Appunti di fisiopatologia clinica e patologia medica d'organo e d'apparato

Giordano Perin



INTRODUZIONE

la angiologia è una materia estremamente importante nella pratica medica anche se di fatto non esiste o non trova applicazione clinica la figura dell'angiologo: disturbi e difetti legati alle strutture dei vasi sono di competenza principalmente di specialisti delle specifiche materie, dal cardiologo all'urologo e molti altri. Una figura particolarmente coinvolta nella pratica angiologica è sicuramente QUELLA DEL RADIOLOGO: le tecniche di imaging prevedono l'utilizzo di cateteri e soprattutto la capacità di eseguire degli interventi a carattere intravascolare come riparazione di aneurismi e simili.
Diverse patologie di pertinenza teoricamente angiologica quindi, possono far capo a diversi specialisti: cardiologo, epatologo, diabetologo e molto altro, le complicanze specificamente correlate agli organi coinvolti nella disfunzione vascolare sono infatti ESTREMAMENTE DIFFERENTI.

NOTE DI FISIOLOGIA:

presupposto fondamentale che condiziona il sistema arterioso e venoso umano è la STAZIONE ERETTA: la posizione prevalente è sicuramente quella ortostatica o clinostatica, certamente non quella a carponi, caratteristica della maggior parte degli altri animali, sopratutto mammiferi. La posizione eretta sottopone dal punto di vista FISICO il sistema circolatorio ad una forza gravitazionale molto molto importante: la pompa cardiaca deve essere in grado di inviare sangue in ogni parte del corpo, dalle strutture craniali verso quelle più caudali. Elementi fondamentali che consentono una adeguata irrorazione della periferia sono:

- forza di spinta del cuore.
- Pressione arteriosa del sangue.

La pressione arteriosa soprattutto assume un ruolo fondamentale: lesioni acute e croniche POSSONO DERIVARE DA IPERTENSIONI ACUTE E CRONICHE E IPOTENSIONI CRONICHE.
Fondamentale per un buon drenaggio periferico è, sicuramente, il sistema venoso: il sistema venoso funziona a pressioni molto più basse e risente molto di più della forza di gravità. Per questo motivo le patologie venose sono molto più comuni nelle regioni degli arti inferiori dove la forza gravitazionale è maggiormente significativa.

DISTRIBUZIONE DEL VOLUME EMATICO:

il volume ematico complessivo è suddiviso in modo diseguale nei tre distretti che compongono il nostro sistema vascolare:

- LA MAGGIOR PARTE DEL SANGUE, circa due terzi, SI COLLOCA NELLE VENULE E NELLE GROSSE VENE: Le vene rappresentano un vero e proprio deposito ematico rilevabile in caso di necessità E FUNZIONANTE A BASSA PRESSIONE.
- UNA QUANTITÀ INFERIORE SI COLLOCA NEL DISTRETTO ARTERIOSO.
- UNA PICCOLA QUANTITÀ costantemente rinnovata, si trova a livello CAPILLARE: il passaggio del sangue attraverso il distretto capillare è molto rapido generalmente.

DISTRIBUZIONE DELLA PRESSIONE NEL CIRCOLO:

nelle diverse componenti del circolo ematico si osservano variazioni di pressione molto importanti:

- la pressione SISTOLICA grazie alla struttura delle arterie di medio e piccolo calibro, permane NEL CORSO DEL LETTO ARTERIOSO FONDAMENTALMENTE UGUALE. Le pareti arteriose:

