patogenesi della malattia celiaca. Riv. Ital. Ped. 7,299,1981.
2. Bahna S.L., Heiner D.C.: *Allergies to milk*. Grune-Stratton, New York, 1980.
3. Bottone E., Bottone U.: Divezzamento. Atti Convegno "Aggiornamenti in Pediatria" S. Miniato (Pisa., Dicembre 1983).
4. Bulgarelli R.: A review of the differences between the composition of cow's milk and maternal milk and the requirements of the infant nutrition. In *Nutritional problems in childhood*. Ed. F. Balli, Piccin Padova, 1979.
5. Burgio G.R., Perinotto G.: *Pediatria essenziale*, 2ª edizione, 1982. Ed. U.T.E.T.
6. Cheli E., Cavazzutti G.B., Lanzi G., Maramba P., Ramenghi M.: Le anoressie nell'infanzia e nella adolescenza. Atti 3ª Settimana Ital. Dietologia, Formia, Ottobre 1977 Ed. SEU, Roma 1979.
7. Chiumello G., Beccaria L., Di Natale B.: Diabete mellito. In Bottone E.: *Diagnosi differenziale in Pediatria*. Vol II, Pag. 759 Ed. Medico Scientifiche, Torino 1982.
8. Editoriale. Nutritional aspects of obesity in Infancy and Childhood. *Pediatrics*, 68, 880, 1981.
9. Espgan Committee on Nutrition: Guidelines of infant nutrition I. Recommendation for the composition of an adapted formula. *Acta Paediat. Scand. suppl.* 262, 1977.
10. Espgan Committee on Nutrition: Guidelines of infant nutrition II. Recommendation for the composition of follow-up formula and beikost. *Acta Paediat. Scand. suppl.* 287, 1981
11. Giorgi P.L.: La terapia delle inappetenze infantili. Atti Seconde Giornate Apuane di Terapia Pediatrica. Bocca di Magra, Settembre 1980, pag. 25.
12. Giorgi P.L., Coppa G.V., Catassi C.: Il bambino con diarrea cronica. Atti 2º Incontro di Aggiornamento su "Problemi Pratici in Pediatria" Civitanova Marche, Ottobre 1981.
13. Giorgi P.L., Catassi C.: Le diarreie infantili: trattamento delle forme acute. Atti Convegno "Ostia 2" Ostia (Roma., Marzo 1984).
14. Leberthal E.: *Textbook of gastroenterology and nutrition in infancy*. Raven Press, New York 1981.
15. Maglietta V.: *Puericultura*. Casa Ed. Ambrosiana, Milano, 1979.
16. Panizo F.: *Il Divezzamento*, Medico e Bambino, 7, 422, 1983.
17. Rubino A.: The dietary treatment of acute diarrhea in infancy. In 2º Simposio Internazionale sui problemi della nutrizione nell'infanzia. Modena, Giugno 1982.
18. Sandrucci M.: Il problema del bambino anoressico. *Notiziario S.I.P.* 9, 8, 1975.
19. Sperling M.A.: *Diabetes Mellitus*. Ped. Clin. N. Am. 26, 149, 1979.
20. Suskind R.M.: *Textbook of Pediatric Nutrition*. Raven Press, New York, 1981.
21. Vegnente A.: La dieta nelle epatopatie infantili. Atti 2º Seminario di Studi "Problemi attuali di alimentazione nell'età evolutiva". Sabaudia, Giugno 1982.
22. Zoppi G.: Ecosistema intestinale e batteriologica orale. Riv. Ital. Ped. 7, 675, 1981.

3. Ematologia

Diagnosi degli ingrandimenti linfoghiandolari

di *Giovanni Danieli e M. Giovanna Danieli**

Le linfoghiandole rappresentano strutture essenziali di difesa dell'organismo: in numero di 450-700 ubiquitariamente distribuite, sono attraversate dalla linfa, circolante in una rete di vasi linfatici che collegano le linfoghiandole tra di loro e con gli spazi interstiziali, da una parte, con la circolazione ematica dall'altra. Attraverso la via linfatica si realizza così una perpetua ricircolazione dei linfociti, strutture di riconoscimento del "self" e del "non self" ed iniziatori ed attori della risposta immune.

La *funzione difensiva dei linfonodi* è dovuta alla loro posizione strategica, al crocicchio di ogni via linfatica, alla loro particolare conformazione ed alla loro composizione cellulare.

L'architettura dei linfonodi costituisce infatti un filtro attraverso cui viene trattenuto ed elaborato il contenuto della linfa che vi giunge con una via linfatica afferente per uscirne, depurato, all'ilo linfonodale con i vasi afferenti; attraverso questi ultimi vengono inoltre inviati alla circolazione generale linfociti ed anticorpi prodotti nel linfonodo. Le *cellule costituenti i linfonodi* appartengono ai due sistemi fondamentali della difesa dell'organismo, il sistema immunitario e quello monocito-macrofagico, quest'ultimo rappresentato da cellule specializzate per la fagocitosi ed attivamente implicate nelle risposte immuni. Il sistema immunitario, responsabile della difesa specifica, è costituito da B linfociti che attuano la sintesi anticorpale e da cellule T cui competono capacità di riconoscimento, funzioni effettrici di difesa verso antigeni virali, micotici e protozoari e di rigetto dei tumori e dei trapianti, nonché funzioni regolatorie di induzione e di soppressione della risposta immune, affidate a T-sottopopolazioni morfologicamente e funzionalmente distinte.

La presenza di tali popolazioni distinte, funzionalmente diversificate, i reciproci rapporti di contiguità e di interdipendenza funzionale tra di esse esistenti, l'architettura propria del linfonodo, permettono a questa unità anatomo-funzionale di esplicare le due attività che le sono proprie. La *risposta cellulare ad agenti esogeni o a sostanze endogene modificate* compor-

* Istituto di Patologia Speciale Medica e Metodologia Clinica dell'Università di Ancona.

ta innanzitutto una proliferazione linfocitaria indotta dall'antigene stesso o da particolari mediatori che si liberano nella reazione, proliferazione finalizzata alla costituzione di cloni di cellule reattive con l'agente evocatore.

L'iperplasia linforeticolare è quindi uno degli eventi responsabili della linfadenomegalia.

Correlato alla fase proliferativa, nell'interno della ghiandola per tappe successive si realizza un processo maturativo che porta alla costituzione di cellule finali effettrici della risposta immune: linfociti citotossici, linfociti produttori di linfocine, plasmacellule produttrici di anticorpi.

La maturazione cellulare indotta dall'antigene riscrive quindi l'ontogenesi e disegna una sequela di momenti cito-evolutivi, ciascuno dei quali caratterizzato da cellule con differente fenotipo di membrana, la variabilità di esso dipendendo dalla perdita di strutture primordiali e/o dall'acquisizione di nuove (Fig. 1).

Di regola questo processo si autolimita, esaurendosi con la eliminazione dello stimolo evocatore (proliferazione reattiva); in altri casi, per la mancanza genetica o per una alterazione acquisita dei meccanismi che regolano l'omeostasia immunitaria o, in altri casi, per la mancata eliminazione dell'antigene, il processo si automantiene, la produzione di anticorpi e di linfociti citotossici diviene indiscriminata e si creano le condizioni per l'instaurarsi di una malattia immunitaria; se infine il processo proliferativo trova un qualsiasi intoppo nella progressione maturativa o si perpetua autonomamente, indipendentemente da ogni stimolazione, si stabilisce nel linfonodo un accumulo di cellule da cui origina il linfoma (Fig. 2).

Effetti diretti della stimolazione linfocitaria sono, oltre alla linfadenomegalia, la produzione di anticorpi ed il passaggio in circolo di cellule attivate dall'antigene e che compaiono nel sangue in tutte le tappe intermedie della loro maturazione, cellule quindi in diversa fase evolutiva e che hanno avuto in epoche differenti denominazioni talvolta pittoresche: cellule iperbasofile, cellule di Turk, cellule irritative, virociti, grandi linfociti, linfociti attivati, ecc. (Fig. 3).

Nei disordini linfoproliferativi primitivi, l'invasione ematica è invece conseguenza della comparsa nel sangue di elementi leucemici; il numero cellulare può essere enormemente aumentato rispetto alla condizione normale (sino a 1.000.000 di linfociti/mmc, rispetto ai 2.000 normali, nella leucemia linfatica cronica), mentre le cellule appaiono tutte nella stessa fase maturativa.

La *risposta anticorpale all'antigene* è attuata nei primi giorni da anticorpi della classe IgM, successivamente da quelli IgG (Fig. 4). L'identificazione della classe immunoglobulinica, la variazione del titolo anticorpale, il consumo del complemento, oltre beninteso alla specificità anticorpale sono, come è noto, criteri largamente utilizzati nella patologia infettiva per la diagnosi di malattia e per il riconoscimento di attualità della stessa.

La sindrome clinico-biologica-adenomegalia-linfocitosi-iperglobulinemia

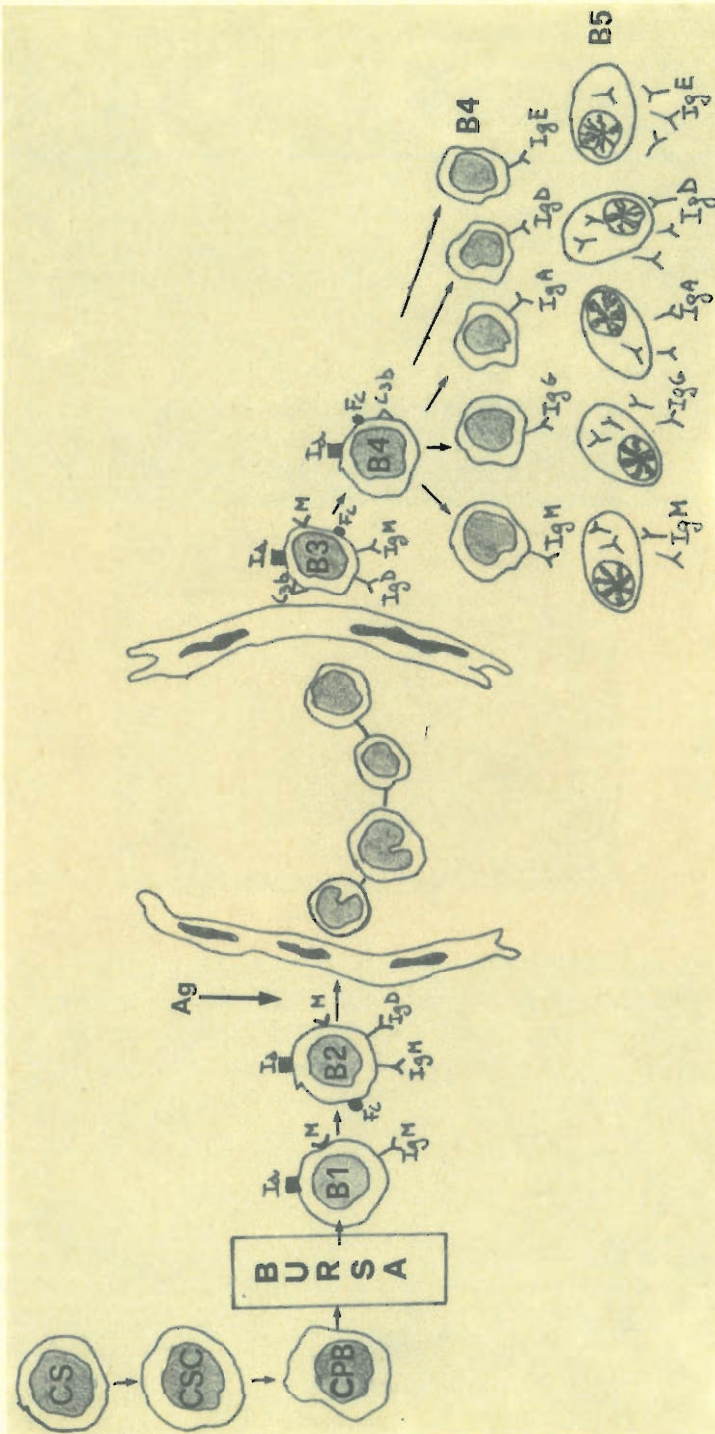


Fig. 1. Ontogenesi del B linfocita

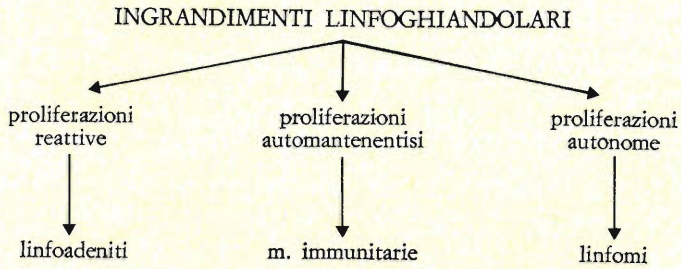


Fig. 2. *Meccanismi di proliferazione linforeticolare*

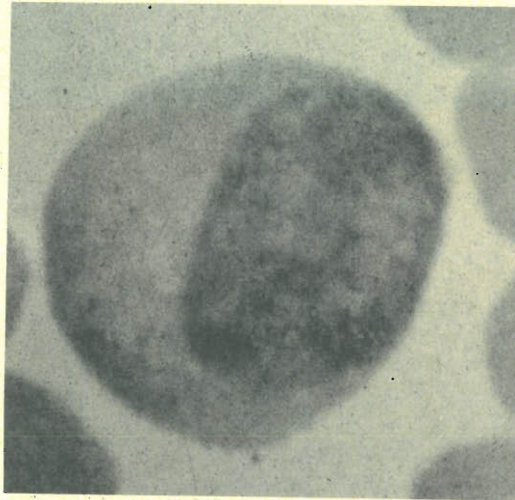


Fig. 3. *Linfocita attivato*

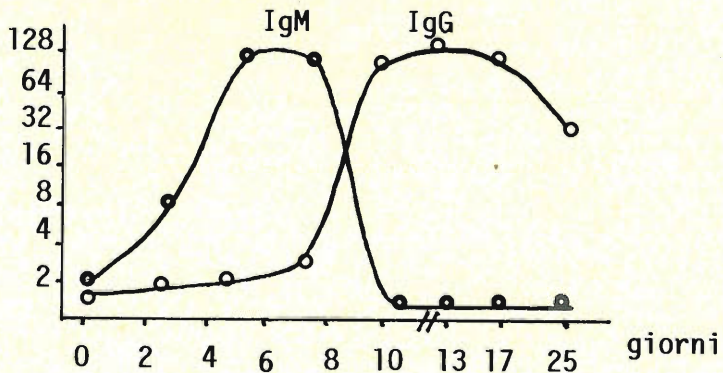


Fig. 4. *Risposta anticorpale ad una stimolazione antigenica*

— può quindi essere espressione di una proliferazione reattiva o di una proliferazione autonoma.

Per differenziare queste due possibilità, di grande interesse appare la identificazione delle cellule e degli anticorpi implicati (Fig. 5): nelle proliferazioni reattive più cellule sono stimulate, ciascuna di queste produce un proprio tipo di anticorpo, ne risulta una popolazione cellulare ed un pool anticorpale entrambi eterogenei: questa condizione si definisce gammopatia policlonale, facendo riferimento alla presenza di immunoglobuline appartenenti a classi e sottoclassi diverse, derivate da cloni cellulari molteplici.

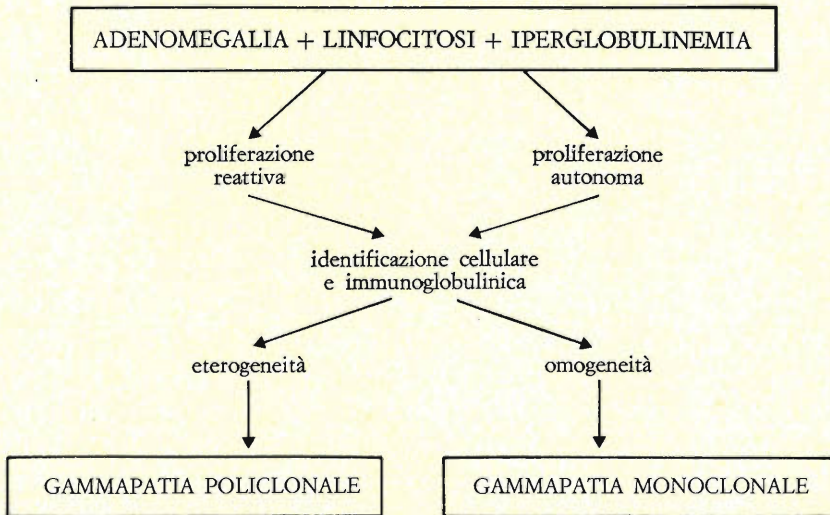


Fig. 5. Linfoadenomegalie e gammopatia

Al contrario il tumore, in quanto risultato dell'errore proliferativo maturativo di un solo elemento, è costituito da un unico tipo cellulare che potrà, se ha conservato la propria attitudine immunoglobulinopoitica, produrre un solo tipo di anticorpo, di identica specificità, classe e sottoclasse e montante un unico tipo di catena leggera; si realizza quindi nei tumori una omogeneità cellulare ed anticorpale che si definisce gammopatia monoclonale.

Nel tracciato elettroforetico la eterogeneità e la omogeneità rispettive delle gammopatie policlonale e mono clonale si traducono nelle zone elettroforetiche gamma a base larga ed a base ristretta con un picco aguzzo; la conferma della monoclonalità viene fornita dall'indagine immunoelettroforetica.

La omogeneità cellulare di una popolazione, sia essa circolante sia organizzata in un tessuto, meglio definita come monoclonalità, è indagata con lo studio dei marcatori di membrana e citoplasmatici, evidenziabili con tecniche immunologiche.

La *identificazione dei marcatori delle cellule linfoidi* si basa essenzialmente su tre tecniche, la immunofluorescenza di membrana, la rosettazione e i tests con anticorpi monoclonali (Fig. 6).

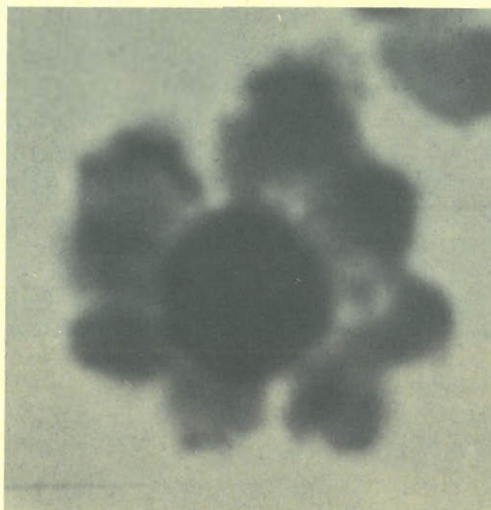


Fig. 6. *Linfocita T evidenziato dalla sua attitudine a formare una rosetta con le emazie di montone*

La immunofluorescenza diretta è utilizzata per la evidenziazione delle immunoglobuline di superficie (S-Ig) dei B linfociti e di quelle intracitoplasmatiche (C-Ig) dei pre-B e delle plasmacellule: serve pertanto a riconoscere ed a valutare le percentuali di tali elementi. Il fenomeno della formazione di rosette identifica altre strutture di superficie delle cellule, evidenziate dalla adesione ad esse, con formazione di "rosette", di sistemi rivelatori: eritrociti di montone (rosette E dei T linfociti), di topo (rosette M dei B linfociti immaturi), emazie rivestite da anticorpo IgG (per i recettori per l'Fc), emazie rivestite da anticorpo più complemento (per i recettori per il C3b); queste tecniche permettono il riconoscimento e la valutazione percentuale, nell'ambito di una popolazione, degli elementi linfoidi identificati dai propri "marcatori".

Gli anticorpi monoclonali rappresentano oggi un mezzo moderno di ricognizione di specifiche strutture e quindi di identificazione cellulare; prodotti con la tecnica degli ibridomi, sono oggi disponibili in commercio e vengono largamente impiegati per lo studio delle sottopopolazioni linfocitarie.

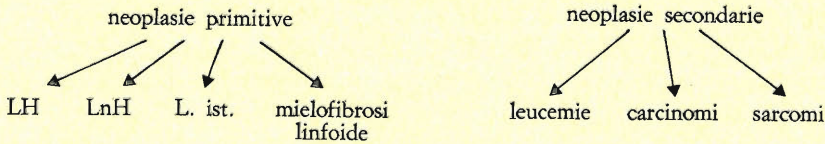
Se la proliferazione degli elementi linfatici o di quelli reticolo-istiocitari rappresenta la causa più frequente di linfadenomegalia, un secondo meccanismo di ingrandimento linfoghiandolare è espresso dalla infiltrazione e dalla sostituzione del parenchima linfonodale da parte di cellule ad esso estranee.

Cellule leucemiche nei disordini mieloproliferativi acuti e cronici, cellule neoplastiche in corso di metastasi da carcinomi e sarcomi, granulociti prevalentemente neutrofili in alcune linfadeniti nelle quali l'agente eziologico penetra nei linfonodi, macrofagi nella patologia iperplastica — tesaurismosi ed istiocitosi — del sistema monocito-macrofagico, sono altrettanti esempi di linfadenomegalia promossa da un meccanismo di infiltrazione.

Le linfadenomegalie possono schematicamente essere distinte in relazione al fattore eziologico responsabile e che più spesso è riconducibile ad agenti infettivi o parassitari, ad agenti cancerogeni, a fattori immunitari od allergici (Fig. 7).

1) *da agenti infettivi o parassitari*
reattive suppurative

2) *da agenti cancerogeni*



3) *da risposte immunitarie o allergiche*

a farmaci, a proteine eterologhe ad antigeni endogeni, a mezzo di contrasto iodato

4) *da cause sconosciute*

sarcoidosi, berilliosi, tesaurismosi

Fig. 7. *Classificazione eziologica delle linfadenomegalie*

Il rilievo di una adenomegalia è spesso un evento casuale, una scoperta occasionale, fatta dallo stesso paziente o, altre volte, dal medico nel corso di una visita generale; raramente sintomi e segni locali, dolore, senso di tensione, modificazioni della cute, richiamano l'attenzione; altre volte segni sistemici, quale febbre, dimagrimento, sudorazione, ingrandimento degli organi ipocondriaci portano il paziente dal medico.

Un ingrandimento linfoghiandolare può non avere alcuna rilevanza sul piano clinico, costituire l'esordio di una malattia benigna, rappresentare l'espressione iniziale di un processo maligno.

La *significatività clinica di una adenomegalia* è solo parzialmente in re-

lazione all'età e all'occupazione del soggetto ed alla sede dell'ingrandimento linfoghiandolare.

Certamente, bambini ed adolescenti presentano più spesso linfoadenomegalie rispetto ad adulti, per una loro più frequente esposizione a nuovi antigeni, per una maggiore rappresentazione del tessuto linfatico rispetto al peso corporeo, per una maggiore facilità all'iperplasia linfoide ed alla adenopatia sistemica in risposta a stimoli modesti.

Ancora nel bambino, soprattutto sino a due anni, la tumefazione linfoghiandolare tende a persistere a lungo, anche quando l'agente responsabile è scomparso da tempo.

Tutto questo fa sì che nel 79% dei casi di bambini tra 2 e 6 anni si ritrovino linfoadenomegalie di natura reattiva aspecifica, specie nelle regioni angolo-mandibolari, sottomandibolare, retronucleare, auricolare ed inguinale; questo aiuta anche a comprendere l'alta incidenza in questa età, di adenoileiti, tonsilliti, adeniti mesenteriche ed appendiciti.

Vi sono poi delle sedi dove l'ingrandimento linfonodale rappresenta più facilmente il risultato di stimolazioni infiammatorie o di traumi ripetuti e non una nuova malattia: una microadenopatia inguinale, una adenomegalia sottomandibolare sono quasi sempre prive di significato patologico, mentre una adenopatia epitrocleare è evenienza comune nei lavoratori manuali; al contrario una adenopatia ascellare, accettabile in un lavoratore, non lo è certamente in un intellettuale.

Con la riserva della significatività clinica, il riscontro di una adenomegalia deve far porre in atto un protocollo di studio che esiti in una definizione diagnostica esatta e sollecita (Fig. 8).

Nell'*anamnesi* già l'età e il sesso possono fornire una indicazione di massima: la linfoadenomegalia è più spesso correlata ad infezioni locali o generali nel bambino e nell'adolescente, più particolarmente ad infezioni suppurative, ad istiocitosi X, nei primi anni di vita, a linfoadenite da graffio di gatto e da micobatteri atipici nell'età scolare, a Tbc, sarcoidosi e linfoma di Hodgkin nell'adolescenza; a connettiviti nella donna giovane, a neoplasie epiteliali nella donna adulta, a tumori maligni nell'uomo, a linfomi non-Hodgkin nell'anziano.

Deve essere indagata l'eventuale assunzione di farmaci, soprattutto di idantoina che in alcuni pazienti induce, poco dopo l'inizio del trattamento, adenomegalia generalizzata associata a rash cutanei, febbre, epatosplenomegalia ed eosinofilia; di linfoadenomegalia possono anche essere responsabili Penicillina, L-dopa ed Artane.

Dovranno essere ricercati eventuali contatti con animali domestici, gatti in particolare; infezioni croniche come la tubercolosi e la lue sofferta in precedenza; una sindrome sistemica con febbre, malessere, sudorazione, dimagrimento ed astenia; sintomi e segni propri di emopatie o di infezioni sistemiche. Ci si dovrà informare sulle modalità di insorgenza della tumefazione, sulla sua durata, sulle possibili variazioni di volume, sui trattamenti

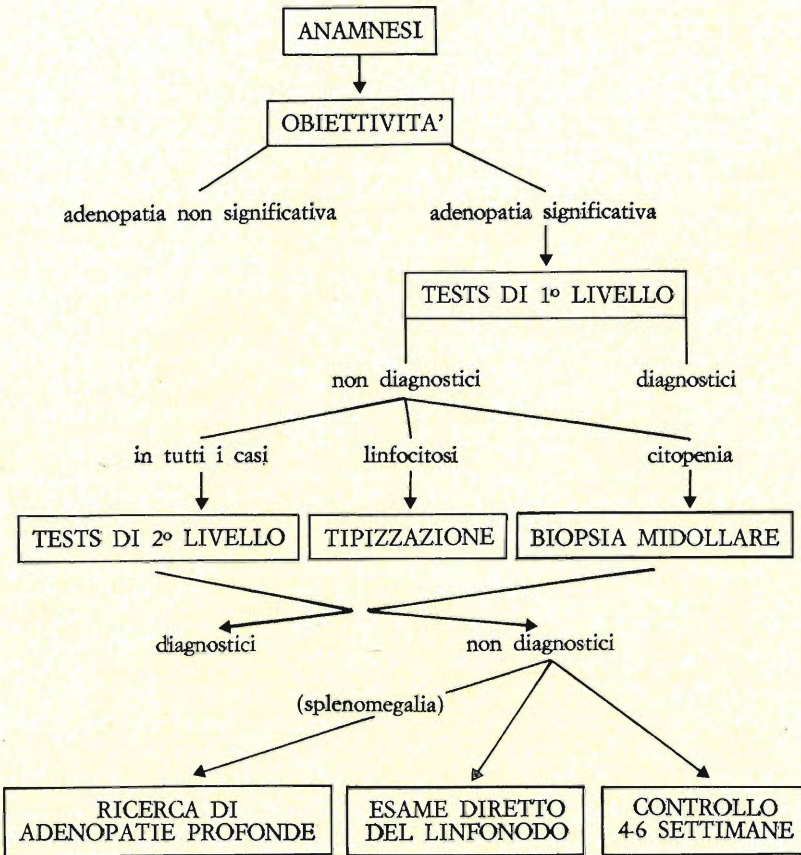


Fig. 8. Protocollo di studio delle linfoadenomegalie

ti in precedenza eseguiti e che possono averne modificato i caratteri fisici.

L'esame obiettivo seguirà una precisa sequenza e dovrà considerare in successione le stazioni linfonodali cervicali, sopracervicali, ascellari, inguinali, epitrocleari e poplitee; nella regione del collo saranno esaminati i linfonodi sottomentonieri, sottomandibolari, latero-cervicali (giugulari e retrosternocleidomastoidei) i linfonodi anteriori del trapezio, i preauricolari, i retroauricolari e i sotto-occipitali; nel cavo ascellare il gruppo pettorale, il gruppo ascellare laterale, il centrale e il sottoscapolare.

Dei linfonodi superficiali ingranditi si apprezzano le caratteristiche fisiche, essenzialmente il volume, la forma, che viene a modificarsi nei tumori maligni e nelle flogosi che superano la capsula, la dolorabilità provocata che è spiccata ad esempio nella mononucleosi e nelle adenomegalie a rapida crescita, la consistenza che risulterà fluttuante, quando il nodo stesso è interessato da una fluidificazione purulenta o da una colliquazione caseosa,

elastica nei processi infettivi e nelle flogosi immuni, duro-elastica nei linfomi, duro-lignea nelle metastasi tumorali.

Un altro elemento da ricercare è la possibile fusione dei linfonodi tra di loro, prodotto del superamento della capsula da parte del processo morboso: in questo caso i linfonodi potranno essere fusi ma mobili come nella leucosi linfoide cronica, ipomobili come nell'Hodgkin, fissi come nei linfomi non-Hodgkin, nelle metastasi tumorali e nella tubercolosi.

Sono oggi estremamente rari i processi di fistolizzazione, appannaggio della tubercolosi, della actinomicosi e della aspergillosi, certamente tra le eziologie meno correnti degli attuali ingrandimenti linfoghiandolari.

La *sede della adenomegalia* può talvolta essere indicativa della natura del processo e quindi assumere valore diagnostico.

Partendo dall'alto, l'ingrandimento dei linfonodi occipitali, che non esprime mai linfomi o metastasi, è spesso dovuto ad infezioni del cuoio capelluto e, nel bambino, a punture d'insetto e a parassitosi intestinale.

La adenopatia cervicale unilaterale è talora manifestazione unica di un tumore nasofaringeo, che può anche non essere evidente (all'irradiazione del linfonodo può seguire la guarigione del tumore); altre volte è satellite di infezioni dentali o faringee. L'interessamento bilaterale è espressione di infezioni generalizzate (mononucleosi, toxoplasmosi, tubercolosi), oltre che di sarcoidosi, linfomi e leucemie.

La linfoadenomegalia auricolare anteriore è propria delle sindromi occhio-ghiandolari, come il tracoma, la tularemia, la febbre da graffio da gatto, la tubercolosi e la lue, mentre quella auricolare posteriore si incontra più sovente nella rosolia.

Le adenomegalie sovraclaveari sono raramente benigne: a destra esprimono più spesso metastasi di tumori polmonari, del mediastino, della mammella, mentre a sinistra, segno di Wirchow-Troisier, sono dovute all'impianto di cellule maligne provenienti più spesso da stomaco, ovaio, testicolo, rene, prostata.

Linfoadenomegalia bilaterale dell'ilo polmonare isolata, asintomatica, è caratteristica della sarcoidosi; più raramente accompagna linfomi o polmoniti virali e batteriche. Nella forma unilaterale è piuttosto espressione di tubercolosi o di linfoma, la eventuale presenza di calcificazioni essendo in favore della prima.

Tra le cause di ingrandimento linfoghiandolare del mediastino: il cancro broncogeno, i linfomi non Hodgkin e, degli Hodgkin, la variante sclero-nodulare.

Linfopatia ascellare è spesso espressione di neoplasia della mammella e di linfomi, essendo per questi ultimi il rapporto localizzazione collo-ascella di 3 volte a 1.

Storicamente la linfoadenomegalia epitrocleare bilaterale è associata alla lue del bambino, in realtà si riscontra anche nella tularemia.

Dell'ingrandimento dei linfonodi inguinali per traumi ed infezioni ripe-

tute degli arti e del perineo si è già detto; questi linfonodi sono patologicamente coinvolti nelle infezioni veneree (malattia di Nicolas-Favre, spesso unilaterale e fistolizzante) nelle neoplasie, nell'ordine, di: collo dell'utero, vulva, retto, ovaio, rene, prostata e corpo uterino.

Linfoadenomegalia superficiale generalizzata non esprime ovviamente mai una metastasi. Si riscontra nei linfomi non-Hodgkin più che non negli Hodgkin e, tra i primi, nella leucosi linfoide cronica; in alcune infezioni come mononucleosi, brucellosi, toxoplasmosi, istoplasmosi, infezione da Citomegalovirus, tubercolosi ed epatite.

Tra i linfonodi profondi la tumefazione di quelli retroperitoneali, quando non è espressione di tubercolosi, è indicativa nell'adulto di un processo maligno, più spesso linfomatoso.

Nell'età pediatrica una adenopatia sistemica (interessamento di almeno due stazioni linfonodali non contigue, splenomegalia e/o epatomegalia) è più spesso dovuta ad infezioni virali (mononucleosi innanzitutto, poi malattia da citomegalovirus, rosolia, morbillo, influenza), protozoarie (toxoplasmosi) e batteriche (a parte le comuni da piogeni, lue, brucellosi, tifo ed endocardite infettiva).

Cause di adenopatia sistemica sono anche la leucemia acuta linfoblastica e i linfomi non Hodgkin, l'Hodgkin avendo più spesso debutto clinico unicentrico; le flogosi non infettive: lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide (sindrome di Felty); anemia emolitica autoimmune; sindrome cutaneo-mucosa linfonodale di Kawasaky; le tesaurismosi; l'assunzione terapeutica di idantoina; le istiocitosi.

Le adenopatie localizzate superficiali sono invece nel bambino dovute più spesso ad infezioni da piogeni, a malattia da graffio di gatto, ad infezioni da micobatteri della tubercolosi ed atipici, a linfomi, a metastasi tumorali ad istiocitosi maligna.

Sono più spesso responsabili delle adenopatie profonde ilomediastiche la tubercolosi, la sarcoidosi, alcune pneumopatie croniche e la fibrosi cistica; nell'addome l'adenite mesenterica sia tubercolare sia da *Yersinia* enterocolitica rappresenta la causa di adenomegalia addominale localizzata più interessante.

L'esame obiettivo dovrà essere completato con lo studio della cavità orofaringea, con la ricerca di segni clinici correlati ad eventuali adenomegalie profonde, con la osservazione di anomalie associate, lesioni cutanee, rash, epatomegalia, splenomegalia; quest'ultima si presenterà molle e di modesto volume nelle linfoadeniti, dura e voluminosa nei linfomi.

L'orientamento derivato dalle prime tappe del processo diagnostico, dovrà trovare conferma in una serie di *accertamenti di primo livello* (Tab. 1).

L'osservazione dello striscio di sangue periferico in particolare sarà estremamente importante per la evidenziazione di una emopatia primitiva (leucemie acute e croniche); linfocitosi può essere espressione di linfoade-

Tab. 1 - *Tests di 1° livello*

-
- emogramma con formula
 - sierologia per mononucleosi e toxoplasmosi
 - VES
 - quadro sieroproteico
 - intradermoreazione alla Mantoux
 - Rx torace in due proiezioni
-

niti (brucellosi, sifilide secondaria, tubercolosi, rosolia, epatite virale) ma anche di disordini linfoproliferativi primitivi (leucemia linfoide cronica, linfoma linfocitico leucemico, malattia di Waldenström, malattia delle catene pesanti, sindrome di Sézary); linfocitosi può aversi ancora quale espressione di reazione leucomioide linfoide in corso di cancro gastrico; aumento di elementi linfoidi attivati è suggestivo della mononucleosi, della toxoplasmosi, delle infezioni da citomegalo e da altri virus.

Linfocitopenia è tipica dell'Hodgkin, mentre una pancitopenia sottintende più spesso un'emopatia primitiva o una mielofibrosi cancerigena (ma quest'ultima si associa più spesso a reazione leucemoide mieloide).

Sul valore degli altri tests è superfluo soffermarsi.

Al termine di questa fase, l'assenza di una diagnosi definitiva porterà alla esecuzione di *tests di secondo livello* (Tab. 2) che comprendono la ricerca di eziologie infettive mediante sierodiagnosi o skin test e altre indagini. Tra queste, la ipercalcemia e meglio la ipercalciuria sono espressive di sarcoidosi, la ipertransaminasemia indicativa di mononucleosi o di infezione da citomegalovirus, la presenza di anticorpi anti-nucleo, anti-globuline od anti-eritrociti sarà a favore di forme a patogenesi immunologica accertata (LES e malattia reumatoide) o sospetta (linfopatia angioimmunoblastica).

Tab. 2 - *Tests di 2° livello*

Sierodiagnosi

- Reazione di Wright
- RW — VDRL — Test di Nelson-Mayer
- Markers dell'epatite B
- Ac. verso CMV, Rosolia

Altre indagini

- Intradermoreazione di Kveim e con antigeni batterici
 - Calcemia
 - Transaminasi
 - Anticorpi anti-nucleo e antiglobuline
 - Test di Coombs diretto e indiretto
-

Nei casi che si presentino con linfocitosi, è significativa la *tipizzazione immunologica dei linfociti* (Fig. 9). Si può partire da due tecniche molto semplici, il conteggio di immunofluorescenza delle cellule con immunoglobuline di membrana, corrispondenti ai B linfociti, e la conta degli elementi formanti rosette E, cioè dei T linfociti, la assenza di questi marcatori caratterizzando la terza popolazione linfoide, quella delle cellule non T-non B.

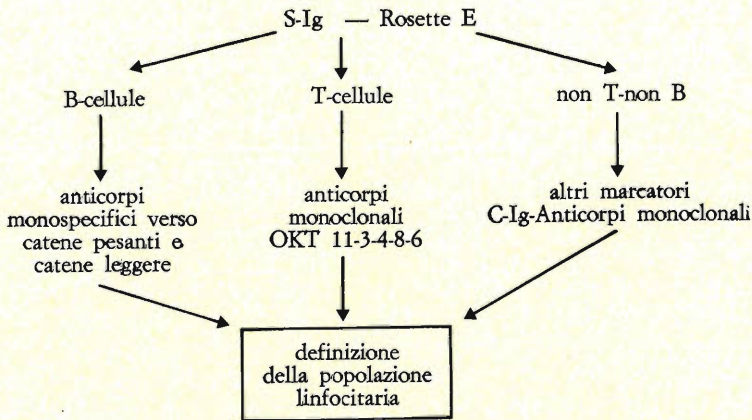


Fig. 9. Tipizzazione immunologica dei linfociti

Una volta definita l'appartenenza della proliferazione ad uno stipite linfocitario, il successivo esame con anticorpi monospecifici e monoclonali permetterà di definire la sua omogeneità o la sua eterogeneità e conseguentemente di stabilire l'esistenza di una popolazione monoclonale, caratteristica delle proliferazioni autonome o di una policlonale, ossia reattiva.

Lo studio del midollo osseo può essere attuato per aspirazione o con una vera biopsia transcutanea eseguita utilizzando l'ago di Yamshidi.

È un esame, quello della biopsia ossea, che risulta estremamente importante nelle adenopatie correlate ad emopatie primitive o ai linfomi: in questi ultimi l'esame istologico potrà evidenziare localizzazioni linfomatose nel 10% dei casi di linfoma di Hodgkin e in circa il 40% di linfomi non-Hodgkin all'esordio: è quindi notevole l'importanza di questo accertamento per una stadiazione corretta.

A questo punto del procedimento diagnostico l'adenopatia avrà già ricevuto la sua definizione. Nei casi ancora oscuri, soprattutto se splenomegalici, è d'obbligo la ricerca di adenopatie profonde. Queste (Fig. 10) si raccolgono nei linfonodi ilari e mediastinici e, al di sotto del diaframma, in quelli dell'ilo splenico, dell'ilo epatico, lomboaortici, mesenterici, iliaci comuni ed esterni, inguinali profondi.

La presenza, alla radiografia standard e/o alla tomografia (Fig. 11) di linfonodi toracici in assenza di linfoadenomegalie superficiali, costituisce senza dubbio indicazione per una mediastinoscopia con biopsia; che fornisce una elevatissima percentuale di risultati positivi.

La ricerca di linfoadenomegalie addominali richiederà, nell'ordine, l'ecografia, la TAC e la linfografia bipedale: la positività di questa ultima con la evidenza di anomalie volumetriche e morfologiche dei linfonodi, rafforza la richiesta di una laparotomia con splenectomia.

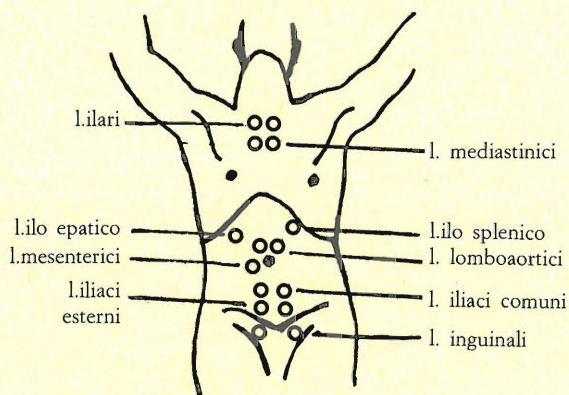


Fig. 10. *Principali stazioni linfonodali profonde*

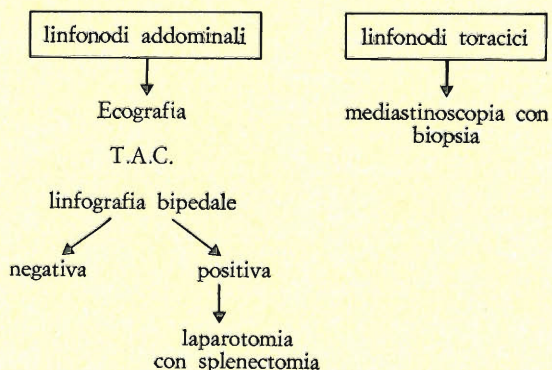


Fig. 11. *Ricerca di adenomegalie profonde*

L'esame diretto del linfonodo si rende necessario tutte le volte che gli accertamenti in precedenza indicati non abbiano fornito una spiegazione eziologica soddisfacente del fenomeno. Una adenopatia asintomatica di modesto volume che non si accompagna a sintomi o segni sistemici, clinici o di laboratorio, di malattia può essere controllata clinicamente per 4-6 settimane, ma non oltre, dopo si deve obbligatoriamente eseguire la biopsia.

Si è diffusa negli ultimi tempi l'abitudine alla aspirazione linfonodale mediante siringa con un comune ago 21. Questa tecnica può essere applicata quando vi è un consistente sospetto di processo infiammatorio o di

neoplasia non linfoide; dal materiale aspirato si allestiscono strisci per il May-Grunwald-Giesma e per il Gram, e colture. L'agoaspirato fornisce un ottimo studio citologico, vantaggio tuttavia superato dall'apposizione linfoghiandolare.

La *biopsia* è insostituibile e rende inutile l'aspirazione per la diagnosi di linfoma: deve essere asportato il linfonodo di maggior volume, i piccoli presentando spesso alterazioni reattive aspecifiche, o più linfonodi.

Non verranno mai asportate linfoghiandole irradiate, né quelle sottomandibolari spesso alterate da irritazioni flogistiche ripetute. I linfonodi cervicali e quelli sovraclaveari saranno preferiti agli ascellari, più difficili da reperire (spesso alla biopsia ascellare consegue un ematoma) e talvolta modificati da traumatismi e infezioni ricorrenti; tutti saranno preferiti agli inguinali nei quali il drenaggio di zone limitrofe sedi di infezioni croniche induce grossolane alterazioni dell'architettura linfoghiandolare. Il prelievo deve essere dal chirurgo concordato col patologo per le opportune preparazioni. Dei linfonodi prelevati si eseguirà un taglio sagittale dall'ilo al margine esterno e le sezioni ottenute verranno utilizzate per la apposizione e successivamente fissate per la microscopia ottica e per quella elettronica; altro materiale verrà congelato per le sezioni criostatiche e del restante si preparerà una sospensione cellulare per la tipizzazione immunologica.

Può essere utile ricordare che, in assenza di linfonodi superficiali e di fronte all'evidenza di una patologia toracica, si può ricorrere alla biopsia, secondo Daniels, del linfonodo prescalenico: essa risulterà positiva nell'80% dei pazienti con sarcoidosi ed in un'alta percentuale di pazienti con Ca. broncogeno o con tubercolosi polmonare in assenza di linfonodi superficiali.

Si può concludere con un aforisma, che è poi un principio di comportamento: qualsiasi tumefazione isolata non tiroidea del collo deve essere considerata maligna fino a che non se ne è provato il contrario.

Bibliografia

1. Bach J.F.: *Immunologie* Ed. Flammarion, Paris, 1976.
2. Bousser J.: *Diagnostic clinique des adénopathies* Encyclopédie Médico-Chirurgicale 12, 1975.
3. Danieli G.: *Il linfocita: immunità e malattia* Ed. Pacini, Pisa, 1980.
4. Danieli G., Montroni M., Corvetta A., Gabrielli A.: *Connettiviti* Ed. Compositori, Bologna, 1981.
5. Harrison's T.R.: *Principles of Internal Medicine* Mc Graw-Hill Ed., New York, 1983.
6. Parker C.W.: *Clinical Immunology*, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1980.
7. Samter M.: *Immunological diseases*, Little, Brown and Company (Inc), Boston, 1978.
8. Thompson R.A.: *Immunologia clinica pratica*, Il Pensiero Scientifico Editore, Roma, 1980.
9. Wintrobe M.M.: *Clinical Hematology* Lea & Febiger Ed., Philadelphia, 1981.
- 10) Williams J.W., Beutlet E., Erslev A., Lichtman M.A.: *Hematology* McGraw-Hill Ed., New York, 1983.

Le linfadeniti infettive

di *Giorgio Scalise, Carlo Urbani, Romana del Gobbo
e Claudio Piersimoni**

Un interessamento più o meno evidente del sistema linfatico si può avere in molte malattie infettive (Tab. 1) (Mandell 1979). È evidente che in alcuni casi l'adenopatia potrà essere la manifestazione principale (Tbc miliare, mononucleosi, ecc.), mentre in altri casi (brucellosi, leptospirosi, ecc.) potrà essere poco evidente o addirittura mancare. La stessa cosa può dirsi per l'estensione delle linfadeniti (Tab. 2) che talvolta potrà essere limitata ad un solo linfonodo come nella toxoplasmosi, o ad un gruppo di linfonodi drenante una singola area anatomica (linfadenite acuta da pio-

Tab. 1 - *Eziologia delle più comuni forme di linfadenite infettiva*

Linfadenite acuta regionale da piogeni

Tubercolosi e micobatteri atipici

Lue

Brucellosi

Leptospirosi

Tularemia

Linfogranuloma venereo

Mononucleosi

Cytomegalovirus

Malattia da graffio di gatto

Adenovirus

Toxoplasmosi

Leishmaniosi viscerale

Tripanosomiasi

Istoplasmosi

Tab. 2 - *Estensione clinica delle linfadeniti*

Adenopatia solitaria

Adenopatia regionale

Adenopatia generalizzata

* Clinica delle Malattie Infettive dell'Università di Ancona.

geni) o addirittura generalizzata come nella mononucleosi o nell'infezione da citomegalovirus. Per quanto riguarda poi il tipo di lesione istologica si può distinguere in modo grossolano la lesione in tipo suppurativo, non suppurativo e caseoso (Tab. 3). Nella lesione suppurativa alla fase iniziale dell'edema e dell'infiltrato leucocitario può seguire o no quella dell'ascesso vero e proprio. Tra le non suppurative un aspetto particolare è quello della linfoadenite toxoplasmica (linfoadenite di Piringer Cuchinka), con iperplasia follicolare e raggruppamenti separati di istiociti e cellule epitelioidi. Infine la necrosi caseosa è elemento tipico della linfoadenite da micobatterio tubercolare ed anche da micobatteri atipici.

Nel campo delle adenopatie infettive il medico può trovarsi di fronte a due diverse situazioni diagnostiche (Tab. 4). Nel primo caso, che definiremo "acuto", è spesso riscontrabile nelle regioni drenate dai linfonodi interessati, un processo suppurativo in atto. Questo è il caso delle infezioni della cute e del sottocutaneo (oggi sostenute soprattutto dallo stafilococco aureo e dallo streptococco piogenes) che spesso si accompagnano a una linfoangite. Non bisogna però dimenticare che in alcuni casi (granuloma dentario, faringite, ecc.) il processo infettivo di partenza è precedente, spesso in fase di cronicizzazione e non evidente clinicamente, per cui l'adenopatia che ne consegue può essere ritenuta erroneamente primitiva. In altri casi la stazione linfoghiandolare di drenaggio può essere anatomicamente lontana. È il caso delle infezioni del pollice e dello spazio compreso tra pollice e indice. I linfatici di questa zona infatti saltano le linfoghiandole epitrocleari e raggiungono direttamente i linfonodi ascellari che sono in comunicazione con i linfonodi sub-pettorali. Quando l'infezione raggiunge questi linfonodi accompagnandosi talvolta anche ad una cellulite della parte inferiore del torace e superiore dell'addome, si può erroneamente so-

Tab. 3 - *Tipo di lesione istologica nelle adenopatie infettive*

Lesione suppurativa
 Lesione non suppurativa
 Lesione caseosa-necrotizzante

Tab. 4 - *Sintomatologia delle adenopatie infettive*

Adenopatia "acuta"
 Adenopatia
 Febbre
 (Linfoangite)
 (Processo suppurativo in atto o precedente)

Adenopatia "cronica"
 Adenopatia
 Febbre da più di due settimane

spettare una grave infezione intra-addominale. Altre volte la linfadenite suppurativa può tardare a manifestarsi in tutta la sua sintomatologia anche per giorni o settimane. È il caso di una adenite iliaca suppurativa che si faccia strada tra le fasce dei muscoli psoas ed iliaco. Il primo sintomo sarà una malspiegabile tumefazione iliaca con violenti dolori ai movimenti attivi e passivi che farà pensare ad una artrite settica o ad una osteomielite. Spesso occorrono più giorni prima che compaia la febbre settica e si verifichi la leucocitosi. Ma le vere difficoltà diagnostiche per il medico iniziano nei casi delle adenopatie che abbiamo definito "croniche" che qualche volta compaiono improvvisamente con febbre o addirittura senza febbre e resistenti alla terapia antibiotica ad ampio spettro. Innanzitutto dall'inquadramento di base possiamo escludere quelle malattie estremamente rare che richiedono accertamenti specialistici e ricovero ospedaliero quali: istoplasmosi, tripanosomiasi, leishmaniosi viscerale, leptospirosi. Per un altro gruppo di malattie il sospetto diagnostico è facilitato da un corredo anamnestico, sintomatologico e di laboratorio abbondante e significativo (ad esempio il punto di inoculazione della zecca o il contatto con animali nel caso della tularemia). Anche nella malattia da graffio di gatto può essere evidente il contatto con l'animale. In un altro gruppo di malattie quali il linfogranuloma venereo e la lue sarà certamente di aiuto l'anamnesi positiva per precedenti contatti sessuali, la più frequente localizzazione inguinale con una precedente infezione dei genitali e/o la sieropositività delle reazioni specifiche. Più difficile invece la diagnostica differenziale nei casi di infezione da citomegalovirus e da adenovirus. In questi casi anche la sierologia può non essere chiarificante dato il numero elevato di soggetti adulti che possiedono anticorpi verso questi virus. In questi casi è spesso la associazione epidemica, sindrome mononucleosica ed epatite per i citomegalovirus e, faringocongiuntivite o cheratocongiuntivite ed adenopatia, per gli adenovirus, che deve spingere il medico a chiedere gli opportuni accertamenti sierologici.

Una delle più frequenti adenopatie infettive è certamente ancora quella della tubercolosi. La tubercolosi è infatti una malattia in riduzione in Italia (Tab. 5), ma è ancora un importante problema soprattutto diagnostico e terapeutico (Glassroth 1981). Come si può vedere dalla tabella 6, l'interessamento linfoghiandolare può comparire a livello delle linfoghiandole ilari nella localizzazione primitiva, a livello di tutte le linfoghiandole nella milia-

Tab. 5 - *Frequenza della Tubercolosi in Italia. Anno 1977 (dati ISTAT)*

Morti per TBC (2.077)
 TBC polmonare 1.707
 Meningite tubercolare 44
 TBC Linfoghiandolare superf. 3
 Altre localizzazioni 323

Denunce di TBC contagiosa 4128

re, oppure a livello delle linfoghiandole superficiali con possibile evoluzione verso la ulcerazione e lo scrofuloderma superficiale. Questa ultima localizzazione, certamente rara nella sua forma evolutiva ulcerata, risulta particolarmente frequente nella sua forma iniziale non ulcerata. In una recente casistica (Monie 1982) essa rappresenta ben il 38,1% di tutte le localizzazioni extrapolmonari della malattia tubercolare (Tab. 7). È evidente quindi che il medico deve introdurre sempre nel suo procedimento diagnostico questa importante possibilità eziologica. Importante notare che l'accertamento diagnostico in questi casi trova giovamento soprattutto dagli esami culturali e dalla biopsia, mentre l'aspetto clinico della linfoghiandola di per sé è insufficiente a risolvere il quesito diagnostico. Abbiamo preparato una serie di interventi (Tab. 8) in ordine di applicabilità che possono esse-

Tab. 6 - *Interessamento linfoghiandolare in corso di TBC*

5-15% degli infetti ammalano di TBC

— *Polmonare (85%)*

TBC gangliopolmonare primaria

Adenopatia ilare primitiva

Infiltrato Tisiogeno

Polmonite caseosa

Tisi polmonare

— *Miliare Extrapolmonare*

TBC Linfoghiandolare superficiale

Pleurite

Meningite

Etc.

Tab. 7 - *Frequenza della TBC Linfoghiandolare (Da Monie, 1982)*

Frequenza 82/215 = 38,1%

Diagnosi posta

— 42/82 con coltura e colorazione

— 37/82 con biopsia

— 3/82 sulla base dei dati clinici, PPD, etc.

Tab. 8 - *Accertamenti diagnostici in caso di TBC Linfoghiandolare*

Elementi anamnestici, clinici semeiologici

Test intradermico di Mantoux (5 U.I.)