CC BY NC SA

    - dei grossi vasi sono prevalentemente elastiche: si dilatano con una certe difficoltà, ma ritornano elasticamente in modo importante consentendo un livello di energia costante.
    - Dei vasi arteriosi medio piccoli presentano natura prevalentemente MUSCOLARE: LE ARTERIOLE SONO SICURAMENTE IL PUNTO CARDINE PER IL CONTROLLO DELLA ATTIVITÀ PRESSORIA DELL'ORGANISMO. Variazioni di diametro arteriolare possono dare variazioni pressorie veramente importanti.
      Il controllo di questo fondamentale sistema di perfusione è affidato a due meccanismi:
      - IL SISTEMA SIMPATICO E PARASIMPATICO che agiscono tramite il centro vasomotore principalmente.
      - CAUSE TOSSICHE E METABOLICHE LOCALI: il microcircolo risponde in modo molto importante alla azione di metaboliti tossici prodotti localmente.
- LETTO CAPILLARE: la pressione arteriosa CROLLA, questo calo pressorio è vitale al fine di garantire la funzionalità del microcircolo, il valore pressorio interno deve infatti essere paragonabile al livello pressorio osmotico in ingresso rispetto al vaso al fine di garantire gli scambi di nutrienti e metaboliti.
- LETTO VENOSO: il letto venoso è molto ampio e, come accennato, presenta una pressione molto bassa. La pressione del sangue venoso è unicamente una pressione residua: la pressione cala quindi lievemente lungo l'albero venoso fino al cuore. Tre sono gli elementi che aiutano il sangue venoso a raggiungere il cuore:
    - vis a tergo, forza determinata principalmente dalla azione premente del cuore.
    - vis a latere, forza esercitata invece dalle strutture muscolari che, contraendosi, stimolano le vene.
    - vis a fronte, forza determinata invece dalla azione aspirante del torace in fase inspiratoria.

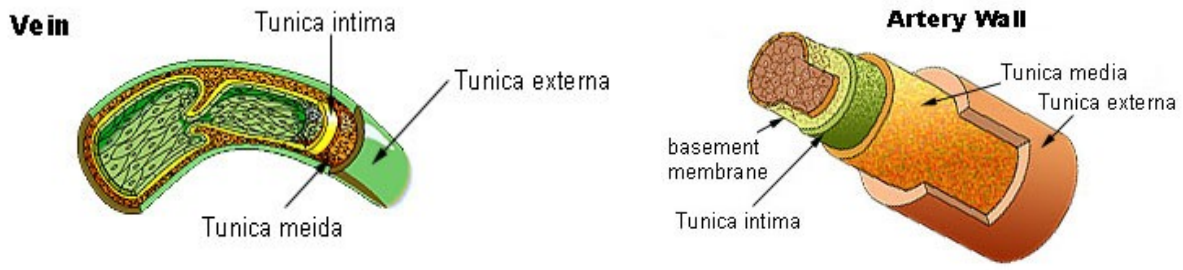
  Le vene si dividono in due grandi categorie:
    - PROPULSIVE dotate di un connettivo lasso piuttosto spesso, si collocano al di sotto del diaframma e sono dotate di valvole a nido di rondine.
    - RICETTIVE che hanno una funzione di sola connessione, sono localizzate in sede dopradiaframmatica.

  La differenza fondamentale risiede nella tonaca avventizia.

<u>DIFFERENZE STRUTTURALI:</u>
le differenze strutturali tra sistemi venosi e arteriosi sono estremamente importanti, dal punto di vista pratico ricordiamo sopratutto le DIMENSIONI:

- le arteriole sono più piccole delle venule, ma il loro diametro è rappresentato prevalentemente dalla parete composta di CELLULE MUSCOLARI LISCE. Questo meccanismo consente un fine controllo di dilatazione e costrizione arteriolare garantendo, quando necessario, anche un incremento di 35 volte del flusso ematico. Meccanismi patologici importanti possono interessare la parete muscolare delle arteriole e inficiare la vascolarizzazione delle regioni a valle.
- Le venule sono più piccole, ma presentano un parete sottile dotata di poche cellule pericitiche e poche cellule muscolari. Nelle venule il flusso è più consistente in termini di volume.