Rx torace e stratigrafia

Esame istologico

Colorazione diretta del materiale

Esame culturale

Inoculazione in cavia

Terapia *ex adjuvantibus*

re utilizzati, almeno ad un certo punto, anche dal medico di base. La palpazione di un pacchetto linfoghiandolare superficiale di consistenza molle, spesso con gli elementi conglobati tra loro e adesi ai piani superficiali, in un soggetto con precedenti tubercolari e con intradermoreazione di Mantoux intensamente positiva e comunque resistente ad una comune terapia antibiotica, deve indurre il medico a richiedere gli esami della seconda fase. In quasi tutti i casi l'indagine darà una indicazione precisa e solo in pochi l'incertezza dell'anatomo patologo richiederà l'eventuale applicazione di una "terapia ex-adjuvantibus". A questo proposito ormai il problema degli schemi terapeutici si può considerare superato come risulta dalle tabelle 9 e 10. È preferibile comunque applicare lo schema di terapia "lunga" che risulta efficace nel 100% dei casi. I farmaci di "terza scelta" si riservano solo ai casi particolarissimi di allergia o di chemioresistenza (Pretet 1983). In fatto di chemioresistenza bisogna ricordare che il trattamento iniziale con tre farmaci risulta efficace non solo nell'impedire l'insorgenza nel caso di micobatterio della tubercolosi, ma qualche volta anche verso i micobatteri atipici. Questi particolari micobatteri infatti possono dare delle linfadeniti indistinguibili da quelle propriamente tubercolari, resistenti al trattamento e richiedenti schemi terapeutici particolari (ad esempio Kanamicina ed Eritromicina). Altro problema che può insorgere in corso di tubercolosi in genere è quello della chemioprolifassi con isonia-

Tab. 9 - Terapia "breve" della tubercolosi

Primi due mesi:

- Isoniazide 5mg/kg
- Pirazinamide 30 mg/kg
- Rifampicina 10 mg/kg
- Etambutolo 20 mgr/kg o Streptomina 1g/die

Seguenti due mesi:

- Isoniazide + Rifampicina

Farmaci terza scelta:

- A. Paraminosalicilico 12-15 g
- Etionamide 1 g
- Kanamicina 1g
- Cicloserina 75 mg
- Capreomicina 1 g

Tab. 10 - Terapia "lunga" della tubercolosi

Primi tre mesi: Streptomina, Isoniazide, Rifampicina oppure Etambutolo, Isoniazide, Rifampicina

Seguenti sei mesi: Isoniazide + Rifampicina

Guarigione in circa il 100% dei casi. Nessun vantaggio a prolungare la terapia

zide od altri farmaci anti-tubercolari con periodi prolungati in particolari soggetti (Tab. 11). È bene in questi casi ricordare le principali complicazioni legate a ciascuno di questi farmaci (Tab. 12). Alcune di queste complicanze possono scomparire in poco tempo dopo la soppressione del farmaco (anemia emolitica da Isoniazide o Rifampicina), mentre altre possono diventare permanenti se non si è proceduto alla rapida sospensione (sordità da Streptomina).

Altra linfadenopatia infettiva divenuta oggi abbastanza comune, è quella che si verifica in caso di mononucleosi. Il virus di Epstein-Barr, agente di questa malattia, è coinvolto in numerose altre malattie (Tab. 13) di ben diversa prognosi (Fleisher 1983). Esistono dei criteri ben precisi per diagnosticare la mononucleosi che, in ordine di rilevanza sono: criteri clinici (microadenopatia generalizzata a partenza latero-cervicale, tonsillite, splenomegalia, febbre), criteri ematologici (leucocitosi con linfocitosi assoluta e relativa e presenza di più del 20% di linfociti atipici a nucleo non segmentato e a citoplasma basofilo schiumoso) e criteri sierologici (positi-

Tab. 11 - *Indicazioni alla Chemioprolifassi della tubercolosi*

Fase 2 del trattamento della tubercolosi

Soggetti a contatto con TBC in fase attiva

TBC clinicamente regredita ma non trattata sufficientemente

Soggetti con anamnesi di TBC e trattamento cortisonico o diabete o trattamento con citostatici o liformi od altre malattie sistemiche

Tab. 12 - *Reazioni collaterali dei farmaci antitubercolari*

Streptomina

Ronzii auricolari, vertigini, sordità, ipereosinofilia

Isoniazide

Epatite tossica; ipertransaminasemia, anemia emolitica

Etambutolo

Diminuzione della vista e della capacità di distinguere i colori (nevrite ottica retrobulbare)

Rifampicina

Riduzione emivita plasmatica metadone, di'invita efficacia dei contattettivi, diminuita efficacia anticoagulanti, cortisonici, Vit K

Neuropatia periferica

Trombocipenia

Ittero emolitico

Tab. 13 - *Patologia indotta dal Virus di Epstein Barr*

Mononucleosi

Carcinoma naso-faringeo

Linfoma di Burkitt

Sindrome linfoproliferativa familiare (M. di Duncan o XLP Syndrome)

Linfoma maligno dei trapiantati renali

vità della reazione di Paul-Bunnell-Davidshon e/o degli anticorpi anti-virus: VCA, antigene virocapsidico, EA-D-R, antigeni precoci, EBNA, antigene nucleare (Tab. 14).

Dal punto di vista clinico bisogna solo sottolineare la differenza sintomatologica tra mononucleosi dell'età pediatrica e dell'età adulta e le "nuove" acquisizioni epidemiologiche e cliniche (Tab. 15). Alcune di queste comportano indicazioni particolari quali il non uso di Ampicillina in corso di mononucleosi, la possibilità di contagio per via aerea da parte dei portatori del virus, mentre altre sottolineano la serietà della malattia, specialmente in età adulta e la possibilità che alcuni casi familiari con coinvolgimento genetico possano evolvere in modo prognostico infausto (Bollow 1982, Ray 1982). Certamente le conoscenze più approfondite sono quelle emerse in campo immunologico (Tab. 16): i B linfociti sono l'elemento bersaglio del virus Epstein-Barr ed aumentano nel primo periodo di malattia; il processo reattivo di guarigione è invece affidato ai T linfociti che rappresentano quindi gli elementi più numerosi nel corso della malattia e quelli che, in modo diverso, intervengono nel processo di guarigione (McSherry 1983). Infine un cenno alla terapia (Tab. 17) che è naturalmen-

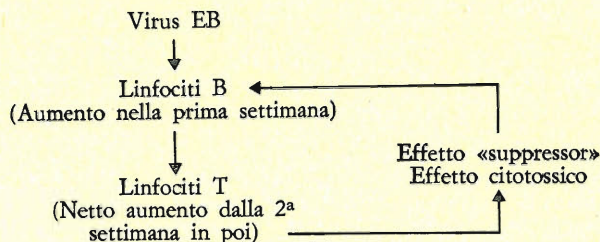
Tab. 14 - *Diagnosi di laboratorio della mononucleosi*

Linfomonocitosi (Virociti, linfomonociti, linfociti "attivati")
 Anticorpi eterofili (Paul Bunnell Davidshon)
 Immunofluorescenza indiretta per antigene virocapsidico (VCA), antigeni precoci (EA-D-R), antigene nucleare (EBNA)

Tab. 15 - *"Nuove" acquisizioni cliniche nella mononucleosi*

Esantema morbilliforme in terapia con ampicillina
 XLP Syndrome o malattia di Duncan
 Possibilità di contagio per via aerea
 Possibilità di recidiva
 Possibilità di riattivazione in gravidanza
 Meningiti a liquor limpido

Tab. 16 - *Aspetti immunologici nella mononucleosi*



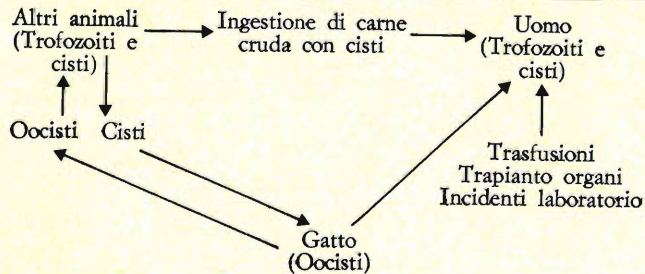
te solo sintomatica. È indicato il trattamento con corticosteroidi per un breve periodo nei casi più gravi ed è possibile effettuare anche una copertura antibiotica in alcuni rari casi ad indicazione precisa.

Nel caso della toxoplasmosi acuta la linfadenopatia è la manifestazione principale; essa rappresenta circa il 15% di tutte le linfadenopatie di origine sconosciuta (Sartorio 1982, Scalise 1982). In questo caso di solito vi è l'interessamento di almeno due stazioni linfoghiandolari, normalmente latero-cervicali, ma spesso la linfadenite è unica, voluminosa, consistente e persistente anche per alcuni mesi. Se si pensa che a seconda delle regioni, dal 38 all'80% dei soggetti adulti possiede anticorpi anti-toxoplasma, si può capire bene che la adenopatia manifesta, con o senza febbre, rappresenta un evento piuttosto raro rispetto all'infezione toxoplasmatica. Questa infezione di cui possiamo ricordare le tappe principali del contagio (Tab. 18) può esplicarsi in modi molto diversi tra di loro fino alle gravissime conseguenze dei soggetti immunodepressi e può provocare, quando colpisca la donna non protetta in gravidanza, delle gravi conseguenze sul prodotto del concepimento (Tab. 19). È importante quindi che il medico sap-

Tab. 17 - *Terapia della mononucleosi*

Corticosteroidi Prednisione (20-30 mg/die per 6-8 giorni)
 Eritromicina
 Evitare ampicillina e cefalexina una volta fatta la diagnosi

Tab. 18 - *Trasmissione del Toxoplasma Gondii*



Tab. 19 - *Manifestazioni cliniche della toxoplasmosi*

Forma acquisita

Infezione clinicamente inapparente
 Toxoplasmosi linfoghiandolare
 Encefalite, miocardite, polmonite
 Corioretinite toxoplasmica
 Epatite toxoplasmica

Forma congenita

Idrocefalia
 Calcificazioni cerebrali
 Corioretinite distruente polo posteriore
 Forma acuta neonatale (epatite, anemia)
 Corioretinite latente

pia interpretare esattamente i risultati delle indagini diagnostiche condotte. Come si può vedere (Tab. 20), esistono tests di primo livello disponibili presso tutti i laboratori e tests più sofisticati di secondo livello. Tra questi abbiamo posto anche l'esame istologico del linfonodo. Conoscere l'andamento dei titoli anticorpali, rispetto alla malattia è di fondamentale importanza per poter non solo diagnosticare la malattia, ma anche seguirla nel suo andamento. È noto infatti che un solo risultato di esame sierologico non è sufficiente a diagnosticare con esattezza la situazione immunologica del paziente. L'esattezza della diagnosi sierologica è inoltre indispensabile per poter applicare una terapia che non è del tutto innocua (Tab. 21). L'associazione di Pirimetamina e Sulfametossipiridazina è da preferire in genere a tutte le altre tranne nei casi in cui la sua tossicità renda impossibile l'applicazione (Nguyen 1983).

In conclusione le linfadenopatie infettive rappresentano un impegno diagnostico che può essere affrontato e risolto in collaborazione con il medico di base che solo in alcuni casi richiedono l'intervento dello specialista e di attrezzature diagnostiche particolarmente sofisticate.

Tab. 20 - *Indagini in corso di toxoplasmosi*

Tests di I livello

Agglutinazione diretta (I/16)
 Emoagglutinazione passiva (I/16-I/64)
 Fissazione del complemento (I/4)
 Elisa (I/16)

Tests di II livello

Dye Test
 Immunofluorescenza per IgG e IgM
 Biopsia linfonodale

Tab. 21 - *Terapia della toxoplasmosi*

Sulfametossipiridazina 0,5 - 1 gr/die
 +
 Pirimetamina 25 mgr/die (Cicli di 15 giorni)

Cotrimossazolo 3 Comp./die

Spiramicina 2-3 gr/die (in gravidanza)
 (Terramicina) 1-2 gr/die
 (Clindamicina) 1-2 gr/die

Bibliografia

1. Ballou M., Seeley J., Purtilo D.T., Onge S., Sakamoto K., Rickles R.: Familial chronic mononucleosis. *Ann. Intern. Med.* 97, 821-825, 1982.
2. Fleisher G., Bolognese R.: Persistent Epstein-Barr virus infection and pregnancy. *J. Infect. Dis.* 147, 982-986, 1983.
3. Ray G., Gall E.P., Minnich L.L., Roediger J., De Benedetti C., Corrigan J.: Acute polyarthritis associated with active Epstein-Barr virus infection. *JAMA* 248, 2990-2993, 1982.
4. Glassroth J., Robinson A.G., Snider D.E.: La tubercolosi negli anni '80. *Rass. Clin. Sci.* 57, 17-27, 1981.
5. McSherry J.A.: Myths about infectious mononucleosis. *Can. Med. Ass. J.* 128, 645-646, 1983.
6. Monie R.D.H., Hunter A.M., Rocchiccioli K.M.S., White J.P., Campbell I.A., Kilpatrick G.S.: Management of extra-pulmonary tuberculosis (excluding miliary and meningeal) in south and west Wales (1976-8) *Brit. Med. J.* 285, 418, 1982.
7. Nguyen B.T., Stadtsbaeder S.: Avenir thérapeutique du triméthoprimesulfaméthoxazole dans le toxoplasmosse. *Pres. Med.* 12, 331-333, 1983.
8. Pretet S., Marsac J., Choudat D.: Intérêt du pyrazinamide dans le traitement de courte durée de la tuberculose. *Pres. Med.* 12, 871-872, 1983.
9. Sartorio A.: Toxoplasmosi oggi. *Rec. Prog. Med.* 73, 33-46, 1982.
10. Scalise G., Piersimoni C.: La toxoplasmosi. *Epidemiologia, clinica e diagnosi.* *Minerva Med.* 73, 59-63, 1982.
11. Swartz M.N.: Lymphadenitis and lymphangitis. In: Mandell G.L., Douglas R.G., Bennett J.E.: *Principles and practice of infectious disease.* Wiley Medical Publ. 1979, pag. 825.

Orientamento diagnostico nelle linfadenomegalie in relazione alla topografia

di *Corrado Fuà**

In questo corso si elencano le possibili eziologie delle linfadenomegalie; si precisano criteri diagnostici e si suggeriscono le fasi da seguire per perfezionare la diagnosi. Il presente intervento si limita ad indicare gli orientamenti eziologici che possono emergere dalla topografia della o delle linfadenomegalie al primo impatto con il soggetto ammalato.

Diffuse

Adenolinfomegalie presenti in vari distretti superficiali, ad insorgenza acuta (giorni) debbono fare considerare cause infettive: mononucleosi, adenovirosi, toxoplasmosi, citomegalovirosi, listeriosi, lue secondaria. La comparsa di linfonodi ingranditi in vari distretti nel corso di settimane o mesi orienta piuttosto verso linfomi o verso metastasi carcinomatose e sarcomatose (tipico melanoma).

Circoscritte

In qualsiasi sede una linfadenomegalia può essere la prima manifestazione di un linfoma, con le prevalenze topografiche che sono descritte nella relazione del Dott. Leoni. Ricordo qui pertanto le possibili eziologie non linfomatose. Linfopatie in sede retroauricolare sono caratteristiche della rosolia, della parotite, o secondarie a flogosi del cuoio capelluto. Linfopatie sottomandibolari possono essere secondarie a patologia orofaringea: herpes labiale, flogosi dentarie, ascessi tonsillari. Linfonodi metastatici possono seguire carcinomi del labbro, della cute, del cavo orale; talora vi sono difficoltà diagnostiche dopo il trattamento e la guarigione del carcinoma primitivo che l'ammalato può non riferire e talora ignorare. Linfono-

* Divisione di Malattie Infettive, Ospedale Generale Regionale di Ancona.

di del distretto cervicale, possibilmente associati a sottomandibolari, accompagnano mononucleosi, adenovirosi, difterite, angina streptococcica, di Plaut Vincent, tubercolosi, toxoplasmosi. Metastasi di carcinomi laringei e tiroidei; in ambedue i casi la lesione primitiva può essere di scarsa evidenza e deve essere ricercata.

Linfopatie sopraclaveari sono presenti nelle stesse forme infettive nominate per il distretto cervicale. Nodi duri, poco mobili dai piani profondi, possono indicare metastasi carcinomatose del polmone o apparato digerente (sintomo di Troisier).

Linfopatie ascellari possono presentarsi nella mononucleosi e toxoplasmosi; o indicare metastasi (prevalentemente del carcinoma del seno).

Distretto inguinale è frequentemente sede di linfonodi palpabili, in relazione a flogosi genitali o anali. Grosse adenomegalie possono presentarsi nella sifilide primaria e secondaria, nel linfogranuloma venereo, nella malattia da graffio di gatto con prima lesione agli arti inferiori. Possono essere metastasi carcinomatose di tumori vaginali, rettali, sarcomatose da tumori ossei.

Distretto mediastinico e ilare possono essere interessati in corso di varie polmoniti, nella tubercolosi, nelle micosi polmonari, nella pertosse, nel morbillo, nella brucellosi, nella sarcoidosi, nella silicosi ed altre pneumococcosi. Metastasi carcinomatose in tumori bronchiali, mammari o da altre sedi.

Distretto mesenterico: linfopatie difficilmente accessibili alla palpazione sono dimostrate all'intervento chirurgico talora effettuato per quadri peritonitici. Possibili eziologie: tubercolosi, febbre tifoide, pasteurellosi, adenovirosi, infezioni da yersinia, campylobacter. Peritoniti acute da cause varie. Metastasi di carcinomi viscerali.

I linfomi maligni

di *Pietro Leoni, Marco Montillo, Riccardo Centurioni
ed Attilio Olivieri**

Ogni ingrandimento linfonodale può essere definito linfoma: la tumefazione di uno o più linfonodi può dipendere da una affezione di tipo benigno ed è il caso più frequente, maligno, ma anche da condizioni intermedie definite pre-linfomi, al limite delle reattività e mostranti una elevata frequenza di evoluzione. Di fronte ad una linfoadenomegalia è possibile fin dal primo approccio orientarsi verso una situazione di benignità o al contrario di malignità? La risposta non è e non può essere univoca e certamente una sua positività dipende in buona parte dalla esperienza del medico, ma soprattutto dalla disponibilità del curante a seguire un rigoroso procedimento diagnostico. Utilizzando convenientemente le indagini anamnestiche, l'esame obiettivo ed alcuni esami ematochimici preliminari, buona parte delle adenomegalie può in realtà essere diagnosticata senza ricorrere ad accertamenti cruenti; quando questo non avviene, di fronte ad una tumefazione ghiandolare di recente comparsa e persistente, la possibilità di una biopsia chirurgica deve essere attentamente valutata. Dilazioni di tempo infatti, alla ricerca di deprecabili criteri *ex-adjuvantibus* non devono essere presi in considerazione se non per un periodo limitato di 4-5 settimane; dopo di che, in assenza di diagnosi, si dovrà procedere immediatamente all'esame istologico che rimane sempre l'indagine fondamentale per la diagnosi di una adenopatia.

In alcuni casi la biopsia potrà essere preceduta da uno studio citologico per agoaspirato, esame indolore, facile da eseguire, ripetibile e di rapidissima lettura; la citologia però può risultare solo raramente diagnostica (nel caso di metastasi tumorali, di linfoma di Hodgkin e plasmocitoma) e anche quando lo è dovrà essere sempre completata dall'esame istologico, insostituibile per la conferma diagnosticata e per la definizione del sottotipo istologico, la cui conoscenza è indispensabile per l'esatta definizione prognostica e terapeutica.

I linfomi maligni si distinguono in linfomi primitivi e secondari, questi ultimi costituiti da metastasi di carcinomi, sarcomi e leucemie mieloidi.

* Istituto di Patologia Speciale Medica e Metodologia Clinica dell'Università di Ancona.

Tab. 1 - *Classificazione dei linfomi*

<i>Linfomi non maligni</i>	<i>Prelinfomi</i>	<i>Linfomi maligni</i>
— infezioni		— L. primitivi
. batteri		. LH
. virus		. LnH
. protozoi		— Leucemie
— Connettiviti		. LLC
— Altre		. LAL
		. S. Sezary
		— Gammapatie monoclonali
		. Plasmocitoma
		. M. Waldenstrom
		. M. catene pesanti
		— L. metastatici

I linfomi primitivi comprendono il linfoma di Hodgkin (LH), i linfomi non Hodgkin (LnH), le leucemie linfoide e le gammopatie monoclonali; queste due ultime in realtà sono delle varianti, leucemica la prima e secernente la seconda dei LnH.

Linfoma di Hodgkin

È il più frequente tra i linfomi maligni cosiddetti "solidi" rappresentando il 39%, e, nei soggetti con età inferiore a 35 anni, il 66% di tutte le neoplasie linfoide.

È malattia più frequente nel giovane, con una curva di frequenza in funzione dell'età che presenta un andamento bimodale con picchi di frequenza fra i 18-35 anni e nel 6° decennio; in realtà nei nostri 120 pazienti, la distribuzione per età mostra un unico picco dal terzo al quinto quinquennio (Fig. 1).

Esordio

Il LH è malattia prevalentemente linfonodale e quindi la manifestazione clinica più frequente è la comparsa di una o più adenopatie, prevalentemente sopradiaframmatiche (SPD), soprattutto mediastiniche e laterocervicali (Fig. 2).

Molto frequentemente, la adenopatia si associa alla presenza di almeno uno dei tre sintomi sistemici di malattia.

Più raramente i sintomi sono da mettersi in relazione a complicanze legate alla invasione del mediastino (sindrome mediastinica), o di organi ipocondriaci.

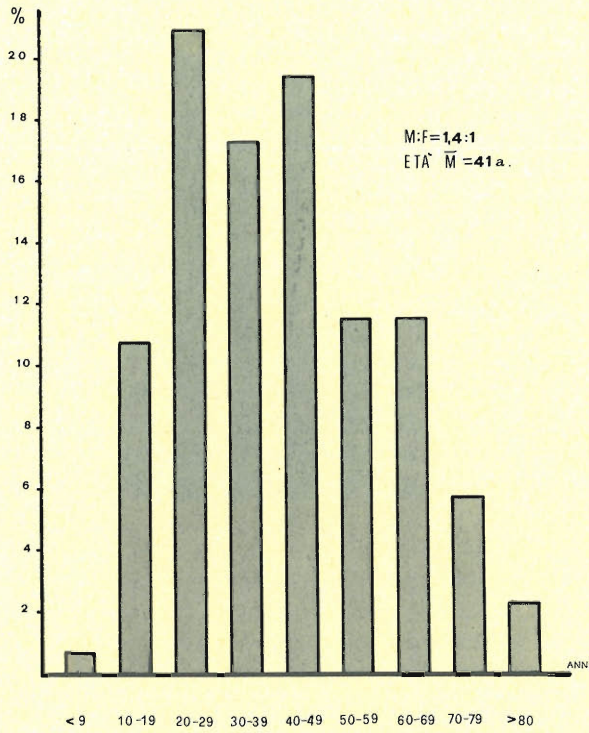


Fig. 1 - Distribuzione per età di 139 pazienti affetti da LH all'esordio

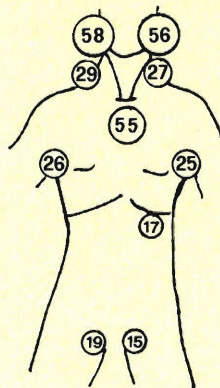


Fig. 2 - Incidenza di compromissione delle singole sedi linfonodali superficiali nel linfoma di Hodgkin

Diagnosi

È basata esclusivamente sul reperto, nella biopsia del linfonodo delle caratteristiche cellule di Reed-Sternberg (R-S) in un variabile contesto cellulare apparentemente reattivo e costituito da linfociti, plasmacellule, immunoblasti, eosinofili e polimorfonucleati.

Si riconoscono 4 sottotipi istologici cui corrispondono clinica e prognosi differenti:

- prevalenza linfocitaria;
- sclerosi nodulare;
- cellularità mista;
- deplezione linfocitaria.

Nella predominanza linfocitaria, la cellularità reattiva è scarsa e rare le cellule di R-S; corrisponde all'istotipo più favorevole.

Nella sclerosi nodulare una variabile quota di fibre collagene birifrangenti divide il linfonodo in tante aree in cui sono presenti delle caratteristiche cellule di R-S dette "lacunari", perché la retrazione da fissazione crea un vallo tutto attorno alla cellula.

La cellularità mista corrisponde al classico quadro di polimorfismo cellulare già descritto, mentre nella deplezione linfocitaria si nota una variabile riduzione della quota di linfociti normali e un incremento altrettanto variabile del connettivo non birifrangente e soprattutto di cellule di R-S atipiche e di aspetto anaplastico. Corrisponde alla forma più evolutiva ed è caratteristica degli stadi avanzati e delle ricadute.

Staging

La corretta valutazione dell'estensione della malattia è il momento fondamentale dello studio del paziente; da questa infatti dipende per gran parte la prognosi e, completamente, la corretta pianificazione del trattamento.

La procedura di staging prevede oltre alla tipizzazione istologica e ai vari bilanci, ematologico, ematochimico, immunologico e della funzione epatica e renale, lo studio vero e proprio dell'estensione della malattia comprendente un accurato esame fisico, la visita ORL, il radiogramma del torace, la linfografia e un aspirato midollare, oltre alla biopsia ossea.

Solo in casi particolari è opportuno procedere alla esecuzione di scintigrafie e della TAC dell'addome.

La laparospplenectomia rappresenta un momento molto importante per lo studio delle localizzazioni sottodiaframmatiche della malattia, ma, mentre fino a qualche anno fa veniva praticata in tutti i pazienti affetti da LH in stadio I-II-III, ora si riserva la stessa solo a quei particolari soggetti suscettibili di cambiare con questa procedura lo stadio e quindi anche l'approccio terapeutico.

Tab. 2 - *Modalità di staging del linfoma di Hodgkin*

-
- Tipizzazione istologica
 - Bilancio ematologico
 - Bilancio ematochimico
 - Bilancio funzione epatica e renale
 - Bilancio immunologico
 - Studio dell'estensione:

Indagini obbligatorie:

- . Esame obiettivo
- . Visita ORL
- . Linfografia
- . Aspirato midollare
- . Biopsia ossea

Indagini facoltative:

- . Tomografia mediastinica
 - . TAC addome
 - . Ecotomografia
 - . Radiografia scheletrica
 - . Scintigrafia epatica, splenica ed ossea
 - . Scintigrafia Total Body con ⁶⁷Ga
 - . Urografia
 - . Laparospelenectomia, solo nei pazienti con età > 10 e < 60 anni
-

Tab. 3 - *Stadiazione del linfoma di Hodgkin**STADIO I:*

Compromissione di una singola regione linfonodale (I) e/o di un singolo organo extralinfonodale per contiguità (I E)

STADIO II:

Compromissione di due o più stazioni linfonodali al di sopra o al di sotto del diaframma (II SPD o II STD) e/o di un singolo organo extralinfatico per contiguità (II E)

STADIO III:

Compromissione di due o più stazioni linfonodali al di sopra e al di sotto del diaframma (III) e/o di un singolo orga.o extralinfatico per contiguità (III E)

STADIO IV:

Coinvolgimento plurimo di organi extralinfatici. Viene indicata con S la localizzazione splenica e con A o B la assenza o meno di sintomi sistemici di malattia

Vengono in tal modo definiti 4 stadi clinici (CS) o patologici (PS) nel caso venga eseguita la laparotomia o la laparoscopia (Tab. 3 — Fig. 3).

Utilizzando questi criteri la distribuzione in stadi e varianti dei nostri 120 pazienti all'esordio è quella illustrata nella figura 4, dove si può osservare che gli stadi più frequenti sono il II e il III, mentre più rari sono il IV e il I stadio; modesta l'incidenza degli stadi E, al contrario di quella splenica che è stata rilevata nel 17,5% dei casi. nettamente prevalente la variante sintomatica.

Dal punto di vista evolutivo, prognostico e terapeutico, è utile anche

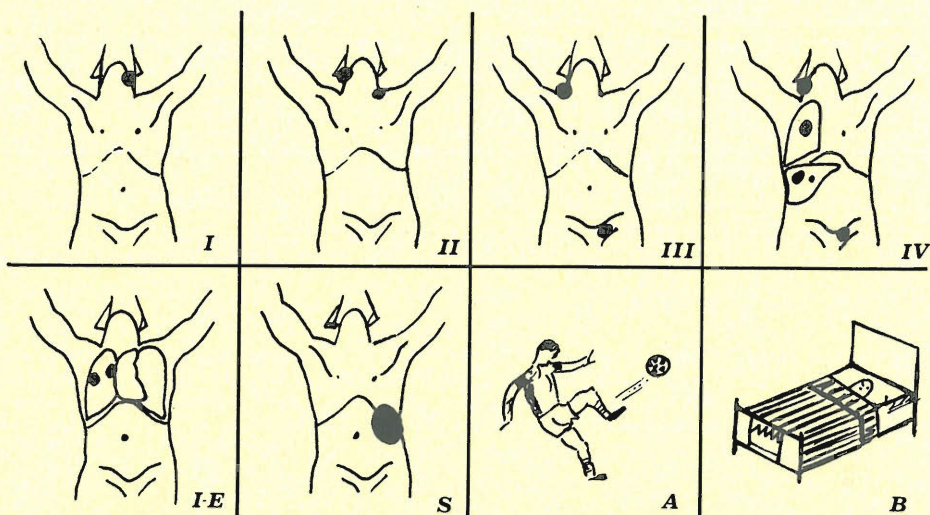


Fig. 3 - Stadiatione del linfoma di Hodgkin

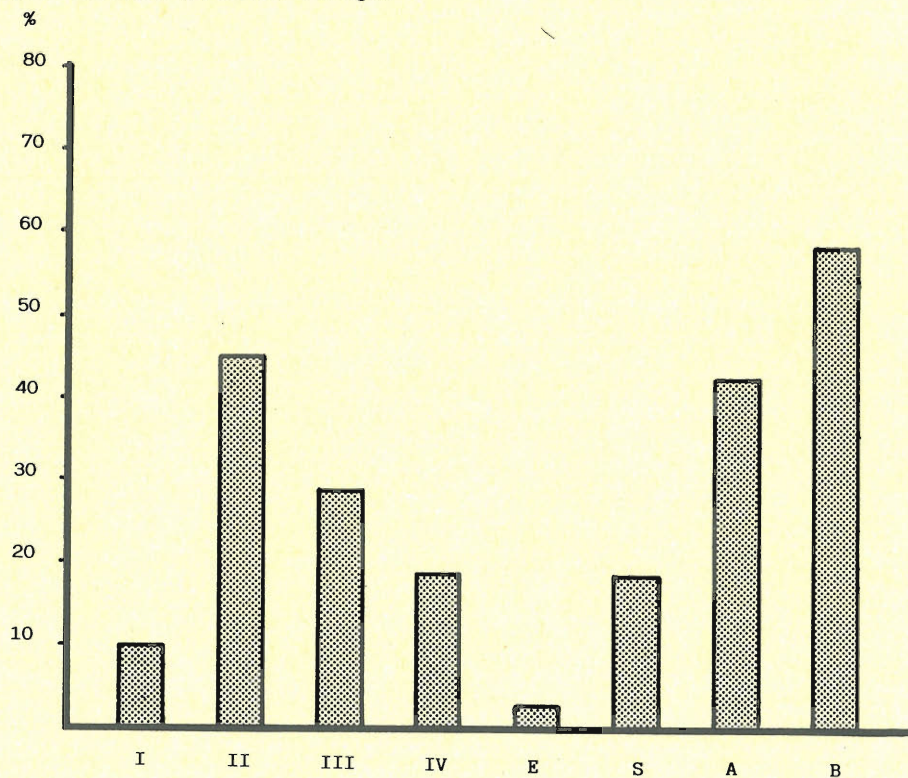


Fig. 4 - Distribuzione in stadi e varianti A e B di 120 pazienti affetti da LH all'esordio

distinguere i pazienti in categorie di rischio secondo lo schema esposto nella successiva figura 5.

Nello stadio I e II, i fattori di rischio sono rappresentati dalla presenza di tutti e tre i sintomi oppure di un solo sintomo per più di due mesi, dal rapporto mediastino/torace maggiore di $1/3$, dal coinvolgimento dei linfonodi ilari, da più di due stazioni linfonodali sopradiaframmatiche con una massa superiore a 6 centimetri, dal coinvolgimento di più di tre stazioni sopradiaframmatiche e dall'istologia a tipo deplezione linfocitaria.

Nello stadio III e IV, sono invece fattori di rischio, oltre all'elevato rapporto mediastino/torace e al coinvolgimento dei linfonodi ilari, la presenza anche di un solo sintomo sistemico, il IV stadio e l'istologia a tipo deplezione linfocitaria.

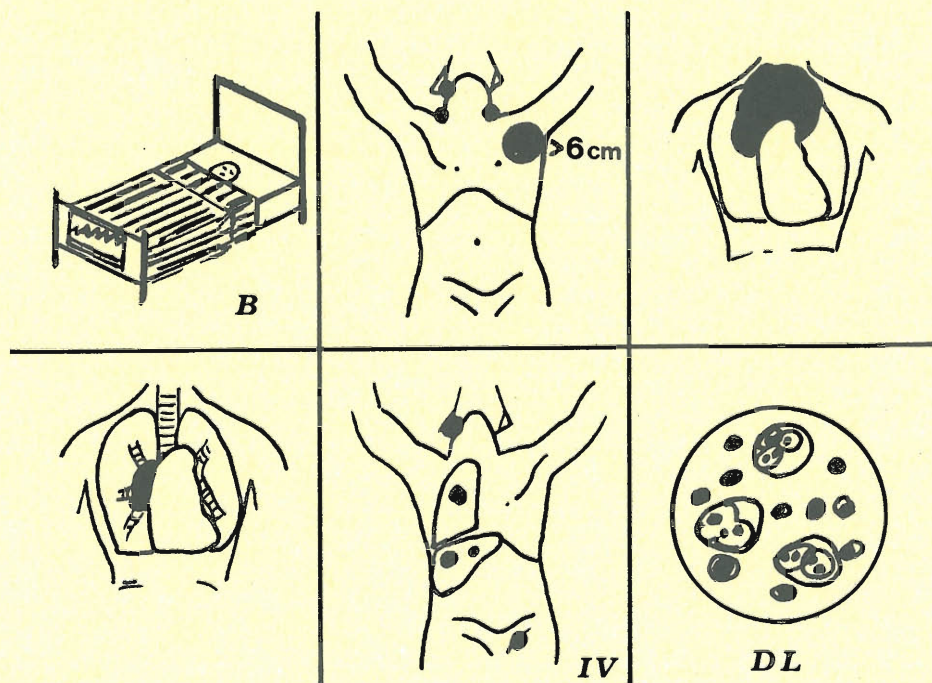


Fig. 5 - Linfoma di Hodgkin: fattori di rischio

Terapia

Gli agenti terapeutici nel LH sono rappresentati fondamentalmente dalla radioterapia e dalla polichemioterapia (PCT), talora fra loro variamente combinate.

La telecobaltoterapia (TCT) a dosaggi tumoricidi di 4000 r è trattamento di elezione per gli stadi iniziali a basso rischio (BR), ma quando prevalgono fattori prognostici sfavorevoli è opportuno associare la polichemioterapia per colpire le eventuali localizzazioni occulte.

La PCT secondo il classico schema MOPP, solo recentemente affiancata dallo schema ABVD, sviluppato presso l'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, è invece utilizzata da sola nei IV stadi e secondo alcuni anche nel III S ad alto rischio (AR). In pratica il comportamento diagnostico-terapeutico seguito attualmente nel nostro Istituto è schematizzato nella tabella 4.

Tab. 4 - Protocollo terapeutico del linfoma di Hodgkin

I-II BR	S-TNI
I-II AR	TNI o S-TNI + CT
III BR-AR	TNI + CT
IV	CT (MOPP o MOPP + ABVD) o CT + TCT locoregionale

Nel I stadio BR la possibilità di localizzazioni sottodiaframmatiche è estremamente bassa e quindi risulta poco utile la laparotomia e la terapia radiante è da sola sufficiente ad ottenere la guarigione.

Diversa la situazione nel II stadio BR e, soprattutto nei I e II stadi ad alto rischio, in cui la frequenza di localizzazioni sottodiaframmatiche diventa considerevole ed è quindi indispensabile sia la laparotomia che l'aggiunta alla TCT di 4 cicli di polichemioterapia.

Nei I e II stadi STD a BR, la bassa percentuale di localizzazioni viscerali rende inutile la laparotomia soprattutto se alla TCT si aggiungono 3 MOPP, che diventano 4 negli stessi stadi ad alto rischio, 2 prima e 2 dopo la TCT.

Nei III stadi alla laparotomia, eseguita per evidenziare eventuali localizzazioni extranodali e su cui non tutti sono d'accordo, fa seguito la TCT tipo Total Nodal Irradiation (TNI) preceduta da 3 MOPP. Nei III stadi AR, poiché alla TNI si fanno precedere 6 cicli di MOPP, diventa sostanzialmente inutile la laparosplenectomia che viene peraltro eseguita quando vi sia evidenza di interessamento splenico, sia per evitare la sua irradiazione, e quindi anche quella del rene sinistro, sia perché la splenectomia permette una migliore tolleranza ematologica della radio-chemioterapia.

Dodici cicli di PCT nei IV stadi con TCT eventuale su masse molto voluminose all'esordio. Al termine della terapia di induzione si impone un "re-staging" accurato per valutare il raggiungimento di una Remissione Completa (RC), ovvero la scomparsa di ogni sintomo o segno di malattia; nel caso in cui le masse si siano ridotte più del 50%, ma non scomparse, si parla invece di Remissione Parziale (RP) e di Insuccesso (I) quando la riduzione del tumore è ancora inferiore o lo stesso è addirittura progredito, evento quest'ultimo fortunatamente assai raro.

In pratica il destino del paziente affetto da LH viene segnato dall'iniziale approccio diagnostico: uno staging scorretto o incompleto porterà a una stadiazione inesatta e quindi ad un sottotrattamento con aumento della percentuale di recidive o ad un dannoso ipertrattamento con tutti i danni ingiustificati che da questo possono derivare.

Risultati

I risultati che si possono attualmente ottenere in questa malattia sono compendati nella figura 6.

In pratica quasi tutti gli stadi iniziali raggiungono la RC, mentre la percentuale di risposte complete diminuisce nel III stadio e, vistosamente quando la malattia risulta diffusa ai parenchimi. La percentuale totale di RC ammonta all'83,3%, mentre solo l'8,3% non risente affatto della terapia.

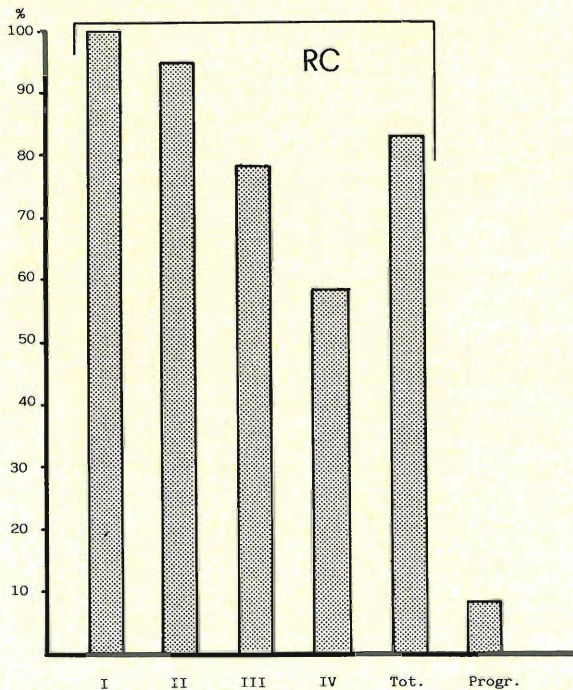


Fig. 6 - Risultati terapeutici ottenuti in 120 pazienti affetti da LH, al termine della terapia di induzione

Dalle figure 7 e 8 si evince che i risultati sono per la gran parte definitivi, in quanto il rate di decessi per malattia è molto basso soprattutto negli stadi iniziali, per poi aumentare, come è ovvio nei III e soprattutto nei IV stadi, in cui peraltro la mediana sopravvivenza viene raggiunta solo a 59 mesi.

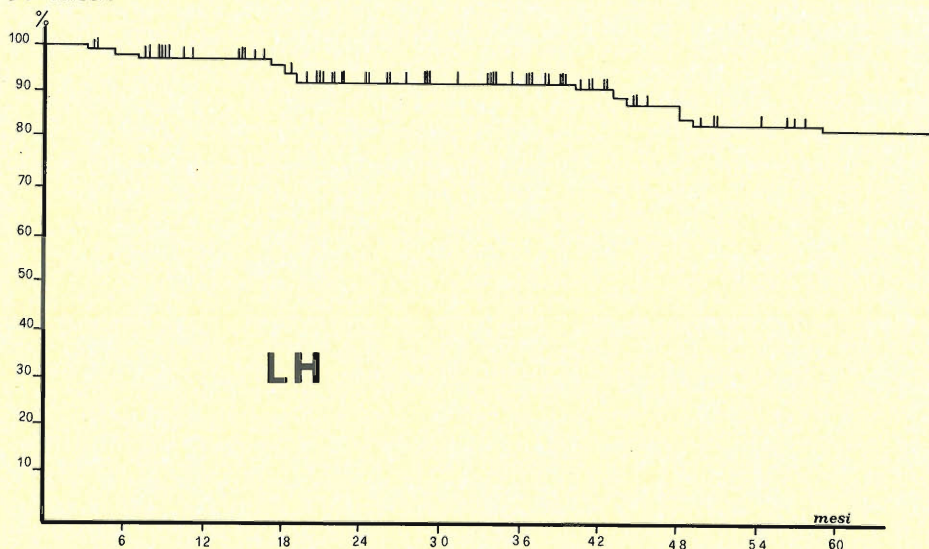


Fig. 7 - Curva attuariale di sopravvivenza in 120 pazienti affetti da LH

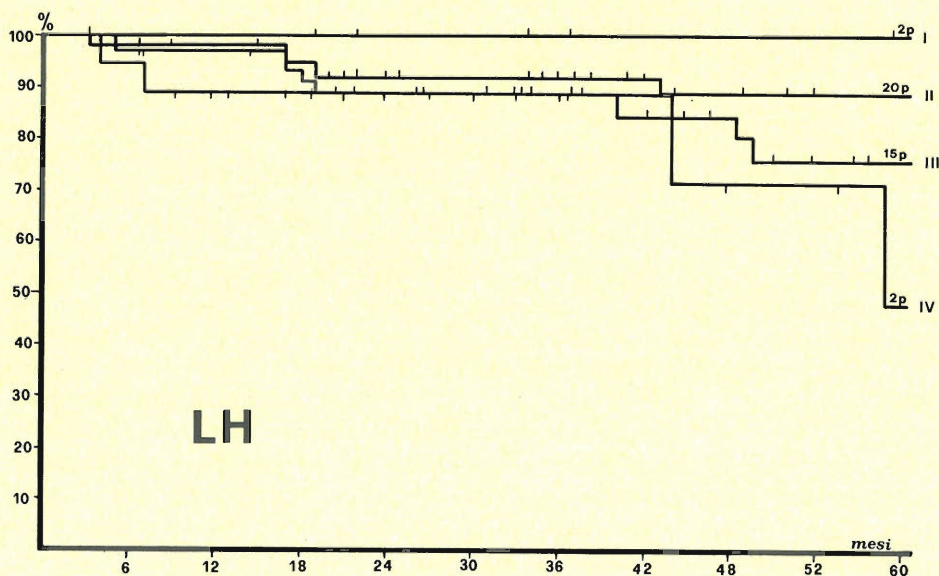


Fig. 8 - Curve attuariali di sopravvivenza in 120 pazienti affetti da LH in relazione allo stadio

Dei risultati così buoni e impensabili fino a pochi anni fa, pagano un prezzo assai alto in termini di danni irreversibili e severi (Tab. 5).

Se infatti la nausea, il vomito, la alopecia e la mielodepressione anche se pressoché costanti, sono un transitorio effetto soprattutto della PCT, un ipotiroidismo clinico compare nel 2% dei pazienti, mentre una fibrosi polmonare e una pericardite rappresentano una complicanza della TCT nel 9 e rispettivamente nel 14,5% dei soggetti irradiati sul mediastino.

Ancora, nel 3% circa dei pazienti si osserva una necrosi asettica della testa del femore e, in una analoga percentuale, a distanza di anni in perfetta RC compare una seconda neoplasia, quasi sempre rappresentata da una leucemia acuta non linfoide praticamente insensibile ai trattamenti; quest'ultima complicanza è molto più frequente nei soggetti pesantemente radio e chemioterattati.

Infine il problema della sterilità legata o alla irradiazione della pelvi o alla chemioterapia prolungata; 3 o più cicli di MOPP inducono una sterilità nell'80% dei pazienti maschi e nel 50% delle donne.

Tab. 5 - *Complicanze della terapia del linfoma di Hodgkin*

	%
Nausea e vomito	100
Alopecia	80-90
Mielodepressione	70-80
Ipotiroidismo	2-3
Fibrosi polmonare	8-10
Pericardite	14-16
Necrosi ossee	3-4
Seconda neoplasia	3-4
Sterilità	50-80

Linfomi non Hodgkin

La caratteristica fondamentale dei linfomi non Hodgkin, peraltro insita nella stessa definizione, è rappresentata dalla loro eterogeneità.

Nel termine LnH è infatti compresa una congerie di sindromi diverse fra loro, non solo dal punto di vista morfologico, istologico e biologico, ma anche e soprattutto clinico, evolutivo e prognostico. Poiché a ciascuna sindrome linfoproliferativa corrisponde un trattamento diverso, ne deriva che, più che in qualsiasi malattia neoplastica, la corretta tipizzazione dell'elemento proliferante diventa essenziale al fine di impostare il più corretto piano terapeutico; questo può infatti variare dalla totale astensione della terapia, alla somministrazione di protocolli di polichemioterapia intensiva e addirittura al trapianto autologo o allogenico di midollo osseo.

Tipizzazione

La tipizzazione delle sindromi immunoproliferative non hodgkiniane comprende una indagine morfologica, citologica, istologica e ultrastrutturale, la tipizzazione citochimica e funzionale, quella citogenetica, perché si vanno delineando dei pattern cariotipici peculiari, e, soprattutto la tipizzazione immunologica. Questa rappresenta, con quella morfologica, il momento diagnostico più importante e si avvale di tutte le più recenti metodiche, per lo studio della immunità umorale e cellulare, compreso l'utilizzo in immunofluorescenza dei recentissimi anticorpi monoclonali da ibridoma. L'esecuzione routinaria della tipizzazione delle cellule proliferanti ha così permesso l'acquisizione di un elevato numero di nozioni biologiche e cliniche, identificando dei caratteristici pattern cito-immunologici, cui corrispondono quadri clinici e prognostici ben definiti.

L'evento più importante che ne è scaturito, è rappresentato dal superamento della vecchia, anche se utile, classificazione di Rappaport dei LnH. Della miriade di classificazioni enunciate, val la pena di ricordare solo quella affascinante, ma incompleta di Lukes e Collins che, basata su criteri citologici e immunologici, ha per prima enunciato il principio della derivazione dei singoli linfomi da blocchi maturativi della normale sequenza evolutiva ontogenetica del linfocita B.

Attualmente le sindromi linfoproliferative possono essere classificate o in base a soli criteri immunologici (Tab. 6), oppure su criteri misti, come nella imperante (in Europa) classificazione di Lennert del gruppo di Kiel, e in quella di Lukes e Collins.

Il pregio fondamentale della classificazione di Kiel sta nella riproducibilità e nell'aver inserito un criterio prognostico assai utile anche se incompleto. Tale manchevolezza sembra sia stata almeno in parte corretta dalla cosiddetta *Working formulation* o classificazione operativa dei LnH che, proposta nel 1980, solo da poco è stata introdotta in Europa. La classificazione comprende elementi presenti in quella di Rappaport, Lukes e Col-

Tab. 6 - *Classificazione immunologica dei linfomi*

<i>Linfomi B</i>	<i>Linfomi T</i>
LLC	LLC (rare)
HCL	Micosi fungoide
L. Linfoplasmocitoidi	Sindrome di Sezary
Leuc. a prolinfociti	L. a cell. convolute
Plasmocitoma	
L. centrofollicolari	
L. di Burkitt	
Sarc. immunoblastico	
<i>Linfomi non T-non B</i>	<i>Linfomi istiocitici</i>
L. Indifferenziati	

lins e Lennert, introducendo un terzo gruppo di linfomi a rischio intermedio (Tab. 7).

A questa classificazione corrisponde in effetti un diverso decorso clinico e una prognosi molto differente; infatti se per il LH ha prevalente valore prognostico la diffusione della malattia, nel caso dei LnH questa può essere irrilevante diventando invece preponderante il criterio istologico integrato da quello immunologico.

Epidemiologia

I linfomi non Hodgkin prevalgono nel sesso maschile (1,5 : 1) e prediligono l'età media e avanzata con una seconda cuspide di frequenza, assente nella nostra casistica prevalentemente adulta, nell'infanzia dove prevalgono i linfomi linfoblastici (Fig. 9).

Tab. 7 - *Classificazione operativa dei Linfomi non Hodgkin*

Basso grado di malignità

- A - a piccoli linfociti (LLC, linfoplasmocitoide)
- B - follicolare con prevalenza di piccole cellule clivate
- C - follicolare misto, a piccole e grandi cellule clivate

Grado intermedio di malignità

- D - follicolare con prevalenza di cellule grandi
- E - diffuso a piccole cellule clivate
- F - diffuso misto, a piccole e grandi cellule
- G - diffuso a grandi cellule, clivate e non

Alto grado di malignità

- H - a grandi cellule, immunoblastico
 - . plasmocitoide
 - . a cellule chiare
 - . polimorfo
 - . con componente epitelioidica
- I - linfoblastico
 - . a cellule convolute
 - . a cellule non convolute
- L - a piccole cellule non clivate (Burkitt)

Altri

- M - composito
 - N - micosi fungoide e sindrome di Sezary
 - O - istiocitico
 - P - plasmocitoma extramidollare
 - Q - inclassificabile
-

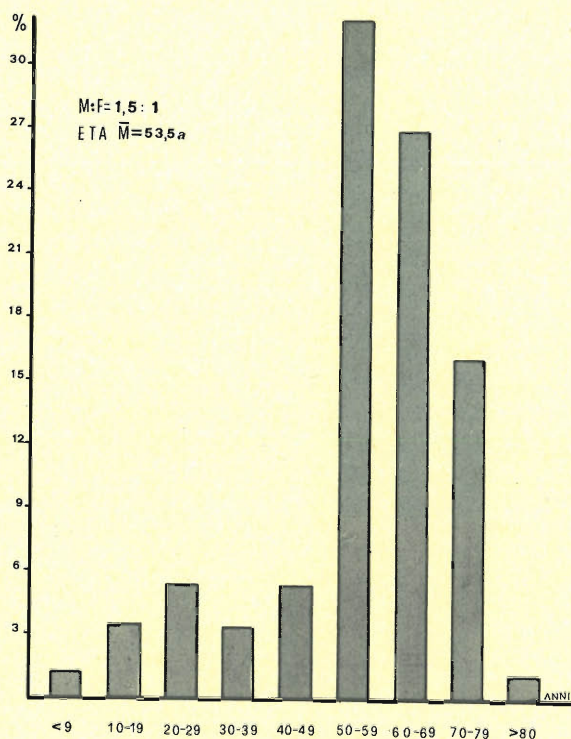


Fig. 9 - Distribuzione secondo l'età di 94 pazienti affetti da LNH, all'esordio

Presentazione clinica

Le manifestazioni cliniche sono talora sovrapponibili a quelle del LH e costituite nell'80% dei casi da adenomegalie uniche o più spesso multiple con prevalenza meno spiccata delle stazioni laterocervicali (Fig. 10).

In sostanza l'interessamento linfonodale è di tipo più periferico rispetto al LH e certamente assai più diffuso (Tab. 11) in quanto oltre il 70% dei pazienti all'esordio, presenta una malattia diffusa e addirittura il 54% di questi è in IV stadio per la elevata frequenza e precocità dell'interessamento extranodale.

In particolare, per quanto riguarda la nostra casistica la percentuale di localizzazione midollare è risultata pari al 38,3% dei casi, questa percentuale risulta peraltro molto variabile a seconda del tipo istologico con un massimo del 50-60% nei linfomi nodulari a piccole cellule clivate; questo rende ragione dell'elevata percentuale di pazienti leucemici all'esordio (12,5%).

Altre infiltrazioni extranodali possono localizzarsi nel fegato, ossa, apparato gastroenterico, rinofaringe e Sistema Nervoso Centrale, limitatamente ai linfomi ad elevata aggressività (Tab. 8).