CC BY NC SA

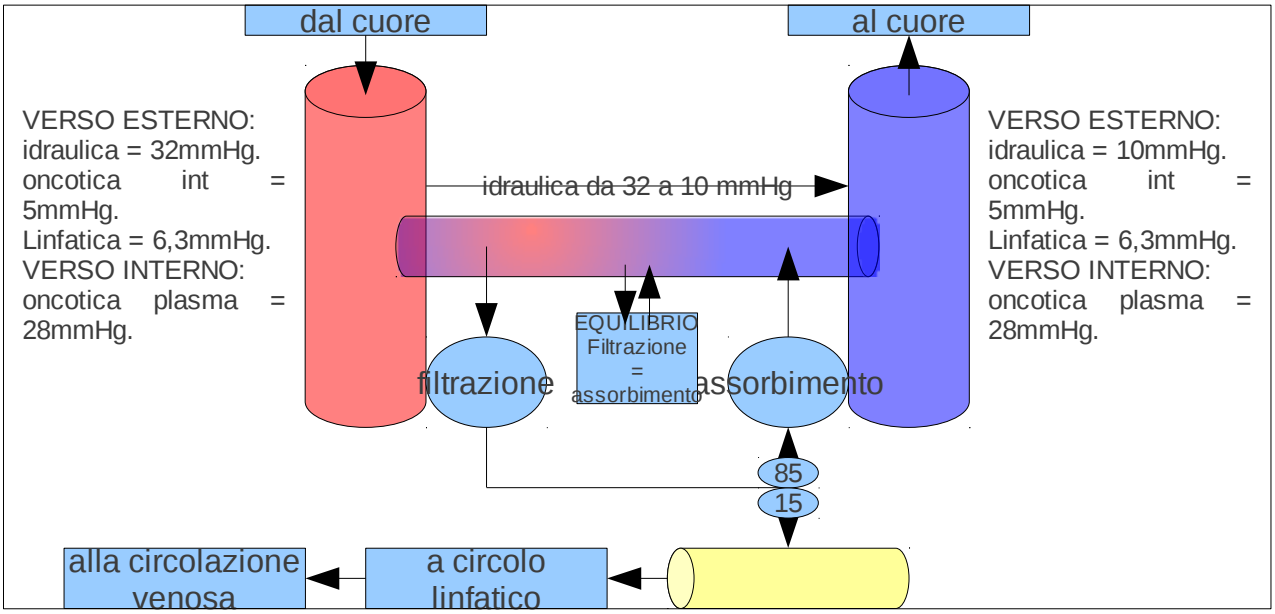


IL MICROCIRCOLO E IL FLUSSO PERIFERICO:
il microcircolo è un sistema molto complesso dal punto di vista istologico e funzionale, variabile in conformazione nelle diverse regioni dell'organismo e sulla base della sua specifica funzione:

- ARTERIOLE E VENULE compongono gli estremi della struttura.
- Le strutture venulari e arteriolari perdono in cellularità andando verso la periferia del circolo.
- Si sfioccano in strutture fondamentalmente acellulate e inestensibili CHE FORMANO UNA RETE.

I CAPILLARI NON SI DILATANO NE SI RESTRINGONO: sono tubi rigidi ESTREMAMENTE PERMEABILI ottimali dal punto di vista fisico per IL PASSAGGIO DI GAS E NUTRIENTI.
La contrazione degli sfinteri arteriosi quindi è l'unico punto di controllo rispetto al flusso ematico che giunge al microcircolo:

- la apertura dello sfintere capillare incrementa il flusso ematico alla periferia, come accennato, fino a 35 volte.
- La chiusura dello sfintere:
  - diminuisce il flusso ematico alla periferia.
  - Il sangue si sposta attraverso la metarteriola, arteriola che connette direttamente il versante venoso con quello arterioso.



GLOBULI ROSSI:
come sappiamo la struttura del microcircolo origina dalle arteriole, dotate di diametro di

100µm, e si sfiocca in una serie di capillari di 8-3µm di diametro fondamentalmente inestensibili: in strutture di tale dimensione, i globuli rossi possono passare unicamente in virtù di DEFORMAZIONI PASSIVE IMPORTANTI per cui divengono ricurvi e assumono un diametro sufficientemente piccolo da poter passare attraverso il vaso stesso.
Questa particolare qualità del globulo rosso è fondamentale per la funzione del sistema vascolare, ricordiamo che:

- l'invecchiamento del globulo rosso RIDUCE FORTEMENTE LA CAPACITÀ DI DEFORMAZIONE FISICA e il globulo rosso fatica nel passare attraverso i piccoli vasi.
- Con l'invecchiamento l'uomo produce globuli rossi VIA VIA MENO CAPACI DEFORMARSI: è fisiologica dunque con l'età la riduzione del flusso periferico e della sua efficacia.

VISCOSITÀ DEL SANGUE:
la viscosità del sangue condiziona in modo molto importante la circolazione: è importante rimarcare la differenza che c'è tra viscosità intravasale ed extravasale del sangue, la viscosità infatti in vivo è fortemente diminuita dalla particolare disposizione che le componenti corpuscolate assumono nel vaso dove il plasma si dispone in perifera riducendo l'attrito con la parete. SE NON CI FOSSE IL CUSCINETTO DI PLASMA PERIFERICO IL SANGUE AVREBBE UNA VISCOSITÀ TALE DA BLOCCARE IL FLUSSO EMATICO. Il risultato netto di questa distribuzione è:

- decremento della densità periferica.
- Incremento della densità mediana.