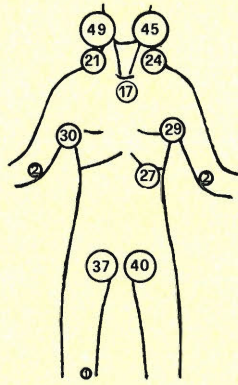


Fig. 10 - Percentuale di interessamento delle singole stazioni linfonodali superficiali in 94 pazienti affetti da LnH all'esordio

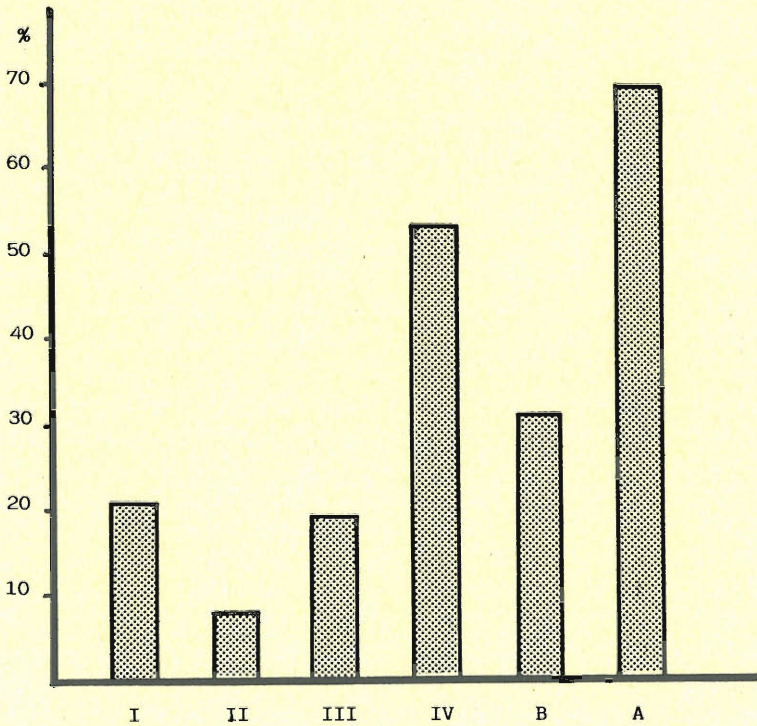


Fig. 11 - Stadiazione e incidenza di sintomi sistemici in 94 pazienti affetti da LnH all'esordio

Tab. 8 - *Incidenza delle localizzazioni extranodali all'esordio in 94 pazienti affetti da LnH*

	%		%
Midollo osseo	38.3	Muscolo	3.1
Fegato	12.7	Polmone	2.1
Ossa	10.6	Rene	2.1
App. gastroen.	8.5	Cute	2.1
S.N.C.	6.3	Lingua	2.1
Faringe	6.3	Parotide	1.1
Waldeyer	4.2	Pericardio	1.1

Diagnosi

Anche in questo caso la diagnosi viene nella gran parte dei casi dalla biopsia di un linfonodo, ma non è infrequente il caso che la diagnosi sia posta sulla osservazione di biopsie di organi extralinfonodali, in particolare del midollo osseo; non rare le localizzazioni esclusivamente spleniche che richiedono la laparotomia. Sulla base del tipo di architettura linfonodale, nodulare o diffusa, delle caratteristiche citologiche (grandezza delle cellule, caratteri del citoplasma, dimensioni e contorni del nucleo, aspetto della cromatina, numero ed evidenza di nucleoli), ultrastrutturali, citochimiche, immunoistochimiche, citoenzimatiche e, infine, ma importantissima, della caratterizzazione immunologica, si giunge alla corretta definizione nosografica e alla classificazione della linfoproliferazione,

Staging

Al contrario del LH in cui la diffusione avviene solo per invasione delle stazioni linfonodali contigue, nel caso dei LnH lo spread della malattia è molto più imprevedibile e quindi la modalità di staging, pur sostanzialmente simili a quella del LH, se ne differisce per la minor importanza della linfografia e per il maggior valore diagnostico rivestito dalla biopsia ossea bilaterale della cresta iliaca per la citata elevata frequenza di localizzazioni midollari. Grande importanza riveste ancora l'esame del tubo digerente, talora completato dal clisma del tenue e la radiografia della base cranica soprattutto nei pazienti ad esordio rinofaringeo; indispensabile la rachicentesi diagnostica nei linfomi ad istologia sfavorevole.

Al contrario scarsamente utilizzata la laparosplenectomia, sia per l'età spesso avanzata, sia per la preponderanza di pazienti in III e IV stadio che non trarrebbero alcun vantaggio da questa procedura in quanto la terapia non ne verrebbe modificata.

In ogni caso è bene sottolineare che la stadiazione attualmente utilizzata, identica a quella del LH, non è in questi pazienti assolutamente soddisfacente e in genere di limitata utilità sia ai fini prognostici che terapeutici.

Terapia

Al polimorfismo dei LnH corrisponde una terapia estremamente diversificata, in funzione dei fattori prognostici presenti, che, al contrario che nel LH, sono costituiti fondamentalmente dai caratteri cito-isto-immunologici e in maniera meno rilevante dalla diffusione della malattia.

Si giunge così all'apparente paradosso per cui pazienti in IV stadio, ma con malattia a basso rischio istologico, non sono sottoposti ad alcuna terapia fino a quando il linfoma è asintomatico o non mostra evidenti segni di evolutività; se ciò avviene, la terapia, in ogni caso, sarà assai blanda e mirante non tanto ad un improbabile eradicazione della malattia, quanto al mantenimento di buone condizioni di vita; una strategia terapeutica cioè identica a quella utilizzata per la LLC (Tab. 9).

Al contrario i pazienti in III-IV stadio ad elevato grado di malignità vanno sottoposti a una polichemioterapia intensiva, nel tentativo di raggiungere una RC quanto più duratura possibile.

Negli ultimi anni si è proposto addirittura l'utilizzo del trapianto di midollo osseo sia allogenico che autologo, una volta che si sia raggiunto una RC, cioè quando sia possibile aspirare al paziente midollo "ripulito" da cellule linfomatose. Questo può essere criopreservato e reinfuso, dopo scongelamento, al paziente, sottoposto nel frattempo ad una radio-chemioterapia superintensiva e quindi potenzialmente eradicante. Questa procedura, è peraltro limitata a quei pochi casi sotto i 40 o meglio i 30 anni, che siano in buone condizioni generali e che abbiano ottenuto, dopo terapia, una eccellente RC.

Nei rari stadi iniziali localizzati, la TCT svolge un ruolo essenziale, ma sempre coadiuvata dalla chemioterapia, più intensa nelle istologie sfavorevoli. L'associazione radio-chemioterapica si è dimostrata efficace nel ridurre la frequenza delle recidive nelle stazioni linfonodali non irradiate.

Anche per questi stadi iniziali, si può prevedere, nei pazienti eligibili, il trapianto di midollo osseo autologo criopreservato durante la eventuale recidiva o addirittura all'esordio della malattia.

Risultati

Il polimorfismo biologico e clinico dei LnH si riflette anche sui risultati terapeutici che sono assai diversi nelle varie casistiche in relazione al criterio istopatologico e classificativo adottato, nonché, naturalmente al tipo di terapia somministrata. Non solo vi è grande differenza di risultati fra gruppi di pazienti in stadio diverso, ma soprattutto fra gruppi con rischio

Tab. 9 - Schema di strategia terapeutica dei linfomi non Hodgkin

I - II BR + AR	TRA + CT
III - IV BR	nessuna terapia o monochemioterapia
III - IV AR	polichemioterapia intensiva

istologico differente ed anzi, nell'ambito dei LnH ad alto rischio, notevole è la diversità dei risultati fra linfomi centroblastici, immunoblastici o linfoblastici. Volendo astrarre da distinzioni troppo sottili, la cui valutazione necessita di grandi casistiche trattate in maniera omogenea, i risultati ottenuti nell'Istituto di Patologia Medica dell'Università di Ancona negli ultimi anni in 77 pazienti sottoposti a protocolli diagnostico-terapeutici sostanzialmente sovrapponibili sono raffigurati nella Tabella 10.

Il rate di RC totale è stato pari al 50,6% che sommato al 26% di RP, porta al 76,6% le risposte totali favorevoli; in particolare la possibilità di raggiungere una RC sono nettamente superiori negli stadi iniziali, ma non si nota una sostanziale differenza in base al grado di rischio istologico, probabilmente per effetto della terapia diversificata adottata nei due gruppi. In ogni caso le modalità di ricaduta sono assai diverse: i linfomi ad alto rischio ricadono prevalentemente entro il primo anno di RC ed è raro osservare delle recidive dopo due anni (Fig. 12).

Tab. 10 - Risultati terapeutici, in funzione dello stadio e del rischio istologico, in 77 pazienti affetti da LnH

	RC %	RP %	INS %	NV %
Stadio I-II (29.9%)	73.9	8.7	4.3	13.1
Stadio III-IV (70.1%)	40.7	33.3	11.2	14.8
Basso rischio (41.6%)	52.1	25	9.4	12.5
Alto rischio (58.4%)	48.9	26.7	8.9	15.5
TOTALE	50.6	26	9.1	14.3

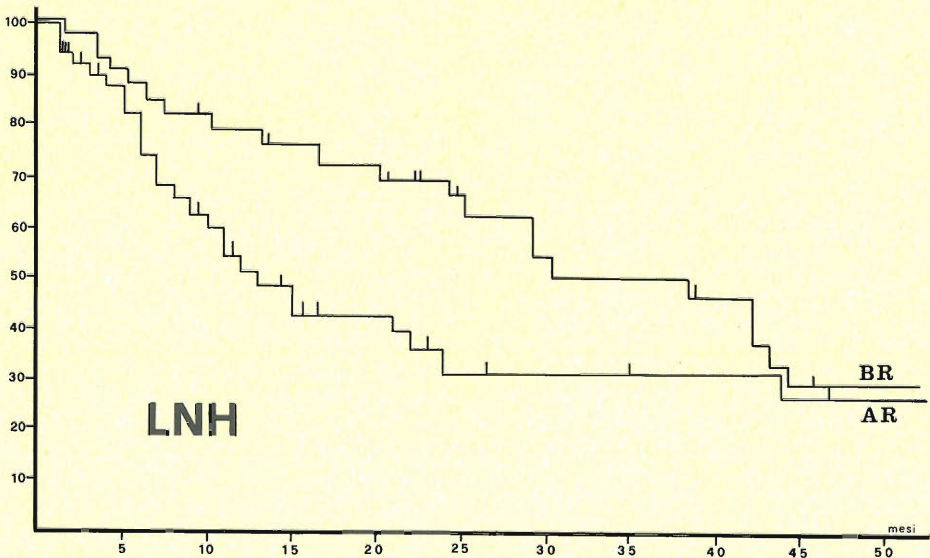


Fig. 12 - Curve di sopravvivenza attuariali in 77 pazienti affetti da LnH, in funzione del tipo di rischio istologico

I linfomi a istologia migliore, invece, ricadono con un rate inferiore nei primi anni, ma questo rimane costante nel prosieguo del tempo, tanto che in sostanza le curve attuariali di durata della RC diventano dopo qualche anno peggiori di quelle dei pazienti al alto rischio.

Dalla curva di sopravvivenza attuariale della nostra casistica totale (Fig. 13) si evidenzia una mediana di sopravvivenza di 28 mesi, che diventa di 50 mesi nel gruppo di pazienti che hanno ottenuto una RC. I risultati ottenuti e mostrati a scopo esemplificativo, in quanto sostanzialmente sovrapponibili a quelli ottenuti in altre casistiche recenti possono considerarsi soddisfacenti, soprattutto se si raffrontano a quelli ottenibili fino a 10 anni fa, ma sono ancora ben lontani da quelli dei pazienti con LH. Noto è quindi lo sforzo di miglioramento ulteriore, ma le nuove prospettive terapeutiche utilizzando metodiche trapiantologiche, immunologiche (Interferon, anticorpi monoclonali), o di altra natura (Deossicoformicina nei T-linfomi), costituiscono tuttora degli approcci sperimentali che necessitano, soprattutto per quelli immunologici e biochimici, di messe a punto e di ulteriori conferme.

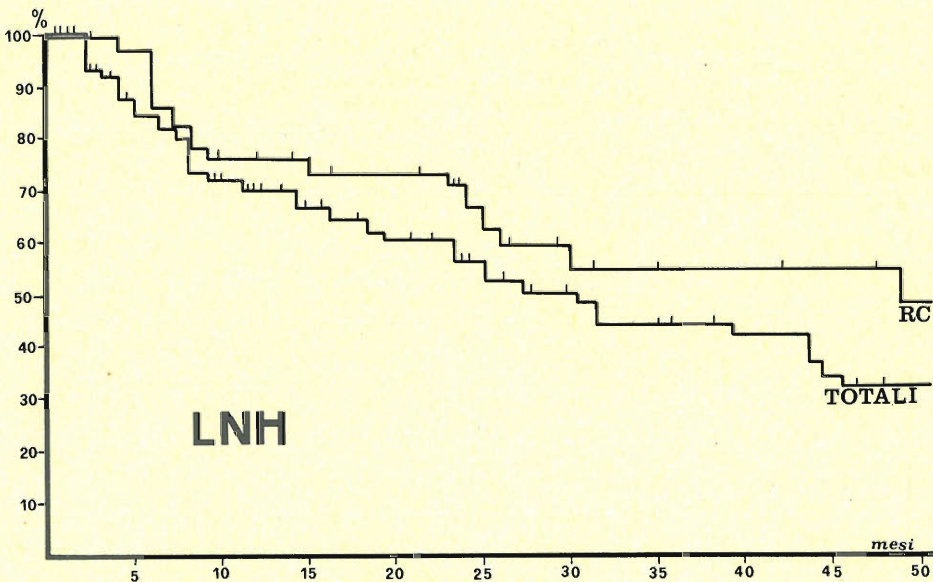


Fig. 13 - Curve attuariali di sopravvivenza di 77 pazienti affetti da LnH e di 36 pazienti che hanno ottenuto una remissione completa (RC)

Bibliografia

1. Bonadonna G., Santoro A.: La malattia di Hodgkin, approccio diagnostico e terapeutico convenzionale. Atti del Corso di Aggiornamento sul Linfoma di Hodgkin, in Ist. Naz. Tumori, Milano 1978.
2. Brusamolino E., Gastelli G., Isernia P., Bernasconi C.: Terapia dei LnH. In *Leucemie linfatiche e linfomi non Hodgkin*, Edizioni Medico Scientifiche Pavesi, 1982, pag. 155.
3. Fuller M.L.; Hagemester F.D.: Diagnosis and management of Hodgkin's disease in the adult. *Cancer* 51, 2469, 1983.
4. Kaplan H.S.: Hodgkin's disease: Biology, Treatment, Prognosis. *Blood* 57, 2469, 1981.
5. Leoni P.: La tipizzazione delle sindromi linfoproliferative. *Min. Med.* 73, 53, 1982.
6. Magrini V., Castello A., Caci A., Rosso R.: Classificazione istopatologica dei LnH. In *Leucemie linfatiche e linfomi non Hodgkin*, Edizioni Medico Scientifiche Pavesi 1982, pag. 111.
7. Marra E., Pagnucco G., Castagnale C.: Staging e fattori di prognosi dei LnH. In *Leucemie linfatiche e linfomi non Hodgkin*, Edizioni Medico Scientifiche Pavesi, 1982, pag. 143.
8. Rilke F.: Aggiornamento sulla classificazione del linfogranuloma maligno. In "Atti VIII Corso Naz. di Agg. in Ematologia Clinica. Esculapio Editore, Bologna 1982, pag. 393.
9. Tura S.: La laparotomia: quando?. In "Atti VIII Corso Naz. di Agg. in Ematologia Clinica. Esculapio Editore, Bologna 1982, pag. 385.

Linfoadenomegalie metastatiche

di *Tullio Battelli**

Frequenza

L'interessamento linfoghiandolare in corso di neoplasie è molto frequente: anzi nei carcinomi in fase avanzata la localizzazione ghiandolare è la regola. Nei sarcomi la localizzazione linfo nodale è meno frequente, perché questi tumori hanno tendenza maggiore a diffondersi per via ematica. Mentre in tutti i carcinomi vi è tendenza a metastatizzare per via linfatica, anche se in qualche caso le linfoadenomegalie vengono evidenziate con difficoltà quando non sono interessati i linfonodi superficiali, specie se il loro volume non è rilevante e se non danno fenomeni di compressione.

Quadro anatomopatologico

I linfonodi metastatizzati sono quasi sempre ingrossati, ma anche linfonodi di volume del tutto normale possono essere interessati dal processo neoplastico, come pure è frequente trovare linfoadenomegalie in stazioni satelliti all'organo sede di tumore senza interessamento neoplastico. Si tratta in quest'ultimo caso di linfoadenite reattiva, secondaria ai processi infiammatori che costantemente si trovano nei tessuti invasi dai tumori. Le cellule neoplastiche giungono ai linfonodi attraverso i capillari linfatici che hanno invaso, trasportate dalla linfa o anche proliferando e intasando completamente il vaso linfatico. Le cellule neoplastiche finiscono con l'invadere completamente il linfonodo, la cui struttura viene completamente sovvertita, fino a giungere alla capsula del linfonodo.

L'esame istologico può mettere in evidenza cellule molto simili a quelle del tumore primitivo, sicché, se questi non ha ancora dato segno di sé, ne è facile la individuazione; oppure le cellule che si trovano nel linfonodo possono essere indifferenziate e l'individuazione del tumore primitivo può risultare non agevole.

* Primario Oncologo Ospedale Generale Regionale di Ancona.

Diagnosi differenziale

La diagnosi differenziale in presenza di linfadenomegalia tra forma tumorale metastatica e linfadenomegalia benigna non è agevole, specie quando essa sia unica e di dimensioni non cospicue, anche in un paziente in cui sia nota una pregressa forma tumorale. Le caratteristiche cliniche del linfonodo ingrossato possono indirizzare la diagnosi verso la forma tumorale o meno: soprattutto la consistenza dura e la scarsa mobilità fanno sospettare la natura ripetitiva. Solo la biopsia comunque e lo studio istologico consentono di chiarire il quadro; molto spesso il dubbio è già risolto dallo studio citologico del materiale prelevato mediante agoaspirazione, anche se quest'ultima metodica è di minore utilità nella ricerca del tumore primitivo. Difficile pure è l'individuazione del tumore primitivo quando lo studio istologico non ci orienta chiaramente, specie nelle forme in fase avanzata, perché l'interessamento linfoghiandolare può essere locoregionale, ma anche a distanza, in sedi del tutto atipiche, e contemporaneamente vi può essere il coinvolgimento di più stazioni e di più organi. Talvolta è solo l'esame autoptico che chiarisce la sede del tumore primitivo magari di piccole dimensioni e che non ha mai dato segni clinici di sé.

Diagnosi

In genere la diagnosi di tumore primitivo non offre grandi difficoltà a patto che la neoplasia si vada a ricercare negli organi che più facilmente drenano in quella stazione linfonodale (Tab. 1).

Tab. 1 - *Linfadenomegalie metastatiche: a quale tumore pensare?*

Metastasi laterocervicali

tonsille, rinofaringe, lingua, pavimento orale, laringe, faringe, tiroide, seni paranasali, ghiandole salivari

Metastasi sovraclaveari

polmone, mammella, esofago, tiroide, stomaco, prostata, pancreas, ovaio, testicolo, rene

Metastasi ascellari

mammella, polmone, parete toracica, arti superiori

Metastasi inguinali

arti inferiori, glutei, ano, scroto, vulva, pene

Terapia

Quando si pone diagnosi di linfadenopatia metastatica in un paziente affetto da neoplasia già nota, il problema diagnostico (il paziente va sottoposto ad una nuova stadiazione) deve precedere il momento terapeutico:

infatti il trattamento più opportuno va scelto in base allo stadio della malattia, ai precedenti trattamenti e alle condizioni del paziente (Tab. 2). Quando la linfoadenopatia metastatica compare in un paziente apparentemente sano, la ricerca del tumore primitivo deve essere contemporanea alla stadiazione e precedere la scelta terapeutica.

Il trattamento della linfoadenomegalia metastatica è di regola strettamente legato a quello del tumore primitivo. In genere l'asportazione chirurgica della linfoghiandola interessata oltre ad essere fondamentale per la diagnosi è anche il primo momento terapeutico. La stazione linfo nodale ove si sia proceduto alla biopsia che deve essere sempre ampia, asportando non solo il linfo nodo interessato ma anche le linfo ghiandole vicine, può essere irradiata per evitare la recidiva locale. Trattamenti sistemici con chemioterapia e/o con ormonoterapia sono efficaci non solo nei confronti del tumore primitivo, ma anche nei confronti delle metastasi linfo nodali. Non sempre la sensibilità della popolazione cellulare che costituisce il tumore primitivo è identica a quella delle cellule che troviamo nelle metastasi linfo ghiandolari, perché possono avere colonizzato cellule più indifferenziate, magari sprovviste di recettori ormonali, anche quando il tumore primitivo è costituito da una popolazione cellulare prevalentemente differenziata e ricca di recettori ormonali.

D'altra parte nel tumore primitivo maggiore è la quota cellulare in G₀, poco sensibile al trattamento chemioterapico, maggiore è la popolazione cellulare che si trova in zone poco irrorate e quindi in situazioni ove con difficoltà giungono i farmaci antiproliferativi, mentre nelle sedi metastatiche, poiché di piccole dimensioni, il tempo di raddoppiamento cellulare è molto più breve e quindi maggiore è la sensibilità ai farmaci antiproliferativi.

Tab. 2 - *Linfoadenomegalie metastatiche*

Problemi del medico di fronte alla comparsa di metastasi linfo ghiandolare

Paziente affetto da neoplasia

- nuova stadiazione
- scelta terapeutica

Paziente apparentemente sano

- ricerca del t. primitivo
 - stadiazione
 - indirizzo terapeutico
-

4. Pneumologia

Diagnosi funzionale dell'ostruzione bronchiale

di *Vittorio Massei**

Al termine "ostruzione bronchiale" sarebbe preferibile sostituire quello di "ostruzione al flusso aereo", perché in effetti noi facciamo riferimento ad una condizione dinamica di ostacolo al movimento dell'aria nei condotti bronchiali. Tralasciando situazioni di ingombro meccanico a livello della trachea e dei bronchi prossimali, che esulano da quanto intendiamo trattare in questa sede, l'ostruzione al flusso aereo è prevalente in fase espiratoria, dove vengono a mancare o comunque a ridursi le forze muscolari della ventilazione, ed è dovuta a due meccanismi fondamentali. Questi due meccanismi agiscono, isolatamente od in associazione, l'uno "ab intrinseco" mediante i fenomeni della flogosi, dell'edema, dell'ipersecrezione mucosa e del broncospasmo, l'altro "ab estrinseco" mediante la compromissione qualitativa e/o quantitativa dell'impalcatura elastica che costituisce supporto per i bronchi di calibro minore, di cui contribuiscono in modo importante a mantenere la pervietà, tanto più in quanto si tratti di bronchi di ordine inferiore privi di cartilagine. Mentre il primo meccanismo è tipico dell'asma bronchiale e della bronchite cronica ostruttiva, il secondo è compatibile con enfisema polmonare cronico, anche se — nella maggior parte dei casi con i quali ci si confronta nella realtà clinica — bronchite cronica ed enfisema non rappresentano entità ben differenziate e differenziabili. È frequente infatti l'osservazione di forme per così dire "miste" od "intermedie", tanto meno qualificabili in senso bronchitico od enfisematico quanto più è avanzata la fase evolutiva dell'affezione, così da giustificare l'estesa adozione dell'etichetta di "broncopneumopatia cronica ostruttiva" o "sindrome di cronica ostruzione al flusso aereo". Per quanto concerne l'asma, nell'attuale accezione il termine indica broncostenosi (o "ostruzione al flusso aereo") accessionale e reversibile spontaneamente o a seguito di terapia.

Il contributo che l'indagine fisiopatologica è chiamata a portare alla diagnosi di ostruzione bronchiale è finalizzato ai seguenti obiettivi:

* Divisione di Pneumologia e Servizio di Fisiopatologia Respiratoria, Ospedale Generale Regionale Torrette di Ancona.

1. individuazione del danno funzionale disventilatorio;
 2. qualificazione in senso ostruttivo, quantizzazione e definizione del grado di reversibilità;
 3. controllo nel tempo, anche ai fini del monitoraggio della terapia.
- Esaminiamo partitamente i suddetti tre punti.

1. In generale, perché un danno funzionale disventilatorio sia individuato, è necessario che la malattia abbia prodotto una compromissione funzionale rilevabile. I tests funzionali non sono in grado di fornire diagnosi etiologiche, ma solo reperti compatibili con determinate affezioni o gruppi di affezioni. Malattie anche gravi possono coinvolgere l'apparato respiratorio ma non produrre (ad es., per limitata decurtazione di parenchima funzionante) deficit funzionali. Aspetti funzionali normali non escludono dunque, di per sé, una malattia anche grave a carico dell'apparato respiratorio. La broncopneumopatia cronica ostruttiva è una sindrome il cui esordio è fatto risalire ad anni od addirittura decenni prima dell'evidenziarsi di una sintomatologia clinica conclamata. Sembra infatti che il primo punto di attacco delle noxae esogene — che possono dare l'abbrivio, con il tempo, ad una sindrome ostruttiva cronica — si situi a livello dei bronchioli più periferici dove, a causa dell'estesa area della superficie di sezione complessiva, la resistenza aerea può raddoppiare senza modificazioni significative delle resistenze aeree globali, che sono appunto quelle che noi misuriamo. In altre parole può esistere un danno funzionale iniziale, esteso a tutte le piccole vie aeree, che non è rilevato dalle metodiche tradizionali d'indagine e che — sul piano clinico — non si esprime con una sintomatologia qualificata. È importante ricordare questa possibilità e cioè l'esistenza di una malattia ostruttiva delle piccole vie aeree in assenza di sintomatologia clinica e funzionale, perché tale ricordo può sia stimolare il ricorso a più sofisticati e mirati tests funzionali, sia incentivare la rimozione dei fattori di danno in una fase evolutiva precoce, così da impedire il progressivo deterioramento anatomico-funzionale.

2. I parametri funzionali più affidabili e riproducibili, per la qualificazione in senso ostruttivo del danno disventilatorio e per la sua quantizzazione, sono ancor oggi il volume espiratorio forzato nell'unità di tempo, ad es. nel secondo (FEV_1 o Vems) (Fig. 1), il suo rapporto percentuale con la capacità vitale (percentuale espirata od indice di Tiffeneau), e le massime velocità di flusso espiratorio al picco, a metà e ai $3/4$ della capacità vitale espirata.

I parametri volume-tempo sono determinati mediante lo spirografo, che — nel tipo più comunemente usato — è un apparecchio a circuito chiuso (Fig. 2), nel quale il paziente viene fatto respirare in un contenitore contrappesato con sigillo ad acqua e munito di una punta scrivente che registra i movimenti di questo contenitore su un chimografo. Essendo la

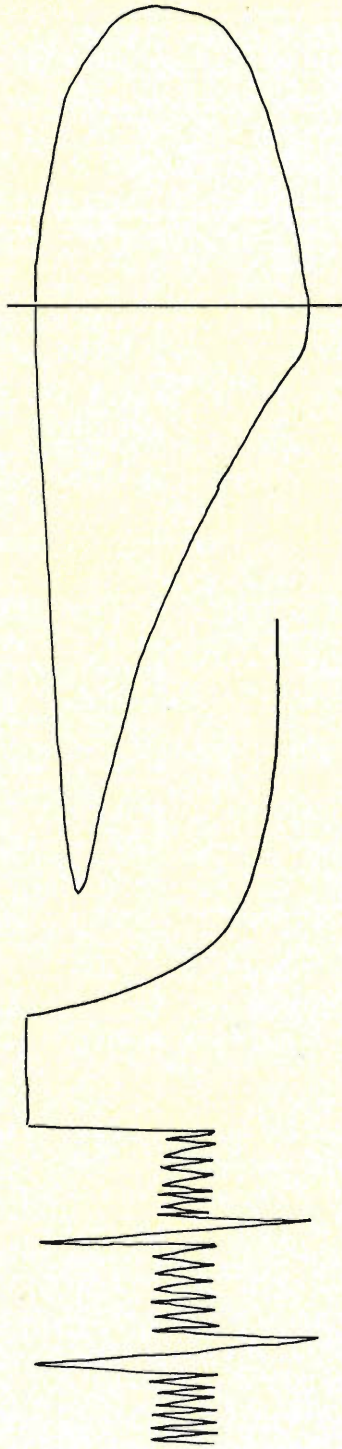


Fig. 1. Soggetto normale. A sinistra tracciato volume (asse y)-tempo (asse x) con determinazione del volume espiratorio massimo al secondo (FEV₁ o VEMS); a destra curva massimale flusso (asse x)-volume (asse y) registrata nel medesimo soggetto e sullo stesso atto respiratorio, con possibilità di riferire i vari flussi ai volumi corrispondenti.

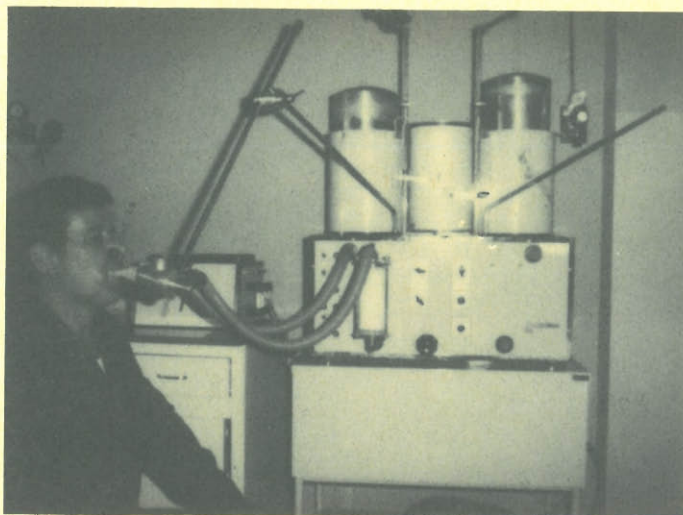


Fig. 2. Spirometro a circuito chiuso a due campane, collegato con analizzatore di elio (sulla sinistra) per la determinazione del volume residuo

carta già tarata per i volumi (asse y) e per il tempo (asse x), si ottengono tracciati volume-tempo o spirogrammi. Invece le massime velocità di flusso espiratorio sono preferibilmente da determinare su curve flusso-volume (Fig. 1), che — registrando in uno dei due assi cartesiani il flusso massimo e nell'altro il volume — consentono di riferire, punto per punto, i vari flussi a ciascun volume corrispondente.

Quest'analisi è interessante, in quanto la prima porzione della curva di flusso espiratorio è sforzo-dipendente e riflette il contributo di flusso e quindi la pervietà delle vie bronchiali più prossimali, la seconda metà della curva invece è sforzo-indipendente, nel senso che il flusso non aumenta con l'aumentare della pressione pleurica durante lo sforzo espiratorio, e questa seconda metà della curva riflette la funzione delle vie aeree più periferiche. Per la determinazione delle curve flusso-volume esiste una estesa gamma di apparecchiature, da quelle complesse e fisse (Fig. 3) a quelle semplici e portatili. Quest'ultime sono particolarmente idonee ad indagini di screening effettuate nel luogo del lavoro, ma la loro presenza sarebbe utile nello studio di ogni medico in alternativa od insieme ad un miniflussometro. Il miniflussometro, mediante determinazione del flusso ed indirettamente della capacità vitale, del volume corrente, della frequenza respiratoria e della ventilazione polmonare/minuto, permette frequenti misurazioni di questi semplici ma importanti parametri ventilatori, in modo analogo alle misure della pressione sanguigna, e — a nostro avviso — dovrebbe trovarsi, insieme allo sfigmomanometro, in ogni ambulatorio medico. Altri parametri come il gas intratoracico, l'"intrapopolamento aereo", le re-

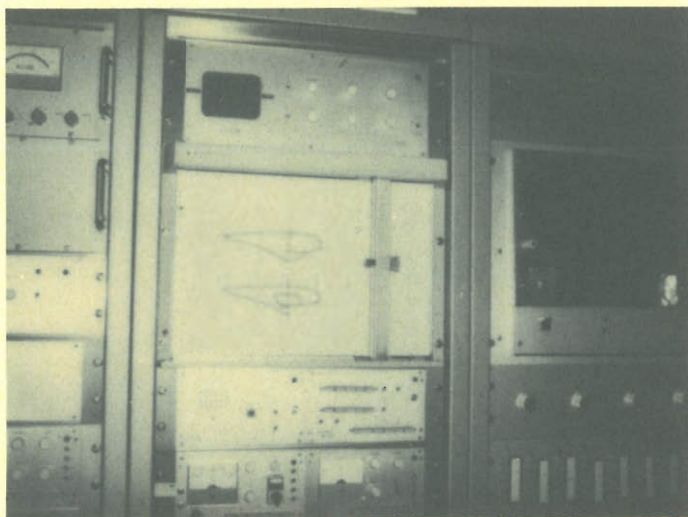


Fig. 3. X-Y recorder collegato con i moduli di rilevazione del flusso (mediante trasduttore di pressione) e del volume (mediante integratore)

sistenze delle vie aeree sono misurati da una sofisticata apparecchiatura, il pletismografo "total-body" (Fig. 4). Il paziente durante l'esame è rinchiuso in una cabina sigillata (Fig. 5), nella quale è possibile registrare variazioni di volume e/o di pressione e da queste risalire, sulla base della legge di Boyle ($PV = k$), ai dati ricercati. La modalità più in uso per la definizione del grado di reversibilità dell'ostruzione aerea è la ripetizione del test funzionale dopo somministrazione di farmaco simpaticomimetico beta-due stimolante per aerosol dosato: una completa regressione del reperto ostruttivo, a seguito del farmaco broncodilatatore, depone per asma (Fig. 6), viceversa la mancata o non significativa modificazione del quadro funzionale è compatibile con broncopneumopatia cronica ostruttiva (Fig. 7).

Una sindrome d'iperreattività brinchiiale può presentare aspetti funzionali basali compresi nei limiti di normalità: trovano allora applicazione i tests di provocazione bronchiale aspecifica. Questi tests hanno un campo d'impiego importante nella diagnostica dell'asma bronchiale, perché una alterata risposta bronchiale aspecifica è caratteristica di quasi la totalità degli asmatici, e si propongono appunto di misurare l'eventuale broncocostrizione indotta da stimoli verso i quali il soggetto esaminato non è specificamente sensibilizzato. Gli agenti comunemente utilizzati per indurre broncocostrizione sono fisici (esercizio fisico, inalazione di aria fredda, nebbia ultrasonica di acqua distillata ecc.) o chimici (istamina, acetilcolina e specialmente i colinergici a lunga durata di azione, cioè la metacolina e il carbacolo).

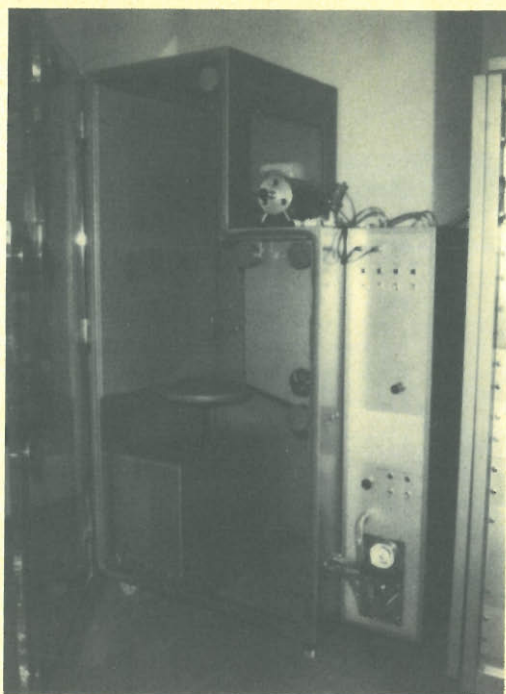


Fig. 4. Pletismografo "total-body"



Fig. 5. Il paziente respira rinchiuso nella cabina pletismografica

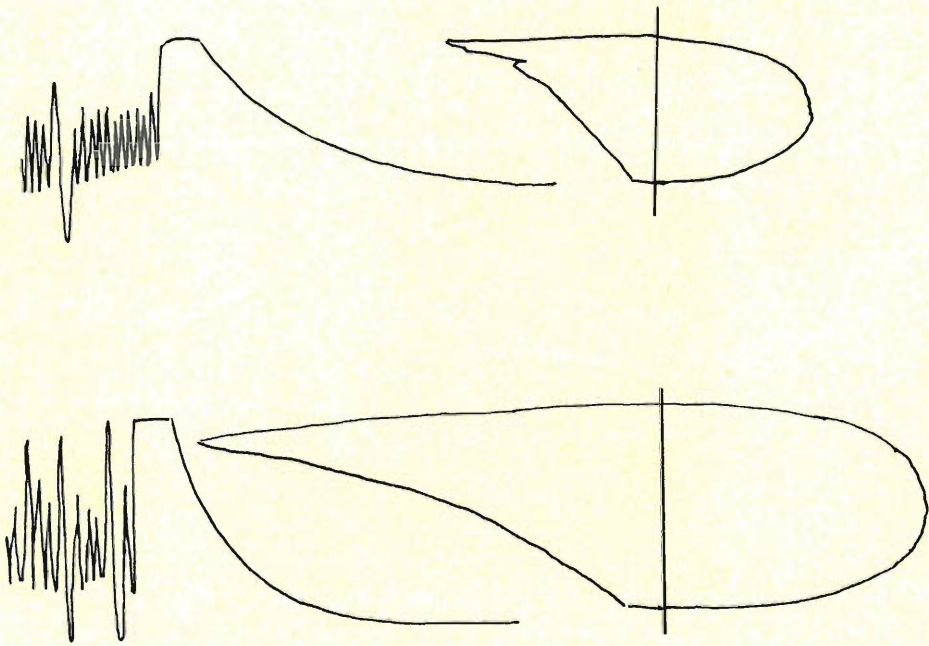


Fig. 6. In alto i tracciati di base dimostrano riduzione del VEMS e delle massime velocità di flusso su curva flusso-volume, con normalizzazione dei reperti (tracciati in basso) dopo fenoterolo 400 gamma per aerosol dosato. Il quadro funzionale è compatibile con asma bronchiale

3. I tests funzionali respiratori andrebbero ripetuti ad opportuni intervalli di tempo per seguire l'evoluzione dell'ostruzione al flusso aereo, sia nella sua entità sia nel suo grado di reversibilità, ed anche per valutare le eventuali variazioni nel tempo della reattività bronchiale a stimoli specifici. Queste informazioni funzionali rappresentano un utile e talvolta indispensabile complemento al criterio clinico nel monitoraggio della terapia delle sindromi bronco-ostruttive.

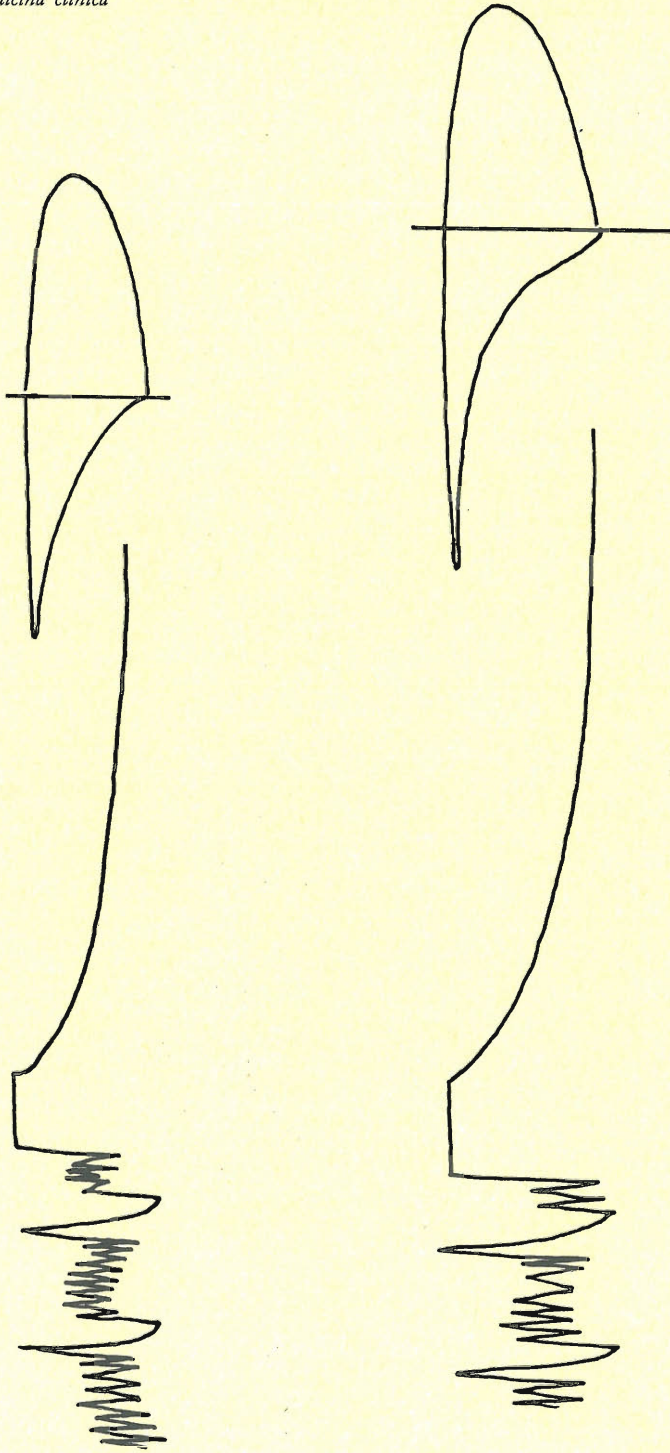


Fig. 7. In alto cospicua riduzione del VEMS e delle massime velocità di flusso espiratorio, con aumento del tempo di espirazione forzata (FET). Il reperto si modifica scarsamente dopo prova farmacodinamica broncodilatatrice ed è compatibile con broncopneumopatia cronica ostruttiva

Bibliografia

1. Antonicelli L. et al.: Recenti acquisizioni in tema di ostruzione bronchiale reversibile: basi patogenetiche della terapia. Riv. Pat. Clin. Tuberc. e Pneumol., 54, 277-312, 1983.
2. Cotes J.E.: *Lung Function*. Blackwell Sci. Publ., 3 edition, Oxford 1975.
3. Cumming G., Semple S.J.: *Disorders of the Respiratory System*. Blackwell Sci. Publ. Oxford 1973.
4. Gasparini S. et al.: Valutazione differenziale dell'ostruzione bronchiale intrinseca ed estrinseca: possibilità e limiti. Atti 26° Congr. It. Tisiol. Mal. Polm. Soc., Milano 27 sett.-1 ott. 1982, pagg. 216-217 (abstract).
5. Massei V. et al.: La malattia cronica ostruttiva delle vie aeree: significatività diagnostica di alcuni tests funzionali e proposta di un protocollo operativo. Giorn. Clin. Med., 56, 293-305, 1975.
6. Massei V. et al.: Prospettive di diagnosi funzionale precoce: il closing volume. G. Clin. Med., 56, 263-278, 1975.
7. Massei V. et al.: Frequency-dependence of dynamic compliance in healthy young non-smokers. Bull. Europ. Physiopath. Resp., 13, 88 p, 1977 (abstract).
8. Massei V. et al.: Distribuzione intrapolmonare delle costanti di tempo e frequenza dipendenza della compliance. Minerva Med., 69, 127-129, 1978.
9. Massei V. et al.: Contribution of large and small airways to flow limitation before and after salbutamol and ipratropium bromide. In *Internal Medicine* Condorelli L., Teodori U., Beretta Anguissola A., Sangiorgi M. (eds.), Excerpta Medica, Amsterdam 1980, pagg. 854-855.
10. Sackner M.A.: *Diagnostic Techniques in Pulmonary Disease*. Marcel Dekker Inc., New York 1980.
11. Sanguinetti C.M. et al.: Exercise-induced asthma diagnosis and prevention with a metered dose aerosol formulation of sodium cromoglycate. Respiration, 43, 132-141, 1982.
12. West J.B.: *Respiratory Physiology*. Blackwell Sci. Publ., Oxford 1974.

Terapia farmacologica dell'ostruzione bronchiale

di Carlo Augusto Sorbini*

L'ostruzione bronchiale cronica e diffusa rappresenta la caratteristica funzionale preminente di alcune entità cliniche, sotto vari aspetti diverse, comprese nella dizione generica di *broncopneumopatie ostruttive croniche*. Come è ben noto, fanno parte di questo raggruppamento eterogeneo essenzialmente tre forme morbose: *bronchite cronica*, *enfisema polmonare* ed *asma bronchiale*. Sulla definizioni di queste pneumopatie non esiste un accordo unanime; comunque, ampiamente accettate sono le definizioni semplificate di "ostruzione reversibile delle vie aeree" per l'asma, di "tosse ed espettorazione croniche" per la bronchite e di "dilatazione abnorme con lesioni distruttive delle vie aeree distali" per l'enfisema. La broncoostruzione, presente in grado variabile in tutte queste condizioni morbose, è il risultato della combinazione dei seguenti fattori: esagerazione del tono bronchiale con conseguente broncospasmo; infiammazione ed edema delle pareti bronchiali; ipersecrezione e/o alterata secrezione di muco. Nell'enfisema svolge un ruolo importante, e spesso preminente, un quarto meccanismo di ostruzione, rappresentato dal collasso bronchiolare espiratorio, conseguente alla riduzione della trama elastica deputata ad assicurare stabilità alle piccole vie aeree distali. La terapia farmacologica dell'ostruzione bronchiale ha compiuto enormi progressi negli ultimi 30 anni: attualmente disponiamo di numerosi nuovi farmaci, più attivi e più sicuri, il cui impiego razionale è assicurato da una precisa conoscenza del meccanismo di azione e da una ormai lunga e collaudata esperienza.

I presidi farmacologici fondamentali possono essere classificati in tre gruppi: — *broncodilatatori*, che rimuovono la broncoostruzione (ma possono anche prevenirla); — *antianafilattici*, che inibiscono la liberazione dei mediatori broncoostrittori (svolgono, quindi, un'azione soltanto preventiva); — *corticosteroidi*, che posseggono un più ampio (ma meno definito) spettro di azione.

* Istituto di Semeiologia Diagnostica e Terapia Strumentale dell'Università di Ancona.

Broncodilatatori

Definiti come farmaci ad azione anticonstrittrice, i broncodilatatori costituiscono un gruppo di farmaci ampio e composito, che — sulla base del differente meccanismo di azione — possono essere classificati in 3 categorie principali:

- 1) - *agonisti beta-adrenergici* (beta-stimolanti o simpaticomimetici);
- 2) - *inibitori delle fosfodiesterasi* (metil-xantine o teofillinici);
- 3) - *antagonisti dei recettori colinergici* (anti-colinergici o parasimpaticolitici).

Agonisti beta-adrenergici

Tutti gli agonisti beta-adrenergici (meglio noti come simpaticomimetici) aumentano la concentrazione endocellulare dell'AMP ciclico mediante stimolazione dell'adenilciclastasi (verosimilmente, un componente del gruppo recettoriale beta-adrenergico). Ciò comporta riduzione della disponibilità di calcio-ioni liberi all'interno della fibrocellula muscolare liscia, con conseguente minor attivazione del sistema contrattile actina-miosina, che si traduce in broncodilatazione. Oltre a questo fondamentale effetto terapeutico, tali farmaci esplicano altre azioni farmacologiche utili nel trattamento della broncoostruzione: inibiscono la liberazione dei mediatori broncoconstrittori da parte delle mast-cellule (esercitando, quindi, anche un'azione preventiva), producono vasodilatazione (più utile della vasoconstrizione nella riduzione dell'edema bronchiale), aumentano la clearance muco-ciliare (la cui efficienza è indispensabile per un'adeguata rimozione delle secrezioni). Come risulta dalla Tab. 1, alcuni beta-agonisti posseggono anche un effetto alfa-stimolante (adrenalina ed efedrina), altri presentano un effetto beta-dissociato da ogni attività alfa-stimolante (isoproterenolo e metaprote-renolo) ed altri ancora — appartenenti all'ultima generazione — sono forniti di un effetto beta-2-selettivo, nel senso che stimolano maggiormente i beta-recettori bronchiali (beta-2) rispetto a quelli cardiaci (beta-1).

Beta-2-stimolanti selettivi — Tutti i farmaci di questo gruppo, tranne il trimetochinolo, possono essere considerati delle modificazioni della molecola dell'isoproterenolo e posseggono una potente azione agonista nei confronti dei beta-2-recettori, con ridotto effetto beta-1-stimolante. In seguito all'avvento di tali farmaci, l'impiego terapeutico di agonisti beta-adrenergici non selettivi, o con concomitante effetto alfa-adrenergico, è stato praticamente abbandonato. Il rapporto di selettività (dose broncodilatatrice/dose tachicardizzante) delle diverse molecole varia da 1:3 a 1:6, vale a dire che la dose alla quale compare tachicardia è 3-6 volte maggiore di quella alla quale si manifesta una significativa broncodilatazione. Questo rapporto è simile in tutti i farmaci beta-2-selettivi, ciascuno dei quali non presenta vantaggi sostanziali rispetto agli altri, quando somministrati in do-

Tab. 1 - Agonisti adrenergici

Farmaco	Selettività	Durata d'azione	Via di somministrazione	Posologia
Adrenalina	beta>alfa	breve	sottocute/endovena	0,3-0,5 ml (sol. 1%)
Isoproterenolo	beta ₁ e beta ₂	breve	inalazione: aerosol/spray	0,5 ml (sol. 1%)/2 erogazioni da 0,5 mg/6 h
Metaproterenolo	beta ² > beta ¹	protratta	inalazione: spray orale intramuscolo	2 erog. da 0,75 mg/6h 10 mg/6 h 0,5 mg. pro dose
Terbutalina	beta ²	protratta	inalazione: spray orale sottocute	2 erog. da 0,25 mg/6 h 2,5-5 mg/6-8 h 0,25 mg pro dose
Salbutamolo	beta ²	protratta	inalazione: spray orale intramuscolo endovena (infusione)	2 erog. da 0,1 mg/4-6 h 1-2 mg/6-8 h 8-10 mcg/kg/pro dose 5 mcg/min (100-300 mcg)
Fenoterolo	beta ²	protratta	inalazione: spray orale	2 erog. da 0,2 mg/4-6 h 3-6 mg/6-8 h
Trimetochinolo	beta ²	breve	inalazione: spray intramuscolo endovena (infusione)	2 erog. da 0,5 mg/4-6 h 0,1 mg pro dose 0,5 mcg/min (0,1 mg in 200 ml sol. gluc. 5%)
Carbuterolo	beta ²	protratta	inalazione: spray orale	2 erog. da 100 mcg/6 h 2 mg/8h
Clenbuterolo	beta ²	protratta	orale	20 mcg/12 h
Rimiterolo (non ancora in commercio)	beta ²	breve	inalazione: spray endovena (infusione)	
Pirbuterolo (di prossima introduzione in commercio)	beta ²	protratta	orale	10 mg/6-8 h

si appropriate. Esistono semmai alcune differenze nella durata di azione: breve, ad esempio, per il rimiterolo, più lunga per il salbutamolo e per il fenoterolo. Le vie di somministrazione (come riportato nella Tabella I) possono essere venosa, intramuscolare o sottocutanea, orale od inalatoria per la maggior parte di questi farmaci. La *somministrazione endovenosa* causa una rapida comparsa della azione farmacologica massimale, ma spesso si accompagna ad una più alta incidenza di effetti collaterali: pertanto, resta selettiva nei casi di male asmatico o di crisi asmatiche gravi. Con la *somministrazione orale* la rapidità e l'efficacia terapeutica divengono minori, associandosi una moderata, ma non trascurabile, incidenza di effetti collaterali indesiderati: può essere indicata nei pazienti con severa e persisten-

te ostruzione, nei quali il farmaco inalato difficilmente può penetrare in maniera uniforme nelle vie aeree distali ostruite, spesso, da tappi di muco, oppure nei casi di asma notturna non sufficientemente controllata dall'inalazione di beta-2-stimolanti praticata al momento di coricarsi. La *via inalatoria* (microdosatori pressurizzati: "bombolette spray") è rapidamente efficace (massima broncodilatazione in 5-15') e praticamente scevra da effetti collaterali importanti, alle dosi raccomandate che sono estremamente ridotte (nonostante che soltanto una piccola quantità — 10% circa — del farmaco inalato raggiunga l'albero bronchiale).

Pertanto, si può senz'altro affermare che la via inalatoria è quella preferibile nella maggior parte dei casi, perché le dosi efficaci somministrate sono più basse, la rapidità dell'azione terapeutica molto elevata e la selettività beta-2-stimolante, meglio preservata (la beta-2-selettività è soltanto relativa: essendo dose-dipendente, si riduce con gli alti dosaggi). Il principale svantaggio insito nell'impiego terapeutico dei microdosatori spray è rappresentato dall'abuso che il paziente può farne nelle forme più gravi di broncoostruzione. È, quindi, compito fondamentale del medico precisare accuratamente la posologia corretta e mettere in guardia il paziente dai possibili abusi. Altro limite importante all'utilizzazione di tale via di somministrazione è costituito dalla corretta tecnica di inalazione, che il medico dovrebbe spiegare accuratamente in occasione della prima prescrizione e verificare puntualmente nei controlli successivi. In alcuni casi può essere utile ricorrere all'uso di "spaziatori" da interporre fra la bocca e lo spray: ciò può migliorare l'inalazione del farmaco particolarmente nei pazienti appartenenti alle età estreme (giovannissimi o anziani). Gli effetti collaterali indesiderati sono legati essenzialmente alla maggiore o minore selettività dei farmaci utilizzati, alle dosi somministrate ed alla via di somministrazione. Infatti, hanno la massima incidenza con i farmaci beta-stimolanti non selettivi forniti anche di un effetto alfa-stimolante e somministrati per via parenterale (adrenalina). Al contrario, sono minimi quando si impiegano farmaci beta-2-selettivi per via inalatoria. I principali effetti collaterali sono rappresentati da:

— *tachicardia ed aritmie*: benché raramente osservabili con l'uso di beta-2-stimolanti selettivi somministrati in dosi appropriate per via inalatoria, possono osservarsi anche con tali farmaci — oltre che in seguito ad abuso — nel corso di una regolare somministrazione per via orale e parenterale. Generalmente, una idonea posologia, individualizzata se necessario, ed una accurata informazione del paziente possono mettere al riparo dall'insorgenza di pericolose turbe del ritmo cardiaco anche nei pazienti più anziani;

— *tremori muscolari*: sono una sequela inevitabile della beta-2-stimolazione e, in misura variabile, si accompagnano all'uso di tutti i beta-2-stimolanti, compresi quelli selettivi. Più frequenti con l'impiego della via generale, possono comparire anche nella somministrazione inalatoria. Gene-

ralmente più evidenti all'inizio della terapia (quando può essere sufficiente ridurre temporaneamente il dosaggio), spesso tendono a ridursi od a scomparire con il proseguimento della stessa e solo raramente sono così marcati e mal tollerati da richiedere la sospensione del trattamento;

— *accentuazione dell'ipossiemia*: una riduzione della PaO_2 , che può paradossalmente accompagnarsi ad un miglioramento delle condizioni ventilatorie, è attribuibile alla concomitante vasodilatazione polmonare che si manifesta maggiormente in corrispondenza dei distretti meno ventilati (ciò comporta un aumento della commistione venosa indotta dal peggioramento del rapporto ventilazione/perfusione). Va tenuta presente soprattutto in pazienti con grave ipossiemia preesistente, nei quali è possibile minimizzare od abolire tale effetto collaterale con la somministrazione di ossigeno;

— *tossicità del freon* (utilizzato come propellente per i microdosatori spray): è stata soltanto ipotizzata, dato che il freon possiede un'azione tossica a livello cardiaco; in realtà, le dosi che vengono inalate sono del tutto insufficienti per giustificare qualsiasi allarmismo;

— *resistenza o tolleranza*: il problema della tachifilassi (ridotta risposta terapeutica), non ancora completamente definito, non sembra rappresentare una limitazione all'impiego dei beta-2-stimolanti, dato che non è stata concretamente dimostrata una perdita di risposta terapeutica in pazienti che li usino per lunghi periodi di tempo.