INCREMENTO DELLE COMPONENTI CORPUSCOLATE:
l'incremento delle componenti corpuscolate incrementa in modo molto importante la viscosità del sangue:

- l'incremento del numero dei globuli rossi, determinato per esempio dal morbo di Osler Vaquez (iperglobulia) o da fenomeni di adattamento ad alte quote, può essere deleterio in quanto incrementa notevolmente la viscosità. Al contrario chiaramente una diminuzione del numero di globuli rossi determina un notevole incremento del flusso in termine di velocità, ma inficia l'ossigenazione dei tessuti.
- Anche i globuli bianchi, aumentando in numero in modo molto importante, possono provocare un effetto simile a quello della poliglobulia: si tratta in ogni caso di effetti collaterali di PATOLOGIE MOLTO PIÙ GRAVI quali linfomi a cellule B o in ogni caso patologie neoplastiche delle cellule bianche.

Un aumento della viscosità ematica del 10% riduce del 20% il flusso agli arti inferiori.
ALTERAZIONI DEL FLUSSO CORRELATE ALLA CONFORMAZIONE DEI VASI:
ogni alterazione della normale conformazione dei vasi sanguigni, dalle biforcazioni alle curvature, provoca in qualche misura una alterazione del normale flusso laminare del sangue.
BIFORCAZIONI VASALI:
le biforcazioni vasali a 30° sono tipicamente associate a deformazioni del flusso ematico: nella parte interna della biforcazione, in presenza di un flusso di per se lesivo in quanto iperteso, si possono formare delle alterazioni estremamente deleterie. Le biforcazioni più soggette a questo tipo di fenomeno sono sicuramente:

- biforcazione tra carotide interna ed esterna.
- Biforcazione delle arterie femorali.

Con l'incremento dello stress sulla superficie del vaso si formano delle lesioni endoteliali che provocano fenomeni trombotici importanti.

cc BY NC SA

CURVATURE:
con l'andare dello età, la crescita e le lesioni endoteliali aterosclerotiche, incrementano le curvature delle strutture vasali e le loro tortuosità: in presenza di un flusso già alterato per fenomeni ipertensivi, nella parte interna della curva viene a crearsi un incremento della turbolenza anche significativo.
BIFORCAZIONI VASALI CON ANGOLO DIFFERENTE:
come accennato le biforcazioni vasali sono comunissime nel nostro organismo e sono classificabili in tre grandi categorie:

- ad angolo retto, comuni in dati distretti, che vanno incontro a fenomeni di plasma skimming importanti per cui:
  - si riduce la componente corpuscolare del sangue.
  - Il plasma diventa più fluido.
  - Aumenta la velocità del sangue nel vaso.

  Incrementa quindi la turbolenza nel vaso.
- Ad angolo acuto dove il flusso diventa maggiormente turbolento e veloce.
- Ad angolo ottuso dove il flusso risulta invece ridotto, ma in ogni caso turbolento.

RAPPORTO TRA FLUSSO E RIDUZIONE DEL LUME:
a dispetto di una certa riduzione stenotica del lume, il flusso resta fondamentalmente lo stesso, quando la dimensione del vaso ARRIVA AL DI SOTTO DEL 70% DEL DIAMETRO ORIGINALE SI VERIFICA UNA LESIONE CRITICA per cui IL FLUSSO DIMINUISCE IN MODO ESTREMAMENTE CONSISTENTE. Lesioni a carattere ostruttivo sono quindi lesioni che si manifestano TARDIVAMENTE: i vasi sono già ampiamente ridotti nel loro lume e l'occlusione è imminente, soprattutto in presenza di lesioni aterosclerotiche che possono andare incontro a complicanze acute.