In conclusione, i beta-stimolanti somministrati per via inalatoria costituiscono il trattamento di scelta negli attacchi asmatici di grado lieve o moderato e nella prevenzione dell'asma da sforzo. Nel caso di asma cronico che richiede un trattamento polifarmacologico continuativo, i beta-stimolanti per via inalatoria o per os o per entrambe le vie, in associazione con teofillinici orali, possono rappresentare un approccio terapeutico adeguato. Nelle riacutizzazioni asmatiche gravi e nello stato di male asmatico, l'impiego della via parenterale diviene indilazionabile, in associazione con i teofillinici ed i cortisonici.

Inibitori delle fosfodiesterasi

Sono rappresentati dalle metilxantine (xantine metilate in posizione 5): una classe di alcaloidi molto diffusa in natura, di cui la teofillina costituisce il composto più ampiamente impiegato in terapia. La teofillina anidra è la sostanza farmacologicamente attiva e l'efficacia dei suoi derivati dipende dalla quantità percentualmente presente nella loro composizione (aminofillina: 85%; teofillina etanolamina: 75%; oxtrifillina: 70%; difillina: 64%; ecc.). Si riteneva che l'effetto farmacologico fosse mediato da un aumento dell'AMP ciclico, conseguente all'inibizione delle fosfodiesterasi (onde la denominazione generale surriportata e largamente adottata). Da alcuni anni, sulla base di rilievi sperimentali non altrimenti spiegabili, è

stato ipotizzato che gli effetti della teofillina siano prodotti dal blocco dei recettori adenosinici (tale meccanismo, in realtà, sembra giustificare l'azione diuretica e stimolante centrale, ma non quella broncodilatatrice) e/o dalla modificazione della disponibilità endocellulare di calcio-ioni. Importanza potrebbero avere anche il blocco degli effetti delle prostaglandine sulla muscolatura liscia bronchiale e l'inibizione della liberazione di istamina e leucotrieni da parte delle mastcellule. Secondo alcuni Autori, il miglioramento soggettivo ed oggettivo osservato nei pazienti con ostruzione acuta al flusso aereo, potrebbe essere spiegato, più che con un effetto broncodilatatore (talora paradossalmente modesto), con un'aumentata contrattilità dei muscoli respiratori "affaticati", in particolare del diaframma. Attualmente non è possibile precisare con sicurezza l'esatto meccanismo di azione delle teofilline, alle quali, comunque, viene riconosciuta una sicura efficacia terapeutica nell'ostruzione bronchiale acuta e cronica.

La teofillina è ben assorbita quando si utilizza la *via orale*. Per *via rettale*, la somministrazione mediante supposte è sconsigliabile, particolarmente nell'età pediatrica, in quanto l'assorbimento risulta generalmente lento, raramente rapido, comunque sempre incostante ed imprevedibile; la somministrazione sotto forma di microclisma, al contrario, fornisce livelli plasmatici con un andamento nel tempo — a parte il picco iniziale — sovrapponibile a quello osservabile con la *via endovenosa*. Quest'ultima, ovviamente, è caratterizzata dalla comparsa di un pronto ed elevato picco iniziale, con rapido decremento dei livelli plasmatici.

L'*emivita plasmatica* della teofillina presenta una notevole variabilità interindividuale ed è influenzata da numerosi fattori, schematicamente riportati nella Tab. 2, dove sono indicati anche i livelli ematici in cui si colloca il range terapeutico ed i principali effetti collaterali strettamente dipenden-

Tab. 2 - *Farmacocinetica della teofillina*

	<i>Emivita plasmatica</i>		<i>Note</i>
	<i>range</i>	<i>media</i> (<i>ore</i>)	
Adulti	3,0-9,5	—	aumento in corso di malattie che ne riducono la clearance
fumatori	—	5,5	riduzione nei pazienti fumatori e/o esposti a fumi
non fumatori	—	9,0	di idrocarburi
Bambini	1,5-9,5	3,6	marcate variazioni nelle varie età.
<i>Risposta terapeutica</i>	<i>Livelli plasmatici (mg/l o meg/ml)</i>		
Assenza di effetti terapeutici	5		
Livelli terapeutici subottimali	5-10		
Range terapeutico ottimale	10-20		
Ansietà	>15		
Disturbi gastrointestinali	>15		
Livelli plasmatici tossici	20		
Gravi aritmie cardiache	>30		
Convulsioni	>40		

ti dalle concentrazioni plasmatiche. A proposito di questi ultimi, va ricordato che la somministrazione endovenosa dovrebbe sempre avvenire durante ossigenoterapia, onde evitare il rischio di un brusco aggravamento dell'ipossiemia, che — con meccanismo analogo a quello ricordato a proposito dei beta-stimolanti — può talora intervenire ed essere responsabile di gravi aritmie cardiache. Nella maggior parte dei casi è possibile utilizzare *dosaggi standard*, quali quelli indicati nella Tab. 3, sotto adeguato controllo clinico, senza necessità di monitoraggio dei livelli sierici. Quest'ultimo può risultare molto utile, e talora indispensabile, quando si debbano trattare pazienti in età pediatrica e geriatrica e, in particolare, casi che presentino una abnorme clearance della teofillina (Tab. 3). Nell'ambito della via orale, meritano una particolare menzione le preparazioni farmacologiche cosiddette "ritardo" (*slow release*), recentemente introdotte nel nostro paese. Numerosi studi farmacocinetici hanno dimostrato la loro validità sia per quanto riguarda l'ottima biodisponibilità, sia per quanto concerne la regolarità dell'assorbimento intestinale e la costanza dei livelli sierici efficaci. È da tenere presente che l'associazione teofilline/beta-stimolanti ha una base razionale e sperimentale, realizzandosi un effetto sinergico che può

Tab. 3 - Dosaggi efficaci dell'aminofillina

Dose iniziale (e.v.)

6 mg/kg p.c. in 15-30 min (in media 350-450 mg)

Dose mantenimento (e.v.)

0,9 mg/kg/h oppure 1,5 g/24 h (in media 350 mg/6 h)

Variazioni in casi particolari:

= riduzione del 50%:

- paziente in trattamento con fillinici nelle 24 h precedenti (riduzione della sola dose iniziale)
- presenza di insufficienza cardiaca o insufficienza epatica o ipossia grave (*)
- comparsa di effetti tossici (riduzione delle dosi di mantenimento)

= aumento del 50%:

- efficacia subottimale in assenza di effetti tossici (aumento graduale delle dosi di mantenimento)
- pazienti con elevata clearance metabolica (fumatori)

	Dose orale		Tassi plasmatici (**)	
	aminofillina mg/kg/6 ore	teofillina	massimi	minimi
Teofillina (per os)				
Bambini				
iniziale	5	4,0	7 (3-13)	2 (1-6)
ottimale	8	6,4	12 (9-25)	4 (2-10)
Adulti:				
iniziale	3	2,4	7 (4-12)	3 (1-4)
ottimale	6	4,8	14 (10-24)	6 (3-16)

(*) In tali circostanze sono particolarmente utili le determinazioni delle concentrazioni plasmatiche.

(**) Valori teorici (media e range) desunti da misurazioni farmacocinetiche.

consentire il raggiungimento di una broncodilatazione massimale con dosi ridotte di entrambi i farmaci, rendendo più improbabili o minimizzando gli effetti collaterali indesiderati.

In conclusione, le teofilline considerate agenti broncodilatatori secondari rispetto ai simpaticomimetici, vengono nuovamente riproposte come farmaci di primaria importanza e di uso corrente in pazienti con broncoostruzione reversibile: essenziali nel trattamento delle forme acute e gravi di broncospasmo e nello stato di male asmatico, le teofilline sono indicate anche nella terapia a lungo termine della maggior parte dei pazienti con broncoostruzione lieve o moderata. Il principale svantaggio di tali farmaci, rappresentato dallo stretto range terapeutico (ossia, dalla quasi embricazione fra livelli efficaci e quelli tossici), può essere limitato sia adottando schemi terapeutici collaudati, sia precedendo con graduali incrementi posologici sotto adeguato controllo clinico, sia ricorrendo al monitoraggio periodico delle concentrazioni plasmatiche.

Antagonisti dei recettori colinergici

Nel secolo scorso, l'impiego di alcaloidi anticolinergici, in forma di sigarette o sigari di stramonio e belladonna, è stato importato in Europa dall'India, dove veniva praticato da alcuni secoli nel trattamento dell'asma bronchiale. Anche l'atropina è stata utilizzata, con alterna fortuna, in forma di aerosol. Nonostante i noti effetti collaterali prodotti dall'atropina sulle vie aeree (secchezza delle mucose, alterata viscosità delle secrezioni bronchiali, riduzione della clearance mucociliare), l'uso dei farmaci anticolinergici è stato abbandonato soltanto nella seconda metà di questo secolo, in seguito all'avvento dei nuovi broncodilatatori simpaticomimetici. Recentemente si è sviluppato un rinnovato interesse per i farmaci anticolinergici, sia perché è divenuto sempre più chiaro il ruolo fondamentale svolto dal parasimpatico nella regolazione del tono bronchiale, sia perché è stato introdotto nella pratica terapeutica un derivato atropinico, l'*ipratropio bromuro*, che sembra possedere una efficace azione broncodilatatrice disgiunta dagli effetti collaterali indesiderati sopra ricordati. A causa della sua struttura, l'ipratropio è poco liposolubile e, quindi, scarsamente assorbito attraverso le membrane biologiche. Tale limitata biodisponibilità rende ragione della relativa broncoselettività dell'ipratropio. Le dosi raccomandate sono di 20-40 mcg per 4-6 inalazioni/die, mediante micronebulizzatori spray. Rispetto ai beta-stimolanti, l'ipratropio presenta una più lenta comparsa del massimo effetto broncodilatatore ma possiede una durata di azione generalmente superiore. Per tale motivo, ne viene raccomandato l'impiego più nella prevenzione che nella cura degli attacchi asmatici in atto. L'effetto dell'ipratropio è additivo a quello dei beta-stimolanti, risultandone un prolungamento della risposta broncodilatatrice; analogo effetto

additivo è stato riscontrato nei confronti della teofillina e dell'associazione teofillina/beta-stimolanti.

Va segnalato che, nei pazienti asmatici, esiste una notevole variabilità, del tutto imprevedibile, della risposta al trattamento. In genere, i bronchitici cronici sembrano rispondere meglio e con maggiore costanza alla terapia con ipratropio; analoga osservazione è stata fatta nei confronti dei pazienti asmatici, la cui malattia appare grandemente influenzata da fattori emozionali. Nonostante che l'esperienza accumulata indichi che l'ipratropio è un farmaco broncodilatatore generalmente efficace e notevolmente affidabile, non è tuttora ben definito il suo ruolo nella terapia della broncoostruzione.

Antianafilattici

Il cromoglicato disodico (DSCG) è il principale rappresentante di una classe di farmaci dotati di effetto profilattico antiallergico. Derivato sintetico di una sostanza naturale (la Kellina), non possiede un'azione broncodilatatrice né antiinfiammatoria. Si riteneva che agisse essenzialmente stabilizzando le membrane delle mastcellule ed impedendone la degranolazione (ossia, la liberazione di mediatori chimici) in risposta a vari stimoli immunologici e non-immunologici. Attualmente, si sa che è in grado di inibire i recettori irritativi e di modulare la risposta broncocostrittrice al raffreddamento, indipendentemente dalla sua azione sulle mastcellule. Somministrato topicamente a causa del suo scarso assorbimento per via orale, è efficace nel prevenire gli attacchi di asma, di rinite allergica o di congiuntivite allergica. Per quanto riguarda l'asma bronchiale, è in grado di prevenire soprattutto gli attacchi di asma estrinseca, mentre l'asma intrinseca risponde più raramente e più modestamente alla sua inalazione, essendo spesso necessario raddoppiare le dosi standard. Sono stati documentati, inoltre, effetti protettivi nell'alveolite allergica, nell'asma da aspirina e nell'iperreattività bronchiale degli asmatici nei confronti di stimoli non-immunologici, come sforzo fisico, iperventilazione volontaria e inalazione di istamina. L'unica via di somministrazione utilizzabile è quella inalatoria, in forma di polvere secca, mediante un semplice dispositivo: le dosi abituali sono di 20 mg (una capsula) quattro volte al dì (una capsula ogni 6 ore). L'uso di un broncodilatatore simpaticomimetico spray, 10-15' prima dell'inalazione del cromoglicato, può consentire una migliore penetrazione del farmaco nell'albero bronchiale ed impedire la comparsa transitoria di tosse e di lieve broncospasmo, che rappresentano gli effetti collaterali osservabili in non più del 2% dei casi. Serie reazioni allergiche (vasculiti) sono del tutto eccezionali, tanto che si può affermare che il cromoglicato è probabilmente il più sicuro farmaco antiasmatico attualmente disponibile.

Le indicazioni alla terapia con DSCG sono rappresentate da:

— asma perenne, sia estrinseco che intrinseco, tenendo presente che la massima efficacia è ottenibile in giovani pazienti con asma estrinseco (risposta positiva in circa l'80% dei casi) e che risultati inferiori si ottengono in pazienti anziani (30-50%);

— asma stagionale, con somministrazione limitata ai periodi di massima esposizione all'ergenica;

— prevenzione dell'asma da sforzo.

Data la lentezza della comparsa dell'effetto terapeutico, il DSCG deve essere somministrato nelle 3-4 settimane precedenti l'eventuale esposizione allergica stagionale e deve essere saggiato per 3-4 settimane prima di decidere se la risposta clinica sia positiva o negativa.

Il farmaco, che ha un impiego solo profilattico (essendo del tutto inefficace negli attacchi acuti di asma), riconosce nell'alto costo del trattamento e nella compliance del paziente i principali svantaggi che possono limitarne l'impiego.

Il ketotifene, un derivato benzocicloeptatofenico, ha un profilo biologico simile a quello del DSCG, essendo, però, efficace per via orale. Il farmaco agisce attraverso numerosi meccanismi: antagonismo anti-istaminico, inibizione della fosfodiesterasi, blocco dei canali del Ca^{++} , inibizione della liberazione dei mediatori broncoconstrictori, antagonismo funzionale nei confronti della SRS-A, ecc. Numerosi studi controllati hanno dimostrato la sua efficacia, particolarmente nel trattamento dell'asma estrinseca, seppure con lenta comparsa del massimo effetto terapeutico. È stato segnalato anche un effetto di "risparmio" nei confronti degli steroidi, nonostante non sia del tutto noto il meccanismo con cui ciò si realizzi. I principali vantaggi del farmaco, che secondo alcuni Autori ha una efficacia comparabile a quella del DSCG, sono rappresentati dalla via orale di somministrazione e dalla comoda posologia abitualmente raccomandata per uso profilattico (1-2 mg, due volte al giorno).

Corticosteroidi

Potenti agenti ad azione antiinfiammatoria e stabilizzante di membrana, conservano un posto importante nella terapia dell'ostruzione bronchiale. Il loro effetto antiasmatico è in parte dovuto alla interferenza con la sintesi e la liberazione dei mediatori dell'infiammazione, oltre che all'azione "facilitante" nei confronti degli agonisti beta-adrenergici (ristabiliscono la "permissività" dei beta-recettori, alterando probabilmente il rapporto alfa/beta recettori alla superficie cellulare).

L'indicazione principale degli corticosteroidi somministrati per via generale è rappresentata da alcune forme gravi di asma bronchiale:

— asma acuto con evoluzione verso la cosiddetta "fase pericolosa" (esaurimento muscolare, iniziale ritenzione di CO_2 , alterazioni dello stato di coscienza);

— attacchi asmatici acuti ricorrenti ad andamento subentrante ed ingravescente;

— asma cronico grave, mal controllato dalle usuali terapie;

— stato di male asmatico, vera emergenza medica che può compromettere la vita del paziente.

In tali casi non si dovrebbe esitare ad iniziare una terapia steroidea a pieno dosaggio; infatti, il principale errore che può essere fatto nei confronti della terapia steroidea, consiste nel "somministrare troppo poco steroide troppo tardi", correndo il rischio di perdere il paziente a causa di una terapia insufficiente e/o tardiva, nel timore dei possibili effetti secondari. Questi ultimi possono essere notevolmente ridotti, se si impiega — appena possibile — una dose singola al mattino e, quindi, la somministrazione a giorni alterni, utilizzando ovviamente steroidi a rapida metabolizzazione (prednisone o prednisolone). Il dosaggio pieno (ad esempio, 40 mg/die di prednisone) deve essere mantenuto il tempo necessario per controllare la broncoostruzione grave, procedendo appena possibile alla graduale riduzione della posologia, alla dose unica mattutina, alla terapia a giorni alterni ed infine alla sospensione del farmaco. Raramente, l'ultima tappa non può essere praticata a causa dell'impossibilità di controllare adeguatamente la malattia senza l'impiego di steroidi: in tali casi, l'associazione di steroidi topici (beclometasone) può consentire il raggiungimento dell'obiettivo finale, rappresentato dalla sospensione completa della somministrazione orale o, in alternativa, dall'adozione del regime a giorni alterni di dosi minime efficaci, con maggior rispetto del ritmo circadiano del cortisolo e, quindi, minor effetto soppressivo sull'asse ipotalamo-ipofisurrene.

Nella Tab. 4 sono riportate alcune raccomandazioni utili al fine di un corretto uso degli steroidi somministrati per via generale.

Tab. 4 - Raccomandazioni per un corretto uso della terapia steroidea nell'asma bronchiale

-
- 1) Gli steroidi vanno *aggiunti* al programma terapeutico di base
 - 2) Gli steroidi vanno aggiunti per *ultimi* e sospesi per *primi*
 - 3) Impiegare steroidi *short-acting* (idrocortisone-prednisolone-prednisolone-metilprednisolone)
 - 4) Appena possibile convertire la dose totale giornaliera in *dose singola* al mattino
 - 5) Appena possibile iniziare il passaggio alla terapia a *giorni alterni*.
 - 6) Provare gli steroidi per inalazione (*beclometasone*) dopo la cessazione dell'infiammazione acuta, avvertendo i pazienti che *non* si tratta di broncodilatatori per attacchi acuti.
 - 7) Aumentare la dose di steroidi in situazione di *stress*
 - 8) Controllare periodicamente gli *elettroliti* sierici.
 - 9) Prima di iniziare una terapia a lungo termine accertare i seguenti aspetti della *storia clinica* del paziente:
 - a) tubercolosi
 - b) diabete-obesità
 - c) gastrite-ulcera peptica
 - d) osteoporosi
 - e) glucagone-cataratta
 - f) ipertensione
 - g) psicosi
-

Corticosteroidi ad azione topica. Dei numerosi preparati steroidei disponibili per via inalatoria, quello che si è più largamente affermato è il *beclometasone dipropionato*. Questo farmaco presenta un elevato rapporto terapeutico dovuto alla grande potenza antiinfiammatoria topica ed alla rapida inattivazione epatica che fa seguito all'assorbimento dal polmone e dall'intestino (gran parte del beclometasone somministrato per spray viene deglutito e, quindi, assorbito a livello intestinale).

Alla dose consigliata (400 mcg/die, in 4 somministrazioni) adeguata per la maggior parte dei pazienti (pochi richiedono dosaggi più elevati), gli effetti sistemici — ancorché misurabili — sono resi minimi.

Il suo impiego è particolarmente indicato nella terapia di mantenimento a lungo termine, particolarmente quando altri anti-asmatici sono inefficaci o scarsamente tollerati. Utile è l'associazione con gli steroidi sistemici (come già ricordato), con gli agonisti beta-adrenergici e con i teofillinici.

Nella pratica clinica gli effetti collaterali sono generalmente irrilevanti, con la sola eccezione di un possibile sviluppo di candidosi del cavo orale, la cui incidenza (non superiore al 10%) può essere ridotta ulteriormente, consigliando regolari colluttori dopo le singole inalazioni.

Conclusioni

Le recenti acquisizioni sui meccanismi patogenetici della broncoostruzione e sulla regolazione del tono broncomotore hanno fornito le basi razionali per l'impiego dei vari farmaci, da soli o in combinazione; inoltre, numerosi nuovi farmaci, più attivi e più sicuri, sono stati recentemente sperimentati ed introdotti nella pratica clinica; infine, l'identificazione dei molteplici fattori scatenanti, prima ignoti (alcuni dei quali connessi con l'esposizione lavorativa), ha permesso di attuare in molti casi efficaci misure preventive. Essendo l'ostruzione bronchiale una condizione fisiopatologica estremamente eterogenea per quanto riguarda l'etiologia, i meccanismi patogenetici e le modalità di presentazione clinica, l'approccio terapeutico al singolo paziente deve essere notevolmente differenziato in rapporto alle peculiarità individuali ed impone al medico un impegno professionale sempre rilevante e, talora, eccezionale.

Bibliografia

1. Fraser R.G., Parè J.A.P.: *Diagnosi delle malattie toraciche*. Casa Editrice Ambrosiana, Milano, 1980-82.
2. Grassi C., Pozzi E.: *Pneumologia*. 2^o Ed., Minerva Medica, Torino, 1981.
3. Kazemi H.: *Malattie dell'apparato respiratorio*. Il Pensiero scientifico Ed., Roma, 1979.
4. Muesan G., Sorbini C.A., Grassi V.: *Pneumologia*. UTET, Torino, 1982.

5. Oncologia

La diagnosi in oncologia

di Riccardo Cellerino*, Giuseppina Catalano*, Ettore Tito Menichetti*,
Paolo Vallese** e Gastone Frosini**

Epidemiologia

La mortalità per tumori maligni ha registrato, negli ultimi 10 anni (1973-1982), significative variazioni nella regione Marche (Tab. 1 e Fig. 1); alcuni dati sono particolarmente significativi e meritano qualche considerazione a parte: il numero complessivo di morti per malattie neoplastiche è cresciuto, nel decennio considerato, di circa 600 unità, rappresentando attualmente il 25% del totale e figurando al 2° posto (dopo le malattie cardiovascolari) fra le cause di morte nella regione; le malattie neoplastiche sono, fra le cause di morte più frequenti, l'unica a far registrare un netto aumento sia in numero assoluto che come valore percentuale; esiste, all'interno del gruppo "tumori maligni", una discreta differenza di comportamento: in numero assoluto, alcune neoplasie, quali quelle del tratto gastroenterico, sono stazionarie; altre hanno fatto registrare un moderato incremento (carcinoma mammario); i tumori maligni del polmone, anche nella regione Marche come in gran parte delle nazioni industrializzate, hanno compiuto un autentico balzo in avanti passando da 1/10 a 1/6 di tutti i decessi per neoplasia; è verosimile che il numero assoluto di decessi per tumori polmonari osservato nel 1973 venga raddoppiato nel 1983 (ISTAT, 1978; ISTAT, 1983).

Tab. 1 - Regione Marche-- anni 1973 e 1982: numero totale dei morti, numero dei morti per tumori maligni nel loro complesso (% sul totale dei decessi) e per alcuni istotipi (% sul totale dei tumori) - (Istat 1978, Istat 1983)

	Totale	Morti			
		Per tumore	G.E.	Polm.	Mamm.
1973:	13726	2747(20%)	888(32%)	313(11%)	179(6%)
1983:	13225	3315(25%)	898(27%)	569(17%)	242(7%)

* Cattedra di Oncologia Clinica dell'Università di Ancona.

** Divisione di Oncologia - U.S.L. n. 12 - Ancona.

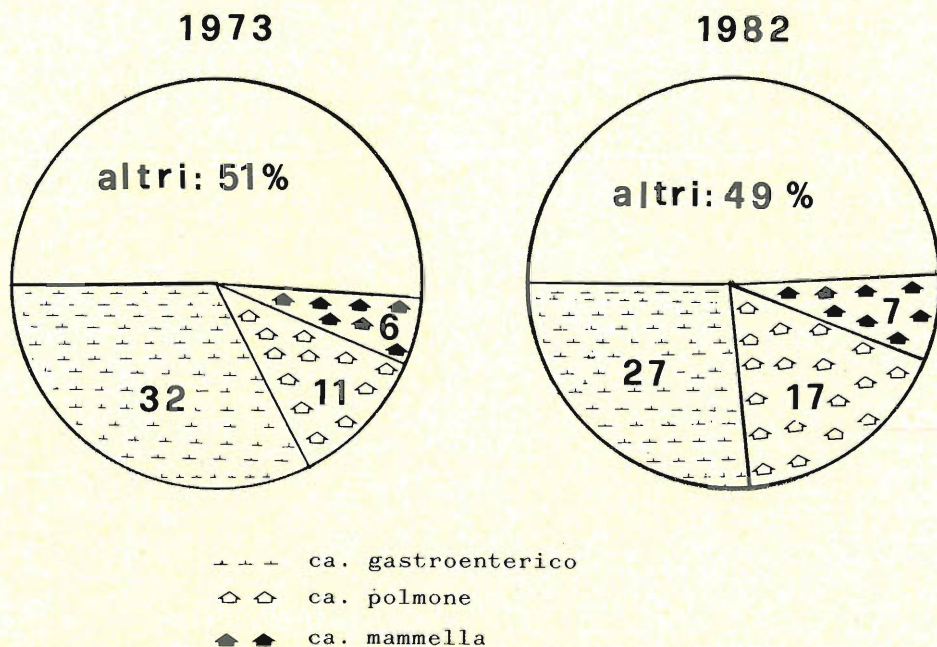


Fig. 1. Regione Marche - mortalità per tumori maligni; distribuzione % di alcuni istotipi negli anni 1975 e 1982. (Istat 1978, Istat 1983)

Caratteristiche biologiche

A fianco di questi dati, sicuramente preoccupanti e che evidenziano la necessità di una corretta e rigorosa indagine epidemiologica in grado di fornire gli elementi necessari per un efficace programma di prevenzione, sono da ricordare anche i significativi risultati ottenuti nel trattamento di numerose neoplasie (circa il 30% di tutti i tumori diagnosticati è curabile!) e nelle conoscenze riguardanti le caratteristiche biologiche e la storia naturale dei tumori:

— la minima massa tumorale clinicamente rilevabile è, dopo 30 raddoppiamenti, di 10^9 cellule e rappresenta, in peso, circa 1 g di tessuto; con altri 3,25 raddoppiamenti si arriva a 10^{10} cellule (10 g di tessuto) e la massa è più agevolmente rilevabile: a questo punto della crescita tumorale sono già verosimili metastasi linfonodali e/o a distanza; dopo altri 6,75 raddoppiamenti la massa è di 10^{12} cellule, ha un peso di circa 1 Kg ed è la massima massa compatibile con la vita (Steel G.C., 1977) (Tab. 2);

— la velocità di crescita delle neoplasie non è costante nel tempo, ma varia con il crescere della massa neoplastica per il variare di una serie di parametri fra cui almeno due vanno ricordati:

Tab. 2 - Correlazione fra peso, possibilità di diagnosi e decorso clinico, numero dei raddoppiamenti cellulari e tempo occorrente nell'ipotesi di uno sviluppo lineare della massa neoplastica

N° cellule	10 ⁵	10 ⁹	10 ¹⁰	10 ¹²
n° raddoppiamenti	17	30	33	40
peso (g)	0,0001	1	10	1000
clinica	—	±	+	exitus
tempo* (anni)	1,3	2,4	2,7	3,3
tempo** (anni)	3,7	6,6	7,2	8,7

* tempo raddoppiamento = 30 giorni (p. es.: linfomi)

** tempo raddoppiamento = 80 giorni (p. es.: adenoca)

a) tempo di raddoppiamento delle cellule (tempo richiesto per raddoppiare il numero di elementi cellulari);

b) percentuale di cellule che vanno incontro ad attiva proliferazione (in una leucemia acuta si trovano in attiva proliferazione circa il 5-10% degli elementi, in una leucemia linfatica cronica lo 0-1%, in un tumore solido lo 0-10%).

Il risultato ultimo legato a questi e a numerosi altri parametri, è che inizialmente la crescita neoplastica è discretamente veloce mentre tende a rallentare col passare del tempo sia per un allungamento del tempo di raddoppiamento cellulare che per la riduzione della percentuale di cellule proliferanti (Salmon S.E., 1970);

— la crescita delle metastasi è, solitamente, più veloce della crescita del tumore primitivo; le spiegazioni possibili sono numerose:

a) selezione di un clone cellulare più maligno;

b) massa più piccola e, quindi, con ritmi di crescita più elevati;

c) particolari caratteristiche del tessuto "ospitante" (p.es. cute, polmone, fegato, ecc.);

— la velocità di crescita del tessuto tumorale è, di solito, più lenta della velocità di crescita del corrispondente tessuto normale (leucemie e elementi staminali del midollo osseo; tumori gastro-enterici e mucose di rivestimento; ecc.); questa caratteristica (che contrasta nettamente con l'immagine della neoplasia a crescita rapida e tumultuosa) consente, tra l'altro, il pieno e più rapido recupero dei tessuti sani fra un ciclo e l'altro di chemioterapia.

Prevenzione

La eliminazione delle sostanze note come cancerogene per l'uomo (= prevenzione primaria) e gli sforzi per rendere la diagnosi di cancro la più precoce possibile (= prevenzione secondaria) si basano, in primo luogo, su una più completa conoscenza dei dati epidemiologici e delle caratteristiche di storia naturale delle neoplasie. La prevenzione primaria si può realizzare, sostanzialmente, attraverso due vie: a) la rimozione o, quantome-

no, la riduzione della presenza di agenti cancerogeni nell'ambiente; b) la protezione della popolazione dalla esposizione agli agenti cancerogeni. Per il raggiungimento di questi obiettivi è necessario agire lungo due direttive: la prima, in gran parte di competenza dei governanti e dei legislatori, deve mirare alla eliminazione del "rischio cancro", per esempio attraverso lo sviluppo di sigarette più sicure, togliendo incentivi alla produzione e al consumo di tabacco* e bevande alcoliche, sviluppando programmi di educazione sanitaria (riconoscimento dei "fattori di rischio") per tutta la popolazione; la seconda è soprattutto un problema di scelte personali che devono comprendere, in primo luogo, la abolizione dei più importanti fattori di rischio: tabacco (neoplasie del cavo orale, laringe, polmoni, esofago, verosimilmente anche pancreas e vescica), bevande alcoliche (cavo orale, esofago, fegato), dieta ipercalorica (neoplasie del colon, della mammella, dell'endometrio), ecc.; a questo proposito è forse opportuno ricordare che Breslow (Breslow N.E., 1974) ha calcolato che una persona di 45 anni può aumentare la sua aspettanza di vita di ben 11 anni con il solo seguire delle semplici norme di igiene di vita. In questo campo si situa l'azione educativa del medico nei confronti dei propri pazienti; analogamente è compito del medico conoscere e mettere in atto le possibilità di diagnosi precoce (prevenzione secondaria), coinvolgendo in prima persona la attenzione dei pazienti su segni e sintomi sospetti e identificando possibili "soggetti a rischio".

Un primo gruppo di pazienti che possono (o meglio devono) essere seguiti con particolare attenzione è costituito da quelli portatori di "lesioni premaligne" (questo caso rientra più propriamente nella prevenzione primaria); ciò che si intende per lesione premaligna è, in realtà, un insieme di dati morfologici, clinici, sperimentali e statistici: delle anomalie morfologiche (citologiche) dell'epitelio dell'intestino o della cervice uterina, non così pronunciate da essere definite come "cancro", costituiscono ciò che il patologo chiama displasia; tali lesioni possono progredire (dati statistici e sperimentali) a "carcinoma in situ" (caratteristiche morfologiche del carcinoma, ma non invasione). Da questo stadio, dopo un tempo adeguato (= anni!) si sviluppa un carcinoma invasivo. È da notare che non esiste un chiaro confine fra i singoli passaggi, ma piuttosto un continuum che conduce, in una elevata percentuale dei casi, al carcinoma invasivo. Gli esempi possibili di "lesione premaligna" sono numerosissimi e, nella tabella 3, ne sono riportati alcuni con un tentativo di definirne il rischio di progressione.

Altri "soggetti a rischio" possono essere trovati fra quelli esposti ad

*) Vendita di tabacchi in Italia (dati forniti dai Monopoli di Stato):

1981: quintali venduti 1.029.843 introiti (miliardi di lire) 4.042

1982: quintali venduti 1.035.166 introiti (miliardi di lire) 5.337

1983: quintali venduti 1.052.224 introiti (miliardi di lire) 6.480

(1983: dati stimati nel periodo gennaio-maggio 1983)

ambienti di lavoro ove vengono utilizzate sostanze quali cromo, asbesto (ca. polmone), nelle consanguinee di pazienti di ca. mammario (ca. mammella), nei portatori di deficit immunologici congeniti quali la sindrome di Wiscott-Aldrich (linfomi) o di mongolismo o sindrome di Bloom (leucemie), nei soggetti di carnagione chiara esposti ad intensa radiazione solare specie se alle basse latitudini (neoplasie della cute).

Il significato di "soggetto a rischio" deve venire utilizzato, nella pratica medica, per una più attenta indagine anamnestica volta a mettere in luce i possibili fattori di rischio presenti nei singoli individui: nelle Tab. 4 e 5

Tab. 3 - Alcuni esempi di lesioni premaligne e rischio (in larga misura soggettivo) di trasformazione neoplastica

Sede	Lesione	Rischio
Cute	discheratosi	++
Cute	nevi	+
Cute	nevi (ulcerati, sanguinanti, ecc.)	++++
Cervice uterina	polipo	-
Cervice uterina	displasia	+++
Intestino	polipo	+ / +++
Cistifellea	calcolosi	++
Stomaco	gastrite cronica	++
Osso	m. di Paget	+++
Mammella	mastopatia fibro-cistica	+
Fegato	cirrosi	++(?)

Tab. 4 - Possibili elementi di sospetto clinico per ca. polmonare (esempio di formulario con raccolta dati anamnestici). Da Strang Clinic - Istituto di Medicina Preventiva - New York (modificato)

A) Il soggetto accusa:

	Si	No
— Tosse espettorato da più di 1 mese	0	0
— Espettorato striato di sangue	0	0
— Malattie toraciche da raffreddamento per più di 3 volte all'anno	0	0
— Dolore toracico localizzato da più di 1 mese	0	0

B) Anamnesi familiare:

— Tubercolosi	0	0
---------------	---	---

C) Anamnesi patologica personale:

— Tubercolosi	0	0
— Bronchite cronica	0	0
— Asma	0	0
— Enfisema	0	0
— Polmoniti, più di una volta	0	0

D) Abitudini di vita, lavoro:

— fumo di sigarette, sigari o pipa	0	0
— più di 20 sigarette al giorno	0	0
— lavora o ha lavorato con: materiali radioattivi, asbesto, polveri di carbone, di silicio o altri minerali, nichel o cromo	0	0

Tab. 5 - Possibili elementi di sospetto clinico per ca. gastrointestinale (esempio di formulario per raccolta dati anamnestici) Da *Strang Clinic - Istituto di Medicina Preventiva - New York (modificato)*

A) Il soggetto accusa:		
	Si	No
— Pirosi, dispepsia o dolori addominali da più di un mese	0	0
— Nausea o vomito da più di una settimana	0	0
— Senso di ripienezza dopo piccoli pasti	0	0
— Perdita di peso, $\geq 10\%$, in 3 mesi o meno	0	0
— Ematemesi	0	0
— Disturbi dell'alvo	0	0
— Feci nastriformi	0	0
— Dolori rettali con disturbi dell'alvo	0	0
— Sangue nelle feci o melena	0	0
— Evacuazione di muco da solo o misto a feci	0	0
B) Anamnesi familiare:		
— Cancro dello stomaco	0	0
— Ulcera gastrica o duodenale	0	0
— Anemia perniciosa	0	0
— Polipi del colon	0	0
— Cancro del colon o del retto	0	0
C) Anamnesi patologica personale:		
— Disturbi della colecisti	0	0
— Ulcera gastrica o duodenale	0	0
— Anemia perniciosa	0	0
— Ittero, epatite, cirrosi epatica	0	0
— Polipi dello stomaco o del colon	0	0
— Colite ulcerosa o altre malattie croniche dell'intestino	0	0
D) Abitudini di vita:		
— Più di 5 bicchieri di birra o di vino o 3 superalcolici al giorno	0	0

sono riportati due esempi (rispettivamente per le neoplasie del sistema respiratorio e del tratto gastro-enterico) realizzati dalla Strang Clinic-Istituto di Medicina Preventiva (New York). Nella tabella 6 sono invece riportati i "punteggi" relativi ai singoli fattori di rischio per il ca. mammario.

La diagnosi di cancro

Sotto il nome di "cancro", "tumore", "neoplasia" (ma, molto spesso, ricorrendo a altre definizioni o a giri di parole più o meno incomprensibili), vengono raggruppate una serie di malattie che ben poco, in realtà, hanno in comune l'una con l'altra; i punti di contatto sono, quasi esclusivamente, alcune caratteristiche biologiche la più tipica delle quali è la continua tendenza alla crescita da parte delle cellule neoplastiche. Da un punto di vista clinico le singole neoplasie sono malattie molto diverse l'una dal-

Tab. 6 - Fattori di rischio (FR) di Ca mammella per fasce d'età secondo 5 diverse caratteristiche con i relativi punteggi

Caratteristiche	FR secondo l'età (anni)					40-64
	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	
1) Storia familiare di ca. mammella						
Nessuna	0,91	0,91	0,89	0,88	0,87	
1 Cancro*	2,03	2,00	1,97	1,95	1,94	
2+ Cancro*	3,14	3,10	3,06	3,02	3,00	
2) Parità						
Nessuna gravidanza a termine						1,45
<20a.a. alla 1' gravidanza a termine, con						
1- 2 Gravidanze a termine						0,66
3+ Gravidanze a termine						0,33
Da 20 a 24 aa. alla 1' gravidanza a termine con						
1 - 2 Gravidanze a termine						0,94
3+ Gravidanze a termine						0,47
Da 25 a 29 aa. alla 1' gravidanza a termine, con						
1 - 2 Gravidanze a termine						1,21
3+ Gravidanze a termine						0,61
Da 30 a 34 aa. alla 1' gravidanza a termine, con						
1 - 2 Gravidanze a termine						1,49
3+ Gravidanze a termine						0,74
Da 35+ aa. alla 1' gravidanza a termine, con						
1 - 2 Gravidanze a termine						1,76
3+ Gravidanze a termine						0,89
3) Storia di malattie benigne del seno						
Si						3,57
No						0,71
4) Stato mestruale						
Ancora mestruata	1,11	1,26	2,11	2,97		
Età della menopausa naturale						
< 45 aa.	0,37	0,41	0,54	0,68	0,68	
45 - 49 aa.		0,84	0,88	1,10	0,95	
50 + aa.			0,79	1,03	1,10	
Età della menopausa chirurgica						
<35 aa.	0,25	0,27	0,27	0,34	0,28	
35 - 39 aa.	0,47	0,52	0,54	0,68	0,46	
40 - 44 aa.	0,70	0,78	0,59	0,74	0,39	
45 - 49 aa.		0,56	0,77	0,97	0,45	
50 + aa.			0,75	0,94	1,22	
5) Storia di esame annuale del seno o di recente autopalpazione						
Si						0,83
No						1,32

Il prodotto ottenuto moltiplicando i 5 singoli fattori di rischio tra loro deve essere a sua volta moltiplicato per il rischio di morte per ca. mammella, aggiustato per fasce d'età, ricavabile dalla seguente tabella.

Tab. 6a - Rischio di morte per ca mammella per fasce d'età

Età (anni)	Morti/100.000 donne
25 - 29	40
30 - 34	102
35 - 39	195
40 - 44	350
45 - 49	525
50 - 54	686
55 - 59	799
60 - 64	849
65 - 69	912
70 - 74	1001

Da Davies et al.: J. Natl. Cancer, Inst., 60: 1519, 1978 (modificato)

l'altra, le cui caratteristiche derivano dalla sede di insorgenza e dai rapporti e interazioni fra *quell'ospite* e *quel* tumore; ne deriva che è impossibile indicare *un* segno o sintomo, *un* dato di laboratorio, *un* esame strumentale ai quali fare sicuro affidamento per la diagnosi di "tumore".

D'altra parte le caratteristiche di crescita e di tendenza a dare metastasi (linfonodali e/o ematogene) delle neoplasie rendono necessario puntare alla diagnosi la più precoce possibile: la scoperta di una neoplasia ancora localizzata può rendere possibile una terapia "curativa" altrimenti impossibile. Da queste necessità è derivata una serie di tentativi di "protocolli diagnostici" miranti a valorizzare le possibilità diagnostiche nelle singole situazioni, e rispondenti ad alcuni requisiti essenziali: a) le singole procedure raccomandate devono essere sicure e sperimentate; b) i benefici devono essere superiori ai possibili rischi; c) il costo delle singole procedure deve essere contenuto; d) l'insieme delle manovre deve essere pratico e facilmente eseguibile. Le tab. 7 a-b-c- riportano esempi di questi protocolli a cura della American Cancer Society (1980). Nella pratica un protocollo diagnostico per la diagnosi precoce del maggior numero possibile di neoplasie si scontra con numerose difficoltà: a) è molto difficile convincere i medici sulla utilità di tali programmi anche nei confronti di popolazioni ad alto rischio; b) come diretta conseguenza è ancora più difficile che si sottopongano *sistematicamente* ai controlli previsti tutti gli individui cui i protocolli sono destinati; c) i programmi di screening devono essere particolarmente attenti ai falsi negativi che rassicurano falsamente il soggetto (e il medico) rimandando la diagnosi alla diffusione della malattia; d) ancora più pericolosa, è, sotto molti aspetti, la possibile presenza di falsi positivi: se un test ha una accuratezza, nello scoprire veri positivi, del 99,5% significa che lo 0,5% dei soggetti sottoposti al test sarà costituito da falsi positivi; nell'ipotesi che vengano sottoposti al test 1.000.000 di individui si avranno 5.000 risposte positive che saranno dichiarate false solo dopo ulteriori esami lunghi, dispendiosi, sgradevoli e con chiara perdita di fiducia verso il test nel suo complesso.

Tab. 7a - Tumori ginecologici diagnosi precoce (American Cancer Society)

	PAP Test	Esame pelvico	Biopsia endometrio
Donne in attività sessuale o comunque sopra i 20 aa.	ogni 3 aa. (dopo 2 tests annuali neg.)		
Dai 20 ai 40 aa.	ogni 3 aa. (dopo 2 tests annuali neg.)	ogni 3 aa.	
40 + aa.	ogni anno	ogni anno	
Alla menopausa	si	si	si (se presente alto rischio per ca. endometrio).*

* Infertilità, obesità, cicli anovulatori, menometrorragie e terapie estrogeniche

Tab. 7b - Ca. mammella: diagnosi precoce (American Cancer Society)

	Autopalpazione	es. clinico	es. strumentale
Tutte le donne sopra i 20 aa.	ogni mese		
Dai 20 ai 40 aa.	ogni mese	ogni 3 anni	
Dai 40 ai 50 aa.	ogni mese	ogni anno	
50 + anni	ogni mese	ogni anno	ogni anno*

* Annuale anche per le donne sotto i 50 anni con alto rischio: storia familiare, precedente ca. della mammella controlaterale, mastopatia fibrocistica, ecc.

Tab. 7c - Ca. intestinale: diagnosi precoce (American Cancer Society)

	Esplorazione rettale	sangue occulto (feci)	sigmoidoscopia
Maschi e femmine dai 40 ai 50 aa.	ogni anno		
50 + anni	ogni anno	ogni anno	ogni 3-5 aa.

L'insieme di queste considerazioni dovrebbe spingere i medici a:

- 1) considerare, di fronte a qualsiasi quadro sintomatologico, la possibilità di una diagnosi differenziale con una neoplasia;
- 2) identificare fra i propri assistiti i gruppi e i singoli individui "a rischio";
- 3) controllare accuratamente e a intervalli regolari gli individui a rischio secondo un protocollo diagnostico ben articolato, semplice, attendibile;

4) far opera di convincimento perché vengano diffusamente utilizzati alcuni esami estremamente semplici ma altrettanto utili quali lo striscio vaginale e l'autopalpazione del seno nella donna e l'autopalpazione dei testicoli nell'uomo;

5) valutare in modo particolarmente attento tutti quei sintomi aspecifici che spesso si accompagnano alle neoplasie (p. es.: perdita di peso, febbre, astenia, ecc.) e, in generale, tutti i sintomi o segni anche banali, (p. es.: disfonia, tosse, dispepsia, ecc.) che persistano per tempi "stranamente" prolungati.

La discreta serie di problemi concernenti le possibilità di una "diagnosi precoce" nei soggetti portatori di neoplasie non deve far dimenticare ulteriori aspetti di fondamentale rilevanza:

1) il piano di trattamento di una neoplasia può venire programmato *solo* se esiste una diagnosi istologica (in alcuni casi citologica) del tumore;

2) la prognosi di *quella* neoplasia in *quel* paziente dipende da una serie di fattori *tutti* essenziali: istotipo; sede e estensione del tumore primitivo; presenza, sede, caratteristiche di eventuali metastasi linfonodali e/o a distanza; caratteristiche del paziente; scelta della terapia appropriata;

3) il piano di trattamento del paziente deve essere, sin dall'inizio, programmato in tutte le sue fasi con la collaborazione delle competenze specifiche (terapia chirurgica, radiante, medica).

Follow-up e diagnosi delle ricadute

Una ottimale utilizzazione delle possibilità terapeutiche esistenti ha consentito di raggiungere risultati sicuramente incoraggianti: per alcuni tumori sono ben note le elevate percentuali di guarigione (p. es. malattie linfoproliferative e tumori del testicolo), per altri significativi allungamenti della sopravvivenza (p. es. tumori ovarici e gastroenterici); in altri casi ancora si cominciano ad utilizzare forme di trattamento discretamente "aggressive" con buone speranze di successo (p. es. microcitoma polmonare). Altra caratteristica della terapia oncologica degli ultimi anni è il ricorso sempre più frequente ai trattamenti ambulatoriali limitando, per quanto è possibile, il ricovero ospedaliero alle situazioni più critiche.

L'insieme di questi fattori (allungamento della sopravvivenza + terapie "aggressive" + trattamenti ambulatoriali) conduce, come risultato ultimo, alla presenza di un numero sempre più elevato di pazienti seguiti contemporaneamente dal centro specialistico (indagini di stadiazione, trattamenti antiblastici, ecc.) e, a domicilio, dal medico curante; il ricorso a quest'ultimo può essere motivato da numerose situazioni: disturbi riferibili alla terapia antiblastica, segni o sintomi riferibili alla malattia neoplastica, patologia "banale" concomitante. È ovvio, ma non per questo meno importante, che solo una strettissima collaborazione fra i due poli può condurre a risultati

soddisfacenti. È altrettanto ovvio che non è possibile codificare i singoli atteggiamenti di volta in volta consigliabili; può essere comunque utile il tentativo di definire alcuni aspetti particolarmente importanti:

— è necessario che lo specialista informi e aggiorni il medico curante sulla situazione clinica nel suo insieme, sul programma terapeutico e sulle terapie di volta in volta effettuate;

— è opportuno che lo specialista informi il medico curante circa i più probabili effetti tossici secondari alla terapia praticata, specie se inusuali, fornendo le principali indicazioni di trattamento;

— è opportuno che fra specialista e medico curante esista una sostanziale conformità di pareri sulla opportunità di praticare indagini e/o trattamenti, sulla prognosi del paziente, sulle informazioni da fornire al paziente e ai suoi familiari;

— il medico curante deve sentirsi pienamente libero di consultare altri specialisti, informandone i colleghi presso cui il paziente è seguito;

— la comparsa di episodi infettivi intercorrenti, o di altra patologia "banale", deve venire trattata dal medico curante, a domicilio, secondo le modalità che riterrà più opportune;

— il medico curante deve essere particolarmente attento a rilevare, e segnalare allo specialista, tutti i possibili segni di ripresa o progressione della malattia neoplastica;

— la realizzazione di una continua integrazione fra i vari interventi medici, deve essere vista come condizione essenziale per un significativo miglioramento della quantità e qualità di vita del paziente neoplastico.

Bibliografia

- 1) American Cancer Society: Report on the cancer related health checkup, Ca. 30, 194, 1980.
- 2) Breslow N.E., Enstrom J.E.: Geographic correlations between cancer mortality rates and alcohol-tobacco consumption in the United States. J. Nat. Cancer Inst., 53, 631, 1974.
- 3) ISTAT Annuario di statistiche sanitarie. Vol. XIX, 1974. Roma, 1978.
- 4) ISTAT Bollettino mensile di statistica. 1983, agosto-settembre n. 8-9. Roma, 1983.
- 5) Salmon S.E., Smith B.A.: Immunoglobulin synthesis and total body tumor cell number in IgG multiple myeloma. J. Clin. Invest., 49, 1114, 1970.
- 6) Steel G.C.: *Growth Kinetics of tumors*. Clarendon-Press, Oxford, 1977.

Testi raccomandati:

1. Haskell C.M.: *Cancer Treatment*. W.B. Saunders, Philadelphia, 1980.
2. De Vita V.T., Hellman S., Rosenberg S.A.: *Cancer principles and practice of oncology*. J.B. Lippincott, Philadelphia, 1982.
3. Bonadonna G., Robustelli Della Cuna G.: *Manuale di Oncologia Medica* (2^a ediz.). Masson Italia, Milano, 1983.

6. Gastroenterologia

Gestione medica dell'ittero

di *Francesco Orlandi, Umberto Freddara*
*Eugenio Brunelli ed Egiziano Peruzzi**

Cenni di fisiopatologia

L'ittero diviene manifesto quando la bilirubinemia supera i livelli attorno ai 3 mg/100 ml. Il colorito itterico è meno intenso nelle forme emolitiche in relazione alla minore diffusibilità della bilirubina non coniugata, liposolubile, rispetto al pigmento coniugato. I fluidi poveri di proteine hanno tassi più bassi di bilirubina. Un colore xantocromico del liquor, pertanto, deve nell'itterico far sospettare una eventuale leptospirosi od altra patologia neurologica piuttosto che essere associato alla iperbilirubinemia. La bilirubina circolante si lega con maggiore facilità al tessuto elastico, di cui sono ricchi tessuti come la pelle e le sclere. Questa affinità concorre a creare la discordanza che si osserva nella risoluzione di un'epatite acuta o di un blocco biliare tra colorazione itterica ancora ben evidente e livelli sierici relativamente bassi di bilirubinemia. Concorre in ciò anche il fatto che una frazione della bilirubina è tenacemente legata all'albumina sierica, in forma simil-covalente, e la segue nel precipitato avendosi una sottostima del tasso reale di bilirubina circolante (Weiss et al. 1983). Emerge da recenti ricerche la possibilità che accanto al fegato e alla milza anche l'intestino tenue abbia un ruolo di qualche rilievo nella formazione della bilirubina, e nella glicuroconiugazione del pigmento. Altri dati sperimentali suggeriscono la possibilità di contrastare l'ittero neonatale, situazione rischiosa, iniettando Sn-eme in dosi adatte ad inibire l'eme-ossigenasi e quindi il catabolismo dell'emoglobina (Roy Chowdhury et al., 1983). Le conoscenze sulla formazione della bilirubina, sulla sua captazione epatica, sulla coniugazione e trasporto intracellulare, e sulla secrezione della bilirubina nel canale biliare costituiscono la base per giudicare appropriatamente i disturbi in cui è coinvolto soltanto il metabolismo della bilirubina: si fondano su tali conoscenze le diagnosi di sindrome di Gilbert, Crigler-Najjar, Dubin-Johnson, Rotor. Sullo stesso corpo di nozioni si basa l'inquadra-

* Scuola di Specializzazione in Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva dell'Università di Ancona, Divisione di Gastroenterologia, Ospedale Generale Regionale di Ancona.

mento delle interferenze metaboliche tra bilirubina e taluni farmaci. Sulfamidici e salicilati competono ad esempio con la bilirubina a livello del legame con l'albumina sierica. Le rifamicine competono con la captazione epatocitaria del pigmento. La novobiocina ne inibisce la glicuroconiugazione. Alcuni 17-derivati testosteronici, usati contro il cancro prostatico e componenti di qualche contraccettivo orale, interferiscono con la secrezione di bilirubina nel canalicolo biliare. Queste interferenze metaboliche hanno in comune la facile reversibilità e la sostanziale innocuità, essendo la struttura dell'epatocita conservata. Esse vanno distinte dalla epatotossicità propria di altri farmaci, che inducono epatite o altre epatopatie. Ciò che dobbiamo ricordare nella pratica quotidiana è (a) non somministrare a neonati itterici farmaci interferenti con il metabolismo della bilirubina; (b) spesso tali interferenze concernono anche altri anioni organici oltre alla bilirubina: in un adulto sotto terapia con rifamicine, ad esempio, un esame radiologico delle vie biliari porta ad un errato giudizio di "colecisti esclusa" per competizione tra antibiotico e mezzo di contrasto a livello dell'epatocita. Tutte queste situazioni fisiopatologiche, congenite od indotte da farmaci, ci indicano in definitiva una buona tolleranza verso l'elevazione della bilirubina sierica come fatto isolato. Il solo modello di tossicità della bilirubina è in patologia umana l'ittero nucleare con encefalopatia del neonato, i cui meccanismi patogenetici restano, peraltro oscuri. In situazioni sperimentali, la bilirubina influenza negativamente la porzione cAMP-indipendente della fosforilazione proteica, ma i modelli sono molto distanti dalla clinica. Nell'adulto, la tossicità della elevazione della bilirubinemia è da dimostrare. Il caso più esemplare della mia esperienza è la Signora G.G., 60 anni, che dalla nascita presenta una bilirubinemia sierica non coniugata tra 32 e 12 mg/100 ml per un ittero di Crigler-Najjar tipo 2. Ella ha avuto solo problemi psicologici per l'intenso ittero, che non è finora comparso in nessuno dei numerosi nipoti.

Diagnostica dell'ittero

La classificazione clinica dell'ittero resta ancor oggi identica a quella tracciata da Dominici quaranta anni fa: ittero preepatico, epatico, colestatico (Sherlock, 1981). Per gli scopi di formazione professionale del Corso, sembra qui più adeguato esaminare comportamenti e decisioni mediche come avvengono "sul campo", di fronte alla presentazione di un ittero, piuttosto che riassumere in forma astratta le nostre conoscenze.

Ruolo del medico di famiglia nella diagnosi

Il medico che di fronte ad un ittero si limita a stilare l'impegnativa di ricovero in ospedale fa gran torto alla propria immagine professionale e

sottovaluta decisamente l'importanza del proprio intervento. Il ruolo iniziale del medico di famiglia include la raccolta dei dati di base, una valutazione preliminare dei rischi e delle necessità diagnostiche, la decisione medico-malato di gestire il problema in sede ospedaliera. La *storia clinica* ha una posizione centrale e decisiva nell'iter diagnostico dell'ittero, ed il medico di famiglia dispone spontaneamente di un quadro di informazioni che è più affidabile e più completo di quello mediamente ottenibile da un collega ospedaliero. Le voci di grande valore iniziale nell'ittero sono (a) una storia familiare affidabile di litiasi biliare, di anemia, ittero o iperbilirubinemia o epatite; (b) casi di epatite da virus A, B, non A-nonB, e di mononucleosi, herpes simplex, coxsachie, adenovirus, citomegalovirus nell'ambiente; (c) abuso di alcool da parte del paziente, uso di droga, "iniezioni" (inclusive di prelievi di sangue, profilassi o terapia dentaria, test diagnostici sottocunaei etc), farmaci somministrati nelle ultime settimane, storia di allergia od intolleranza a farmaci; (d) debutto clinico dell'ittero, inclusivo di disturbi precedenti, manifestazioni dermatologiche fugaci, segni obiettivi alla prima visita in comparazione a precedenti rilievi. Ne deriva la stretta necessità di un *esame obiettivo sistematico* iniziale dell'itterico. Quest'insieme di informazioni influenza profondamente la gestione successiva dell'ittero. Se si analizza il valore predittivo del centinaio di voci che risultano dall'insieme storia, esame fisico, test funzionali iniziali e successive indagini, nel gruppo di voci con maggior valore per la diagnosi finale risultano sempre degli elementi anamnestici (Theater e Hilder, 1975). Data la posizione del medico di famiglia, i dati di base significativi con il quadro epidemiologico locale e le modalità rilevanti del debutto dell'ittero dovrebbero essere sempre trasmessi insieme al paziente come preziosi "marker" diagnostici. Al medico di famiglia competono anche gli accertamenti iniziali, in specie per quadri di ittero lieve e non complicato. Intendiamo per *esami di primo livello* quei test diagnostici essenziali che sono rapidamente disponibili nel distretto sanitario di riferimento, tralasciando gli esami ridondanti, o di scarso valore nella diagnostica differenziale dell'ittero, o suggeriti da particolari aspetti del singolo malato. Il nucleo di test essenziali include l'esame delle urine (pigmenti biliari, urobilina), la bilirubinemia frazionata, le aminotrasferasi (SGOT, SGPT), le fosfatasi alcaline, il colesterolo totale, l'elettroforesi delle proteine sieriche, il tasso di protrombina, l'esame emocromocitometrico con striscio di sangue periferico, l'HBsAg. Questa lista è sicuramente più ristretta di quanto si sia mediamente usi fare, ma tali dati assieme all'anamnesi e ai rilievi obiettivi sono sufficientemente predittivi per la diagnosi finale nel 90 per cento degli itteri (Wheeler et al., 1979; O'Connor et al., 1983).

I profili clinici iniziali

L'orientamento diagnostico per una *epatite acuta* resta essenzialmente

legato agli elementi anamnestici e ad una spiccata elevazione delle aminotrasferasi dominante sulle altre alterazioni funzionali. La positività dell'HBsAg e delle IgM-antiA va verificata precocemente, data la possibilità di una rapida sierconversione. La lettura di questi dati virologici va fatta criticamente. Da una parte, ad esempio, un siero HBsAg positivo isolato deve farci tenere in conto il 2-3 per cento di portatori sani nella popolazione generale. Dall'altra, la negatività dei test per i virus A e B non significa affatto una diagnosi di epatite nonA-nonB. Tale diagnosi è il prodotto di una esclusione di altri virus sopra menzionati, che hanno marker sierologici propri, o di noxae tossiche. Di fatto, l'eziologia nonA-nonB è suggerita da trasfusioni e da droga, per la forte associazione epidemiologica con tali circostanze.

Il "marker" insostituibile dell'ittero da farmaci è la storia clinica. Nell'anamnesi dell'itterico la storia dei farmaci assunti nell'ultimo mese, inclusi i prodotti di banco, è una voce da esplicitare anche in forma negativa. Occorre tener presente che tutti i dati della letteratura, inclusa una indagine fatta nel Centro Regionale Epatiti di Ancona, fanno stimare che l'eziologia medicamentosa è responsabile del 5 per cento degli itteri (Orlandi, 1980).

L'*ittero colestatico* è l'altra presentazione fondamentale dell'ittero. Elementi orientativi iniziali sono l'anamnesi, l'eventuale dolore o dolorabilità o massa nel quadrante superiore destro o epigastrio, una marcata elevazione delle fosfatasi alcaline sieriche dominante rispetto alle aminotrasferasi, una normalizzazione del tasso di protrombina dopo somministrazione intramuscolare di vitamina K, una eventuale iperamilasemia. Il valore predittivo di questi elementi per una ostruzione biliare raggiunge il 90 per cento degli itteri colestatici, ma all'alta sensibilità fa riscontro il rischio di colestasi non ostruttiva nel 25 per cento (Scharschmidt et al., 1983). La colestasi intraepatica senza ostacolo può mimare anche quadri di apparente interesse chirurgico: l'ittero indotto da alcune eritromicine, ad esempio, debutta con colica biliare franca in un'alta percentuale di casi (Orlandi, 1980). La necessità di una migliore discriminazione diagnostica dell'ittero colestatico fa entrare l'*ecografia* tra gli esami indispensabili e di primo impiego. Il test ha una predittività positiva superiore al 95 per cento per la individuazione di vie biliari dilatate, e può indicare il livello dell'ostruzione nella metà dei casi, identificando inoltre una eventuale massa a livello della testa del pancreas. D'altra parte, la dilatazione delle vie biliari non è significativa nel colecistectomizzato, e la sua assenza non esclude per sé un'ostruzione, specie nei primi giorni d'ittero. Il reale fattore limitante la diffusione dell'*ecografia* è la necessità di una grande esperienza dell'osservatore (Scharschmidt et al., 1983).

L'*ittero emolitico* è la terza forma fondamentale di presentazione clinica. Esso presenta di solito stimate completamente diverse dai modelli precedenti. Viene qui ricordata soltanto l'importanza dei dati di base, del-

la anemia, di un esame ematologico accurato, del tasso normale di acidi biliari sierici. Questo tipo di malato va riferito all'ematologo. Le presentazioni cliniche associate ad ittero non sono ovviamente limitate ai tre profili fondamentali elencati. Ricordiamo l'ittero del cirrotico, l'epatite acuta da etanolo, la colangite del colecistectomizzato, l'ittero del cardiooperato. Non rientra nel quadro di questo intervento la descrizione dei complessi problemi di gestione medica di tale tipo di modelli.

Le competenze specialistiche

La diagnostica e la terapia razionale di una paziente itterico può richiedere competenze e risorse specialistiche. È importante che il medico praticone conosca le linee generali.

(a) *Insufficienza epatica acuta e subacuta.* Mentre la positività di IgM-antiA sieriche implica di regola una buona prognosi, le epatiti B o da farmaci sono aperte a prognosi sfavorevole. Elementi essenziali di allarme nella sorveglianza dell'evoluzione di queste epatopatie sono una protrombinemia attorno al 40 per cento, l'insorgenza di ascite; di encefalopatia epatica, di ipoglicemia. Ne viene l'esigenza immediata di un monitoraggio e di una terapia intensiva specialistica per una situazione che offre aspetti fisiopatologici particolari ed è caratterizzata da alti tassi di letalità. La strategia del trattamento è finalizzata a correggere gli squilibri metabolici epatici per guadagnare tempo ed offrire la migliore opportunità di ripresa ad un fegato con estese necrosi.

(b) *Ittero colestatico equivoco.* La discriminazione tra epatite colestatica, colestasi intraepatica e colestasi extraepatica non è sempre raggiunta con l'aiuto della ecografia. Quando l'incertezza clinica è tra epatite ed ittero ostruttivo, la puntura-biopsia del fegato diviene decisiva. La biopsia dà la migliore informazione se praticata nelle prime tre settimane d'ittero.

Se l'incertezza è invece tra colestasi intraepatica ed extraepatica, e tale incertezza resta dopo l'ecografia, il ricorso alla tomografia assiale computerizzata è giustificata solo in caso di impedimenti ecografici tipo obesità, meteorismo o cicatrici operatorie. La tomografia non dà nell'ittero informazioni sostanzialmente migliori di una buona ecografia. Il passo successivo razionale è invece la visualizzazione diretta dell'albero biliare: colangiografia perendoscopica (ERCP) o percutanea. La tendenza attuale è di privilegiare l'ERCP, esame incruento e potenzialmente informativo anche per il pancreas o per biopsie nella regione della papilla, che offre alte percentuali di successo anche a vie biliari non dilatate. La colangiografia percutanea è sempre più usata per la diagnostica pre-operatoria di ostacoli biliari bassi con netta dilatazione delle vie biliari. L'ERCP è attualmente un esame da considerare ogni qual volta in un ittero colestatico il contesto clinico e l'ecografia non offrano evidenze diagnostiche inequivocabili (Scharschmidt et al., 1983). Esami di secondo livello da non dimenticare

sono la scintigrafia biliare e, ancora una volta, la puntura-biopsia del fegato. La scintigrafia biliare con derivati dell'acido iminoacetico (^{99}Tc -HIDA) è soprattutto utile nella diagnosi di colecistite acuta, di malformazioni congenite delle vie biliari, di fuoriuscite di bile. La puntura-biopsia epatica può fornire informazioni sulla eziologia di una colestasi intraepatica, a partire dai farmaci colestatici fino a lesioni granulomatose tipo Hodgkin.

(c) *Iperbilirubinemie croniche familiari*. La consulenza gastroenterologica è tradizionalmente richiesta per la diagnostica di queste forme, che include procedure complesse e talune difficoltà. Nella sindrome di Gilbert, ad esempio, possono sommarsi componenti preepatiche (diseritropoiesi, riduzione della emivita eritrocitaria) ed epatocellulari (riduzione di UDPglicuroniltrasferasi, difetti di captazione, difetti di conversione da mono- a di-glicuronide della bilirubina). Ciò implica l'esclusione di affezioni epatiche e biliari latenti, momenti di sovrapproduzione di bilirubina, studi di cinetica di anioni organici, test di elevazione della bilirubina in regime ipocalorico, test al fenobarbital. La definizione di sindrome di Dubin-Johnson o Rotor include un esame istologico, un'analisi del metabolismo delle porfirine, test di escrezione biliare di anioni organici.

(d) *Itteri da farmaci*. La competenza gastroenterologica è qui di tipo diverso rispetto ai settori precedenti, ma non meno importante. Di fronte ad un sospetto di eziologia iatrogenica, sta allo specialista fornire l'informazione su quale dei medicamenti sia sospettabile; se il tipo di epatopatia è coerente con quanto già noto per quel farmaco, se sia opportuna una diagnosi di certezza con risomministrazione del farmaco. È anche compito più generale del gastroenterologo richiamare periodicamente l'attenzione del medico pratico sulle acquisizioni recenti, per motivarlo alla individuazione degli itteri da farmaci, epatiti simil-virali o colestasi. Quando un'indagine sulla eziologia degli itteri ha motivato l'attenzione dei medici, la segnalazione di sospetto è salita dal 0,4 al 9,6 per cento degli itteri in 14 Divisioni di Medicina Generale della nostra regione (Orlandi, 1980).

Terapia medica dell'ittero

La sospensione di tutti i farmaci non strettamente indispensabili è la prima misura terapeutica da applicare di fronte ad un ittero. La posologia dei medicamenti che non è possibile interrompere (anticoagulanti, antiipertensivi, etc.) va riconsiderata in ordine alle possibili variazioni della biodisponibilità da alterato assorbimento intestinale o alterata biotrasformazione epatica. Nell'ittero non complicato il regime di vita è di riposo non assoluto, non necessariamente in letto. È importante assicurare all'itterico un apporto calorico normale. Nella epatite acuta la dieta è normale con astensione dall'alcool. L'apporto calorico parenterale, di frequente, è in realtà razionale solo in pazienti anoretici, e tra gli zuccheri per fleboclisi

va preferito il glucosio per la migliore tolleranza epatica. Non esiste una terapia medicamentosa causale dell'epatite acuta, e la somministrazione di talune specialità in voga è in realtà un rituale psicoterapeutico. Restano fermamente sconsigliati nell'epatite acuta i corticosteroidi, che inducono un calo dei livelli sierici di bilirubina e delle aminotrasferasi ma espongono il paziente a ricadute e cronicizzazione. Altri trattamenti, ad esempio con antivirali, hanno deluso o hanno carattere sperimentale. Nella colestasi, la deficienza di sali biliari intestinali porta ad una dieta normocalorica ma ipolipidica (40 g). Può esser utile talora aggiungere trigliceridi a catena media (40 g). Necessaria la somministrazione di vitamina K₁ (10 mg 1-2 volte la settimana) e di vitamina A e D₂ (100.000 u.i. mensili), calcio per os. La colestiramina resta il farmaco di prima scelta per il prurito. L'uso di coletretici è spesso non indicato nella fase acuta, essendo preferibili farmaci differenziati secondo il singolo quadro, ad esempio antibiotici nella colangite. La colestasi cronica pone problemi metabolici e terapeutici più complessi (Sherlock, 1981). Nella terapia dell'ittero sono entrati nuovi approcci specialistici. Il trattamento delle forme severe di epatite include monitoraggio e terapia dell'encefalopatia, dell'edema cerebrale, dell'ipoglicemia e dell'acidosi lattica, degli squilibri elettrolitici, dell'insufficienza renale, respiratoria e circolatoria, e della diatesi emorragica. Le tecnologie di supporto artificiale del fegato sono o tramontate (exsanguinotrasfusione, fegato di maiale) o allo studio. Nella litiasi distale del coledoco è entrata la possibilità di sfinterotomia endoscopica con cestello di Dormia per l'estrazione del calcolo, procedura che diviene di prima scelta nel colecistectomizzato anziano ed in alcune colangiti complicate da setticemia o pancreatite. Le neoplasie maligne inoperabili delle vie biliari sono un altro campo di utilizzazione dell'endoscopia per la possibilità di protesi palliative. Una endoprotesi può essere applicata anche per via transepatica. La scelta della tecnica dipende qui ovviamente dal singolo caso e dalle competenze disponibili. Nell'esperienza della Gastroenterologia di Ancona è essenziale l'integrazione con una unità radiologica particolarmente motivata e competente.

Interazioni tra malato, medico pratico, ospedale

La tendenza attuale è di evitare per quanto possibile lunghe degenze ospedaliere e lunghe convalescenze, che traumatizzano psicologicamente il malato. Il ricovero ospedaliero costituisce la regola nell'ittero acuto per la migliore opportunità di definire il profilo clinico e di sorvegliare l'evoluzione. Non vi è però alcuna evidenza di vantaggio per l'evoluzione di una epatite acuta. La "coda" di un'epatite acuta va invece gestita dal medico di famiglia. I criteri di dimissibilità correnti sono la scomparsa dell'ittero, il miglioramento della cenestesi, la sostanziale riduzione delle alterazioni

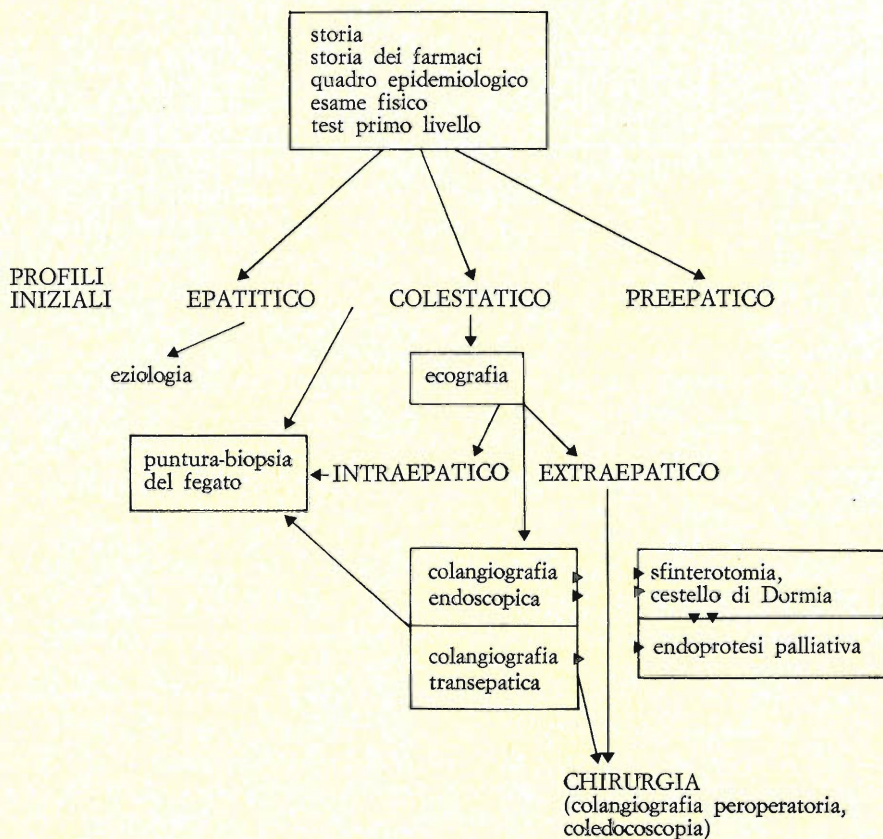


Fig. 1 - *Approccio diagnostico e terapeutico al paziente itterico*

funzionali senza attesa di intera normalizzazione di tutti i test di laboratorio. Starà al medico di famiglia un controllo delle residue alterazioni fino a normalizzazione, e poi a 45, 90, 180 giorni specie nella forma B o da farmaci.

Se all'uscita dall'ospedale non è ancora avvenuta la sierconversione di HBsAg e HBeAg, essa va controllata assieme ai test funzionali. È molto importante chiarirne il significato al paziente: si tratta di marker di infezione, non necessariamente di malattia. I criteri per il periodo di convalescenza, con assenza dal lavoro o dalla scuola, consistono nell'assenza di sintomi o segni obbiettivi rilevanti, e nel ritorno alla norma dei test funzionali.

Indici di qualità nell'assistenza dell'ittero

Abbiamo cercato di evidenziare in questa esposizione l'importante con-

Tab. 1 - *Indici di qualità dell'assistenza medica nell'ittero (prevenzione, invalidità evitabile, morte prematura evitabile, costo/beneficio elevato)*

	<i>Livello di competenza</i>	<i>Evento-sentinella (basato sulla frequenza, non su singoli casi)</i>
Vaccino epatite B	SSN	non introduzione, impiego irrazionale
Storia clinica	FAM	non epidemiologica specifica, storia dei farmaci
Esame fisico	FAM, OSP	non presentazione iniziale, non sistematico
Esami laboratorio	FAM, OSP	desueti, inutili, ridondanti
Diagnosi finale	OSP	mal definita ("ittero", "epatocolangite", "iperbilirubinemia", etc)
Segnalazione epatiti (virus, farmaci)	OSP, FAM	segnalazione non sistematica
Regime di vita	FAM, OSP	riposo assoluto
Ospedalizzazione	OSP	prolungamento irrazionale
Convalescenza	FAM	prolungamento irrazionale
Dieta	OSP, FAM	diete irrazionali
Farmaci	OSP, FAM	corticosteroidi nell'epatite acuta; fleboclisi caloriche non necessarie; farmaci di non comprovata efficacia
Recidiva litiasi, postoperatoria	SSN	colangiografia peroperatoria, coledoscopia (attrezzature peroperatorie)
Litiasi biliare, decessi evitabili	SSN	colangiografia endoscopica ed interventi perendoscopici

FAM, medico di famiglia; OSP, ospedale; SSN, USL-Regione-Ministero Sanità

tributo attivo del medico di famiglia nella gestione dell'ittero, lasciando intenzionalmente sullo sfondo le risorse e competenze tecniche dello specialista. Esse sono integrative e non sostitutive di competenze proprie del medico di base.

La valutazione della qualità dell'assistenza medica sul modello ittero può basarsi, come per altri modelli, soltanto sul grado di coerenza di comportamenti pratici rispetto alle acquisizioni consolidate. Si ha un indice di insufficiente qualità quando il distacco tra comportamento e conoscenze avviene con elevata frequenza. Vi sono innanzitutto momenti dell'assistenza che non appartengono a noi medici, essendo delegati a livelli decisionali diversi. Per l'ittero, due aspetti vengono subito in mente: (a) l'attuale ritardo nella introduzione del vaccino per l'epatite B, misura che assicure-

rebbe un contenimento della diffusione della malattia; (b) l'insufficiente diffusione di apparecchiature per colangiografia peroperatoria, e di coledoscopi, che ridurrebbe il rischio di litiasi residua post-chirurgica. Vi sono inoltre momenti dell'assistenza che appartengono al medico nel controllo dell'ittero, da analizzare con pari attenzione. Sono ad esempio indici negativi, in base alla loro frequenza e non per casi singoli, le diagnosi finali mal definite (ittero di n.d.d., epatocolangite, iperbilirubinemia, etc.), la mancata denuncia di epatite virale, la mancata segnalazione di ipersensibilità ad un farmaco, l'uso di batterie di esami funzionali troppo estese, obsolete o ridondanti, la prescrizione di diete desuete, la spedalizzazione o la convalescenza di lunghezza irrazionale, l'insufficiente collaborazione concreta tra fasce professionali mediche per il paziente itterico. L'analisi di questi comportamenti è di grande importanza professionale, ed è possibile — è bene sottolinearlo — solo con metodologie mediche (Rutstein e Chalmers, 1983), non burocratico-amministrative.

Bibliografia

1. O'Connor K.W., Snodgrass P.J., Swoder J.F.: A blinded prospective study comparing four current non-invasive approaches in the differential diagnosis of medical versus surgical jaundice. *Gastroenterology*, 84, 1498-1501, 1983.
2. Orlandi F.: Drug-induced acute liver disease. In *Toxic Injury of the Liver*. E. Farber e M.M. Fisher eds., Part B, 655-685, Dekker M., New York, 1980.
3. Roy Chowdhury N., Roy Chowdhury J., Wolkoff A.W., Arias I.M.: Bile pigment metabolism. In *The Liver Annual*, I.M. Arias, M. Frenkel, J.H.P. Wilson eds., Elsevier Science, Amsterdam, 1983.
4. Rutstein D.D., Chalmers T.C.: Qualità dell'assistenza medica per le malattie digestive: metodo degli eventi-sentinella. *Epidem. Prevenzione*, 5, 10-12, 1983.
5. Scharschmidt B.F., Glosberg H.I., Schmidt R.: Current concepts in diagnosis, approach to the patient with cholestatic jaundice. *New. Engl. J. Med.*, 308, 1515-1519, 1983.
6. Sherlock S.: *Diseases of the Liver and Biliary System*, Blackwell, London, 1981.
7. Theater D., Hilder W.: Computer-assisted diagnosis of jaundice. *J. Coll. Physicians*, London, 9, 219-223, 1975.
8. Wheeler P.G., Theodossi A., Pickford R., Laws J., Knill-Jones R.P., Williams R.: Non-invasive techniques in the diagnosis of jaundice, ultrasound and computer. *Gut.*, 20, 196-199, 1979.

Orientamenti diagnostici e terapeutici nell'ittero ostruttivo

di *Salvatore Occhipinti e Francesco Feliciotti**

L'accertamento di un ostacolo al deflusso biliare impone l'adozione tempestiva di adeguati provvedimenti terapeutici volti, quando possibile, alla rimozione della causa della colestasi e, in ogni caso, al ripristino di un efficace drenaggio biliare. La necessità di un trattamento tempestivo, reso possibile da una diagnosi quanto più possibile precoce deriva dall'instaurarsi, in presenza di stasi biliare, di lesioni organiche gravi sia a livello epatico (angiolititi, insufficienza epatica con possibile evoluzione verso la cirrosi biliare) che a livello cardiaco e renale (miocardosi, nefrosi su base tossico-degenerativa).

Classificazione delle sindromi colestatiche

A. Colestasi extraepatica: da ostacolo meccanico intrinseco o estrinseco a livello della via biliare principale (VBP) in rapporto a litiasi, neoplasie o stenosi benigne (infiammatorie o postoperatorie): di prevalente pertinenza chirurgica.

B. Colestasi intraepatica: che deve essere ulteriormente suddivisa in:

— colestasi intralobulare: da ostacolo dei dotti intraepatici superiori (piccoli dotti portalari, dotti intralobulari, canalicoli biliari): di interesse medico;

— colestasi extralobulare: da ostacolo meccanico dei dotti intraepatici inferiori (grandi dotti preilari, grandi e medi dotti portalari) in rapporto principalmente a fenomeni litiasici o a processi neoplastici: di prevalente pertinenza chirurgica.

Litiasi del coledoco

L'incidenza della coledocolitiasi nei pazienti con calcolosi della coleci-

* Istituto di Clinica Chirurgica Generale e Terapia Chirurgica dell'Università di Ancona.

sti si aggira nelle diverse casistiche dall'8 al 16% con punte del 25% nei pazienti al di sopra dei 60 anni. La diffusione degli ultimi 25 anni dell'intervento di colecistectomia ha contribuito certamente a ridurre la frequenza della coledocolitiasi.

Origine dei calcoli

a) migrazione attraverso il cistico di calcoli della colecisti (è la causa di gran lunga più frequente);

b) coledocolitiasi primitiva. Viene ammessa la possibilità, rara, di formazione autoctona di calcoli nella VBP in presenza di condizioni predisponenti che determinano stasi biliare: stenosi benigna della papilla di Vater, stenosi post-operatoria, colangiti piogeniche ricorrenti. In alcuni casi la coledocolitiasi può formarsi in corrispondenza del punto di sutura applicato per la legatura del dotto cistico in corso di colecistectomia. I calcoli primitivi sono spesso singoli ovoidali di consistenza friabile e la loro asportazione deve essere completata con la rimozione della causa predisponente.

Sede:

a) porzione sovraduodenale e retropancreatica del colodoco (è la più frequente);

b) colodoco terminale, in genere al di sopra del segmento distale più ristretto o in casi più rari anche nella porzione intramurale del colodoco.

Litiasi intraepatica

Presenza di calcoli nella VBP al di sopra della confluenza dei due dotti epatici. La litiasi intraepatica si riscontra nel 5% dei casi di litiasi della colecisti e con frequenza ancora maggiore (16-25%) in associazione alla coledocolitiasi.

Origine dei calcoli

a) secondari a migrazione di calcoli endocolodocici (in corso di manovre chirurgiche sulle vie biliari);

b) autoctoni: formati primitivamente nelle vie biliari intraepatiche. Frequente la sovrapposizione di processi infettivi secondaria alla stasi fino alla formazione di ascessi epatici multipli.

Tumori della VBP

A. Tumori benigni

Possono essere asintomatici o rivelarsi con i segni della ostruzione bi-

liare. Frequente la litiasi associata. La terapia di scelta è l'escissione locale seguita dall'esame istologico estemporaneo.

Papillomi: sono i più frequenti. Tipica la localizzazione nella regione della papilla di Vater. Raramente di dimensioni superiori a 2-3 cm. Ammessa la trasformazione maligna.

Papillomatosi: meno frequente (sette casi riportati in letteratura). Elevato potenziale maligno.

B. Carcinoma dei dotti biliari

È una neoplasia rara (0.2-0.4% nei pazienti sottoposti ad autopsia) con prognosi nella maggior parte dei casi sfavorevole anche per le difficoltà spesso insormontabili di una exeresi chirurgica radicale.

Fanno eccezione le forme che insorgono nella porzione distale del coledoco che vengono trattate come i carcinomi della testa del pancreas ma che hanno una prognosi alquanto migliore.

L'età media della comparsa è fra i 60 e i 65 anni. A differenza di quanto avviene per il cancro della colecisti il sesso maschile è più colpito rispetto a quello femminile. Istologicamente si tratta nella maggior parte dei casi di adenocarcinomi o di carcinomi anaplastici che si presentano in forma di tumori solidi nodulari o meno frequentemente di scirri infiltranti. Il segno clinico più importante è l'ittero ostruttivo associato a distensione della colecisti nei casi localizzati distalmente rispetto al punto di inserzione del cistico.

Terapia: escissione radicale chirurgica o più spesso interventi palliativi di decompressione biliare in rapporto al grado di invasione neoplastica e alla sede della neoplasia:

Tumori prossimali (epatico comune e confluenza dei dotti epatici)

a) interventi di resezione. Interessamento di un solo dotto epatico: escissione in continuità con il lobo epatico corrispondente. Interessamento della confluenza: escissione all'origine dell'epatico comune e ricostruzione mediante epatico-digiunostomia bilaterale;

b) derivazioni palliative: risultano oltremodo complesse per la sede parailiare della neoplasia. I provvedimenti più usati prevedono l'intubazione trans-tumorale del dotto dilatato con tubo a T o a Y o la decompressione retrograda degli epatici dx e sn dopo amputazione parziale del lobo corrispondente. Di gran lunga meno traumatizzante risulta tuttavia il drenaggio biliare esterno o, meglio ancora, interno transtumorale ottenibile in corso di CPT. In un numero limitato di casi è stato tentato anche il trapianto ortotopico di fegato (Calne, 1978; Starzl, 1976) con sopravvivenze comunque inferiori a un anno.

Tumori centrali (tratto distale dell'epatico comune e del coledoco sopraduodenale)

a) interventi di resezione: sono possibili in molti casi e sono seguiti da anastomosi bilio-digiunali

b) derivazioni palliative: colecisto o epatico digiunostomie, drenaggi per intubazione trans-tumorale esterni-interni

Tumori distali (coledoco retropancreatico e paravateriano). Vengono trattati come i tumori della testa del pancreas (duodeno-cefalo-pancreasectomia o derivazione bilio-digestiva).

Prognosi: la sopravvivenza media nei casi operati radicalmente è intorno a 20 mesi. Nei casi trattati con derivazioni bilio-digestive o drenaggi in media la sopravvivenza varia da 2.5 a 7.5. mesi. In ogni caso la rimozione dell'ostacolo al flusso biliare è tassativo per consentire una qualità di vita accettabile al paziente.

Diagnostica pre-operatoria

Nell'ambito della diagnostica delle vie biliari in presenza di ittero ostruttivo fra le indagini di maggiore impiego (ecotomografia, scintigrafia epato-biliare, tomografia computerizzata) un cenno particolare merita la colangiografia percutanea transepatica per le applicazioni al tempo stesso diagnostiche e terapeutiche.

Colangiografia percutanea transepatica (CPT)

Sebbene in uso da oltre 20 anni la sua diffusione è notevolmente aumentata negli ultimi 5 anni grazie al miglioramento delle tecniche e dei materiali.

La CPT consiste nella visualizzazione radioscopica e radiologica delle vie biliari extra e intraepatiche per via anterograda per puntura diretta e introduzione del m.d.c. nella via biliare intraepatica a cielo coperto.

— Controindicazioni: diatesi emorragica (è la principale), sensibilità al m.d.c., sepsi, ascite imponente, sospetto di idatidosi epatica.

Tecnica: nella maggior parte dei casi l'esame viene condotto in anestesia locale. La puntura viene eseguita dalla maggior parte degli Autori in corrispondenza della linea ascellare media all'altezza della XII vertebra dorsale. La via anteriore (a dx dell'apofisi ensiforme) e quella posteriore extraperitoneale non sono praticamente più in uso.

Secondo la tecnica di Okuda, la più seguita, viene impiegato un sottile ago mandrinato di acciaio flessibile (ago di Chiba) e poco traumatizzante.

Introdotta l'ago profondamente nel parenchima epatico in direzione dell'ilo, si rimuove il mandrino e si inizia lentamente la sua estrazione iniettando piccole quantità di m.d.c. fino alla penetrazione in un ramo biliare. Si lascerà quindi defluire la bile a scopo decompressivo e successivamente si inietta il m.d.c.; sotto controllo scopico, fino alla completa visualizzazione delle vie biliari intra e extraepatiche.

— Risultati: le percentuali di successo, in mani esperte, sono del 100% in presenza di vie biliari dilatate e del 75% quando queste hanno calibro normale. L'incidenza delle complicazioni maggiori è attualmente molto contenuta, 2.3% (coleperitoneo, emoperitoneo, sepsi) con una mortalità complessiva dello 0.2%.

— Vantaggi: a) possibilità di differenziare un ittero ostruttivo da cause meccaniche intra o extraepatiche da un ittero da colestasi intraepatica intralobulare; b) possibilità di localizzare la sede, l'estensione e la natura dell'ostruzione; c) possibilità di prelevare campioni di bile per indagini microbiologiche; d) possibilità di effettuare un drenaggio biliare esterno (temporaneo) o interno (anche stabilmente a scopo palliativo) con conseguente significativa riduzione del rischio operatorio o comunque di alleviamento dell'ittero nei pazienti non operabili.

Diagnostica intraoperatoria

In fase preoperatoria i dati clinici, i comuni reperti ematochimici e radiologici anche se affiancati in casi particolari dalle metodiche diagnostiche più attuali (ecotomografia, CPT, colangiografia retrograda endoscopica) non forniscono garanzie assolute circa l'evidenziazione completa delle lesioni presenti (calcoli abbandonati nella VBP, microlitiasi, oddite misconosciute) né tantomeno sono in grado di chiarire gli aspetti funzionali della patologia biliare specie per quanto attiene alla funzione motoria (discinesie, ipertonie, atonie).

Ne deriva la necessità ai fini di una corretta impostazione della tattica chirurgica di approfondire gli accertamenti diagnostici in sede di intervento.

A. Colangiografia intraoperatoria (Mirizzi, 1931)

Consiste nell'iniezione di m.d.c. con una siringa raccordata con una cannula attraverso il cistico e nella esecuzione di radiogrammi in serie sotto controllo scopico (colangiografia sotto controllo televisivo MalletGuy, 1957).

Limitazioni: a) l'iniezione manuale può generare un regime di ipertensione nell'albero biliare con possibili lesioni pancreatiche acute (pressioni di riempimento superiori a 40 cm H₂O); b) impossibilità di ottenere radiogrammi "a piccolo riempimento" con conseguente mancato riconoscimento di piccoli calcoli endocoledocici; c) impossibilità di ottenere informazioni di natura funzionale sullo sfintere di Oddi.

B. Colangiomanometria (Caroli, 1939)

Associa all'indagine morfologica uno studio idrodinamico della VBP

consentendo di valutare la presenza di ostacoli al deflusso della bile anche di natura funzionale grazie all'impiego di tests farmacologici intraoperatori.

— Vantaggi: a) migliore interpretazione delle immagini radiologiche (correlazione pressione di riempimento/quadro morfologico); b) evita gli errori e le possibili complicanze da iperpressione (spasmi, false ectasie, pancreatiti).

C. Coledoscopia intraoperatoria

Rappresenta secondo la maggior parte degli Autori la metodica più affidabile per la prevenzione dei calcoli ritenuti dopo intervento sulla VBP per la possibilità che offre di esplorare direttamente con la vista l'interno di tutto l'albero biliare dal coledoco terminale ai due dotti epatici.

A differenza delle tecniche colangiomanometriche non può essere applicata routinariamente dal momento che la sua esecuzione prevede l'apertura della via biliare.

Sono disponibili due tipi di strumenti: a) coledoscopio rigido (tipo Storz): più indicato in corso di endoscopia operativa per la rimozione di calcoli residui; b) coledoscopio flessibile (Olimpus): largamente impiegato per lo studio anche dei dotti epatici. Può essere utilizzato anche per il controllo postoperatorio (coledoscopia postoperatoria attraverso il tragitto fistoloso del tubo di Kehr con possibile rimozione di eventuali calcoli residui).

Interventi sulle vie biliari extraepatiche

1. Coledocotomia (Fig. 1)

Consiste nella apertura della VBP allo scopo di consentirne l'esplorazione accurata e completa e di rimuovere i calcoli in essa eventualmente presenti. Lo sviluppo attuale delle tecniche di indagine intraoperatoria ha notevolmente ridotto la necessità di ricorrere a questo intervento per fini diagnostici anche per i pericoli, immediati e tardivi (fistole biliari, stenosi cicatriziali) che possono conseguire all'interruzione chirurgica della continuità del coledoco. D'altra parte, anche per quanto riguarda la rimozione di calcoli, la coledocotomia appare oggi in gran parte sostituita da altre tecniche più rispettose dell'integrità anatomica della VBP come la papillo-sfinterotomia transduodenale che permette anche la correzione degli ostacoli al deflusso biliare responsabili spesso delle recidive litiasiche.

Indicazioni

— asportazione di calcoli unici di notevoli dimensioni situati nella porzione prossimale della VBP

— necessità di applicazione di un drenaggio biliare esterno tipo tubo di Kehr (colangiti purulente)

La chiusura della colecotomia senza drenaggio di Kehr o papillotomia associata (coledocotomia "ideale") deve essere attuata solo in assenza di condizioni di ipertensione biliare capaci di minacciare la tenuta della sutura.

2. Interventi sulla papilla (Fig. 2)

Rappresentano una delle soluzioni più valide per il trattamento della litiasi della VBP.

Papillotomia: sezione della papilla di Vater limitata allo sfintere comune bilio-pancreatico seguita o meno dalla sutura (plastica) delle mucose coledocica e duodenale (papillostomia)

Sfinterotomia: sezione oltre che dello sfintere comune anche dello sfintere proprio del coledoco con successiva plastica duodeno-coledocica (sfinterostomia). Il rispetto dell'integrità dello sfintere coledocico, proprio della papillostomia determina minori alterazioni della funzione bilio-secretrice con possibilità di contenzione dei secreti bilio-pancreatici, con conservazione della ritmicità del deflusso enterico e con la preservazione del sistema valvolare che evita il reflusso duodeno-biliare.

Indicazioni

a) di accesso: estrazione di calcoli della VBP prossimale in alternativa alla coledocotomia

b) profilattiche (anche in assenza di una patologia sfinteriale): per agevolare il deflusso biliare a scopo decompressivo, per facilitare l'eliminazione spontanea di frammenti di calcoli o sabbia biliare (detersione)

c) terapeutiche: lesioni circoscritte al coledoco terminale sia di natura litiasica che infiammatoria (papilliti sclerotiche).

Controindicazioni

- stenosi della porzione intrapancreatica del coledoco
- ectasia del coledoco di grado cospicuo (maggiore di 2 cm)
- angiocoliti purulente
- pancreatite acuta

Tecnica: sondaggio transcistico della VBP. Duodenotomia longitudinale di minima. Individuazione ed esteriorizzazione della papilla. Papillotomia con bisturi elettrico (o a lama) della lunghezza di 8-10 mm condotta sulla linea mediana (ore 12) sulla guida di una sonda di Nelaton. Sutura della mucosa duodenocoledocica. Asportazione dei calcoli. Sutura trasversale della duodenotomia.

3. Anastomosi bilio-digestive

Sono interventi chirurgici che mettono in comunicazione diretta il lume delle vie biliari con segmenti del tubo digerente. Ideate ed attuate all'inizio come interventi di necessità le anastomosi bilio-digestive hanno assunto in questi ultimi anni il valore di interventi di principio in numerose affezioni delle vie biliari. La critica maggiore che viene mossa a questo tipo di interventi è rappresentata dalla possibilità, in assenza di un apparato valvolare, di un reflusso di materiale enterico nella via biliare con conseguente infezione ascendente. A questa riserva viene obiettato che non si verifica infezione in assenza di stasi e che in presenza di una anastomosi ampia e ben funzionante il problema delle infezioni ascendenti può essere considerato trascurabile.

3.1. Anastomosi colecisto-digiunali o duodenali

Hanno significato puramente palliativo e vengono raramente impiegate in presenza di neoplasie inoperabili del coledoco terminale e dell'area pancreatico-duodenale. Si tratta di interventi tecnicamente facili, scarsamente traumatizzanti, che consentono una anastomosi ampia ma che, per il limitato calibro del dotto cistico, che ovviamente deve essere pervio, predispongono alla stasi e all'infezione della VBP.

3.2. Anastomosi coledoco duodenali (Fig. 3)

Rappresentano il tipo di anastomosi bilio-digestiva ancora più largamente eseguita per la relativa semplicità della tecnica determinata dagli stretti rapporti topografici delle due formazioni anastomotiche.

Limitazioni: a) persistenza di un cul di sacco a fondo cieco corrispondente alla porzione del coledoco sottoanastomotica; b) difficoltà di eseguire anastomosi ampie; c) frequente reflusso duodenobiliare che, se associato a ostacolato deflusso, può predisporre all'insorgenza di infezioni ascendenti.

Indicazioni: a) stenosi estese del coledoco terminale (flogistiche, post-operatorie, da pancreatite cronica); b) ectasia di grado notevole della VBP; c) neoplasie della VBP, della papilla e del pancreas; d) recidive litiasiche post-operatorie; e) a completamento di una coledocotomia.

Tecnica: a) latero-laterale; b) termino-laterale.

3.3. Anastomosi coledoco epatico-digiunali

Si tratta di interventi abbastanza complessi in grado di realizzare un

efficiente drenaggio biliare.

Vantaggi: a) assenza degli inconvenienti delle derivazioni bilio-duodenali (reflusso, cul di sacco sottoanastomotico); b) possibilità di attuare una stomia ampia.

Indicazioni: sono le stesse delle anastomosi bilio-duodenali.

Tecniche:

1. Anastomosi bilio-digiunale termino-laterale su ansa ad omega esclusa con entero-enterostomia alla Braun (non salvaguarda dal pericolo di un reflusso)

2. Anastomosi bilio-digestive termino-laterali su ansa defunzionizzata ad Y alla Roux (da preferire per la minore incidenza del fenomeno del reflusso) (Fig. 4).

Interventi sulle vie biliari intraepatiche

Si tratta di interventi spesso complessi e in molti casi a carattere palliativo volti ad anastomizzare uno o più rami della via biliare intraepatica ad un tratto del tubo digerente per la presenza di stenosi, sia benigne che maligne, a carico dei dotti intraepatici maggiori.

A. Interventi derivativi dell'emifegato sinistro

1. Intraepatodotto-gastrostomia sec. Dogliotti Fogliati (1946). Prevede una resezione ampia e atipica del lobo epatico sinistro, l'isolamento del dotto biliare principale di sinistra che viene anastomizzato allo stomaco in corrispondenza della piccola curva.

2. Intraepatodotto-digiunostomia sec. Longmire (1947). Simile al precedente con la variante dell'utilizzo di un'ansa digiunale defunzionizzata alla Roux.

B. Interventi derivativi dell'emifegato dx.

Simili all'intervento di Longmire ma praticati dopo resezione atipica di una porzione dell'angolo epatico inferiore destro.

C. Interventi combinati

Vengono eseguiti in presenza di una stenosi dell'epatico che raggiunge il confluente e prevedono quindi il drenaggio contemporaneo dei due lobi epatici.

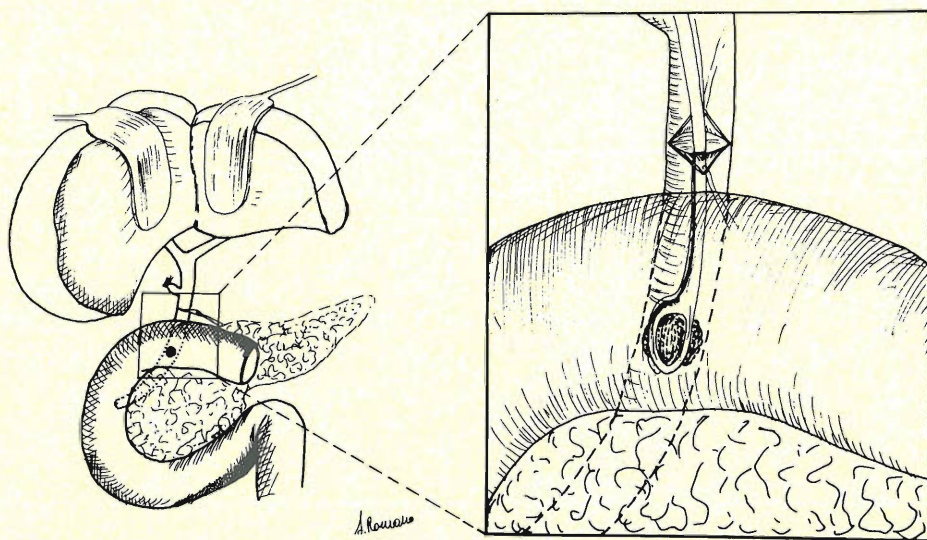


Fig. 1 - Litiasi del coledoco. Coledocotomia sopraduodenale (nel riquadro estrazione del calcolo con pinza ad anello)

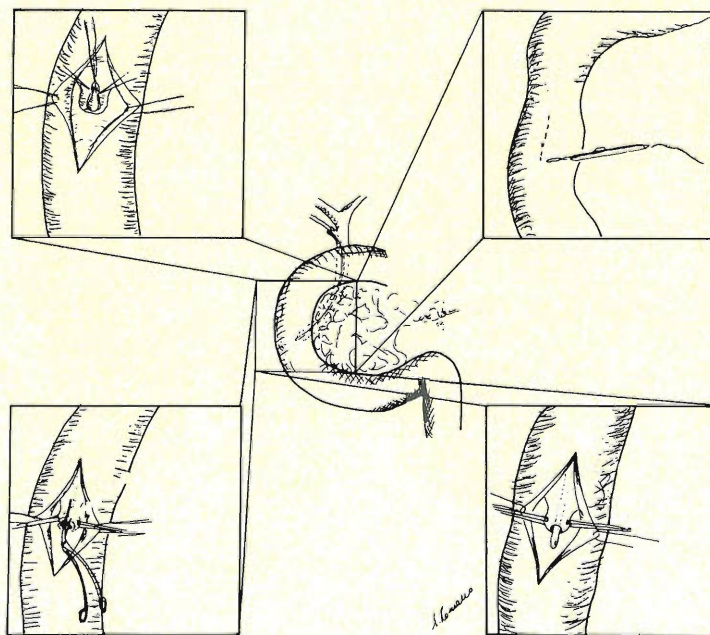


Fig. 2 - Papillo-sfinterotomia (tempi operatori)

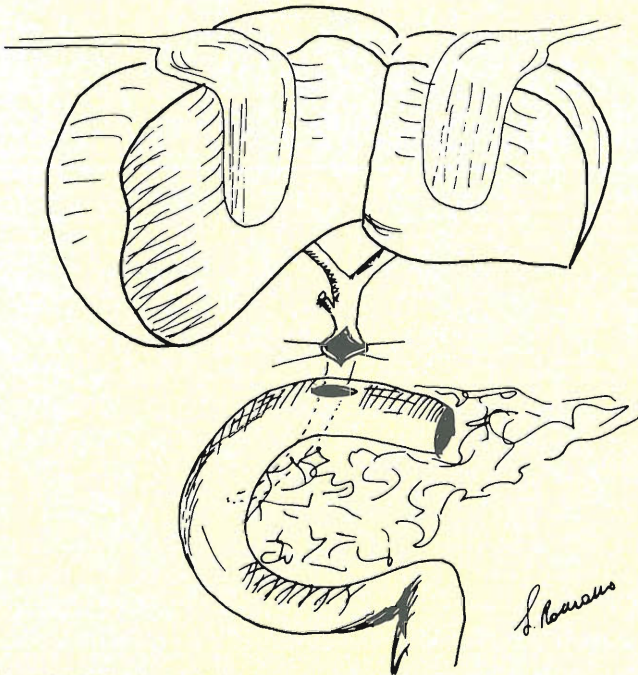


Fig. 3 - Derivazioni bilio-digestive: coledoco-duodenostomia

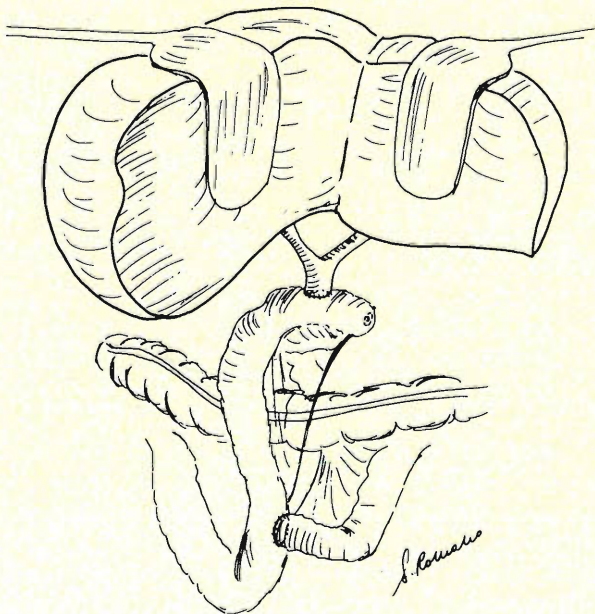


Fig. 4 - Derivazioni bilio-digestive: epatico-digiunostomia termino-laterale su ansa defunzionizzata alla Roux

Bibliografia

1. Berti Riboli E., Mortola G.P.: *La litiasi biliare. Terapia chirurgica medica, endoscopica*, Ed. Piccin, 1981.
2. Kune G.A., Sali A.: *Chirurgia delle vie biliari*, Ed. Marrapese, 1981.
3. Leggeri A., Liguori G., Umeri F.: *Le coledoscopia intraoperatoria*, Ed. Piccin, 1983.
4. Moody G.F.: Applicazioni chirurgiche della sfinteroplastica e della coledocoduodenostomia. *Cl. Chir. Nord Am.*, 14, 981, 1983.