CC BY NC SA

SEMEIOTICA E LESIONI PARTICOLARI

oltre alla anamnesi, sicuramente molto importante anche nella angiologia, nella pratica semeiologica ricordiamo alcuni punti fondamentali:

- ISPEZIONE dove risultano particolarmente importanti:
  - colore.
  - Trofismo.

  soprattutto a livello della gamba: variazioni importanti di questi due parametri sono comuni a seguito di ipovascolarizzazioni periferiche.
- PALPAZIONE soprattutto in relazione a:
  - termotatto: i recettori della mano si devono adattare alla temperatura del corpo del paziente e le verifiche devono essere eseguite in modo simmetrico. Si ricerca valutando:
    - per un tempo di circa 20-30 secondi la temperatura di una coscia.
    - una volta abituata la mano alla temperatura della stessa, la si sposta sulla coscia controlaterale e si esegue un confronto.
    - Per ottenere un giudizio più accurato è fondamentale riportare la mano sulla gamba esaminata per prima.
  - Edemi: il segno della fovea va sempre eseguito su tutti gli edemi rilevati, la pressione va esercitata per alcuni secondi al fine di essere certi della eventuale permanenza del solco. Vanno sempre distinti:
    - edema duro.
    - Edema molle.
  - Palpazione dei polsi che è fondamentale in questa situazione come in altre.
- PERCUSSIONE non ha una grande importanza in termini angiologici, si usa pochissimo, eventualmente può essere utile nella analisi di lesioni vasculitiche.
- ASCOLTAZIONE soprattutto per quanto riguarda i soffi vasali. I SOFFI VASCOLARI PERIFERICI VANNO ASCOLTATI CON LA CAMPANA E NON CON LA MEMBRANA: si tratta di suoni a bassa frequenza che tramite la membrana possono anche non essere uditi e che, in ogni caso, perdono in qualità se ascoltati con la membrana.

IL POLSO ARTERIOSO:

il polso arterioso presenta schematicamente 6 caratteristiche raggruppabili in tre gruppi:

1. CARATTERISTICHE del CUORE:
   1. FREQUENZA.
   2. RITMO.
2. CARATTERISTICHE DEL POLSO VERO E PROPRIO, cioè dell'onda sfigmica:
   1. AMPIEZZA: un polso ampio prevede una pulsazione percepibile in modo importante, l'ampiezza è, di fatto, l'altezza della pulsazione.
   2. CELERITÀ: la celerità dell'onda è il rapporto tra la durata complessiva dell'onda e la fase di ascesa. La celerità è un rapporto matematico: se un battito cardiaco dura 1 secondo, l'onda durerà un secondo, il rapporto tra la durata dell'onda e la fase ascendente rappresenta la celerità.
3. CARATTERISTICHE DEL VASO ARTERIOSO:
   1. TENSIONE: si valuta modulando la posizione delle tre dita e la pressione della prima tramite la quale si comprime il vaso fino ad occludere l'arteria. La forza

cc BY NC SA

che è necessario esercitare rappresenta la tensione.
2. CONSISTENZA: determina lo stato della parete, una parete aterosclerotica o con trombi all'interno è una parete dura.

la tecnica di palpazione è fondamentale, si palpa sempre con le tre dita con indice posto più distalmente nella direzione del flusso.

CARATTERISTICHE DEI SOFFI VASCOLARI:

i soffi vascolari vanno sempre definiti con le seguenti 4 caratteristiche:

1. localizzazione, corrisponde solitamente alla localizzazione della lesione, si individuano dei settori.
2. Epicentro: all'interno di un settore i soffi vanno individuati in modo più preciso; di solito il soffio è più forte:
   1. sulla stenosi.
   2. Al di sotto della stenosi.

   Il doppler consente la localizzazione precisa del soffio.
3. Intensità: l'intensità non ha molto significato diagnostico in quanto non è correlata alla entità della ostruzione. La frequenza del suono può essere utile.
4. Irradiazione: molto importante per i soffi cardiaci, per i soffi vascolari NON È MOLTO RILEVANTE; di solito il soffio si propaga in senso centrifugo a lancia per 1-2cm.

Anche in una arteria normale a seguito di compressione e decompressione si possono creare delle turbolenze e di conseguenza si possono generare artificialmente dei soffi: NELLA ANALISI DEI SOFFI ORGANICI, cioè soffi reali, NON VA MAI COMPRESSO IL VASO.

CONDIZIONI METABOLICHE CHE POSSONO PROVOCARE SOFFI:

i soffi possono essere determinati da due situazioni metaboliche fondamentali:

- flusso IPERDINAMICO: in caso di IPERTIROIDISMO per esempio si possono formare dei soffi periferici simmetrici importanti.
- Soffio FUNZIONALE quando è presente una condizione di anemia da calo dei globuli rossi: LA MANCANZA DI GLOBULI ROSSI RIDUCE LA DENSITÀ DEL SANGUE E PROVOCA UN SOFFIO FUNZIONALE.

SEMEIOTICA STRUMENTALE e INDAGINI STRUMENTALI:

sono numerosi i mezzi che consentono di valutare lo stato del sistema vascolare.

Qualsiasi settore dove arrivi il flusso ematico, con il suo arrivo si dilata: i vasi arteriolari sono dilatabili e la prima onda spinta dal cuore che arriva in periferia è l'onda del polso arterioso.

Quindi:

- il sangue arriva e si dilata.
- Il sangue passa al distretto venulare il vaso si restringe.

Tutti gli organi si dilatano in fase di sistole e si restringono nella fase successiva.

È quello che si apprezza fondamentlamente palpando le arterie con le dita: si ha una forte variazione di volume.

DIAGNOSTICA STRUMENTALE:

tramite appositi apparecchi è possibile valutare l'onda sfigmica propagata lungo una arteria e quindi la sua pulsazione, questi apparecchi ci consentono di percepire alterazioni che mai con l'ausilio del solo dito sarebbero percepibili:

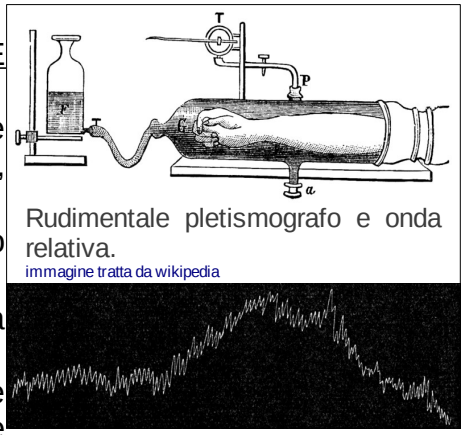
- PICCOLE VARIAZIONI DELL'ONDA, un piccolo tremore, DETERMINATO DALL'INDURIMENTO DELLA ARTERIA: sono fenomeni che indicano una perdita di elasticità interna.

CC BY NC SA

- PERDITA DELL'ONDA DICROTA: l'onda in fase di diastole dovuto alla risposta delle strutture arteriolari al calo della pressione può scomparire in caso di perdita di elasticità della parete.

IL PLETISMOGRAFO:

IL PLETISMOGRAFO è l'apparecchio che misura delle variazioni di volume: si tratta di uno strumento importante prevalentemente nella ricerca che nella pratica clinica dove invece predomina il doppler.



Rudimentale pletismografo e onda relativa.
immagine tratta da wikipedia

REGISTRAZIONE CONTEMPORANEA DI ECG E PLETISMOGRAFO DELL'ALLUCE:

si tratta di una pratica abbastanza diffusa nella ricerca e nella analisi del sistema vascolare dell'arto inferiore, ricordiamo che questo metodo consente di valutare:

- se il flusso periferico sia coincidente con il battito cardiaco.
- se due settori simmetrici presentano una attività vascolare paragonabile.

Attraverso questo metodo è possibile valutare il tempo che intercorre tra il battito cardiaco, registrato tramite ECG, e la pulsazione periferica. Questo aspetto può essere utile:

- una arteria rigida propaga più rapidamente le onde: più rigido è il tubo, più rapidamente si propaga l'onda sfigmica fino a provocare quel fenomeno che definisce BATTITO A COLPO D'ARIETE. Questo fenomeno è tipico di arterie non stenotiche, ma aterosclerotiche, che si irrigidiscono in modo importante.
- Una arteria stenotica propaga il sangue più lentamente rispetto ad una pervia.

LA STRUTTURA DEL PLETISMOGRAFO:

il pletismografo è costituto di un nastro di plastica poco estensibile che contiene del mercurio, l'applicazione avviene in questo modo:

- il tubucino che contiene il mercurio viene posto in contatto con il sistema vascolare periferico., nella sede che si intende valutare.
- Ogni singola sistole provoca una dilatazione del polpastrello cui è applicato il tubo.
- Cambia la morfologia della barra di mercurio all'interno del tubo di plastica: la dilatazione del diametro della barra provoca un restringimento della stessa chiaramente.
- Il tubo in cui si colloca il mercurio all'interno è rivestito di metallo percorso da una corrente elettrica.
- La corrente varia in intensità con il variare della forma del circolo di mercurio.

La variazione della corrente elettrica viene registrata e corrisponde di fatto alla variazione di volume interna della regione sotto osservazione.