7. Nefrologia

Le Microematurie

di Vittorio Mioli, Paolo Castelli, Gabriella Micucci,
Romolo Radicioni e Luciano Bibiano*

Introduzione

Nella pratica clinica quotidiana ogni ematuria microscopica *deve* essere interpretata come indice di patologia urinaria, almeno fino a prova contraria (14). Completamente in accordo a tale affermazione, si può ritenere che se anche la microematuria potesse sembrare un segno lieve e di scarsa importanza, un approfondimento diagnostico in merito è imperativo (3, 9, 10, 20, 26, 27, 29, 32, 33). Dal momento che l'impiego routinario degli sticks ha nettamente aumentato la frequenza con cui si osserva la microematuria (i cosiddetti *falsi positivi*), e data la presenza, da mai dimenticare, dei noti quadri clinici di emoglobinuria (13, 26), la prima necessità di fronte ad una microematuria isolata è quella di accertarsi oltre ogni dubbio sulla "effettiva" realtà di tale sintomo mediante il reperimento di una contemporanea presenza di emazie sul sedimento urinario e di emoglobina su urine fresche. Dal momento che la presenza di emazie in un sedimento urinario può rientrare nei limiti della normalità (1), è l'aspetto quantitativo di questa presenza che dirime un eventuale dubbio fra fisiologia e patologia (1, 7, 9, 26, 29). Birch e Farley (5) hanno osservato la presenza di eritrociti nel 95% della popolazione sana, fino ad un limite di 8×10^6 /litro. Ciò contrasta con le originarie osservazioni di Addis (1) secondo le quali il limite fisiologico della eritrocituria è di $1,2 \times 10^6$ /litro, valore ritenuto accettabile anche dalla Kincaid-Smith (22). Tali discrepanze possono essere spiegate da differenze nelle metodiche di indagine (microscopia a luce semplice o in contrasto di fase, urine fresche o conservate, ingrandimento del campo microscopico, prelievo in condizioni di riposo o dopo sforzo, urine diurne o notturne, ecc.). Oggi l'accordo sulle metodiche quantitative è generale (5, 8, 11, 20, 33) nel considerare *microematuria patologica* quella superiore a 3×10^6 /litro nell'adulto e 2×10^6 /litro nel bambino, purché contemporaneamente la proteinuria sia assente o in

* Insegnamento di Nefrologia Medica dell'Università di Ancona, Divisione di Nefrologia e Dialisi, Ospedale Generale Regionale di Ancona.

quantità inferiore a 100 mg/litro nell'adulto e a 50 mg/litro nel bambino, ed elettroforeticamente di tipo *fisiologico* (cioè formata da sola banda Albuminica). Inoltre la microematuria per essere significativa deve anche essere persistente, presentarsi con le medesime caratteristiche almeno per tre esami consecutivi in giorni successivi. Fissato questo criterio metodologico, a mio parere fondamentale per liberare il campo dai cosiddetti falsi positivi, possiamo iniziare una disamina della patologia a sostegno di tale reperimento. Secondo le indagini di Cole (13) e Glen (21) condivise da numerose Scuole Nefrologiche (7, 22, 24, 33), si può affermare che la Glomerulonefrite è la causa più frequente di microematuria isolata, e coinvolge circa l'1% della Popolazione. Sempre secondo questi AA. (13, 21) la microematuria come segno precoce di neoplasia delle vie urinarie ha viceversa una frequenza non superiore a 1 : 10.000 abitanti. La rimanente patologia ha, ovviamente, una incidenza intermedia. Si può anche affermare che nel bambino questo segno laboratoristico è presente con una maggior incidenza di quanto si rileva nell'adulto. Vehaskary (33) in uno dei più ampi e documentati studi in tale senso, riporta che la ematuria microscopica è presente nel 4% della popolazione pediatrica studiata. In 27 di questi piccoli pazienti, ove la microematuria era persistente da maggior tempo, furono effettuate indagini biotiche che evidenziarono la presenza di Glomerulonefrite in 13 su 23 casi (4 biopsie risultarono tecnicamente negative). Se pur in minor misura questo segno si presenta con minor frequenza anche nell'adulto: Larcom e Carter (23) riferiscono la presenza di eritrocituria patologica in giovani adulti con frequenza dell'1-2% su 3.000 osservazioni. Sinniah (32) riferisce una incidenza di microematuria vera nell'1,5% di 67.695 reclute. Su 121 di questi soggetti, che acconsentirono ad effettuare una Biopsia Renale, venne documentata la presenza di Glomerulonefrite (per la maggior parte forme proliferative focali e/o segmentarie) nel 93% dei casi. L'indagine venne proseguita nel tempo fino ad evidenziare la comparsa di insufficienza renale cronica in 8 di questi pazienti, entro tre anni dalla prima osservazione. Viceversa, una frequenza decisamente superiore alle aspettative, sembra avere la microematuria collegata allo sforzo (4, 14, 16, 19, 22, 31). Si è sempre ritenuto che la causa di queste forme fosse rappresentata da una alterazione ischemica transitoria a livello glomerulare, per uno shunt ematico verso le masse muscolari (4). Più recentemente Blacklock (6) e Fred (18) hanno attribuito l'ematuria da sforzo alla compressione esercitata durante la corsa dalla parete posteriore flaccida della vescica sul fondo vescicale stesso. Ciò sarebbe ulteriormente confermato dalle ricerche di Siegel (31) sui maratoneti. D'altra parte in una analoga indagine compiuta da Fassett (16) su 48 pazienti prima e dopo una "marcia longa" i risultati sono stati assai differenti, in quanto 44 pp. (su 48) hanno evidenziato comparsa di ematuria patologica, ma la cui sede di origine è risultata glomerulare; ciò è stato accertato applicando la metodica di Farley e Birch (5, 15) che in contrasto di fase evidenzia globuli rossi

morfologicamente alterati. È probabile quindi che le ematurie da sforzo possano avere differenti patogenesi: meccanismi vescicali per le macroematurie (almeno in parte), meccanismi glomerulari per le microematurie. Anche le nostre personali osservazioni hanno permesso di osservare una origine glomerulare della microematuria con contemporanea presenza di cilindri ematici e, se pur più raramente, ialini. Ciò è stato messo in evidenza dopo sforzi anche più lievi e meno prolungati (cicloergometro, 60-80 watt per 15-30 minuti) di quanto non fossero i livelli atletici prima riportati: su 284 test da sforzo consecutivi la microematuria è comparsa ex novo in 28 casi (9,86%) e la cilindruria in 7 casi di questi 28. In definitiva ciò che principalmente si ricava da queste segnalazioni è il suggerimento di controllare accuratamente le urine anche dopo sforzo, onde essere sicuri che la microematuria sia "realmente" persistente e non transitoria, incostante. Possiamo quindi chiudere queste note introduttive definendo come *microematuria isolata* quella *solo microscopica, quantitativamente patologica*, ed in assenza di segni soggettivi ed obiettivi in grado di orientare verso una *precisa diagnosi topografica ed etiologica* (25). Pertanto non verrà fatto riferimento in questa sede alla *macroematuria*, che sottintende una nosografia ed una etiologia spesso diverse. Riporteremo solamente, al termine della attuale trattazione, una serie di tavole nosografiche attinenti alla patologia in grado di determinare macroematuria a semplice scopo informativo.

Materiali e metodi

Le osservazioni che qui riportiamo in merito alla microematuria isolata sono riferite alla casistica generale dei pp. ricoverati nel nostro Istituto dal 1973 a tutto il 1982, e dei pp. ambulatoriali seguiti nello stesso arco di tempo.

I pp. giunti a ricovero sono stati complessivamente 10.114, dei quali 788 (pari al 7,8%) di età pediatrica inferiore ai 12 anni. Nello stesso periodo il totale dei pp. visti come "out-patients" ambulatoriali è stato di 4.240 casi dei quali 602 (pari al 14,2%) in età pediatrica. Riportiamo in Tab. 1 alcuni dati attinenti alla casistica generale. Da notare la lieve prevalenza del sesso femminile, 55,4% sul totale, sia sulla casistica di soli adulti (7.112 casi pari al 54,8%) sia nel gruppo pediatrico (840 casi pari al 60,4%). Il comportamento osservato per giungere ad una definizione diagnostica delle microematurie, in accordo con altri gruppi di ricerca (3, 9, 17, 29), è stato il seguente:

a) anamnesi, al cui riguardo occorre osservare che spesso non vengono sufficientemente valutate alcune situazioni quali: familiarità (10, 12, 27, 30), rapporto con i farmaci (3, 9, 17, 25), rapporto con stress fisici (4, 6, 14, 16, 22);

b) obiettività clinica (anche se generalmente negativa);

Tab. 1: *Casistica Generale di pp. in ricovero ed a controllo ambulatoriale osservata nel Reparto di Nefrologia dell'Ospedale Umberto I di Ancona negli ultimi 10 anni. Discussione nel Testo*

Casistica			♂		♀	
	n. casi	%	n. casi	%	n. casi	%
Paz. in Ricovero (10.114)						
Ad.	9326	92.2	4290	46.0	5036	54.0
Ped.	788	7.8	317	40.2	471	59.8
Paz. Ambulat. (4.240)						
Ad.	3638	85.8	1562	42.9	2076	57.1
Ped.	602	14.2	233	38.7	369	61.3
Totale	14354	100	6402	44.6	7952	55.4

c) accertamento della "effettiva" realtà della microematuria attraverso la pratica attuazione di quanto in precedenza ricordato: urine fresche, conta di Addis, prova da sforzo, controllo di 3 campioni successivi, ecc.;

d) esecuzione di indagini di tipo funzionale (Cl. Creat. endogena sulle urine di 24 ore, Cl. Urea, mx. concentrazione, mx. diluizione), di tipo batteriologico (urinocoltura qualitativa e quantitativa unitamente ad un Addis test per il controllo della leucocituria); elettroforesi urinaria, anche in presenza di scarsa proteinuria (mediante la tecnica della concentrazione delle urine con diafiltri), determinazione di fattori anticorpali, antigenici, di immunocomplessi, ecc.; indagini morfo-funzionali radiologiche che impiegano routinariamente le seguenti metodiche: ecografia, stratigrafia a vuoto delle ombre renali, urografia perfusionale, cistografia minzionale (il più spesso in Spot Camera), pielografia ascendente (di impiego non frequente), angiografie selettive. Ai fini diagnostici di queste microematurie vengono anche impiegate, se pur con minore frequenza, tecniche radioisotopiche (determinazioni di flussimetria, renografie, scintigrafie). Ovviamente vengono anche impiegate, là dove ritenuto utile, tecniche endoscopiche e cistomanometriche.

Nel sospetto di forme familiari viene regolarmente controllato l'Audiogramma in quanto è ben accertata la coesistenza di un deficit auditivo per le frequenze elevate, difetto prevalentemente di tipo neurosensoriale, ma a volte anche trasmissivo (8, 27, 30).

Seguendo tali indicazioni diagnostiche, il quesito posto dalla presenza di microematuria è, in genere, risolto nella maggior parte dei casi. Qualora persistano ancora dubbi diagnostici, o incertezze terapeutiche o problemi prognostici, viene effettuata anche una Biopsia Renale percutanea con osservazione in microscopia ottica, a fluorescenze ed elettronica. Riportiamo in Tab. 2 le principali indicazioni e controindicazioni alla effettuazione di una biopsia renale, ed in Tab. 3 quanto da noi osservato in tema di com-

plicanze biottiche nel solo periodo 1971-1983. Riteniamo di dover sottolineare la minima incidenza di complicanze serie (0,52%).

Discussione dei risultati

Dalla casistica complessiva di 14.354 pazienti in osservazione, sono stati identificati 611 c. giunti alla nostra attenzione per microematuria isolata. La incidenza sulla casistica nefrologica generale è quindi del 4,25%. Sono stati osservati rispettivamente 241 c. su 4.240 pp. ambulatoriali (5,68%) e 370 c. su 10.114 ricoveri (3,66%). In Tab. 4 vengono riportati alcuni dati attinenti a questi 611 pp. Come già detto si nota la lieve prevalenza di questo sintomo nelle femmine rispetto ai maschi (54,2 verso 45,8%). Molto più significativa la differente incidenza di microematuria nei gruppi Adulto e Pediatrico (rispettivamente 2,59% e 19,78%). In accordo con Pwee (28) riteniamo che tale differenza sia legata a 2 principali fattori: maggior sensibilizzazione verso la casistica pediatrica e progressiva evoluzione della patologia verso quadri clinici polisintomatici. A conferma di ciò, riportiamo in Fig. 1 la incidenza delle microematurie da noi osservate con suddivisione per decenni di età.

Sempre dalla Tab. 4 dobbiamo anche rilevare un fattore negativo rappresentato dall'elevato tempo di latenza fra la prima osservazione di microematuria e la diagnosi (mediamente 23,8 mesi) a testimonianza ulteriore

Tab. 2. *Principali Indicazioni e Controindicazioni alla effettuazione di una Biopsia Renale Percutanea. Discussione nel Testo*

<i>Biopsia renale transcutanea</i>	
Indicazioni	
<i>Absolute</i>	<i>Relative</i>
Sindrome Nefrosica Adulto	Sindrome Nefrosica Bambino
Ematuria con Proteinuria	Microematuria Isolata
Glomerulonefrite evolutiva	Ins. Renale Oligoanurica
Ins. Renale Oligosintomatica	Diabete Mellito sintomatico
Trapianto Renale Complicato	Ipert. arteriosa sintomatica
Nefr. Gravidica Persistente	Nefropatie Interstiziali
Collagenopatie	Nefropatie da farmaci
Controindicazioni	
<i>Absolute</i>	<i>Relative</i>
Rene unico	Neoplasie
Diatesi Emorragica	Insufficienza Renale Cronica
Rene Policistico	Ipert. Arter. non controllabile

di quanto troppo sottovalutato sia ancora questo "veramente microscopico" segno laboratoristico.

Questa "sottovalutazione" sembra essere in progressiva riduzione. È significativo a tal riguardo quanto riportato in Fig. 2: mentre l'incremento annuale dei pp. che giungono alla nostra osservazione (ricoveri + ambulatori) è pari al 14,85% (valore medio di 10 anni), l'aumento dei pp. con sola microematuria isolata è del 35,84% annuo (valore medio degli stessi 10 anni). Lo stesso concetto può anche essere espresso in altri termini: mentre nel 1973 la microematuria aveva un rapporto di 1 : 47,3 pp. in osservazione, nel 1978 questo rapporto era sceso a 1 : 24,8, fino a 1 : 16,2 nel 1982.

Per quanto concerne l'identificazione diagnostica delle cause sostenenti la microematuria, riportiamo in Tab. 5 i risultati della nostra indagine. Le Glomerulonefriti primitive incidono per il 30% sul totale dei casi. È interessante notare che questa patologia, se rapportata al totale della casistica, incide per l'1,27%, quota analoga a quanto già da altri osservato (7, 13, 21, 22, 24, 33). Altre cause, riscontrate con frequenza abbastanza elevata, sono: le forme familiari (10,15%), le infezioni urinarie delle alte vie (9,98%), le forme transitorie da sforzo fisico (6,88%), le infezioni delle

Microematuria asintomatica
Suddivisione in decadi di età anagrafica

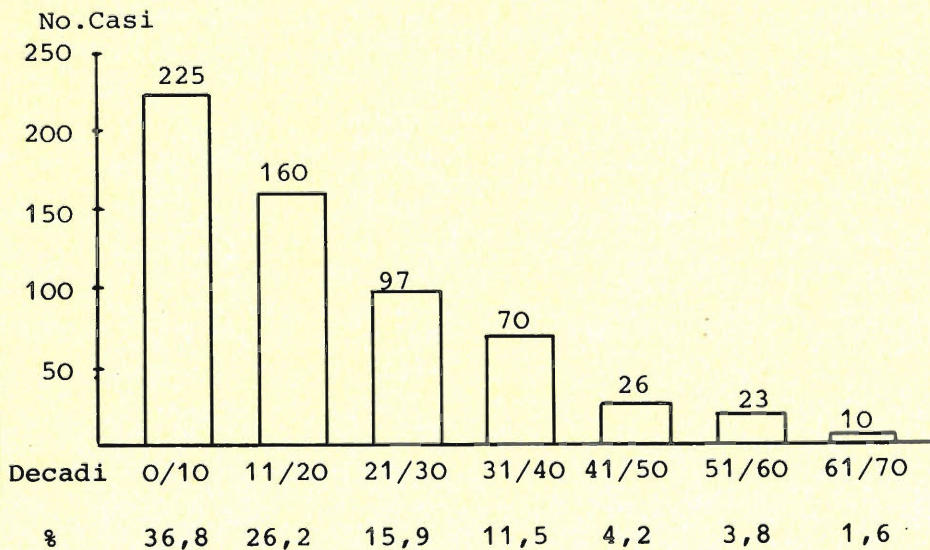


Fig. 1. Suddivisione per decadi di età anagrafica dei 611 casi portatori di microematuria isolata. Discussione nel Testo

Tab. 3: Casistica Personale degli AA. attinente al periodo 1973-1983. Discussione nel Testo

Biopsie renali al 31.12.1983		
Biopsie "Significative" (≥ 6 Gl.)	1.060	79,4%
Biopsie "Dubbie" (< 6 Gl.)	104	7,8%
Biopsie "Negative"	171	12,8%
Totale n. Biopsie	1.335	100,0%

Complicanze	n. casi	%
<i>Importanti (0,37%)</i>		
Morte	0	—
Anuria (48 h)	0	—
Ematoma Retroperit.	2	0,15
F.A.V. Parenchimale	3	0,22
<i>Lievi (7,04%)</i>		
Colica renale	12	0,89
Macroematuria transit.	52	3,89
Dolore durante l'interv.	14	1,04
Ematomi parenchimali transit.	16	1,19

Tab. 4: Età media, variabilità nell'età di comparsa, suddivisione in rapporto al sesso, tempo intercorrente fra la prima osservazione di microematurie e la diagnosi e percentuale di microematurie sul totale generale. Discussione nel Testo

Microematuria ansitomatica: casistica generale

	Adulti Casi: 336	Bambini Casi: 275	Totale Casi: 611
Età media (anni)	31,2 \pm 18,3	8,4 \pm 3,1	20,9 \pm 20,5
Variabilità (anni)	13 62	14 m. 12	14 m. 62
♂	159 (47,3%)	121 (44,0%)	280 (45,8%)
♀	177 (52,7%)	154 (56,0%)	331 (54,2%)
Tempo intercorrente da 1 ^a osservaz. della microemat. alla Diagnosi (in mesi).	39,4	4,7	23,8
% Microematurie sul Totale generale	2,59 (12.964 c.)	19,78 (1.390 c.)	4,25 (14.354 c.)

basse vie urinarie (5,57%), le forme gottose, quelle da farmaci (2,30%), ecc. Interessante sottolineare che in 17 casi, privi di qualsiasi altro tipo di patologia documentabile, la eradicazione di una verminosi intestinale (presente da tempo!) portò alla completa e persistente scomparsa della microematuria.

Complessivamente, in quasi i 3/4 dei pp. è stata riscontrata una patologia in atto ben definita; in 161 casi (pari al 26,35% del totale) non ci è stato possibile evidenziare quadri morbosi e si è concluso per la *Assenza di patologia* (3, 32, 33).

Tab. 5: *Quadro riassuntivo delle diagnosi effettuate nei pp. portatori di microematuria. Discussione nel Testo*

Microematuria asintomatica: diagnosi etiologica

	N. casi	%		N. casi	%
Glomerulonefrite "primitiva"				183	29,95
Forme familiari	62	10,15	t.b.c. delle vie urinarie	7	1,14
Infez. Urin. 'Alte vie'	61	9,98	Nefrop. Diabetica	4	0,65
Forme trans. da sforzo	42	6,88	Lupus E.	3	0,49
Infez. Urin. 'Basse vie'	34	5,57	Mieloma	2	0,32
Nefrop. Gottosa	18	2,95	Crioglobulinemia	2	0,32
Verminosi	17	2,79	Microcitemia	1	0,16
Forme transit. da 'farmaci'	14	2,30			
Assenza di patologia documentabile				161	casì

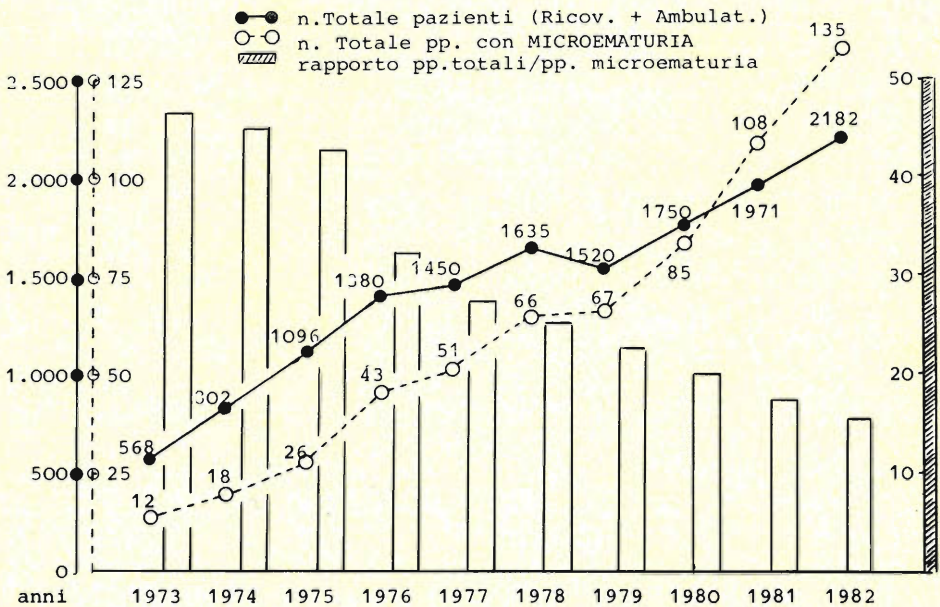


Fig. 2: *Incidenza di osservazione delle microematurie con il progressivo miglioramento del controllo sanitario. Si osserva (riga continua) l'incremento annuale del n. complessivo di pp. (ricoveri e ambulatori) giunti alla osservazione nefrologica. Contemporaneamente (riga tratteggiata) aumenta in maniera percentualmente superiore il n. dei pp. con microematuria. Le colonnette (rapportate alla scala di Dx.) indicano il rapporto tra numero totale dei pp. e n. totale di microematurie. Si osserva un progressivo calo di questo indice. Ulteriore discussione nel testo*

Analizzando più dettagliatamente i vari gruppi di patologia riportiamo in Tab. 6 una suddivisione più razionale delle Glomerulonefriti primitive, che sul totale delle forme con accertata patologia (450 c.) incidono per il 40,66%. 124 pp. sono stati diagnosticati anche in via istologica, in collaborazione con gli Istituti di Anatomia Patologica (Direttore Prof. G.M. Mariuzzi) e di Morfologia Umana Normale (Direttore Prof. F. Osculati) dell'Università di Ancona. In 59 casi (dei quali 44 in età pediatrica!) la diagnosi non è stata suffragata dal riscontro bioptico ma solamente sulla scorta dei dati clinici ed ematochimici. Nel gruppo delle Glomerulonefriti la forma più frequente è quella *Proliferativa focale e/o segmentaria* che complessivamente è stata osservata in 77 c. su 124 biopsie (31 casi con IgA positive: forme di Bergér). Non mancano comunque casi con forme istologiche di danno più avanzato (extracapillari, membrano-proliferative), o prognosticamente meno favorevoli (glomerulosclerosi focali). È interessante notare che nel gruppo "a lesioni lievi" (proliferative focali/segmentarie e a lesioni minime, cioè 83 c. complessivi con diagnosi istologica) la prevalenza dell'età pediatrica è netta: 56 c. pari al 67,5%. Questa maggior incidenza di glomerulonefrite asintomatica nell'età pediatrica è comunque riscontrabile anche nella casistica totale generale (Tab. 6): 110 su 183 casi, pari al 60,1%.

Un secondo gruppo, numericamente elevato (68 pp. comprese le forme specifiche) è quello rappresentato dalle infezioni delle alte vie urinarie (Tab. 7). Nonostante la differente patogenesi, il comune denominatore di questo gruppo (agli effetti della microematuria) è la infezione batterica. La patologia causale a più elevata incidenza è rappresentata dalla degenerazione policistica (26,5% su 68 casi), mentre sono anche di frequente osservazione (sempre asintomaticità del quadro!!) le litiasi, le stenosi giuntali, i reflussi vescico-ureterali. Questa ultima patologia è molto frequente nel bambino, ed a nostro parere, nel quadro delle microematurie asintomatiche (e a maggior ragione nelle infezioni urinarie recidivanti) la esecuzione di *una cistografia in Spot Camera deve ritenersi necessaria*. Possiamo segnalare a questo proposito una nostra serie consecutiva di 126 cistografie effettuate negli ultimi 4 anni (in collaborazione con l'Istituto di Radiologia dell'Università diretto dal Prof. F. Amici, con l'Ospedale Salesi di Ancona e con la radiologia dell'Ospedale di Senigallia diretta dal Dr. Piero Aguzzi), ove si sono riscontrati 31 c. di reflusso vescico-ureterale (monolaterale in 26 pp. e bilaterale in 5).

La ulteriore osservazione di questa casistica con infezioni permette di rilevare che, con l'eccezione del reflusso, la patologia batterica delle alte vie urinarie, quale causa di microematuria, è più frequente nell'adulto (51 c. su 336 pari al 15,17%) rispetto al bambino (10 c. su 275 pari al 3,63%).

Un terzo gruppo con elevata incidenza è quello rappresentato dalle nefropatie familiari. Trattasi di un capitolo di patologia renale solo apparen-

Tab. 6. *Suddivisione nosografica del gruppo di pp. a più elevata incidenza (Glomerulonefriti, 183 casi). 59 casi sono senza diagnosi istologica. Discussione nel Testo*

Microematuria asintomatica: Glomerulonefrite

	Totale		Adulti		Bambini	
	Casi	%	Casi	%	Casi	%
G1. Prolif. focale-segment.	46	37.1	14	30.4	32	69.6
G1. di Berger	31	25.0	12	38.7	19	61.3
G1. Prolif. diffusa	14	11.3	9	64.3	5	35.7
G1. Membrano-proliferativa	11	8.9	9	81.8	2	18.2
Glomerulosclerosi focale	9	7.3	6	6.66	3	33.4
G1. a 'Lesioni minime'	6	4.8	1	16.6	5	83.4
G1. Gravidica	6	4.8	6	—	0	—
G1. Extracapillare	1	0.8	1	—	0	—
Totale	124	—	58	46.7	66	53.3
Senza diagnosi istologica	59	—	15	—	44	—
Totale generale	183	100	73	39.9	110	60.1

Tab. 7. *Suddivisione etiopatogenetica delle forme di infezione delle alte vie urinarie. Discussione nel Testo*

Microematuria asintomatica: infezioni urinarie delle alte vie

	Totale		Adulti		Bambini	
	Casi	%	Casi	%	Casi	%
Reni Policistici	18	26.5	15	83.3	3	16.7
Litiasi Reno-ureter.	9	13.2	7	77.8	2	22.2
Nefr. Interst. Batt.	9	13.2	8	88.9	1	11.1
Stenosi giunto P-U	8	11.8	4	50.0	4	50.0
Reflusso V-U	7	10.3	2	28.6	5	71.4
t.b.c. renale	7	10.3	7	—	0	—
Malformazioni varie	5	7.4	5	—	0	—
Ptosi renale 2° G.	3	4.4	3	—	0	—
Neoplasie renali	2	2.9	2	—	0	—
Totale	68	100	53	77.9	15	22.1

temente nuovo (la prima segnalazione risale infatti al 1927, per opera di Alport), la cui presentazione clinica è, per la maggior parte dei casi, caratterizzata da una microematuria persistente, isolata, asintomatica (2, 12, 27, 30). La diagnosi di queste forme si fonda su vari elementi dei quali i più caratteristici sono la tipica, elevata incidenza di familiarità, ed i reperti istologici osservabili in microscopia elettronica (assottigliamento della membrana basale glomerulare, slaminamento e reduplicazione della lamina densa dei glomeruli) (8, 11, 12, 20, 27). La trasmissione ereditaria di questa patologia è prevalente per via femminile, e può avvenire in ogni generazione o saltarne alcune. Maschi e femmine sono colpiti in egual misura,

ma la evoluzione verso la insufficienza renale o è completamente assente (ad es. nelle microematurie benigne) o è molto lenta e con bassa frequenza (Glomerulonefriti ereditarie NON Alport). La comparsa di insufficienza renale si presenta con maggior incidenza nelle Glomerulonefriti tipo Alport, specialmente nei portatori maschi (12, 27). Al danno renale si trovano spesso associate lesioni audiometriche, e, se pur in misura minore, lesioni oculari (lenticono e cataratta). Nei nostri pp. affetti da forme familiari non sono state osservate anomalie dei cariotipi (indagini effettuate con mappe cromosomiche standard e dopo bandeggio, in collaborazione con l'Istituto di Genetica dell'Università di Ancona, diretto dal Prof. M. Milani-Comparetti).

Riportiamo in Tab. 8 la suddivisione diagnostica di queste nefropatie familiari. La incidenza fra adulti e bambini è sovrapponibile, sia in termini numerici assoluti (34 c. adulti e 29 pediatrici), sia in rapporto al totale delle forme di microematuria: adulti, 34 c. su 336 (10,1%), bambini 29 c. su 275 (10,5%).

Last, but certainly not the least, passiamo a descrivere le possibilità terapeutiche ed i risultati ottenuti sulle patologie causali di queste microematurie. Per le forme Familiari non esiste terapia causale; solamente nei casi di S. di Alport si raccomandano saltuari cicli di disinfettanti urinari in quanto questi pp. presentano spesso infezioni urinarie sovrapposte, che accelerano la evoluzione verso la insufficienza renale.

Sulle infezioni urinarie delle alte e basse vie, la terapia è sempre medica e/o chirurgica. Nel primo caso deve rispettare alcuni criteri fondamentali, quali: personalizzazione delle dosi dei farmaci, identificazione dei germi responsabili, frequenti controlli dell'antibiogramma, impiego di farmaci a bassa tossicità renale, mantenimento di una diuresi efficace e sufficiente, ecc. In ogni caso la elevata efficacia antibatterica dei chemioantibiotici oggi disponibili, permette di ottenere una percentuale di risultati positivi altrettanto elevata. Rimane comunque difficile una esatta quantizzazione dei risultati, essendo ampiamente condizionati dalla presenza di anomalie, cause prime e principali di infezioni.

Sugli altri gruppi a bassa incidenza, la terapia è variabile di volta in volta: si tratterà di curare la malattia di base (per le nefropatie secondarie), o di sospendere i farmaci (nelle f. tossiche iatrogene), o di impiegare maggior controllo igienico (verminosi!), ecc.

Molto più interessante, più controverso e sempre in evoluzione, è il comportamento terapeutico nelle glomerulonefriti. Non è nostro intendimento entrare in una analisi bibliografica ricca di comportamenti polimorfi, spesso anche a carattere sperimentale. Riteniamo sia più produttivo riportare i risultati ottenuti nella nostra esperienza, nella quale si è adottato, di massima, un protocollo molto semplice.

Tab. 8. *Suddivisione nosografica delle forme di glomerulonefrite familiare. Discussione nel Testo**Microematuria asintomatica: nefropatie ereditarie*

	Totale		Adulti		Bambini	
	Casi	%	Casi	%	Casi	%
Glom. Ereditaria	28	44.4	16	57.1	12	42.9
Microem. Benigna Fam.	24	38.1	11	45.8	13	54.2
Sindrome di Alport	11	17.5	7	63.6	4	36.4
Totale generale	63	100	34	53.9	29	46.1

Forme di Bergér: nessuna terapia è stata effettuata negli adulti, ma semplice osservazione della evoluzione del quadro (ovviamente non si fa riferimento alle eventuali terapie sintomatiche). Nei bambini è stato impiegato Prednisone in dosi da 0,3 a 0,5 mg/kg a giorni alterni, per cicli di 3 mesi (2 cicli/anno).

Forme proliferative (focali, diffuse e a lesioni minime): negli adulti si è impiegato Prednisone in dosi di 0,4-0,6 mg/kg a giorni alterni, per cicli di 3 mesi (2 cicli/anno); nei casi con Fluorescenza positiva abbiamo contemporaneamente somministrato 6-CicloFosfamida in dosi di 1,5 mg/kg/die, continuativamente per 6-12 mesi. Nei bambini il Prednisone è stato somministrato in dosi di 0,5-1,5 mg/kg a giorni alterni, a cicli di 3 mesi (2 cicli/anno); nei casi con Fluorescenza positiva e dopo almeno 1 anno di terapia steroidea inefficace, si è somministrato 6-CicloFosfamida in dosi di 2,5 mg/kg/die, per un periodo mai superiore a 6 mesi. In tutti i casi, ovviamente, è parte fondamentale della terapia la eradicazione di eventuali punti "focali".

I criteri di valutazione della "efficacia" terapeutica sono stati i seguenti: guarigione (Tipo 1), con persistente negativizzazione dei segni laboratoristici almeno per 12 mesi; stazionarietà (Tipo 2), con situazione imm modificata; peggioramento (Tipo 3), con comparsa di un quadro clinico-laboratoristico sintomatico e/o evolutivo. I risultati complessivi sono riportati in Tab. 9. Per le forme di Bergér la terapia pare avere scarsa efficacia nel bambino, mentre nell'adulto l'evoluzione è molto lenta (non osservate forme peggiorate). Sulle forme proliferative buoni risultati si ottengono in età pediatrica, dove il 62,1% presenta una guarigione, mentre solo il 5,5% mostra tendenza a peggiorare il quadro. Radicalmente diverso il comportamento nell'adulto, dove solo il 21,7% mostra una guarigione, mentre oltre il 50% dei casi ha una evoluzione peggiorativa.

Complessivamente, l'andamento generale di queste Glomerulonefriti, è oggi assai preoccupante sul piano prognostico, in quanto, a fronte di un 39,2% di guarigioni abbiamo osservato un 46,4% di quadri evolutivi ed un 14,4% di peggioramenti.

Tab. 9. Risposta alla terapia nei gruppi di Glomerulonefriti numericamente più rappresentati. Discussione nel Testo. Tipo 1: Guarigione; Tipo 2: Stazionarietà; Tipo 3: Peggioramento

Microematuria Asintomatica: risposta alla terapia							
	Totale Casi	Tipo 1 Casi	%	Tipo 2 Casi	%	Tipo 3 Casi	%
Gl. di Berger							
Ad.	12	—	—	12	100	—	—
Ped.	19	5	26.3	14	73.7	—	—
Gl. Proliferativa (focale-diffusa)							
Ad.	23	5	21.7	6	26.1	12	52.2
Ped.	37	23	62.1	12	32.4	2	5.5
Gl. a lesioni min.							
Ad.	1	1	100	—	—	—	—
Ped.	5	4	80.0	1	20.0	—	—
Totale generale	97	38	39.2	45	46.4	14	14.4

È comunque un risultato già ottimale, se paragonato a quanto si otteneva su queste forme fino ad una ventina di anni or sono, e sempre in aumento come positività di risultati. Non solo, ma anche la fase evolutiva è stata notevolmente allungata con questi protocolli; mentre l'ingresso alla fase uremica era in passato frequente ad osservarsi entro circa 10-12 anni (mediamente per le varie forme), oggi tale evoluzione si osserva entro spazi di tempo (medi) superiori ai 15-18 anni.

Conclusioni

La microematuria isolata deve intendersi come un "segno laboratoristico asintomatico" caratterizzato nell'adulto da una eritrocituria superiore a 3×10^6 /litro e nel bambino superiore a 2×10^6 /litro, in contemporanea assenza di proteinuria, che, se presente, deve essere inferiore a 100 mg/litro nell'adulto e a 50 mg/litro nel bambino, ed elettroforeticamente di tipo fisiologico. Soddisfatti tali criteri, la microematuria deve sempre ritenersi indice di patologia delle vie urinarie fino a che non sia provato il contrario. Nella casistica qui riportata di 611 c. di microematuria, 161 pp., pari al 26,35%, sono stati etichettati come NON portatori di patologia renale, ma ciò solamente dopo l'espletamento di tutto le indagini diagnostiche oggi disponibili. Sui rimanenti 450 casi, ben 65 (14,4%!) erano affetti da patologia cronica fin dalla prima osservazione. Facendo riferimento alla casistica totale di 14.354 casi inviati alla nostra osservazione per patologia in atto o presunta, la incidenza della microematuria è risultata pari al 4,25%. Ciò non sembra assolutamente in contrasto rispetto all'1,5% ripor-

tato da altri (22, 23, 32) su popolazioni volontarie, non affette da apparente patologia. Nella nostra esperienza la microematuria è risultata presente con maggior incidenza nell'età pediatrica. Infatti su un totale di 1.390 bambini studiati la incidenza è stata del 19,78% (275 c.), mentre su un totale di 12.964 adulti questo segno era presente in soli 336 casi (2,59%). Riteniamo che questa differenza, nettamente significativa anche sul piano statistico ($p < 0,001$), non sia solamente legata alla diversa evoluzione delle patologie nelle varie età, ma anche dovuta ad una maggior sensibilizzazione nei confronti dell'età pediatrica (come miglioramento del livello di controllo sanitario) ed alla evoluzione verso quadri clinici ben definiti, che ovviamente riducono nell'adulto la asintomaticità. Ciò che viceversa pare emergere come dato ottimistico, è il continuo miglioramento della sensibilizzazione che la classe medica sta mostrando verso queste microematurie asintomatiche. Infatti, mentre l'aumento dei pp. inviati per studio, in ricovero e/o ambulatoriali, è del 14,85% annuo, l'aumento dei soggetti con microematuria (in rapporto sul totale) è del 35,85% annuo ($p < 0,001$). La patologia a maggior incidenza nel determinare microematuria isolata è risultata la glomerulonefrite primitiva. Infatti i 183 c. così diagnosticati, rappresentano l'1,27% sulla casistica generale di 14.354 pp.; il 29,95% sul totale dei 611 pp. con microematuria ed il 40,66% sui 450 casi con microematuria sicuramente patologica. Interessante notare che 42 casi (9,33%) avevano una microematuria da sforzo rapidamente transitoria. A conferma di tale osservazione, possiamo riferire che su una serie di 284 prove da sforzo, 28 pp. hanno avuto comparsa ex-novo di microematuria. L'accurato monitoraggio quotidiano di questi casi ha permesso di quantizzare la durata di queste microematurie in un periodo medio di 4,25 giorni (con variabilità da 2 a 41 giorni). La valutazione globale di risposta alla terapia nei confronti della microematuria, non è quantizzabile sul totale dei casi, in quanto molti soggetti non mantengono la regolarità dei con-

Tab. 10. *Indicazioni medie della patologia delle basse vie urinarie (a prevalente terapia medica) che si presentano anche con macroematurie isolate a volte recidivanti*

<i>Patologia delle basse vie urinarie con prevalente terapia medica</i>		
	<i>Possibilità di Macroematuria Isolata (%)</i>	<i>Carattere Recidivante</i>
Cistite non t.b.c.	15	-
Ipertrafia Prostatica	2	+
Prostatite	2	-
Orchite	2	-
Deferentite	2	-
Uretrite	-	-
Cistite t.b.c.	35	+
Amiloidosi vescicale	65	+
Bilharziosi vescicale	40	+

trulli. Comunque sulla scorta dei dati riguardanti le glomerulonefriti (casi con diagnosi istologica) e gli altri pp. con infezioni urinarie (delle alte e basse vie) *si può affermare che la microematuria è regredibile, mediamente, nel 35-45% dei casi, con risultati ovviamente più elevati nella casistica pediatrica (55-65%) rispetto a quella adulta (15-25%).*

Come in precedenza ricordato, riportiamo alle Tabb. 10, 11, 12, 13 la suddivisione nosografica della patologia in grado di determinare anche Macroematuria Isolata.

Tab. 11. *Indicazioni medie della patologia delle basse vie urinarie (a prevalente terapia chirurgica) che si presentano anche con macroematurie isolate, a volte recidivanti*

	Possibilità di Macroematuria Isolata (%)	Carattere Recidivante
Papillomatosi vescicale	75	+
Diverticolosi vescicale	10	+
Adenoma prostatico	5	+
Carcinoma prostatico	15	+
Carcinoma vescicale	60	+
Neoplasie testicolari	20	-
Reflusso vescico-ureter.	2	-
Cistocele	2	-
Sarcoma vescicale	70	-
Fistole genito-urinarie	10	-
Litiasi vescicale	1	-
Angioma vescicale	60	+
t.b.c. genitale	40	+
Bilharziosi	40	+

Tab. 12. *Indicazioni medie della patologia delle alte vie urinarie. Mono o Bilaterale (a prevalente terapia medica) che si presentano anche con macroematurie isolate, a volte recidivanti*

	Macroematurie Isolate (%)	Carattere Recidivante
Litiasi	15	+
Infezioni t.b.c.	30	+
Nefr. Interst. Batteriche	5	-
Nefriti Int. non Batter.	—	-
Infarto Renale	90	-
Glom. Prolif. Diffusa	5	-
Glom. Membrano-Prolifer.	5	-
Glomerulosclerosi Focale	30	+
Glomer. di Bergér	25	+
Glomer. Ereditaria	20	+
Rene Policistico	20	+
Glomer. Secondarie (Lupus, Amiloide, Panarterite, e Diabete)	10	+
Nefrop. Gottosa	10	+
Rene Cistico Midollare	10	+
Nefr. Vascol. Iperten	—	-

Tab. 13. *Indicazioni medie della patologia delle alte vie urinarie Mono o Bilaterale (a prevalente terapia chirurgica) che si presentano anche con macroematurie isolate, a volte recidivanti*

	Possibilità di Macroematuria Isolata (%)	Carattere Recidivante
Litiasi	15	+
Stenosi giunto pielo-uret.	10	+
Fibrosi ureterale	10	+
Cisti renale solitaria	5	+
Vasi anomali	2	+
Neoplasie renali	40	+
Neoplasie della pelvi	80	-
Neoplasie ureterali	80	-
Fibrosi ureterali	5	+
Ureterocele	5	+
Ureterite cistica	15	+
Emangiomi	60	+
Varici periureterali	50	+
Fistole artero-venose	90	+

Bibliografia

1. Addis T.: The number of formed elements in the urinary sediments of normal Individuals. *J. Clin. Invest.*, 2, 409, 1926.
2. Alport A.C.: Hereditary Familial Congenital Hemorrhagic Nephritis. *Brit. Med. J.*, 1, 504, 1927.
3. Ballanger P.: Que faire et ne pas faire en présence d'une hématurie. *Bordeaux Méd.*, 10, 313, 1977.
4. Barach J.H.: Physiologic and pathological effects of severe exertion (the Marathon race) on the circulatory and renal systems. *Arch. Int. Med.*, 5, 382, 1910.
5. Birch D.F., Farley K.F. et al.: Urinary erythrocyte morphology in the diagnostic of glomerular haematuria. *Brit. Med. J.*, in press.
6. Blacklock N.J.: Bladder trauma in the long-distance runner: "10.000 meters haematuria". *Brit. J. Urol.*, 49, 129, 1977.
7. Bonomini V., Vangelista A. e Stefoni S.: *Nefrologia Clinica*. Esculapio Ed., Bologna, 1978.
8. Buckholder C.V.: *J.A.M.A.*, 210, 1729, 1969.
9. Campioni N.: Diagnostic d'hématurie. *Il Policlinico*, 79, 779, 1972.
10. Carlton L.E.: The urologic examination and diagnostic techniques; initial evaluation including history, physical examination and urinalysis. In: Harrison H.J., Gittes R.F., Perimutter A.D., Stamey T.A., Wash P.C. Eds. *Campbell's Urology*, Vol. 1, 4th Ed., Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1979, pp. 203-221.
11. Chen B.T.M.: *Arch. Int. Med.*, 134, 901, 1974.
12. Churg J., Sherman R.L.: Pathologic characteristics of hereditary nephritis. *Arch. Pathol.*, 195, 374, 1973.

13. Cole P., Monson R.R., Haning H., Friedell G.H.: Smoking and cancer of the lower urinary tract *New Engl. J. Med.* 284, 129, 1971.
14. Editoriale: The haematuria of the long distance runner. *Brit. Med. J.*, 2, 159, 1979.
15. Failey K.L. et al.: Haematuria, a simple method for identifying glomerular bleeding. *Kidney Int.*, 21, 105, 1982.
16. Fassett R.G. et al.: Urinary red cell morphology during exercise. *Brit. Med. J.*, 285, 1455, 1982.
17. Fillastre J.P.: Les hématuries d'origine médicamenteuse. *Rev. Prat.*, 26, 1167, 1976.
18. Fred H.L., Natelson E.A.: Grossly bloody urine of runners. *South Med. J.*, 70, 1394, 1977.
19. Gardner K.D.: Athletic pseudo nephritis — alteration of urine sediment by athletic competition. *J.A.M.A.*, 161, 1613, 1956.
20. Glasgow E.F.: *Brit. Med. J.* 2, 687, 1970.
21. Glen F.J.: Renal Tumors. In: Harrison H.J. Ed., *Campbell's urology*. Vol. 2, 4th ed., Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1979, p. 967.
22. Kincaid-Smith P.: Haematuria and exercise related haematuria. *Brit. Med. J.*, 285, 1595, 1982.
23. Larcom R.C., Carter G.H.: Erythrocytes in urinary sediment: identification and normal limits. With a note on the nature of granular casts. *J. Lab. Clin. Med.*, 33, 875, 1948.
24. Migone L.: *Le glomerulonefriti*. Ed. Medico-Scientifiche Torino 1981.
25. Mioli V., Pacchiarotti P., Lombardo V., Boggi R., Merletti G. e Figus S.: Nosography of the isolated asymptomatic haematuria. *Min. Nefrol.*, 24, 515, 1977.
26. Mioli V.: *Nefrologia Medica*. Ed. S.E.U., Roma, 1977.
27. Mioli V., Ragaiolo M., Lombardo V. et al.: Nefropatia familiare: analisi di 42 casi. In: *Nefrol., Dial. e Trap.*, Atti del XXII Cong. Naz. della Soc. Ital. di Nefrol., Wichtig Ed. Milano pag. 117, 1981.
28. Pwee H.S. et al.: Clinical course of asymptomatic haematuria/proteinuria. A 3 years study. *J. Med. Ass. Thai*, 61: suppl. 1, 1978.
29. Richet G.: Hematuries des glomerulonephrites. *Rev. Prat.*, 26, 1135, 1976.
30. Sherman R.L., Churg J. and Melvin J.: Hereditary nephritis with a characteristic renal lesion. *Amer. J. Med.*, 56, 44, 1974.
31. Siegel A.J. et al.: Exercise-related haematuria. Findings in a group of marathon runners. *J.A.M.A.* 242, 1610, 1979.
32. Sinniah R., Pwee H.S., Lim C.H.: Glomerular lesions in asymptomatic microscopic haematuria discovered on routine medical examination. *Clin. Nephrol.*, 5, 216, 1976.
33. Vehaskazy V.M. et al.: Microscopic haematuria in schoolchildren: epidemiology and clinico-pathologic evaluation. *J. Pediat.*, 95, 676, 1979.

8. Medicina legale

La responsabilità professionale del medico

di *Pier Giorgio Sabbatani, Mariano Cingolani, Angelo Piermattei e Adriano Tagliabracci**

Numerosi sono i fattori che concorrono a creare delle condizioni per le quali si richiama la responsabilità professionale medica:

a) — il bene tutelato rappresentato dalla vita e dalla incolumità individuale;

— i mezzi propri della medicina spesso insufficienti;

— gli elementi di insidia insiti nella professione medica e la opinabilità nell'interpretazione dei fatti medici;

b) — la convinzione diffusa del grande progresso tecnico medico;

— la convinzione del cittadino del diritto alla salute ed al suo ripristino;

— esistenza di aspetti di rivalsa nei confronti dei medici e di appetizione;

c) — situazioni di avvillimento che demotivano il medico perché bersaglio di accusa da parte della stampa, dei circoli politico-culturali etc;

— situazioni di gestione della sanità che spesso ignorano gli aspetti tecnici con diffuso disprezzo delle competenze determinatosi nella attuazione delle riforma sanitaria.

La responsabilità medica nasce comunque sempre dal mancato adempimento di un dovere. La peculiarità della professione medica, consistente nell'intervento sull'organismo umano al fine di modificarne le condizioni con atti diagnostici e/o terapeutici, comporta, più di ogni altra attività, la possibilità di porsi in conflitto con la legge poiché l'oggetto dell'agire medico è costituito da beni, quali la vita e l'incolumità individuale, che il legislatore ha posto al vertice della sua tutela. Il medico può, inoltre, essere chiamato a rispondere, come ogni altro professionista, delle conseguenze derivanti dai danni ingiustamente prodotti all'utente nella prestazione d'opera professionale. Da ultimo, responsabilità possono discendere dall'inadempimento degli obblighi, o dalla violazione dei divieti, inerenti al rapporto subordinato di impiego ovvero attinenti alle regole generali di com-

* Istituto di Medicina Legale e delle Assicurazioni dell'Università di Ancona.

portamento che i medici si sono dati. Da tale premessa emerge che le fonti di responsabilità nell'esercizio della professione medica sono riconducibili a tre categorie: penale, civile e disciplinare.

Responsabilità penale

La responsabilità professionale chiaramente discende dal comportamento medico che violi norme contenute nel codice penale o in leggi speciali. Può trattarsi di violazione di norme a contenuto eminentemente medico oppure di disposizioni legislative che incombono su qualsiasi cittadino. Ci si riferisce, nel primo caso, ai reati di:

- omissione di referto (art. 356 c.p.);
- omissione di denuncia da parte di incaricato di pubblico servizio (art. 362 c.p.) o di reato da parte di pubblico ufficiale (art. 361 c.p.);
- omissione di denunce sanitarie obbligatorie (art. 103 T.U.L.S.);
- rivelazione di segreto professionale (art. 622 c.p.);
- rivelazione di segreto d'ufficio (art. 326 c.p.);
- falsità ideologica in certificato commessa da esercente un servizio di pubblica necessità (art. 481 c.p.);
- falsità ideologica commessa da pubblico ufficiale in certificato (art. 480 c.p.);
- falsità materiale commessa da pubblico ufficiale in atti pubblici (art. 476 c.p.), o in certificati o autorizzazioni amministrative (art. 477 c.p.);
- falsità ideologica commessa da pubblico ufficiale in atti pubblici (art. 479 c.p.);
- interruzione illecita della gravidanza (art. 17, 18, 19: 20 Legge 22.5.78 n. 194);
- illecita prescrizione di stupefacenti (art. 77 Legge 22.12.75 n. 685);
- divieto di esercizio di farmacie (art. 102 T.U.L.S.);
- divieto di comparaggio (art. 170 T.U.L.S.);
- divieto di commercio di campioni medicinali (art. 173 T.U.L.S.);
- divieto di apertura non autorizzata di locali di cura (art. 193 T.U.L.S. modificato con D.P.R. 10.6.55 n. 845);
- divieto di uso non autorizzato di radiazioni ionizzanti (art. 194 T.U.L.S. e art. 96 D.P.R. 13.2.64 n. 185);
- divieto di pubblicità professionale non autorizzata (art. 201 T.U.L.S. e Legge 1.5.41 n. 422 e D.P.R. 10.6.55 n. 854).

Nella seconda evenienza si fa riferimento ai delitti contro la incolumità individuale e/o la vita, il più spesso nella specie di lesione personale e di omicidio colposi (art. 589 e 590 c.p.), nella eventualità che a seguito dell'intervento medico si verifichi un danno alla salute o la morte del paziente; ovvero, seppure raramente, a quelli di sequestro di persona (art. 605

c.p.) e di violenza privata (art. 610 c.p.).

La colpa viene identificata nel comportamento medico inficiato da negligenza, imprudenza o imperizia, ovvero da inosservanza di leggi, regolamenti, ordini e discipline cui consegue pregiudizio alla vita o alla incolumità. Nel primo caso la colpa viene definita generica, mentre nel secondo caso si parla di colpa specifica. Per negligente si intende la condotta meditata tenuta in modo disattento, superficiale, svogliato, trascurando le elementari norme di diligenza proprie della generalità dei medici. È imprudente il comportamento del professionista che agisce con avventatezza, eccessiva precipitazione, ingiustificata fretta, omettendo le cautele proprie del caso dettate dall'esperienza e dalla scienza. L'imperizia qualifica l'agire medico carente sotto l'aspetto della preparazione tecnica, delle conoscenze professionali, dell'esperienza maturata di chi non conosce le nozioni indispensabili richieste dall'esercizio della professione di medico-chirurgo. La colpa specifica fa riferimento alla trasgressione di specifiche norme che regolano determinati campi dell'attività sanitaria (attività trasfusionale, Legge 14.7.67 n. 592 e successivi D.M. 18.5.71 e D.P.R. 24.8.71 n. 1256; attività anestesologica; attività radiologica, art. 197 T.U.L.S. e art. 97 D.P.R. 13.2.64, n. 185).

In linea generale, in responsabilità penale, non si fa distinzione circa il grado della colpa, per cui il sanitario è chiamato a rispondere per qualsiasi grado di essa. Tuttavia, va tenuto conto che nell'esercizio della attività medico-chirurgica sono inevitabilmente insiti margini di aleatorietà e di imprevedibilità tali da indurre a errori di apprezzamento e di giudizio. Ragion per cui la colpa professionale può essere ravvisata soltanto nell'errore inescusabile, che si doveva e poteva evitare, sostanziato dalla grossolana trascuratezza e dall'omissione di norme elementari di comportamento proprie di ogni professionista e dalla macroscopica povertà di cognizioni tecnico-scientifiche.

Caso per caso la colpa professionale va valutata sulla base della applicazione dei seguenti criteri di giudizio:

— criterio della regola tecnica: analisi della condotta del medico in riferimento a quanto previsto dalle direttive teorico-pratiche collaudate scientificamente nel caso clinico specifico; si valuta in pratica l'entità del discostarsi del comportamento tenuto rispetto a quello scientificamente riconosciuto come corretto;

— criterio della media preparazione: valutazione del comportamento posto in essere dal medico nel caso clinico di specie in riferimento a quello che avrebbe tenuto la maggioranza dei medici;

— criterio della relatività soggettiva ed oggettiva: riferimento del comportamento del medico alle circostanze in cui si è concretamente svolta la prestazione professionale ed alle caratteristiche di posizione professionale del sanitario (intelligenza, cultura, esperienza, competenza, specializzazione, etc.).

Resta inteso che deve esistere nesso causale fra la condotta viziata da errore inescusabile del medico e le conseguenze dannose per il paziente. Non potrà, chiaramente, riconoscersi la responsabilità professionale nel caso di errore scusabile (piccoli sbagli, imperfezioni tecniche, lievi trascuratezze), errore inevitabile, *error scientiae* e di errore grave che non produce conseguenze dannose.

Responsabilità civile

Presupposto della responsabilità civile è costituito dall'art. 2043 del c.c. che obbliga chiunque, e quindi anche il medico, a risarcire un danno ingiustamente causato. A seconda del rapporto instauratosi fra il medico ed il paziente la responsabilità civile può assumere natura contrattuale od extra-contrattuale. La prima è quella che deriva dal mancato o ritardato adempimento nel caso in cui sia intercorso fra le parti un "contratto medico" in forza del quale il medico si sia impegnato a fornire una diligente e coscienziosa prestazione di mezzi diagnostici e/o terapeutici. È evidente che si tratta, da parte del medico, non di una obbligazione di risultati (guarigione) quanto di una obbligazione di mezzi, tranne i casi di chirurgia estetica, protesi, interruzione volontaria della gravidanza e quella in cui il sanitario abbia comunque garantito la buona riuscita al paziente. A mente dell'art. 1176 c.c. nell'adempimento delle obbligazioni inerenti l'esercizio di attività professionali la diligenza deve valutarsi in riferimento alla natura della attività esercitata; si potrà quindi riconoscere l'esistenza della colpa professionale nelle eventualità che il sanitario abbia operato senza la diligenza media del buon professionista. La responsabilità andrà rapportata alla diligenza del "medico medio" e quindi a quelle fondamentali doti professionali insite nella qualifica del medico stesso (generico o specialista). Se, però, la prestazione implica la soluzione di problemi tecnici di speciale difficoltà (art. 2236 c.c.) il medico risponde dei danni causati solo in caso di dolo o di colpa grave. Resterà pur sempre responsabile del danno cagionato chi, imprudentemente, pur non avendone le capacità tecniche si è posto nella condizione prevista dal suddetto articolo.

Analogamente a quanto riferito in tema di responsabilità penale il comportamento colposo produttivo di responsabilità civile si sostanzia negli stessi elementi (negligenza, imprudenza, imperizia, inosservanza, etc.); se ne differenzia per la diversa rilevanza che in responsabilità civile assume la quantificazione della colpa così definita. Tant'è che, come appena riferito, nel caso previsto dall'art. 2236, si risponde soltanto nell'eventualità di colpa grave (grossolana imperizia).

La responsabilità extra-contrattuale poggia sul principio del *neminem laedere*, dalla cui violazione sia dipeso un pregiudizio a taluno. Nell'attività professionale medica tale forma di responsabilità ricorre qualora tra il

medico ed il paziente non si siano precedentemente stabiliti rapporti di obbligazione (ad esempio soccorso prestato dal medico al traumatizzato della strada o alla donna partoriente).

I due tipi di responsabilità differiscono per la diversa valutazione del grado della colpa e per la spettanza dell'onere della prova.

In regime contrattuale si è responsabili del danno causato per colpa grave o lieve, in responsabilità extra-contrattuale di ogni danno causato per qualsiasi gradualità di colpa, anche lievissima.

Circa l'onere della prova, mentre in responsabilità contrattuale esiste una presunzione di colpa nei confronti dell'inadempiente, per cui sta al medico dimostrare che l'inadempimento o il suo ritardo non sono a lui imputabili, nell'altra forma compete al danneggiato provare il danno e che esso afferisce casualmente alla condotta colposa del sanitario.

Va da ultimo sottolineato che il medico può essere chiamato a rispondere anche per danni causati dai suoi ausiliari (art. 1228 c.c.).

Responsabilità disciplinare

Esistono varie specie di responsabilità professionale di tal tipo:

1) inosservanza dei doveri di servizio o di ufficio dei medici che esercitano alle dipendenze di enti pubblici. È regolata dalle disposizioni contenute nel contratto di lavoro.

2) trasgressione delle norme contenute nel codice di deontologia medica.

3) inosservanza delle norme previste dalle convenzioni nazionali uniche per i medici convenzionati (Legge 29.5.77 n. 349 e Legge 23.12.78 n. 833).

È evidente che le tre forme di responsabilità descritte — penale, civile, disciplinare — possono ricorrere in uno stesso caso.

Bibliografia

1. Avecone P.: *La responsabilità penale del medico*, Vallardi, Padova, 1981.
2. Chiodi V., Gilli R., Puccini C., Portigliatti-Barbos M., Fallani M., De Bernardi A.: *Manuale di Medicina Legale*, Vallardi, Milano, 1976.
3. Franchini A.: *Medicina Legale*, C.E.D.A.M., Padova, 1982.
4. Norelli G.A., Dell'Osso G.: *Aspetti medico-legali della radiologia medica*, Piccin, Padova, 1980.
5. Palmieri V.M., Zangani P.: *Medicina legale e delle Assicurazioni*, Morano Editore, Napoli, 1982.
6. Puccini C.: *Istituzioni di Medicina Legale*, Casa Editrice Ambrosiana, Milano, 1977.
7. *Responsabilità Medica (la)*, Collana della Rivista Respons. Civ. Prev., Giuffrè, Milano, 1982.

9. Neurologia

Fisiopatologia e sintomatologia delle cerebrovasculopatie distrettuali

di *Franco Angeleri**

Delimitazione della materia

Con il termine "disturbi cerebrovascolari" (CVD) si intendono tutte le sindromi anatomico-funzionali dell'encefalo che conseguono ad alterazioni del suo flusso ematico. Molteplici sono le cause che inducono alterazioni della circolazione encefalica, tra esse però l'arteriosclerosi è la più frequente e per questo ad essa si riferiscono le osservazioni che seguono. L'arteriosclerosi produce alterazioni del flusso sia con i suoi due tipi di lesione arteriosa (placche dei vasi di calibro maggiore e arteriolosclerosi) sia con localizzazioni in arterie proprie dell'encefalo (circolo di Willis, rami terminali alla carotide e del sistema vertebro-basilare) o in arterie più distanti (carotidi, vertebrali, coronarie). D'altronde l'alterazione del flusso può essere diffusa a tutto l'encefalo o interessarne un distretto limitato (grosso tronco arterioso o i suoi rami terminali). Una ischemia diffusa acuta dell'encefalo, se precedentemente bene ossigenato, determina il quadro drammatico della sincope, di solito però reversibile; una ischemia cronica diffusa induce invece una encefalopatia atrofica. Un disturbo circolatorio localizzato dà luogo a sindromi neurologiche deficitarie (o irritative) corrispondenti alla regione encefalica tributaria, sintomatologia che può essere totalmente o in gran parte reversibile (RIA) o che invece può essere permanente, talora con carattere progressivo (*ictus* o *stroke*). I richiami di fisiopatologia e di sintomatologia che seguiranno si riferiscono a RIA e strokes, in essi comprendendo l'emorragia cerebrale in sede tipica ed atipica, l'occlusione (trombotica, embolica o funzionale) transitoria o permanente di un'arteria encefalica o di un suo ramo. Restano escluse invece altre sindromi vasculopatiche dell'encefalo e delle meningi: ad esempio, quelle localizzate da tromboflebite dei seni o da emorragia subaracnoidea (aneurismi, malformazioni) e quelle diffuse come la demenza arteriosclerotica e il parkinsonismo vasculopatico. Si tratta di sindromi che pur avendo momenti patogenetici simili alle precedenti, se ne discostano o per cause o per modo di insorgere e di evolvere.

* Istituto delle Malattie del Sistema Nervoso dell'Università di Ancona.

Regolazione del flusso ematico in condizioni normali

Il flusso ematico cerebrale possiede una autoregolazione della pressione a valle: al di sopra di una p.a. sistemica di 60-70 mm Hg mx la pressione del circolo cerebrale è mantenuta nei valori ottimali delle resistenze cerebrovascolari per mezzo dei meccanismi intrinseci (effetto Bayliss); la resistenza dei vasi cerebrali, che è aumentata da ipertensione endocranica o da viscosità del sangue, è soprattutto condizionata dalla dilatazione e costrizione delle arteriole cerebrali, vasocostrizione e dilatazione che a loro volta dipendono dai fattori che seguono.

1. Controllo neurovegetativo: mentre i dati sperimentali indicano il simpatico (ganglio stellato) ed il n. grande petroso quali costrittori e rispettivamente dilatatori dei vasi cerebrali, sembra che più importanza assumano in realtà le cellule nervose del plesso carotideo. Esistono oramai documentazioni convincenti che la stimolazione del simpatico cervicale determina una riduzione del flusso cerebrale (però la gangliectomia dello stellato nell'uomo si è dimostrata inconsistente nel migliorarlo); sperimentalmente è stato dimostrato che la stimolazione di alcuni centri del tronco cerebrale migliora il flusso cerebrale che è ancora modificato da neurotrasmettitori adrenergici e colinergici e da farmaci in grado di modificarli. In genere influenze di ordine simpatico tendono a ridurre il flusso cerebrale, mentre quelle di tipo colinergico lo incrementano; deve essere comunque sottolineato che le modificazioni indotte sul flusso cerebrale da stimolazioni, ablazioni o blocco farmacologico del sistema vegetativo risultano sempre transitorie e di breve durata.

2. Controllo umorale: la concentrazione ematica di CO_2 è proporzionale al flusso ematico cerebrale poiché concentrazioni elevate di CO_2 provocano vasodilatazione, mentre l'opposto si verifica con la tensione di O_2 ; la teoria miogenica è generalmente accettata quale fattore fondamentale di questo meccanismo autoregolatore; secondo tale teoria un meccanismo intrinseco delle cellule muscolari lisce delle arteriole cerebrali garantisce una vasocostrizione ed una vasodilatazione in rapporto alla concentrazione dei due tipi di molecole. Tuttavia le concentrazioni di CO_2 e O_2 non sono i soli fattori che influenzano il riflesso miogenico; esiste una documentazione sufficiente che il pH dei liquidi periarteriolarari è fondamentale per l'effetto vasodilatatore della CO_2 ; questa molecola, per i suoi caratteri di facile diffusione attraverso le pareti dei vasi e attraverso le barriere, rappresenta, essa stessa, un elemento che influenza il pH extravasale; tuttavia gli ioni bicarbonati e gli idrogenioni costituiscono un sistema omeostatico più stabile e di adattamento a più lungo termine. I meccanismi di regolazione del flusso distrettuale encefalico sono riassunti nelle figure 1 e 2 tratte da Meyers e Goth ('61), modificate.

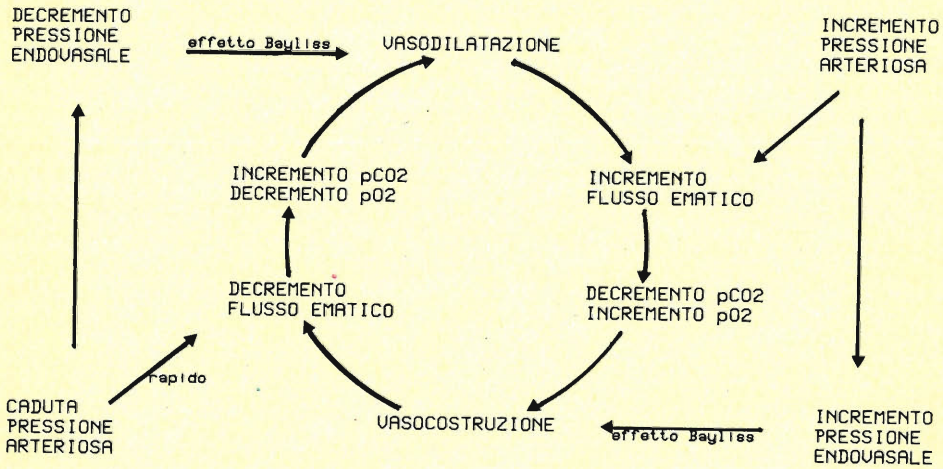


Fig. 1. Omeostasi emodinamica normale del flusso cerebrale regionale (Meyer e coll. '72)

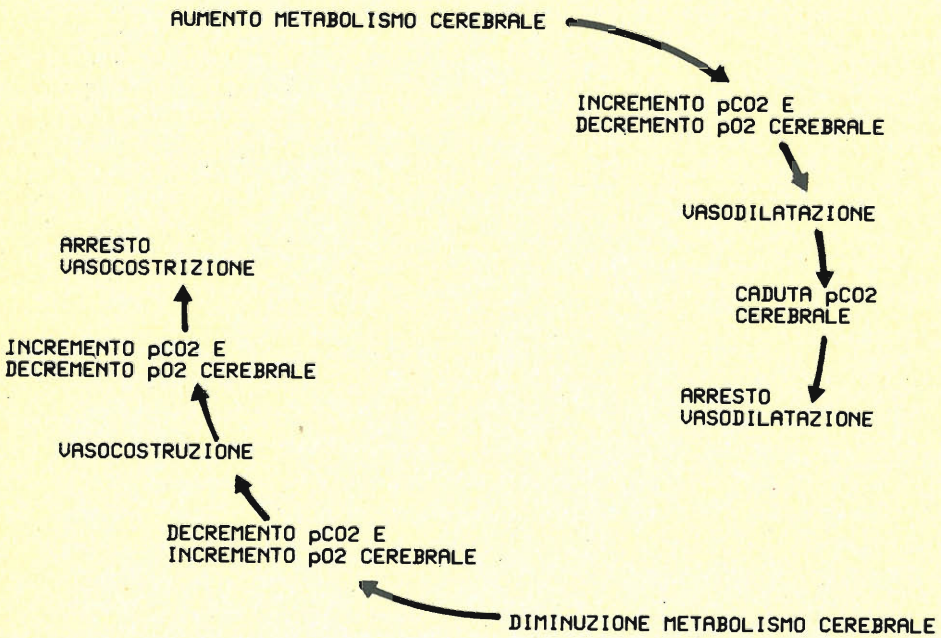


Fig. 2. Omeostasi metabolica normale del flusso cerebrale regionale (Meyer e coll. '72)

Fattori di rischio accertati, momenti etiologici ed epidemiologia dell'ictus

Condizioni esogene ed endogene al soggetto rappresentano fattori di rischio accertate per l'ictus. Si tratta della ipertensione arteriosa, dell'arteriosclerosi, delle cardiopatie, del diabete mellito ed anormalità nella curva di carico del glucosio, anormalità del quadro lipidico, del distiroidismo, della gotta, del vizio del fumo, dell'uso prolungato di contraccettivi orali. La razza, il sesso, l'età e le condizioni sociali sono altri elementi che condizionano la predisposizione all'ictus. Nei paesi a sviluppo socio-sanitario avanzato i CVD sono al terzo posto come frequenza di causa di morte nella popolazione, preceduti soltanto dagli accidenti cardiovascolari e dalle neoplasie maligne. Sono invece al primo posto come causa di invalidità o inabilità totale al lavoro.

Patogenesi sequenziale dell'ischemia distrettuale encefalica

Nella valutazione di qualsiasi processo ischemico distrettuale dell'encefalo devono essere tenuti presenti i seguenti fattori.

1. Validità o compromissione dei *circoli collaterali* che si svolgono a due livelli, nel circolo di Willis (base dell'encefalo) e nella "rete mirabile" piaie (Livello superficiale).

2. Esistenza o meno di una *ridistribuzione del flusso* con segno positivo o negativo rispetto al focolaio ischemico; le condizioni che si possono realizzare come redistribuzione del flusso sono infatti quella del furto *ematico* ad un territorio, per deficienza complessiva di flusso e per maggiore richiesta ematica di un altro territorio (esempio tipico la sindrome di furto dell'arteria succlavia al territorio vertebro-basilare); quella della *circolazione di lusso*, intesa come flusso "ad abundantiam" nei territori perifocali all'ischemia, flusso aumentato a causa di vasodilatazione o vasoparalisi e con conseguente ulteriore impoverimento della regione ischemica centrale; quella del *controfurto*, cioè di una vasocostrizione dei territori sani e conseguente cessione di flusso alla regione colpita da ischemia.

3. *Perdita dell'autoregolazione* del flusso che può conseguire, così si ammette, a processi cronici di arteriolosclerosi, ma anche a seguito di periodi di ischemia moderata; una simile perdita non solo determina gravi scompensi distrettuali per modificazioni dei valori della pressione sistemica, ma alterazioni nella dinamica interregionale dell'encefalo con fenomeni negativi di redistribuzione del flusso.

4. *Inefficacia dei farmaci*: quanto allo sperato effetto vasodilatatore da parte dei farmaci è ormai ampiamente scontato che, a causa di accumulo di CO₂, il focolaio ischemico è già in condizioni di vasodilatazione più pronunciate di quelle che si possono ottenere con qualsiasi farmaco; la papaverina ad esempio, che in somministrazione endovenosa è uno dei po-

chi, se non l'unico, realmente capace di vasodilatazione cerebrale; i farmaci xantini determinano invece un effetto vasocostrittore, tale ad esempio l'aminofillina. È evidente dunque che assai poco si può operare con i farmaci sui fenomeni di flusso; al massimo si può cercare di migliorare la ridistribuzione positiva, ad esempio favorendo un controfurto.

5. *Stato di ischemia del neurone*: la funzione del cervello è quasi totalmente dipendente da un adeguato e continuo rifornimento di ossigeno e glucosio, consentito a sua volta da un corrispondente flusso ematico. La dipendenza del neurone dall'apporto di ossigeno e glucosio è conseguenza della barriera ematoencefalica che impedisce l'accesso alla maggioranza degli altri prodotti energetici e della mancanza di depositi di glicogeno ed ossigeno nel tessuto nervoso. D'altronde la notevole quantità di energia che il tessuto nervoso si procura con la ossidazione del glucosio è necessaria per il funzionamento della pompa del sodio che, a sua volta, garantisce l'energia alla genesi ed alla conduzione dell'impulso nervoso.

È stato dimostrato, sia in vitro che in vivo, che in condizioni anaerobiche o in difetto di flusso ematico, si verifica una liberazione di ioni potassio dai neuroni con conseguente formazione di edema intracellulare trasferito immediatamente agli astrociti perineuronali. In definitiva gli ioni potassio che si liberano negli spazi interstiziali determinano un rigonfiamento astrocitario che riduce gli spazi intracellulari e quelli pericapillari con conseguente ulteriore incremento di potassio esterno e allontanamento dei capillari dai neuroni da essi dipendenti; ne consegue una ipossia secondaria con ulteriore liberazione di potassio ed in definitiva un circolo vizioso che incrementa edema ed ipossia.

Parlare di riserva metabolica del tessuto nervoso appare dunque quanto meno improprio, tuttavia recentemente questo concetto è stato introdotto per indicare la riserva di fosfati organici che rappresentano uno degli anelli finali cui è convogliata l'energia del metabolismo ossidativo del glucosio. Quale ruolo possano giocare questi sistemi biochimici nei fenomeni iniziali dell'ischemia del neurone e quanto su di essi si possa intervenire con farmaci sono problemi ancora aperti alla discussione e alle necessarie verifiche sperimentali e cliniche.

Alla luce di questi brevi richiami sui singoli meccanismi che intervengono nel determinismo delle alterazioni del flusso distrettuale cerebrale, è possibile tentare una ricostruzione patogenetica sequenziale dell'ischemia come è riportato nella figura 3, ripresa da Meyers et al. ('72). Una stenosi vasale, od occlusione totale o parziale, ma anche un semplice ipoflusso con rallentamento del circolo può dare inizio ai fenomeni descritti sulla circonferenza interna. I meccanismi patologici si susseguono così: turbolenza, aggregazione degli eritrociti, anossia locale con liberazione di K e edema astrocitario, danno endoteliale con emorragia perivascolare, perdita di plasma con edema cerebrale, compressione capillare, aumento della pressione

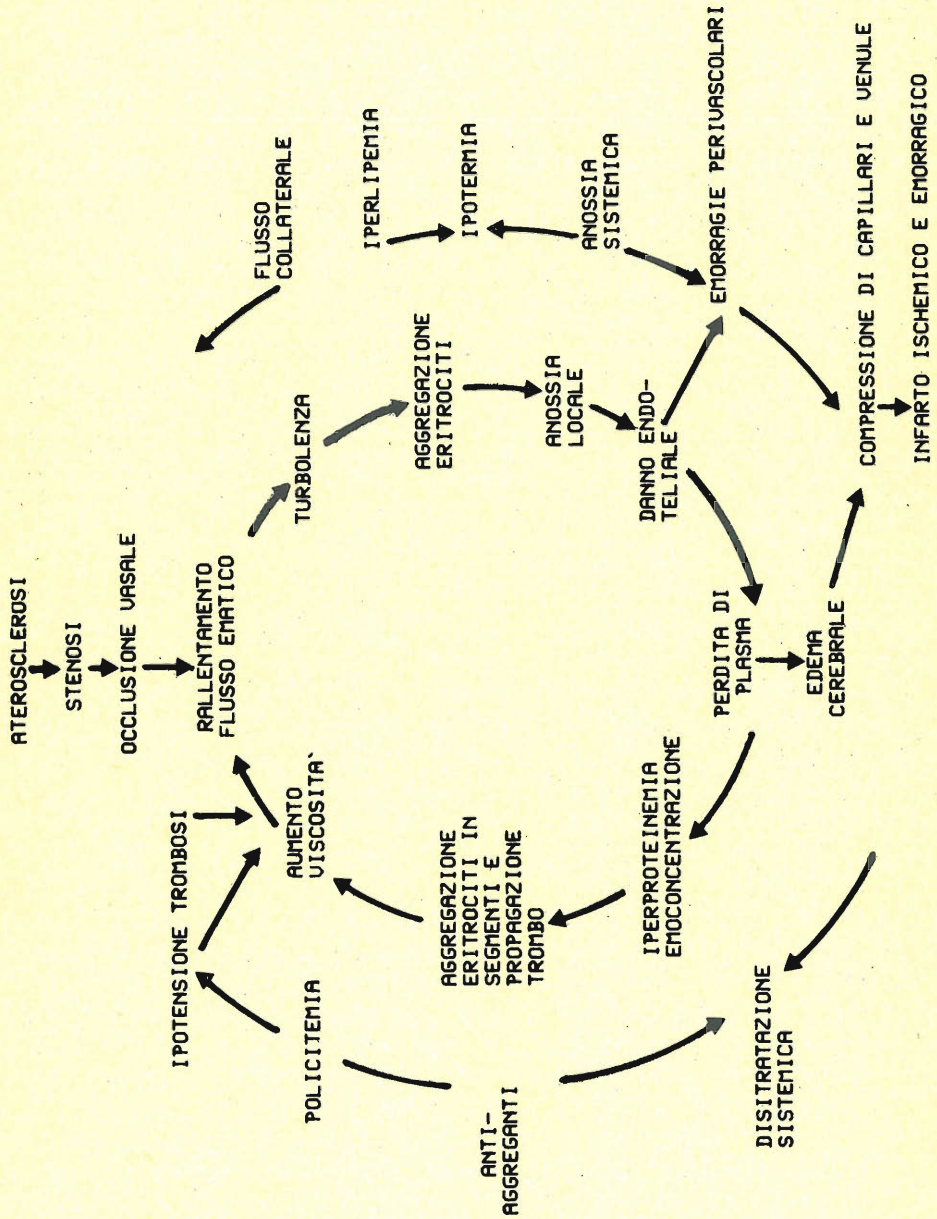


Fig. 3. Momenti patogenetici dell'infarto cerebrale (circonferenza esterna) e fattori che lo favoriscono o lo frenano secondo la direzione delle frecce della circonferenza esterna (Meyer e coll. '72)

endocranica e diminuzione del flusso cerebrale, emoconcentrazione, aggregazione degli eritrociti nei vasi vicini con propagazione del trombo, aumento della viscosità e trombosi.

Alcuni fattori si oppongono, altri favoriscono i processi descrittivi: alcuni di essi sono riportati lungo la circonferenza esterna della Fig. 3 e ne è indicato l'effetto favorente la trombosi, come una iperlipemia, una anossia sistemica, una policitemia, ecc. o l'effetto che si oppone al processo patologico come un compenso da parte di efficienti circoli collaterali, una risposta di autoregolazione valida e quindi una capacità di redistribuzione positiva. La documentazione patogenetica proposta non lascia spazio all'ipotesi di ischemia distrettuale transitoria dovuta a spasmo; del resto angiograficamente questo è stato dimostrato in corrispondenza di aneurismi e di emorragie subaracnoidee, ma non nei processi ischemici arteriosclerotici.

Alternativa "emorragia-rammollimento"

L'alternativa classica emorragia-rammollimento sembra aver perso di importanza, almeno dal punto di vista patogenetico. L'orientamento degli autori più moderni è quello di considerare una unica etiopatogenesi alla base dei due quadri. Schwartz ('72) afferma che disordini circolatori di tipo apoplettico determinano rammollimenti non emorragici (bianchi) focali di infarcimento emorragico (rosso) ed ematomi massivi. Nei focolai freschi acutissimi, emorragici e non emorragici, secondo Schwartz mancano rotture di vasi; frequente invece la disintegrazione delle pareti arteriose a partire da 3-5 giorni dopo l'insorgenza di infarti non emorragici o di ematomi massivi.

Fattori meccanici, quale la postura della testa, l'impatto del flusso ematico e la sensibilità vasomotoria delle arterie cerebrali sono elementi di decisiva importanza patogenetica non solo rispetto alla insorgenza ma anche nei riguardi della localizzazione ed estensione di ogni lesione apoplettica.

Topografia della lesione e della sintomatologia permanente o transitoria

La lesione e la sintomatologia permanente, oppure quella transitoria, deficitaria o irritativa, corrispondono per sede alle regioni dove si distribuiscono i rami terminali delle arterie carotidi e del sistema vertebro-basilare. Talora la lesione interessa una grossa arteria, altre volte un ramo di essa. La corrispondenza topografica tra distribuzione della rete arteriosa e sintomi deficitari o irritativi è riportata più sotto. Distribuzione caratteristica assumono talora i rammollimenti cerebrali nei cosiddetti territori di confine, cioè nelle zone di incontro del letto circolatorio di due differenti arterie. La TC encefalica ha consentito rilievi statistici sulla distribuzione nella popolazione delle diverse lesioni vascolari cerebrali distrettuali (v.

Fig. 7). Infine per le caratteristiche anatomico-patologiche delle lesioni vascolari (placca ateromastica, stenosi del lume arterioso, ecc.) e del conseguente danno parenchimale (rammollimento bianco, rosso, emorragia intraparenchimale, ischemie transitorie) si rimanda ai testi di neuropatologia.

La sintomatologia descritta per ciascun distretto arterioso (Tabb. 1 e 2) può essere globalmente presente se l'occlusione del vaso è totale alla sua origine e senza compensi (*strokes* completi) o parziale (effetto trombo-embolico o ischemico di una subocclusione, interessamento di rami terminali dell'arteria): in questo caso si verificano *strokes* minori o lacune. La sintomatologia può essere inoltre in evoluzione ed irreversibile (*strokes* in evoluzione, *strokes* completi con relativi postumi) oppure transitoria. Questo gruppo comprende gli attacchi transitori reversibili (RIA) che a loro volta includono TIA (= attacco ischemico transitorio localizzato con sintomi

Tab. 1. *Sintomi deficitari nel sistema carotideo*

A - *Insufficienza carotidea (Ria e Strokes)*

- *quadro asintomatico* (totale compenso dell'arteria carotide controlaterale tramite arteria comunicante anteriore)
- *amaurosi transitorie* nell'occhio omolaterale (ischemia retinica).
- *forma ad attacchi progressivi* (tromboembolici o ischemici distrettuali nell'ambito dell'arteria cerebrale media): mono-emiparesi controlaterale e emiposomestesia associata, disturbi afaso-apratto-agnosico, emianopsia; questa sintomatologia ha carattere ripetitivo e ingravescente.
- *forma pseudotumorale*: sintomatologia focale come sopra con associata ipertensione endocranica (edema emisferico).
- *forma apoplettica*: coma improvviso più o meno rapido con sintomi di emiplegia controlaterale

B - *Occlusione dell'arteria cerebrale anteriore*

- monoplegia crurale controlaterale con difetto somestesico dello stesso distretto (lobulo paracentrale).
- emiplegia scapolo-omerale con emiposomestesia (regione di confine con l'arteria cerebrale media nella convessità emisferica).
- aprasia sinistra (corpo calloso).
- sindrome psichica prefrontale e atassia (lesione di solito bilaterale con carattere espansivo).
- mutismo acinetico (lesione bilaterale dei lobi limbici).
- paralisi centrale del facciale (a. ricorrente di Heubner che irrori il braccio anteriore della capsula interna).
- disturbi della coscienza con gravi disordini neurovegetativi (interessamento dell'ipotalamo anteriore).

C - *Occlusione dell'arteria cerebrale media*

- emiplegia controlaterale prevalente facio-brachiale (circonv. prerolandica).
- emiposomestesia controlaterale (circonvoluzione postrolandica).
- afasia globale (o tipo Broca o tipo Wernicke per occlusioni parziali o di rami terminali) con aprasia ideomotoria e buccofacciale per l'interessamento dell'emisfero dominante; anartria se l'ischemia è limitata ai rami profondi.
- emisomatognosia, agnosia spaziale unilaterale, aprassia costruttiva per interessamento dell'emisfero minore.
- emianopsia laterale omonima (lesione radiazioni ottiche).

D - *Occlusione dell'arteria corioidea anteriore*

- emiplegia controlaterale (capsulare)
- emianopsia laterale omonima (radiazioni ottiche).

reversibili entro un'ora); TIA-P (= idem, ma con un tempo più lungo per la remissione totale dei sintomi, Loeb '78); TIA-IR (= idem, ma con parziale remissione dei sintomi).

Vi è infine il problema di differenziare una sintomatologia deficitaria transitoria da altra sintomatologia parossistica "irritativa", cioè da crisi epilettiche parziali. Queste possono avere momenti etiopatogenetici differenti dalle vasculopatie, ma possono anche conseguire ad ischemie distrettuali che inducano ipossia distrettuale discreta oppure a gliosi perinfartuale. Nell'uno e nell'altro caso è importante distinguere il fenomeno epilettico da quello deficitario non fosse altro per l'indicazione terapeutica. Per questo le figg. 4-6 e la Tab. 3 indicano le aree cerebrali che danno luogo a sintomatologia epilettica parziale di ordine elementare o complesso. È importante ricordare che una crisi epilettica di un settore cerebrale può indurre talora sintomi da attivazione abnorme (ad esempio crisi jacksoniana) tal'altra da soppressione della funzione di quel settore; la soppressione infine può essere un fenomeno post-critico.

Tab. 2. Sintomi deficitari del sistema vertebro-basilare

-
- A - *Insufficienza vertebro-basilare (RIA)*
- disturbi del campo visivo
 - amnesia ictale e episodi confusionali
 - diplopia
 - disturbi nell'ambito faciale (parestesia)
 - vertigine
 - disfagia e disartria
 - atassia, emiplegia e emianestesia
 - attacchi sincopali (drop attacks)
 - cefalea
- B - *Occlusione dell'arteria basilare (o dei suoi rami)*
- decesso per ostruzione totale del flusso nell'intero distretto;
 - coma da de-efferentazione (locked in syndrome): per lesione pontina ventrale bilaterale;
 - sindromi cerebello-pontine (a. cerebellare superiore);
 - sindromi pontine (ischemie distrettuali, comprese quelle alterne);
 - sindromi bulbari (ischemie distrettuali) tra le quali in particolare la sindrome bulbare anteriore, quella di Babinski-Nageotte, quella di Wallenberg e quella del nucleo ambiguo.
- C - *Occlusione dell'arteria cerebrale posteriore*
- emianopsia laterale omonima con risparmio della visione maculare.
 - amnesie globali e stati confusionali di tipo korsakoviano (regione ippocampale bilaterale e distretti mediali dei lobi temporali);
 - disturbi agnosici visivi (emisfero dominante)
 - sindromi mesencefaliche (Weber, Benedict e Parinaud);
 - demenza talamica.
- D - *Occlusione dell'arteria coroidea posteriore*
- emianestesia controlaterale (regione ventrale del talamo) con eventuale emiparesi iniziale;
 - dolore talamico
 - movimenti involontari coreo-ateotossici;
 - sindrome angosica pseudoparietale (interessamento della regione pulvinar-genicolato).
-

Tab. 3. *Crisi epilettiche parziali coinvolgenti aree corticali delimitate (v. figg. 4, 5 e 6).*

La differente punteggiatura delle figg. 4, 5 e 6 indica le aree corticali interessate dalle crisi contrassegnate da numeri e qui elencate.

1) allucinazioni visive elementari (luci, fiamme, colori, scotomi o amaurosi); 2) deviazione coniugata degli occhi e del capo e crisi oculocloniche; 3) crisi emisomato-sensitive; 4) crisi jacksoniane (area 4); 5) arresti motori (compresa parola) sensazioni corporee; 6) lobo limbico: scariche critiche nella porzione anteriore possono dare "senso di paura" associato a modificazione vegetativa (frequenza cardiaca, respirazione, pressione arteriosa, etc.); nella regione posteriore si associano a fenomeni critici della sfera sessuale; 7) crisi versive con iniziale perdita di coscienza; 8) crisi deviazionali, oculari e cefaliche senza disturbi della coscienza; 9) crisi afasiche; 10) arresto del linguaggio; 11) crisi uditiva (corteccia temporale superiore-giro di Heschl); 12) crisi uncinata; 13) crisi gustative, nausea, crisi addominali (regione perinsulare superiore); 14-20 crisi del lobo temporale: a) compromissione della coscienza; b) disimmesie (amnesie, allucinazioni mnesiche, *dejà vu*, *dejà veçu*); c) disturbi dell'ideazione (pensiero forzato); d) illusioni o allucinazioni affettive (paura, senso di solitudine, tristezza, spavento, terrore) e sensoperceptive (macro-micropsia, *dreamy state*); e) automatismi mimici, gestuali, alimentari, etc.); f) crisi viscero-vegetative (tachicardia, borborigmi, dispnea, sensazioni termiche, ecc.).

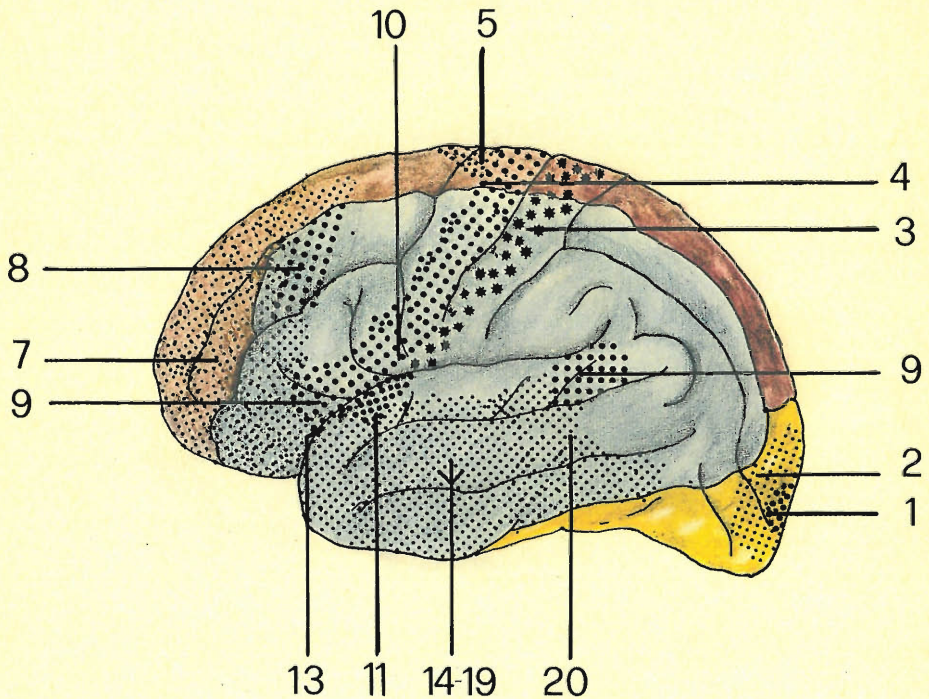


Fig. 4. *Territori di distribuzione delle arterie corticali dell'emisfero cerebrale sinistro: a. cerebrale anteriore (rosso); a. cerebrale media (celeste); a. cerebrale posteriore (giallo). La punteggiatura indica le aree corticali interessate dalle crisi contrassegnate con numeri e riportate nella tab. 3*

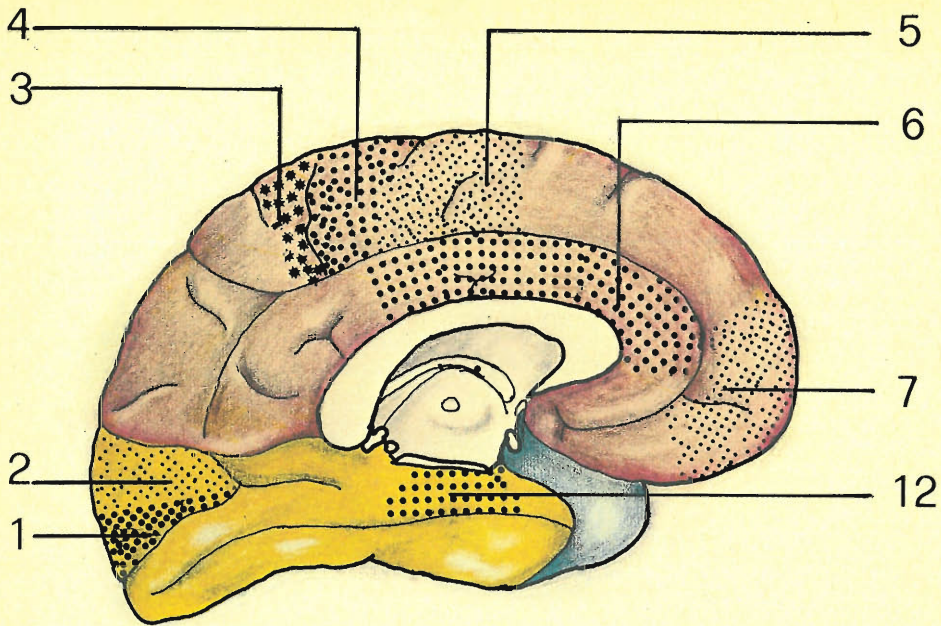


Fig. 5. Territori di distribuzione delle arterie corticali sulla faccia mediale dell'emisfero cerebrale sinistro: a. cerebrale anteriore (rosso), a. cerebrale media (azzurro), a. cerebrale posteriore (giallo). Per la punteggiatura ed i numeri vedi fig. precedente

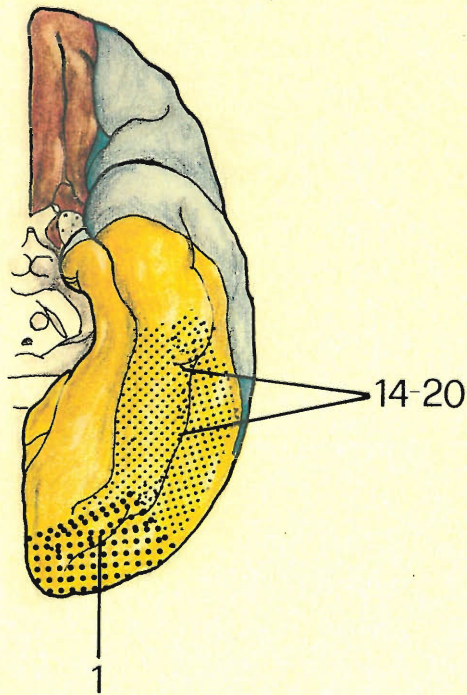


Fig. 6. Territori di distribuzione delle arterie corticali sulla faccia anteriore dell'emisfero cerebrale sinistro: a. cerebrale anteriore (rosso); a. cerebrale media (azzurro); a. cerebrale posteriore (giallo), per la punteggiatura ed i numeri vedi fig. 4

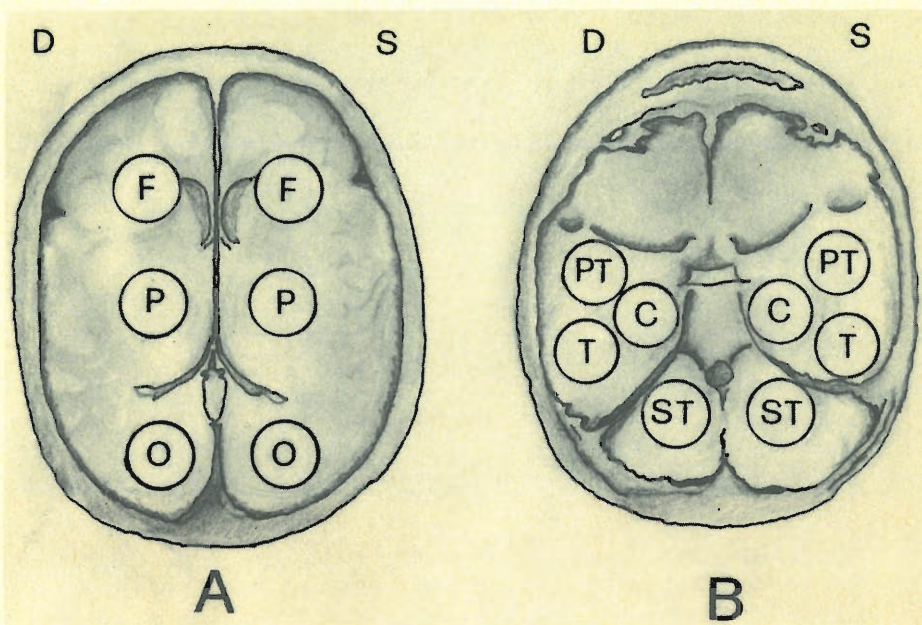


Fig. 7. Distribuzione percentuale delle sedi di lesioni vascolare distrettuale (emorragia o rammollimento) documentato con la TC in 622 casi (uomini, 64%; donne 36%); S = emisfero sinistro (52%), D = emisfero destro (48%). A) sezione longitudinale schematica a livello degli emisferi cerebrali: F = frontale (9%); P = parietale (13%); O = (12%). B) sezione longitudinale schematica a livello dei lobi frontali, temporale e del cervelletto: PT = parieto-temporale (15%); C = capsulare (23%); T = temporale (25%); ST = sotto-tentoriale (3%). Da Salvolini e Coll. ('81)

Bibliografia

1. Loeb C.: Clinical features and long-term-follow-up of patients with reversible ischaemic attacks. *Acta Neurol. Scand.* 57: 471-480, 1978.
2. Meyers J.S., Gotoh F.: Interaction of cerebral hemodynamics and metabolism. Proc. International Conf. on Vascular Disease of the Brain. *Neurology (Minneapolis)* Suppl. 11/4, part. 2, 46-65, 1961.
3. Meyers J.S., Giraub B., Bauer R.: Clinical and pathophysiological considerations of atherosclerotic and thrombotic disease of the carotid arteries. In *Handbook of Clinical Neurology*, Vinken P.J., and Bruyn G.W. Eds. Amsterdam, NY, vol. 11, 327-365, 1972.
4. Salvolini U., Pasquini U., Provinciali L.: Malattie vascolari. In *La Tomografia Computerizzata nella Diagnostica Neurologica*. Passerini A., Bergamini L., Loeb C. Eds. Masson, pp. 41-54, 1981.
5. Schwartz P.: Apoplectic lesions of the brain adults. In *Handbook of Clinical Neurology*. Winken P.J. and Bruyn G.W. Eds., Amsterdam, NY, vol 11, 578-659, 1972.

Concetti di diagnostica delle vasculopatie cerebrali acute

di *Leandro Provinciali* *

La diagnostica strumentale delle vasculopatie cerebrali si è arricchita, negli ultimi anni, di numerose tecniche in grado di fornire preziose informazioni sulle condizioni del parenchima encefalico e sullo stato del circolo arterioso afferente. Nella pratica clinica corrente però, la disponibilità di molte indagini è limitata, anche in relazione alle caratteristiche di emergenza dell'assistenza all'ictus cerebrale; ne consegue che frequentemente l'impostazione diagnostica e terapeutica è basata sulla valutazione clinica e su alcune indagini relativamente semplici e di esecuzione routinaria. D'altro canto il porre l'elemento clinico, desunto dalla semeiotica topografica e delle caratteristiche evolutive, alla base dell'assistenza delle vasculopatie cerebrali appare indubbiamente più corretto e vantaggioso sia per il programma diagnostico che per l'atto terapeutico (Angeleri '84-1). In tal senso risultano preziosi i parametri diagnostici alla portata di ogni clinico basati sulla identificazione corretta della storia naturale della malattia e sulla valutazione clinica delle condizioni neurologiche e generali con particolare riguardo alle condizioni dell'apparato cardiovascolare. Alla luce di tali considerazioni le indagini strumentali cessano di essere delle richieste di informazioni mirate a chiarire un quadro neurologico esordito bruscamente, divenendo mezzi per rispondere ad un preciso quesito clinico formulato sulla base delle valutazioni sopra elencate.

Le indagini attualmente disponibili per una diagnostica morfologica o funzionale delle vasculopatie cerebrali sono indubbiamente numerose (elettroencefalografia, ecoencefalografia, oftalmodinamometria, oculopletiografia, ultrasonografia Doppler, angioscintigrafia, tomografia assiale computerizzata, angiografia tradizionale e digitale) ed altre sono attualmente in fase di studio per l'applicazione clinica (tomografia ad emissione di positroni, risonanza magnetica nucleare, tomografia ad emissione di singoli fotoni). In relazione alla grande varietà di indagini teoricamente disponibili vale la pena sottolineare le caratteristiche dell'utilizzazione clinica degli esami più comuni finalizzati alla diagnostica della condizione encefalica, in accordo con quanto recentemente proposto da Harrison ('83-5,6). Tab. 1.

* Cattedra di Semeiotica Neurologica. Istituto delle Malattie del Sistema Nervoso dell'Università di Ancona.

Tab. 1 - *Indagini atte a distinguere l'ictus da malattie non vascolari causa di deficit neurologici ad esordio acuto*

<i>Esami</i>	<i>Diagnosi differenziale</i>
— Elettroencefalogramma	— Crisi epilettiche — Encefaliti
— Esame del liquor	— Sclerosi Multipla — Encefaliti
— Scintigrafia cerebrale	— Neoplasie (sulla base della valutazione longitudinale)
— Tomografia Assiale Computerizzata	— Neoplasie (spesso sulla base della valutazione longitudinale)
— Angiografia	— Neoplasie — Ematoma subdurale
2) <i>Indagini finalizzate a distinguere l'infarto cerebrale dall'emorragia</i>	
— Tomografia assiale Computerizzata	
— Esame del liquor cefalorachidiano (tenendo conto dei possibili rischi)	
— Ecoencefalografia (in casi selezionati)	
— Angiografia (soprattutto per identificare le caratteristiche della lesione vascolare)	
3) <i>Distinzione fra lesione vascolare superficiale o profonda</i>	
— Elettroencefalografia	
— Tomografia Assiale Computerizzata	
— Angiografia (soprattutto per identificare la sede del sanguinamento)	
4) <i>Indagini mirate a definire l'evoluzione morfologica e funzionale della lesione</i>	
— Tomografia Assiale Computerizzata (soprattutto per valutare l'evoluzione dell'edema, dell'alterazione della barriera ematoencefalica, dell'effetto massa).	
— Elettroencefalografia (soprattutto per studiare la riorganizzazione funzionale dell'area lesa e la comparsa di potenziali epilettici).	
— Tomografia ad emissione di positroni (per studiare l'organizzazione funzionale, focale o di tutto il parenchima, in condizioni normali o sotto l'influenza di determinate terapie).	

Nella tab. 2 sono invece elencate le indagini mirate a valutare le condizioni circolatorie con metodi non invasivi. Le caratteristiche di selettività delle indagini non cruente ne giustificano l'impiego nelle seguenti condizioni cliniche: i) attacchi ischemici transitori nel territorio carotideo; ii) vasculopatie emisferiche con deficits residui modesti; iii) soffii carotidei asintomatici associati o meno a vasculopatia coronarica o periferica; iv) controllo di pazienti sottoposti ad endoarteriectomia. In relazione a tale estesa applicazione dei metodi non invasivi l'arteriografia tradizionale trova implicazioni elettive, quando non controindicata, soltanto nei casi in cui è programmato l'intervento di endarteriectomia (Ginsberg e Cebul, '83-4). Recenti studi basati sul confronto fra quadro radiologico e reperto operatorio hanno comunque sottolineato come in molti casi l'angiografia tradizionale si mostri scarsamente accurata nella diagnosi di ulcerazioni e di stenosi carotidee (Eikelboom et al. '83-2).

Tab. 2 - Metodiche non invasive per lo studio della circolazione cerebrale

Indagini (dirette)	Indicazioni	Caratteristiche	Limiti	Applicazione clinica
Fonoangiografia carotidea	Stenosi $\geq 50\%$	Sensività 90% Specificità 80%	— Condizionata da stenosi od occlusioni controlat. — Non indica l'estensione della stenosi	In associazione con altri tests non invasivi
	<i>continuo</i>			
Ultrasonografia Doppler	Stenosi $\geq 50\%$	Sensività 80% Specificità 70%	— Informaz. non attend. per stenosi del 25-40% — Difficoltà in caso di placche calcificate	Indagini di screening od in associazione
	<i>pulsato</i>			
	Stenosi $\geq 40\%$	Sensività 89-93% Specificità 83%		
Ultrasonografia Real Time (B. mode)	Stenosi 0-50% 50-99%	Accuratezza 80% Accuratezza 58%	— Indagine difficoltosa sulla carotide interna	Indagini sulla struttura del vaso.
	Occlusione	Accuratezza 18-38%	— Informazioni poco attendibili per stenosi serrate	Utile ass. Doppler pulsato. Esploraz. carotide comune e biforcazione
<i>Indagini (indirette)</i>				
Oculopletiemografia	Stenosi $\geq 50\%$	Sensività 76% Specificità 73%	— Scarsa sensibilità per stenosi inf. 70-80%	In associazione con altri tests
Oftalmodinamometria	Stenosi unilaterale $\geq 50\%$		— Indicativo solo per stenosi elevata	In associazione con altri tests
Oculopneumopletiemografia	Stenosi $\geq 50\%$	Sensività 87-98% Specificità 89-100%	— Attendibilità per stenosi maggiore del 70% — Possibilità di amaurosi transitoria	Applicabile anche a lesioni bilaterali. Sensibilità aumentata con compressione carotide
Ultrasonografia Doppler Direzionale vasi periorbitari	Stenosi $\geq 60\%$	Sensività 75-88% Specificità 70-87%	— Variabilità del reperto in relaz. esaminatore — Scarsa sensibilità stenosi inferiore al 75%	Screening
Termografia faciale	Stenosi serrata od occlus.	Sensività 80-90%	— Solo stenosi emodinamicamente molto signific.	Screening
Fotopletiemografia sovraorbitaria	Stenosi $\geq 50\%$	Sensività 95% Specificità 80-90%	— Necessaria compressione carotide esterna ipsilaterale o carotide comune controlaterale	In associazione con Doppler direzionale

* *Sensività* = positività dell'esame in caso di malattia (inversamente correlato ai falsi negativi)

* *Specificità* = negatività in caso di assenza di malattia (inversamente correlato ai falsi positivi)

* *Accuratezza* = veri positivi + veri negativi / tutti i casi esaminati

La grande disponibilità di mezzi strumentali non dovrebbe comunque generare confusione di ruoli e di idee; è comunemente accettato che nell'ambito della fase acuta o subacuta hanno prevalente indicazione gli esami mirati alla valutazione del parenchima, mentre nella prevenzione delle recidive o nell'ipotesi di trattamenti particolari (come ad es. quello chirurgico di endoarteriectomia o di by-pass fra carotide esterna e carotide interna) sono necessarie le indagini, cruenti o meno, finalizzate a conoscere le condizioni del circolo epiaortico. Oltre a ciò dovrebbero essere sempre considerate le possibilità diagnostiche di una indagine strumentale e l'utilizzazione precisa dell'informazione da essa ottenuta. Nella tabella 3 viene proposta una esemplificazione dell'utilizzazione terapeutica dell'esame clinico e strumentale. Dallo schema risulta evidente come l'indagine diagnostica occupi un ruolo centrale nell'assistenza del paziente cerebrovascolare e come da essa dipenda l'impostazione corretta di tale assistenza.

Bisogna infine valutare che l'espletamento di alcune indagini strumentali può rappresentare un rischio per il "paziente cerebrovascolare acuto. Tale rischio può essere costituito dall'assunzione di una informazione negativa o deviante oppure in altri casi da un danno ulteriore al parenchima cerebrale ischemico. Come esempio di simili eventualità può essere considerata l'applicazione della tomografia assiale computerizzata nella vasculopatia ischemica acuta. Essa può fornire in fase precoce (fino al III-IV giorno) reperti assolutamente negativi (Salvolini e coll., 1981-8), allontanando magari l'ipotesi di danno vascolare; successivamente può mostrare iperdensità focali dopo iniezione di mezzo di contrasto in relazione all'alterazione della barriera emato-encefalica. L'utilizzo del mezzo di contrasto come elemento diagnostico, seppure indicativo per l'adozione di determinati provvedimenti terapeutici, può essere responsabile, a parere di alcuni autori (Kendall '80-7, Salvolini et al., '81-8), di alterazioni irreversibili del parenchima cerebrale in maniera simile all'effetto esercitato da alte concentrazioni di glucosio o di proteine stravasate dal letto vascolare durante la fase di edema vasogenico (Fieschi '82-3).

Alla luce di quanto sopra esposto risulta evidente che le vasculopatie cerebrali, soprattutto se acute, beneficiano maggiormente di un lucido ragionamento diagnostico che tenga conto di una serie di parametri individuali piuttosto che di un protocollo prefissato fondato esclusivamente sul contributo delle indagini strumentali. Allorquando poi la fase diagnostica debba fornire elementi decisivi per l'impostazione terapeutica le condizioni da valutare divengono molteplici e multidisciplinari poiché numerosi sono i fattori cerebrali e sistemici che influenzano l'evoluzione dell'ictus.

In conclusione si può affermare che, sebbene il procedimento diagnostico in caso di ictus sia stato rivoluzionato dall'avvento della tomografia assiale computerizzata, il ruolo di maggior rilievo è tutt'ora rappresentato da un corretto inquadramento clinico dei vari fattori responsabili della patogenesi e dell'evoluzione della vasculopatia cerebrale acuta ipotizzati in

Tab. 3 - Possibilità di integrazione degli elementi diagnostici per la prognosi e la terapia

Sintomatologia d'esordio	Ipotesi localizzatorie	Reperto indagini strumentale (ad es. TAC)	Evoluzione	Approccio terapeutico
Emiparesi facio-bachio-cru-rale sinistra (Se associata ad altri segni deficitari e/o alterazione della coscienza)	Capsulare destra	Ipodensità capsulare	→	— Controllo P.A. — Utilizzazione agenti che influenzano il metabolismo
	Lesione sottocorticale estesa	* Ipodensità emisferica: 1) nel territorio di distribuz. di un vaso 2) In un territorio di confine	→	— Prevenzione dell'estensione dell'infarto con terapia antiaggregante od anticoagulante (?) — Agenti favorenti la rivascolarizzazione (emodiluizione)
		* Con segni di espanso	→	— Terapia antiedema osmotica
		* Con iperdensità dopo m.d.c. (alteraz. della barriera e.e.)	→	— Terapia corticosteroidica (?)
		Stazionarietà	→	— Prevenz. recidive (antiaggreganti)
		Aggravamento	→	— Assistenza generale + tp. antiedema + tp. anticoagulante (se ictus evol.)
		Regressione	→	— Ricerca sorgenti emobilizzanti — tp. antiaggregante o anticoagulante.

via deduttiva. In futuro, forse, se si realizzerà la possibilità di una diffusione di apparecchiature per tomografia ad emissione di positroni, sarà possibile monitorizzare la fisiopatologia del circolo e del metabolismo cerebrale adottando per ogni paziente le misure più idonee all'assistenza dell'ictus.

Bibliografia

1. Angeleri F.: La neurologia clinica perno della diagnostica e terapia delle cerebrovasculopatie. *Rass. Clin. Scient.*, 1984 (in stampa).
2. Eikelboom B.C., Riles T.R., Mitzer R., Baumann F.G., De Filipp G., Lin J., Imperato A.M.: Inaccuracy of angiography in diagnosis of carotid ulceration. *Stroke* 14, 6: 882-885, 1983.
3. Fieschi C.: La prevenzione farmacologica nell'ischemia cerebrale: protocolli clinico-diagnostici. In *L'insufficienza Cerebrovascolare*, Volume II; Atti del 83° Congresso della Società Italiana di Medicina Interna. Edizioni Luigi Pozzi, pp. 69-77, 1982.
4. Ginsberg M.D., Cebul R.D.: Noninvasive diagnosis of carotide artery disease. In *Cerebral Vascular Disease*; Harrison M.J.G., Dyken M.L. (Eds.), Butterworths, London, pp. 196-214, 1983.
5. Harrison M.J.G.: Angiography and computed tomography scanning. In *Cerebral Vascular Disease*; Harrison M.J.G., Dyken M.L. (Eds.), Butterworths, London, pp. 196-214, 1983.
6. Harrison M.J.G.: The investigation of strokes. In *Vascular Disease of the Central Nervous System*. Ross-Russel R.W. (Ed.), Churchill-Livingstone, Edinburgh, pp. 154-169, 1983.
7. Kendall B.E., Pullicino P.: Intravascular contrast injection in ischaemic lesions, II: effects on prognosis. *Neuroradiology* 19: 241-243, 1980.
8. Salvolini U., Pasquini U., Provinciali L.: CT: Malattie Vascolari. In *La Tomografia Computerizzata nella diagnostica neurologica*, Passerini A., Bergamini L., Loeb C. (Eds.), Masson Italia, pp. 41-53, 1981.

La terapia delle vasculopatie cerebrali acute

di *Leandro Provinciali* *

È opinione comune che il miglior trattamento delle varie sindromi conseguenti a vasculopatia cerebrale focale acuta è rappresentato dalla loro prevenzione. La ragione di questo concetto corrente è basata essenzialmente sull'evidenza che l'incidenza di ictus ha avuto carattere nettamente decrescente delle ultime tre decadi. Tale fatto può essere ricondotto ad un miglior controllo dei fattori di rischio rappresentati soprattutto dalla ipertensione arteriosa ma anche alla possibilità di trattare con opportuni mezzi profilattici i pazienti affetti da attacchi ischemici transitori. Anche il miglioramento crescente della comprensione dei meccanismi fisiopatologici dell'ictus cerebrale ha portato alla possibilità di approcci terapeutici più efficaci delle sequele immediate dell'infarto cerebrale. Tali approcci possono avere in futuro prospettive di successo sia per ridurre la mortalità dell'infarto cerebrale che per limitare le sue conseguenze negative sul versante funzionale.

I punti fondamentali dell'intervento medico nell'ictus cerebrale sono rappresentati (Spence e Donner, '82-7) da: i) una corretta diagnosi (che consenta l'identificazione dettagliata dell'eziologia e della patogenesi); ii) una assistenza immediata (che mantenga la pervietà delle vie aeree per consentire una buona ventilazione, la correzione delle aritmie ed il controllo della pressione arteriosa); iii) la riduzione al minimo dell'estensione dell'infarto derivato da una occlusione vascolare (terapia della fase acuta); iv) il contenimento della estensione dell'invalidità derivata dalla lesione del parenchima cerebrale (riabilitazione); v) la prevenzione delle recidive.

Alla luce di tale distinzione appare lecito suddividere i concetti fondamentali dell'approccio terapeutico delle vasculopatie cerebrali nei capitoli corrispondenti alle varie fasi dell'assistenza. Fra essi meritano una considerazione particolare, in questa sede, la terapia della fase acuta, l'impostazione del trattamento riabilitativo e la prevenzione delle recidive.

* Cattedra di Semeiotica Neurologica. Istituto delle Malattie del Sistema Nervoso dell'Università di Ancona.

Terapia degli attacchi ischemici transitori e prevenzione dell'ictus ischemico e delle sue recidive

Lo scopo del trattamento dei TIA è rappresentato dalla prevenzione delle recidive dell'ictus e delle altre cause di mortalità o di morbilità cardiovascolare. Diversi studi hanno dimostrato come il fattore più importante nella profilassi a lungo termine nei pazienti affetti da attacco ischemico transitorio è rappresentato dal controllo dell'ipertensione (Harrison et al. '83-25, Whisnant et al. '78-49). Nei riguardi di altri fattori di rischio come il fumo di sigarette, l'ematocrito elevato e le dislipidemie, studiati con minore accuratezza, non esistono ancora risultati definitivi.

Per meglio definire in senso pratico le caratteristiche dell'intervento terapeutico, verranno di seguito illustrate possibilità e limiti dei farmaci più frequentemente utilizzati.

Uso di anticoagulanti

Ha costituito il primo tentativo di terapia a lungo termine nella malattia cerebrovascolare. Tale trattamento ha raccolto un grosso entusiasmo all'inizio della sua attuazione ma successivamente alcuni studi hanno sensibilmente limitato l'importanza dei risultati. Le considerazioni favorevoli all'uso di anticoagulanti erano basate sulla convinzione che il rischio di ictus dopo un TIA è più elevato nei primi due mesi che seguono l'evento mentre il rischio di complicanze emorragiche conseguenti all'uso di anticoagulanti è raro prima del primo anno. Alla luce di questi dati (Whisnant et al., '71-50) era stato adottato un protocollo che prevedeva l'uso di un trattamento a breve termine con anticoagulanti della durata di 6 mesi circa. In contrasto con tali affermazioni un'altro studio su larga scala non ha confermato il rischio precoce di stroke dopo l'esordio del TIA ed ha evidenziato come una emorragia può complicare un trattamento anticoagulante in ogni stadio; inoltre si era evidenziato il fatto che la terapia anticoagulante raramente poteva raggiungere il suo effetto sin dal primo o secondo mese (Canadian Co-operative '78-10).

Alla luce di tali considerazioni dopo un attacco ischemico transitorio è attualmente preferito, nella pratica comune, l'uso di antiaggreganti a meno dell'evidenza di una cardiopatia embolica.

Anche nel caso di ictus l'uso di anticoagulanti è teoricamente finalizzato alla prevenzione di esso o della sua evoluzione peggiorativa. Quest'ultima può essere dovuta, nell'arco dei primi 3-5 giorni, all'edema cerebrale, alla possibilità di un reinfarto o di un sanguinamento mentre, in epoca successiva, è di solito secondaria alla concomitanza di altra patologia di ordine internistico (cardiaca, respiratoria o renale oppure alla insorgenza di un diabete mellito, a squilibri elettrolitici od a complicanze infettive).

Nell'ictus in fase acuta i tentativi di utilizzazione degli anticoagulanti

non hanno comunque mai evidenziato alcun beneficio. Questa affermazione è valida ad eccezione di due circostanze: l'embolia a partenza cardiaca e l'ictus progressivo. Nel primo caso, l'uso di anticoagulanti ha il solo scopo di prevenire complicanze cerebrali da cardiopatia. A questo fine sono infatti stati proposti diversi provvedimenti (Harrison e Ross-Russel, '83-25): nel caso di protesi valvolare è stata suggerita l'utilizzazione dell'associazione di dicumarolici e dipiridamolo o acido acetilsalicilico (ASA) mentre nell'infarto del miocardio senza fibrillazione è indicato l'uso di anticoagulanti per 6 mesi; un trattamento a lungo termine è invece indicato nei casi di fibrillazione atriale, di valvulopatia reumatica, di malattia del nodo senoatriale e di miocardiopatie; viceversa nel caso di prolasso della mitrale possono essere sufficienti antiaggreganti mentre nell'endocardite batterica è sconsigliabile l'utilizzazione di anticoagulanti in associazione con la terapia antibiotica. È comunque opinione comune che l'utilizzazione di anticoagulanti in senso profilattico all'embolia cerebrale deve essere sospesa immediatamente in caso di ictus al fine di non favorire l'insorgenza di una emorragia. Tale indicazione clinica routinaria viene comunemente applicata nonostante non si evidenzi da un punto di vista istopatologico l'esistenza di rotture di vasi nei focolai emorragici di natura embolica.

La seconda situazione in cui deve essere considerato l'uso di anticoagulanti è rappresentata dall'ictus in progressione. Tale trattamento è finalizzato ad impedire che la formazione di trombi sempre più estesi possa portare ad occlusione dei rami collaterali al vaso stenotico od occluso. Questa situazione si verifica nel 5% dei pazienti con occlusione o stenosi carotidea la cui evoluzione è lentamente ingravescente nell'arco di 18-24 ore e può anche essere più frequente in caso di occlusione della basilare. Tali circostanze possono beneficiare dell'uso di eparina quando si escluda che la causa di deterioramento della situazione clinica possa essere riferibile a fattori sistemici come l'ipotensione, l'insufficienza cardiaca congestizia o l'ipossia e quando si escluda tramite indagine CT o con esame liquorale che non vi siano lesioni emorragiche od altre lesioni non vascolari. L'utilizzazione degli anticoagulanti a breve termine appare di sicuro beneficio dimostrando di essere in grado di ridurre sensibilmente la progressione dei danni (Carter '61-12, Backer et al., '62-6). Recenti osservazioni hanno però evidenziato che l'uso di eparina può indurre un peggioramento sensibile dell'infarto lacunare in sede capsulare (Dobkin, '83-13).

Terapia antiaggregante

È basata sull'opinione, mai completamente dimostrata, che gli emboli piastrinici riscontrati nelle embolie a partenza dai grossi vasi arteriosi, siano responsabili anche dell'ictus completo. Tale opinione contrasta con il fatto che non può essere conosciuta a priori la natura del materiale embolico responsabile della maggior parte dei TIA e degli ictus e quindi non è

possibile definire un trattamento preventivo valido per tutte le evenienze. Infatti se gli anticoagulanti sono inappropriati per gli emboli piastrinici così gli antiaggreganti piastrinici sono controindicati alla stessa maniera con emboli di colesterolo o con emboli composti da piastrine e frammenti calcifici delle valvole cardiache oppure da ateromi friabili o da vegetazioni batteriche. L'incapacità di riconoscere a letto del paziente la natura dell'embolo può in qualche modo inficiare la scelta del trattamento antiaggregante stesso. D'altro canto si potrebbe anche ipotizzare che l'embolizzazione responsabile dell'ictus completo sia, a differenza di quello che ha causato l'attacco ischemico transitorio, rappresentato da materiale embolico misto. Per questo gli antiaggreganti piastrinici potrebbero prevenire la recidiva del TIA ma non influenzare sensibilmente l'incidenza di nuovi ictus completi.

Acido acetilsalicilico (ASA). L'utilizzazione dell'ASA come agente antiaggregante risale a circa 15 anni or sono, molto prima che venisse ipotizzata l'esistenza di prostaglandine nella parete vascolare capaci di svolgere un ruolo protettivo nella trombosi e prostaglandine piastriniche favorenti la formazione del trombo. L'identificazione di due possibili bersagli dell'azione dell'ASA ha accentuato la problematica relativa al dosaggio di farmaco necessario per una migliore azione antiaggregante poiché dosi elevate di ASA inibirebbero ambedue i sistemi in maniera non differenziata mentre dosi basse potrebbero teoricamente agire in maniera selettiva sul sistema piastrinico (Masotti et al., '79-31; Hanley et al., '81-21). Una risposta corretta a questi quesiti è formulabile soltanto sulla base di vaste esperienze cliniche. Nella tabella che segue (1) sono illustrati i trials clinici più significativi espletati o tuttora in corso sull'argomento.

Tab. 1 - Utilizzazione di ASA come antiaggregante: trials clinici

<i>Autori</i>	<i>Patologia</i>	<i>Dose</i>	<i>Associazione</i>	<i>Confronto</i>	<i>Effetto</i>
Field '77, '78	TIA	650 mg		Placebo	Non significativo
Canadian study	Stroke	1300 mg 1300 mg	+ Sulfpirazone 800 mg	Placebo o solo Sulfpirazone	Efficace 50% uomini
AICLA '83	TIA (14% Stroke 86%)	1000 mg 1000 mg +	Dipiridamolo 225 mg	Placebo e asso- ciazione	Efficace
American Canadian Study	TIA	1300 mg 1300 mg	+ Dipiridamolo 300 mg	Placebo e asso- ciazione	In corso
U.K. - Aspirin Trial	TIA	300 mg 600 mg		Placebo Placebo	In corso In corso
Boysen coll. '82	e TIA e Stroke	25-125 mg			Campione di piccole dimensioni; in corso.

Sulfinpirazone. L'utilizzazione di tale farmaco non ha mostrato effetti positivi in una prova clinica condotta su di una vasta casistica (Canadian Study '78-10). Tali risultati sono apparsi contraddittori rispetto al piccolo studio preliminare realizzato nella profilassi di attacchi ischemici transitori (Evans '73-15) ma concordano con quanto è emerso da recenti esperienze limitate all'amaurosi fugace. Per il sulfinpirazone risulterebbe quindi che alla normalizzazione della durata della sopravvivenza piastrinica, ridotta nei pazienti con protesi vascolare, non corrisponda una efficacia clinica valutabile nella prevenzione dell'ictus.

Dipiridamolo. Nonostante alcuni lavori siano stati contraddittori in piccolo campioni di pazienti nella pratica clinica la sola situazione nella quale il dipiridamolo sembra avere una reale efficacia clinica è rappresentato dall'effetto antitrombotico nelle protesi valvolari cardiache. Infatti l'uso in gruppi non selezionati di pazienti con TIA non ha potuto dimostrare un effetto preventivo contro la recidiva di ictus (Acheson '69-1). Gli studi condotti in gruppi molto più ampi in Francia e in Nord America utilizzando l'associazione di dipiridamolo-ASA confrontata al solo ASA possono fornire, dopo la loro conclusione, dati attendibili sulla reale efficacia clinica di tale combinazione.

Terapia dell'infarto cerebrale

Per meglio definire le motivazioni patogenetiche della terapia dell'ictus ischemico, vengono di seguito riferite le condizioni che possono beneficiare di un idoneo controllo farmacologico.

Edema

L'edema nell'emisfero interessato dalla vasculopatia sembra essere la causa fondamentale della mortalità precoce dopo infarto cerebrale. Esso si renderebbe responsabile dell'aumento della pressione intracranica e della erniazione transtentoriale con compressione diretta sulle strutture del tronco. Studi longitudinali hanno dimostrato come la pressione intracranica aumenti del 20% nei pazienti morti per vasculopatia cerebrale e che la massima parte delle lesioni sottotentoriali indotte dai coni di pressione avviene al 4^o-5^o giorno dall'ictus anche se tale cono di pressione si può sviluppare nell'intervallo di tempo che va dal 2^o al 10^o giorno. Questa durata relativamente ristretta non va confusa con la presenza di edema cerebrale emisferico evidente come "effetto massa" nelle tomografie computerizzate fino al 25^o giorno dall'ictus che si riscontra in circa il 60% dei soggetti con infarto ischemico (Salvolini et al., '81-46). L'edema cerebrale può essere diviso teoricamente in citotossico e vasogenico: il primo è riferibile alla incapacità delle cellule danneggiate di mantenere una normale omeostasi,

mentre l'edema vasogenico è dovuto al passaggio di liquidi e di plasma allo spazio extracellulare in relazione al danno della barriera ematoencefalica. Nell'ictus ischemico l'edema cerebrale ha un andamento di tipo difasico poiché la patogenesi citotossica prevale nelle prime 24 ore mentre successivamente la maggior parte dell'edema è di tipo vasogenico per rottura della barriera ematoencefalica. È stato dimostrato che l'ipertensione aumenta la quantità di fluido extracellulare (Kogure et al., '81-29) e che il contenuto proteico del fluido travasato negli spazi extracellulari in relazione all'edema vasogenico ha un effetto deleterio sul parenchima cerebrale (Tanaka et al., '81-49).

I *corticosteroidi* hanno mostrato una efficacia clinica e sperimentale molto evidente nell'edema vasogenico probabilmente per una azione anche sulla barriera ematoencefalica inducendo quindi un miglioramento della funzionalità neuronale. Tale miglioramento non appare in relazione alla riduzione, del resto molto scarsa, del contenuto di acqua nella sostanza grigia e non si evidenzia con l'uso di diuretici, come la furosemide.

Nella pratica clinica l'uso di corticosteroidi per il controllo dell'edema vasogenico è apparso dapprima incoraggiante ma attualmente la revisione critica di alcuni studi controllati non conferma i risultati delle prime ricerche (Katzman et al., '77-27). In effetti i corticosteroidi non appaiono utili nel trattamento dell'edema ischemico così come lo sono per altri tipi di edema. Essi infatti non influenzano le dimensioni degli infarti cerebrali ma possono prevenire l'edema massivo con spostamento delle strutture intracraniche. Anche tale effetto non avrebbe un sicuro riscontro clinico poiché in studi controllati il desametonone non sembra in grado di influenzare la morte per ictus (Bauer e Tellez '73-7, Candelise et al., '75-11) mentre gli effetti collaterali rappresentati dalla ematemesi, dalle infezioni e dall'aggravamento del diabete possono essere preoccupati (Norris '76-39). L'edema d'altro canto può essere trattato anche con *agenti iperosmolari* che per altro hanno anche il vantaggio di influenzare il rigonfiamento cellulare. I due agenti più utilizzati sono rappresentati dal *mannitolo* e *glicerolo*. Il primo ha dimostrato di ridurre le dimensioni dell'infarto cerebrale ma ha evidenziato un grosso effetto rebound che ne limita l'utilizzazione nell'ictus. Il *glicerolo* appare meno tossico e, a parte alcuni rari casi di coma diabetico iperosmolare, sembra soprattutto efficace nella riduzione della pressione intracranica. Oltre a ciò un vantaggio è rappresentato dal fatto di essere metabolizzato dal parenchima cerebrale e di non avere un effetto rebound così come il mannitolo. Altre possibilità sono rappresentate dall'uso di *infusioni ipertoniche* di albumina umana per produrre una riduzione dell'edema. Anche queste non inducono rebound e possono essere associate con una emodiluizione normovolemica.

Controllo della pressione arteriosa

Tre problemi sono teoricamente connessi con il controllo dell'iperten-

sione, implicata nel 40-50% dei casi di ictus ischemico. Essi sono rappresentati da: i) perdita dell'autoregolazione; ii) fenomeno del non-reflusso; iii) influenza dell'ipertensione sull'edema vasogenico.

Per il problema relativo alla *perdita dell'autoregolazione* è evidente che nell'area ischemica si instaura una zona di "penombra" nella quale le cellule non sono ancora morte ma sono funzionalmente inefficaci. Tale area risente in maniera significativa dell'abbassamento ulteriore della pressione di perfusione e quindi indirettamente della pressione arteriosa sistemica. La autoregolazione è in ogni caso da considerare in relazione alla pressione arteriosa preesistente e quindi in ogni caso i valori da ripristinare debbono essere riferiti a questa. Il secondo evento, detto anche *fenomeno del non reflusso*, è rappresentato dalle caratteristiche della riabilitazione dei vasi quando si ripristina il flusso ematico nel letto vascolare interessato dall'ischemia poiché esso si realizza in maniera incompleta come se il sangue fosse stagnante e non consentisse l'instaurarsi di un nuovo flusso post-ischemico. Per evitare questo fenomeno negativo possono essere utilizzati la emodiluizione o brevi periodi di ipertensione. Infine vanno considerati i problemi relativi alla mancata autoregolazione. Poiché l'ipertensione può influire direttamente sull'*edema vasogenico* aggravandolo è indicato un controllo verso il basso dei valori pressori nel periodo in cui l'edema vasogenico è più intenso.

In pratica, in relazione a questi tre punti la soluzione clinica più frequentemente utilizzata è quella di evitare improvvise e brusche cadute di pressione nella fase precoce dell'infarto cerebrale per evitare di estendere la zona di penombra ischemica e, d'altro canto, di evitare le elevazioni brusche della pressione nel periodo successivo allorché più intenso è l'edema vasogenico.

Variazioni del flusso ematico

Molti tentativi finalizzati ad aumentare il flusso ematico al tessuto ischemico sono stati attuati *inducendo ipertensione* la quale ha mostrato talvolta la capacità di indurre la ripresa dell'attività funzionale. Tale tentativo è bilanciato dal rischio di incrementare l'entità dell'edema.

Altre misure sono rappresentate da *aumento della pressione parziale di CO₂* la quale è un potente vasodilatatore ma agisce essenzialmente sui vasi sani e quindi può indurre un fenomeno di furto. In effetti la somministrazione di miscele di CO₂ al 5% non ha mostrato vantaggi nella pratica clinica (Millikan '55-35). Così pure altri *vasodilatatori* come la papaverina inducono la dilatazione dei tessuti sani ed una pericolosa ipotensione che giustifica la scarsa efficacia in clinica. L'identificazione di un *farmaco calcioantagonista*, la nimodipina, avente requisiti teoricamente molto validi è stata formulata da Harper et al. ('81-22) il quale ha attribuito ad esso tre effetti: i) l'essere più attivo sui vasi cerebrali che su quelli sistemici; ii) in-

fluenzare soprattutto i vasi dell'area ischemica per limitare il furto; iii) non avere effetto sul metabolismo. In effetti i calcio antagonisti sono particolarmente attivi in tal senso perché agiscono attivamente nelle aree con alterata barriera ematoencefalica, Tali effetti positivi sono stati confermati successivamente a livello sperimentale (Harris et al., '82-23).

Studi particolareggiati realizzati usando la tomografia ad emissione di positroni (PET) hanno evidenziato differenze individuali nella risposta da CO₂ o nella richiesta di ossigeno. Tali variabili porterebbero a considerare che la strategia di intervento del paziente deve essere mirata per ogni soggetto e comunque portano a concludere che l'uso indiscriminato di vasodilatatori non ha successo in ogni caso.

Riduzione della viscosità

È ben noto che il flusso cerebrale è ridotto quando l'ematokrito è particolarmente elevato. Il riscontro pratico di tale affermazione è rappresentato dal fatto che ad un più elevato ematokrito corrisponde l'evidenza tomografica di un infarto più esteso (Harrison '81-24). In teoria, per migliorare il flusso, sarebbe quindi utile la emodiluizione che, come già detto, potrebbe prevenire il fenomeno del "non reflusso". Alcuni tentativi sono stati condotti usando *destrano 40* per 3 giorni in caso di un deficit stabilizzato della durata di almeno 24 ore. Confrontando un campione con un gruppo di controllo, Gilroy et al., ('69-17) avevano riscontrato nel gruppo trattato una minore mortalità ed una migliore funzionalità neurologica. In contrasto con tali dati, altri due tentativi non evidenziarono simili benefici e successivamente Matthews et al. ('76-32) dimostrarono un migliore andamento iniziale senza apparenti benefici a lunga distanza. Recentemente però alcuni dati sperimentali hanno evidenziato in maniera estremamente precisa che l'emodiluizione ipervolemica con *destrano-40* migliora la perfusione collaterale all'area ischemica incrementando la gittata cardiaca e la pressione endocranica (Wood et al. '84-51).

Apporto di ossigeno

Alcuni studi non quantitativi hanno mostrato miglioramenti clinici ed EEG nei pazienti con ictus trattati con ossigeno-terapia iperbarica. In effetti l'utilizzazione di 10-20 esposizioni ad 1,5 e 2,5 atmosfere potrebbe indurre un miglioramento clinico ma porta al rischio teorico di crisi epilettiche (Neubauer ed Hend, '80-38). Vi è invece una indicazione chiara dell'uso di ossigeno se la saturazione ematica è sotto i valori normali.

Uso di prostaglandine e acidi grassi

Notevole interesse è stato suscitato dal rilievo del possibile ruolo di

prostaglandine ed acidi grassi nel cervello ischemico. Tale interesse è correlato all'evidenza che gli acidi grassi liberi hanno un effetto negativo sulla funzione mitocondriale e possono provocare edema cerebrale. In riferimento a ciò è stato evidenziato che in modelli animali il blocco della sintesi di prostaglandine con *indometacina* riduce l'edema che si sviluppa nell'area ischemica (Hallemebeck e Furolow '79-20). È quindi facilmente ipotizzabile che l'indometacina migliori il livello cerebrale di perfusione dopo un periodo di ischemia totale riducendo l'edema locale e la vasocostrizione. Recentemente è stato evidenziato sperimentalmente che l'uso di prostaciclina & G.I.₂ può influire positivamente sul danno di barriera ematoencefalica, stabilizzare la pressione arteriosa dopo l'occlusione vasale (Awad et al., '83-5) mentre nell'uomo dati preliminari dimostrano che l'infusione precoce può avere un effetto estremamente benefico nell'evoluzione del danno neurologico (Gryglewski et al., '83-18).

Inibizione del metabolismo cerebrale

Teoricamente la protezione del tessuto cerebrale dai danni indotti dall'ischemia, soprattutto nell'area in penombra dell'infarto cerebrale, è rappresentata dalla soppressione della richiesta metabolica. In tal senso sia l'ipotermia che l'anestesia potrebbero essere utili. In pratica l'ipotermia può essere efficace prima dell'insorgenza dell'evento ischemico ma non dopo e potrebbe quindi essere adottata soltanto in pazienti con elevato rischio embolico di origine cardiaca o secondario ad iperviscosità.

L'utilizzazione di *barbiturici* potrebbe indurre un fenomeno di controfurto in relazione alla minore richiesta metabolica del parenchima sano ma i lavori al riguardo non hanno mostrato effetti eclatanti (Agnoli et al., '78-3). L'*ipotermia* d'altro canto potrebbe incrementare la viscosità ematica e danneggiare la microcircolazione. Un'indicazione logica di un effetto metabolico protettivo è stata fornita da Orgogozo ('79-40) utilizzando l'Althesin che sopprime il metabolismo cerebrale ma non induce depressione respiratoria e provoca soltanto modeste cadute di pressione e lieve ipotermia con recupero molto rapido.

Fibrinolisi

L'utilizzazione di agenti fibrinolitici per ridurre l'occlusione dei vasi comporta i seguenti rischi: i) frammentazione del tronco e microembolia; ii) emorragia. Tali rischi potrebbero essere limitati utilizzando la tomografia computerizzata per identificare l'infarto emorragico e l'angiografia digitale per scoprire i casi con occlusione intracranica della carotide che possono beneficiare del trattamento fibrinolitico. L'applicazione clinica di urochinasi ha però dimostrato che il rischio di emorragia diveniva non accettabile nella programmazione della terapia (Meyer et al., '65-34; Flecter et al., '76-16).

Misure generali

L'ictus cerebrale è di solito associato a diversi problemi: 1) ipertensione nel 62% dei casi; 2) ipertensione e cardiopatia nel 36%; 3) cardiopatia ischemica nel 27%; 4) diabete nel 20%; 5) cardiopatia reumatica nel 2%. (Hackinski e Norris, '80-19). Teoricamente tali condizioni possono richiedere le seguenti misure: a) correzione della portata cardiaca; b) monitoraggio emogasanalitico; c) monitoraggio ECG per evitare le aritmie cardiache; d) controllo della glicemia poiché valori elevati comportano un danno del parenchima cerebrale; e) controllo dell'ematocrito per evitare disidratazione; f) alimentazione per via nasogastrica; g) controllo di eventuali crisi epilettiche che insorgono nel 5% dei pazienti. Il controllo delle complicazioni elimina una buona parte delle cause di morte per ictus. Esse sono rappresentate dalla broncopolmoniti e dall'embolia polmonare per le quali appaiono utili i seguenti provvedimenti: a) mobilizzazione del diaframma e del torace; ii) evitare l'immobilità; iii) riconoscere la fase precoce di un'eventuale infezione misurando la temperatura dalla parte sana; iv) mobilizzare precocemente gli arti plegici associando eventualmente piccole dosi di eparina per evitare la trombosi delle vene profonde.

Terapia della emorragia cerebrale

Anche se l'emorragia intraparenchiale ha tratto i maggiori vantaggi diagnostici dall'utilizzazione di tecniche di indagine ormai routinarie come la tomografia assiale computerizzata, l'atteggiamento terapeutico è rimasto sostanzialmente immutato nel corso degli anni. La migliore definizione anatomo-patologica consentita dalla tomografia computerizzata ha favorito l'estendersi dell'approccio diagnostico al trattamento dell'ematoma intraparenchiale, ma confrontando l'evoluzione di gruppi di pazienti trattati chirurgicamente a gruppi per i quali si era preferita una terapia conservativa molti autori hanno preferito consigliare quest'ultimo approccio terapeutico (Muller e Radu, '83-37). I criteri di scelta medica e chirurgica sono basati sulle dimensioni e sulla sede dell'ematoma oltre che sulle condizioni di vigilanza e sull'evoluzione dei segni neurologici. Sulla base di studi controllati possono essere considerati per il trattamento chirurgico precoce i vasti ematomi lobari con aumento marcato della pressione endocranica soprattutto se ad andamento ingravescente (Pia et al., '80-43), le emorragie putaminali di dimensioni medio-larghe con risparmio del braccio posteriore della capsula interna ed alterazione marcata dello stato di coscienza (Kanaya et al., '80-26) le emorragie cerebellari soprattutto in relazione all'evenienza di idrocefalo ostruttivo od erniazione transoccipitale (Richardson '76-45). In ogni caso l'eventuale ricorso alla terapia chirurgica deve essere

valutato caso per caso tenendo anche conto delle condizioni generali del paziente, dei fattori etio-patogenetici alla base dell'emorragia e della crescente convinzione di un miglior recupero funzionale nei pazienti sottoposti a terapia conservativa.

Le misure generali rappresentano l'intervento medico di maggior impegno nel caso dell'emorragia intraparenchimale. Esse sono rappresentate da: i) mantenimento di una adeguata ventilazione con valutazione periodica della PO_2 , PCO_2 e pH; ii) aspirazione frequente di secrezioni bronchiali; iii) controllo delle infezioni; iv) apporto calorico costante evitando un bilancio azotato negativo; v) controllo dell'equilibrio idroelettrico; vi) mantenimento del capo lievemente sollevato sul piano del letto; vii) monitoraggio della funzione cardiaca; viii) pulizia e posizionamento antidecubito; ix) mobilizzazione degli arti.

I valori pressori, solitamente elevati, richiedono l'attento controllo che tenga conto del ruolo dell'ipertensione nell'edema vasogenico e della perdita dell'autoregolazione. Nella pratica clinica si ritiene che i valori di sistolica non debbano scendere al di sotto dei valori comunemente riscontrati prima dell'ictus per evitare di ridurre eccessivamente la pressione di perfusione.

I corticosteroidi sembrerebbero più utili nell'emorragia intraparenchimale che nell'infarto cerebrale, ma tale conclusione, desunta dalla pratica routinaria, non trova conferma da studi clinici controllati.

L'uso di *antiedema osmotici*: è riservato ai casi di aumento della pressione intracranica e richiede di solito la somministrazione di mannitolo in infusione rapida ad intervalli di 4 ore utilizzando piccole dosi per ridurre il rischio di un effetto rebound. L'ipertensione endocranica può essere controllata clinicamente valutando con attenzione le eventuali alterazioni dello stato di coscienza ma tale relazione risulta valida solo per i gradi estremi di coma (Papo et al., '79-41). L'uso indiscriminato di osmotici, quando non sussiste ipertensione endocranica, può favorire, a parere di molti, la persistenza del sanguinamento tramite la riduzione delle resistenze intracraniche. Nel periodo successivo alla fase acuta può essere comunque indicato, accanto al controllo attento delle condizioni neurologiche, il monitoraggio della pressione endocranica al fine di valutare la presenza di un idrocefalo occlusivo o da alterato riassorbimento. In caso di convulsioni, infine, è indicato un trattamento specifico in fase acuta con barbiturici o benzodiazepine mentre successivamente la scelta del farmaco è definita in relazione alla semeiologia delle crisi.

Terapia dell'emorragia subaracnoidea

La gravità dei quadri clinici di emorragia subaracnoidea è variabile a seconda dell'entità del sanguinamento, della compromissione del parenchi-

ma cerebrale e delle condizioni generali. Gli scopi e le fasi del trattamento medico possono essere sintetizzati come segue.

Riconoscimento dell'entità del sanguinamento e della presenza di ematomi cerebrali o malformazioni vascolari

Attualmente l'utilizzazione della tomografia computerizzata consente di avere a disposizione numerose informazioni e permette di evitare atti diagnostici pericolosi come la rachicentesi. Nella fase precoce dall'esordio della sintomatologia può essere indicata l'esecuzione di un esame angiografico che altrimenti deve essere rinviato di alcune settimane dopo la regressione della fase acuta. Il conoscere le condizioni della massa encefalica e della lesione anatomica responsabile del sanguinamento può favorire l'adozione di provvedimenti mirati come la terapia antiedema in caso di ipertensione endocranica. A tale proposito l'uso degli agenti osmolari deve essere condotto con attenzione per non favorire la persistenza del sanguinamento mentre può essere utilizzata la possibile influenza positiva della posizione seduta o semiseduta (Kenning et al., 1981-28).

Assistenza del paziente in coma attraverso le misure generali

Come in ogni accidente cerebrovascolare (v. paragrafi precedenti) sono necessarie misure dirette a mantenere un'adeguata ventilazione, a provvedere ad un buon metabolismo ed al corretto bilancio idrosalino, al controllo delle infezioni, al posizionamento corretto. La possibilità di una recidiva precoce del sanguinamento dovuto a rottura di una malformazione vascolare, limita nella fase che segue l'esordio della sintomatologia, la mobilitazione del paziente.

Controllo della pressione arteriosa

Sebbene valori pressori elevati siano frequentemente correlati all'esordio di una emorragia subaracnoidea, l'evoluzione del quadro clinico può essere caratterizzata da una sensibile variazione della pressione arteriosa. L'atteggiamento terapeutico ottimale dovrebbe tener conto di diverse esigenze rappresentate dall'evitare un nuovo sanguinamento e dal consentire una buona pressione di perfusione nonostante il vasospasmo e/o l'aumento di pressione endocranica che frequentemente si associano all'evoluzione dell'emorragia subaracnoidea. Ai fini pratici si ritiene che possa essere opportuno, nella fase precoce dell'evoluzione post-emorragica, mantenere valori pressori entro i limiti "normali" in relazione all'età del paziente e che debbano comunque essere usati farmaci ad azione rapida e reversibile.

Prevenzione delle recidive

L'identificazione della causa dell'emorragia ed il suo eventuale trattamento chirurgico rappresentano indubbiamente il miglior approccio preventivo delle recidive di sanguinamento. L'uso di agenti antifibrinolitici quali l'acido aminocaproico e l'acido tranexamico è stato caratterizzato da pareri e valutazioni discorsi nelle diverse esperienze cliniche. Attualmente si ritiene che, nonostante la bassa incidenza di complicanze importanti nel trattamento antifibrinolitico, non esistono tuttora dati sicuri per affermare che esso influenzi positivamente l'evoluzione naturale di una emorragia subaracnoidea (Ramirez-Lassepas, '81-44). Nei casi in cui è programmato l'intervento chirurgico alcuni autori ritengono che accanto a sedativi, analgesici, anticonvulsivanti e lassativi l'uso di acido aminocaproico possa essere indicato per stabilizzare le condizioni cliniche in fase preoperatoria (Adams '82-2).

Trattamento chirurgico

L'opportunità di una terapia chirurgica è secondaria all'evidenza di lesioni vascolari aggredibili. L'esame di ampie casistiche ha consentito di stabilire che l'intervento nei giorni immediatamente seguenti il sanguinamento è riservato solo nei casi selezionati ed in buone condizioni generali mentre negli altri casi può essere opportuno attendere la stabilizzazione delle condizioni neurologiche e generali (Drake, '81-14). In alternativa all'intervento chirurgico diretto sull'aneurisma può essere utilizzata, in casi selezionati di aneurismi e malformazioni arterovenose la tecnica che si basa sull'uso di cateteri a palloncino la quale può ovviare ad alcune controindicazioni generali o legate alle caratteristiche del processo patologico (Mullam et al., '80-36).

Principi generali di riabilitazione precoce

La fase riabilitativa svolge un ruolo determinante nell'evoluzione dell'autonomia del paziente colpito da ictus. Senza scendere nei dettagli dell'approccio educativo appare opportuno sottolineare le fasi dell'intervento terapeutico precoce maggiormente influenti sul quadro deficitario globale.

1) *Definizione delle condizioni conseguenti all'ictus* anche in termini di autonomia. In fase molto precoce può essere sufficiente la sede dell'ictus, le caratteristiche fondamentali del deficit motorio, linguistico o percettivo e le condizioni generali del paziente.

2) *Corretto posizionamento nel letto* mantenendo i migliori rapporti fra i segmenti degli arti plegici (ad esempio arto superiore semiesteso, arto inferiore semiflesso, piede in dorsiflessione, coperte sollevate rispetto al piede plegico, ecc.).

3) *Controllo degli sfinteri* usando condom o cateteri vescicali ad apertura intermittente in caso di ritenzione urinaria ed evitando la ritenzione fecale che può talvolta parzialmente manifestarsi anche con una incontinenza di feci.

4) *Mobilizzazione precoce degli arti plegici* al fine di evitare la rigidità articolare, prevenire la formazione di trombosi venose ed attribuire una corretta postura ai singoli segmenti.

5) *Assistenza per i disturbi della comunicazione e del comportamento.* Ha lo scopo di minimizzare le difficoltà in caso di afasia e di evitare reazioni depressive o di indifferenza al danno vascolare.

6) *Bilancio globale delle condizioni neuropsicologiche* per definire le capacità cognitive residue e valutare l'esistenza di disturbi della sfera percettiva e delle funzioni integrative, le alterazioni del comportamento emotivo, dell'orientamento spaziale e dell'attività logica.

7) *Acquisizione di corrette posture* subordinatamente all'entità del deficit motorio, alle limitazioni imposte dalle condizioni generali con particolare riguardo a quelle cardiache e respiratorie.

8) *Organizzazione dell'attività giornaliera* tenendo conto della necessità di terapia medica e del programma di riabilitazione motoria e considerando anche l'attività occupazionale necessaria a ripristinare il miglior grado di autonomia nell'ambiente familiare.

I punti sopra indicati dovrebbero essere realizzati il più precocemente possibile in ambiente ospedaliero per lasciare poi spazio ad un programma di riabilitazione funzionale elaborato sulla base dell'evoluzione clinica da realizzare quanto più possibile al domicilio del paziente (Langton-Hower '83-30).

Conclusioni

I dati esposti nei paragrafi precedenti rappresentano una valutazione critica delle possibilità di trattamento medico in caso di vasculopatia cerebrale acuta. In relazione al carattere eminentemente pratico dell'esposizione sono state evitate le informazioni riguardanti il trattamento chirurgico delle vasculopatie e la discussione sulle dosi dei singoli farmaci. Gli elementi di riflessione che possono derivare da quanto esposto nei paragrafi precedenti sono riferibili essenzialmente a due concetti: i) il trattamento delle vasculopatie acute, nonostante la frequente drammaticità della situazione clinica, può trarre vantaggio da misure relativamente semplici e routinarie come, ad esempio, il controllo della pressione arteriosa, il posizionamento, il controllo delle funzioni vitali; ii) l'uso di farmaci specifici nel trattamento acuto dovrebbe essere costantemente motivato da una ipotesi patogenetica formulata sulla base della clinica e delle indagini strumentali. L'uso di protocolli rigidi di terapia può in tal senso produrre svantaggi piuttosto che miglioramenti.

In considerazione di quanto sopra si può concludere che la terapia dell'ictus rappresenta un capitolo ancora aperto ad innovazioni diagnostiche e farmacologiche. L'atteggiamento del medico pratico può comunque essere finalizzato a non ostacolare la naturale tendenza al compenso degli eventi emodinamici e metabolici secondari all'ictus ed a favorire le misure generali che possono influenzare positivamente l'area cerebrale danneggiata.

Bibliografia

1. Acheson J., Danita G., Hutchinson E.C.: Controlled trial of dipyridamole in cerebral vascular disease. *Brit. Med. J.*, 1, 614-615, 1969.
2. Adams H.P.: Current status of antifibrinolytic therapy for treatment of patients with aneurysma subaracnoid hemorrhage. *Stroke*, 13, 256-259, 1982.
3. Agnoli A., Palesse N., Ruggieri S., Leonardi S.G., Benzi G.: Barbiturate treatment of acute stroke. In: *Advances in Neurology* vol. 25, Goldstein M., Bolis L., Fieschi C., Garini S., Millikan C.M. (Eds.), pp. 269-274, Raven Press, New York, 1979.
4. American-Canadian Co-Operative Study Group: Persantine aspirin trial in cerebral ischemia. *Stroke*, 14, 99-103, 1983.
5. Awad I., Little J.R., Lucas F., Skrinška V., Slugg R., Lesser R.P.: Treatment of acute focal cerebral ischemia with prostacyclin. *Stroke*, 14, 203-209, 1983.
6. Baker R.N., Broward J.A., Fang M.C., Fisher C.M., Groch S.M., Heyman A., Kemp H.R., Mc Devitt G.: Anticoagulant therapy in cerebral infarction. Report on co-operative study. *Neurology*, 12, 833-835, 1962.
7. Bauer R.B., Tellez H.: Dexamethasone as treatment in cerebrovascular disease. 2. A controlled study in acute cerebral infarction. *Stroke*, 4, 547-555, 1973.
8. Boysen G., Bottcher J., Steen Olsen J.: Minimal daily dosage of ASA for platelet inhibition. *Stroke*, 13, 721, 1982.
9. Bousser M.G., Eschwege E., Haugenaj M., Lefaucconnier J.M., Thibault H., Touboul D., Touboul P.J.: "AICLA" controlled trial of aspirin and dipyridamole in the secondary prevention of athero-thrombotic cerebral ischemia. *Stroke*, 14, 5-14, 1983.
10. Canadian Co-Operative Study Group: A randomized trial of aspirin and sulfinpyrazone in threatened stroke. *New. Engl. J. Med.*, 299, 53-59, 1978.
11. Candelise L., Colombo A., Spinnler H.: Therapy against brain swelling in stroke patients. A retrospective clinical study on 227 patients. *Stroke*, 6, 353-356, 1975.
12. Carter A.B.: Anticoagulant treatment in progressing stroke. *Brit. Med. J.*, 2, 70-73, 1961.
13. Dobkin B.H.: Heparin for lacunar stroke in progression. *Stroke*, 14, 421-423, 1983.
14. Drake C.G.: Management of cerebral aneurysm. *Stroke*, 12, 273-283, 1981.
15. Evans G.: Effect of platelet suppressive agents on the incidence of amaurosis fugax and transient ischaemia. In: *Cerebral vascular disease, 8th conference*, Mc Dowell F., Brennan R. (eds.), Grune-Stratton; New-York, pp. 297-299, 1973.
16. Fletcher A.P., Alkjaersig N., Lewis M., Tulenski Y., Davies A., Brooks J.E., Hardin W.B., Landay W.M., Raichle M.E.: A pilot study of urokinase therapy in cerebral infarction. *Stroke*, 7, 135-142, 1976.
17. Gilroy J., Barnhart M., Meyers J.S.: Treatment of the acute stroke with dextran 40. *J.A.M.A.*, 219, 2193-2198, 1969.
18. Gryglewsky R.J., Nowak S., Kostka-Trabka E., Kusmiderski J., Dembinskakić A., Bieron K., Basista M., Błaszczuk B.: Treatment of ischaemic stroke with prostacyclin. *Stroke*, 14, 197-202, 1983.

19. Hachinski V., Norris J.W.: Intensive care of stroke. In *Proceedings of the International Symposium on Experimental Clinical Methodologies for Study of Acute and Chronic Cerebrovascular Diseases*. Pergamon Press, Oxford, 1980.
20. Hallebeck J.M., Furlow T.W.: Prostaglandin I₂ and indomethacin prevent impairment of post-ischaemic brain reperfusion in the dog. *Stroke*, 10, 620, 1979.
21. Hanley S.P., Cockbill S.R., Bevan J., Heptinstall S.: Differential inhibition by low-dose aspirin of human venous prostacyclin synthesis and platelet thromboxane synthesis. *Lancet*, 1, 969-971, 1981.
22. Harper A.M., Graigen L., Kazda S.: Effect of the calcium antagonist nimodipina on cerebral blood flow and metabolism in the primaten. *Cerebral Blood Flow Metabol.*, 1, 349-356, 1981.
23. Harris R.J., Branston N.M., Symon L., Bahan M., Watson A.: The effect of a calcium antagonist, nimodipine upon physiological responses of the cerebral vasculature and its possible influence upon focal cerebral ischaemia. *Stroke*, 13, 759-766, 1982.
24. Harrison M.J.G., Pollock S., Kendall B.E., Marshall J.: Effect of haematocrit on carotid stenosis and cerebral infarction. *Lancet*, 2, 114-115, 1981.
25. Harrison M.J.G., Ross Russel R.W.: Medical treatment. In: *Cerebral Vascular Disease*; Harrison M.J.G., Dyken M.L. (Eds.), Butterworths, London, pp. 254-283, 1983.
26. Kanaya H., Yukawa H., Itoh Z., Kutsuzawa H., Kagawa M., Kanno T., Kuwabara T., Mizukami M., Araki G., Irino M.: Grading the indications for treatment in ICH of the basal ganglia (Co-operative study in Japan). In: *Spontaneous intracerebral haematomas. Advances in Diagnosis and Therapy*. Pia H.W., Langmaid L., Zierski J. (eds.), Springer-Verlag, Berlin, pag. 268-274, 1980.
27. Katzman R., Clasen R., Klatzo I., Meyer J.S., Pappius H., Waltz A.G.: Brain edema in stroke. *Stroke* 8, 510-540, 1977.
28. Kenning J.A., Toutant S.M., Saunders R.L.: Upright patient positioning in the management of intracranial hypertension. *Surg. Neurol.* 15, 148-152, 1981.
29. Kogure K., Bustro R., Schenberg P.: The role of hydrostatic pressure in ischemic brain edema. *Ann. Neurol.*, 9, 273-282, 1981.
30. Langton-Hower R.: Stroke Rehabilitation. In: *Vascular disease of the central nervous system*. Ross-Russel (ed.), Churchill Livingstone, London, pp. 453-476, 1983.
31. Masotti G., Poggessi L., Galanti G., Abbate R., Neri Sarneri G.G.: Differential inhibition of prostacyclin production and platelet aggregation by aspirin. *Lancet* 11, 1213-1216, 1979.
32. Matthews W.B., Okbury J.M., Grainger K.M.R., Greenhall R.C.D.: A blind controlled trial of dextran-40 in the treatment of ischaemic stroke. *Brain*, 99, 193-206, 1976.
33. Meyer J.S., Gilroy J., Barnhart M.: Therapeutic thrombolysis in cerebral thromboembolism. In: *Cerebral Vascular Disease. Fourth Princeton Conference*; Millikan C.M., Siekert R.G., Whisnant J.P. (Eds.); Grune-Stratton, pp. 221-220, 1965.
34. Meyer J.S., Gotoh F., Gilroy S., Hara M.: Improvement in brain oxygenation and clinical improvements in patients with strokes treated with papaverine hydrochloride. *J.A.M.A.*, 194, 957-961, 1965.
35. Millikan G.M.: Evaluation of carbon dioxide (CO₂) inhalation for acute focal cerebral infarction. *Arch. Neurol. Psychiat.* 73, 324-328, 1955.
36. Mullam S., Duda E.D., Patronas N.J.: Some examples of balloon technology in neurosurgery. *J. Neurosurg.*, 52, 321-329, 1980.
37. Muller H.R., Radu E.W.: Intracerebral Haematoma. In *Cerebral Vascular Disease*, Harrison M.J.G., Dyken M.L. (eds.), Butterworths, London, pp. 320-351, 1983.
38. Neubauer R.A., End E.: Hyperbaric oxygenation as an adjunct therapy in strokes due to thrombosis. *Stroke*, 2, 297-300, 1980.
39. Norris J.W.: Steroid therapy in acute cerebral infarction. *Arch. Neurol.* 33, 69-71, 1976.
40. Orgogozo J.M.: Barbiturate treatment of acute stroke (Discussion). In: *Advances in*

Neurology, vol. 25; Goldstein N., Bolis L., Fieschi C., Garini S., Millikan C.M. (Eds.), pp. 275-276. Raven Press, New York, 1979.

41. Papo I., Janny P., Caruselli G., Colnet G., Luongo A.: Intracranial pressure time course in primary intracerebral hemorrhage. *Neurosurgery* 4, 504-510, 1979.
42. Patten B.M., Mendell J., Bruun B.: Double-blind study of the effects of dexamethasone on acute stroke. *Neurology*, 22: 377-383, 1972.
43. Pia H.W., Langmaid C., Zierski J.: Spontaneous intracerebral haematomas. Advances in diagnosis and therapy. Springer-Verlag, Berlin, 1980.
44. Ramirez-Lassepas M.: Antifibrinolytic therapy in subarachnoid hemorrhage caused by ruptured intracranial aneurysm. *Neurology*, 31, 316-322, 1981.
45. Richardson A.: Spontaneous intracerebral haemorrhage. In *Cerebral arterial disease*. Ross-Russel R.W. (Ed.), Churchill-Livingstone, Edinburgh, pp. 210-230, 1976.
46. Salvolini U., Pasquini U., Provinciali L.: Malattie Vascolari. In *La Tomografia Computerizzata nella diagnostica neurologica*, Passerini A., Bergamini L., Loeb C., (Eds.), Masson Italia, pp. 41-53, 1981.
47. Spence J.O., Donner A.: Problems of stroke treatment trials. *Stroke*, 1, 94-9, 1982.
48. Tanaka K., Marmarou A., Shulman K.: Regional Cerebral blood flow changes associated with direct infusion edema. *J. Cerebr. Blood Flow*, 1 (suppl. 1), 156-157, 1981.
49. Whisnant J.P., Carlidge N.E.F., Elveback L.R.: Carotid and vertebrobasilar transient ischaemic attacks: effect of anticoagulants, hypertension and cardiac disorders on survival and stroke occurrence. A population study. *Ann. Neurol.* 3, 107-115, 1978.
50. Whisnant J.P., Matsumoto N., Elveback L.R.: The effect of anticoagulant therapy on the prognosis of patients with transient ischaemic attack in a community Rochester Minnesota — 1955 through 1969. *Proc. Mayo Clin.*, 48, 844-848, 1973.
51. Wood J.H., Simeone F.A., Fink E.A., Golden M.A.: Correlative aspects of hypervolemic hemodilution: low-molecular-weight dextran infusion after experimental cerebral arterial occlusion. *Neurology*, 34, 24-34, 1984.

altre pubblicazioni

ERNESTA PASSARANI DE MICHELIS, *Droga: progetto di prevenzione nella scuola.*

Sintesi di una ricerca operativa. Introduzione di Raffaele De Luca.

PAOLO SORCINELLI (a cura di), *La pellagra e la morte. Medici condotti, malattia e società alla fine del XIX secolo.*

Scritti di medici condotti e relazioni sanitarie per la storia della società marchigiana.

AA.VV., *Mostri e fossili. Il gabinetto di storia naturale del professor Luigi Paolucci.*

La storia "curiosa" di un museo e del suo stravagante conservatore tra classificazione naturale e scienza del linguaggio. Introduzione di Mariano Guzzini.

AA.VV., *Ambiente e salute.* La proposta di una metodologia innovativa di programmazione e di gestione delle unità sanitarie locali, basata sul ruolo fondamentale dell'ambiente come elemento di risposta alla domanda reale di salute.

GIORGIO SCALISE, GIOVANNI RENGA (a cura di), *Problemi di prevenzione dell'epatite virale.*

Alcuni contributi scientifici che esaminano le possibili utilizzazioni di un nuovo vaccino.

In preparazione

FRANCESCO BORIONI, *Storia del Cholera Morbus.* Introduzione di Mario Sbriccoli.

AA.VV., *L'erba e la neve. La prevenzione delle tossicodipendenze.*

Quaderni Marchigiani di Medicina

Rivista bimestrale di cultura e di informazione medica.

N. 0 (1983), Lezioni di aggiornamento per il medico di base.

N. 1 (1983), La patologia dell'apparato respiratorio (parte prima).

N. 2 (1983), La patologia dell'apparato respiratorio (parte seconda).

Finito di stampare nel maggio 1984
per i tipi delle Arti Grafiche Editoriali S.r.l., Urbino

P. Russo, *Cardiopatía ischemica: dalla prevenzione alla riabilitazione*; F. Pellegrini, *Indagini strumentali nella cardiopatía ischemica*; E. Paciaroni, *Le tecniche radioisotopiche nella diagnostica della cardiopatía ischemica*; E. Paciaroni, *Linea di condotta terapeutica nella cardiopatía ischemica*; P. L. Giorgi, G. V. Coppa, C. Catassi, *Alcuni aspetti della nutrizione del bambino in condizioni normali e patologiche*; G. Danieli, M. G. Danieli, *Diagnosi degli ingrandimenti linfoghiandolari*; G. Scalise, *Le linfadeniti infettive*; C. Fuà, *Orientamento diagnostico in adenolinfomegalie in relazione alla topografia*; P. Leoni, M. Montillo, R. Centurioni, A. Olivieri, *I linfomi maligni*; T. Battelli, *Linfadenomegalie metastatiche*; V. Massei, *Diagnosi funzionale dell'ostruzione bronchiale*; C. A. Sorbini, *Terapia farmacologica dell'ostruzione bronchiale*; R. Cellerino, G. Catalano, E. T. Menichelli, P. Vallese, G. Frosini, *La diagnosi in oncologia*; F. Orlandi, U. Fredara, E. Brunelli, E. Peruzzi, *Gestione medica dell'ittero*; S. Occhipinti, F. Feliciotti, *Orientamenti diagnostici e terapeutici nell'ittero ostruttivo*; V. Mioli, P. Castelli, G. Micucci, R. Radicioni, L. Bibiano, *Le microematurie*; P. G. Sabattani, M. Cingolani, A. Piermattei, A. Tagliabracci, *La responsabilità professionale del medico*; F. Angeleri, *Fisiopatologia e sintomatologia delle cerebrovasculopatie distrettuali*; L. Provinciali, *Concetti di diagnostica delle vasculopatie cerebrali acute*; L. Provinciali, *La terapia delle vasculopatie cerebrali acute*.

ISBN 88-7663-039-2

Design: ufficio grafico
de il lavoro editoriale