TROMBOSI VENOSA PROFONDA:

questo strumento si utilizza clinicamente per la diagnosi della trombosi venosa profonda: manicotti e piastre vengono applicati in questo caso sull'arto probabilmente soggetto alla patologia; il sangue che si porta perifericamente in presenza di un trombo percorre il circolo venoso con molta difficoltà e fa si che l'arto resti gonfio per un periodo più lungo. I pletismografi moderni sono molto utili anche per la loro praticità.

L'ECOGRAFO DOPPLER

l'ecografo è uno strumento estremamente importante per la diagnosi di problematiche angiologiche ma anche in numerosissime e diverse discipline. Si tratta di una pratica:

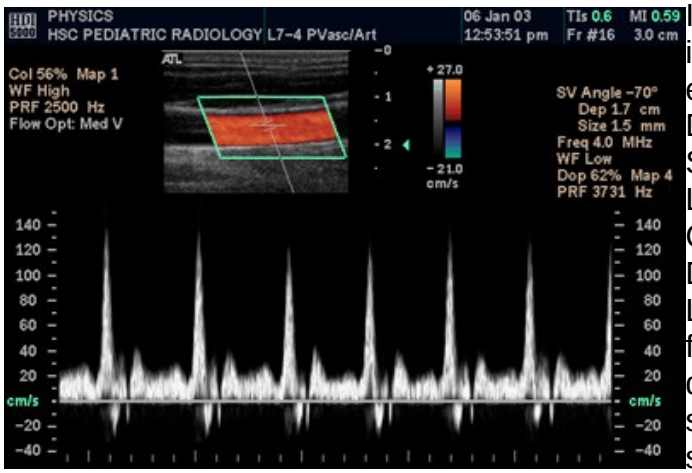
CC BY NC SA

- estremamente operatore dipendente, l'esecutore deve essere preparato: prima di poter essere considerato autonomo un ecografista deve eseguire 600 ecografie.
- Costosa: le strumentazioni costano molto anche se, se ben tenute, durano molto nel tempo.

IL FUNZIONAMENTO DEL DOPPLER:

si applica fondamentalmente una sonda che:

- viene immersa in un gel che crea un ambiente isolato dai rumori di fondo.
- Immette ultrasuoni che penetrano i tessuti.



Il tessuto investito dalle onde ne deforma il livello di propagazione creando degli echi di rimbalzo VARIABILI SULLA BASE DELLA MASSA E DELLA VELOCITÀ DEL SANGUE CHE VIENE ANALIZZATO: L'EFFETTO DOPPLER così percepito CONSENTE DI DETERMINARE LA DIREZIONE DEL FLUSSO EMATICO E LA SUA QUANTITÀ. Questo metodo funziona unicamente grazie alla presenza di componenti corpuscolate nel sangue: se queste non fossero presenti, nel semplice liquido l'onda ecografica non rimbalzerebbe.

LIMITI DELL'ECOGRAFIA:

gli ultrasuoni utilizzati da questa strumentazione:

- diffondono male attraverso l'aria.
- Non diffondono attraverso il tessuto osseo che le assorbe.

Questi limiti diventano particolarmente importanti nella ecocardiografia: si ricerca il cuore attraverso gli spazi intercostali nel tentativo di ottenere una immagine chiara, se questo non è possibile si ricorre ad una ecocardiografia transesofagea.

APPLICAZIONI CLINICHE:

questo metodo è fondamentale nella valutazione delle PLACCHE ATEROSCLEROTICHE: L'ECODOPPLER INDIVIDUA MOLTO BENE LE ASPERITÀ E LE ALTERAZIONI DELLA PARETE che sono alla base DEI FENOMENI DI TURBOLENZA deleteri per i vasi sanguigni.

Questo metodo assume una importanza ancora maggiore se si pensa che con uno strumento estremamente banale si possono individuare lesioni potenzialmente molto importanti dei grandi vasi in periodo PRECLINICO, molto prima che vi siano delle effettive manifestazioni, le indicazioni sono quindi:

- diagnostica precoce.
- Follow up.

Essendo assolutamente non invasiva e basata su ultrasuoni, presenta una RIPETIBILITÀ ILLIMITATA.

Altro fatto importante è il fatto che le placche ulcerate inviano UN ECO VISIBILE IN QUANTO IL SANGUE CHE PASSA AL LORO INTERNO INVIA UNO STIMOLO ECOGRAFICO RILEVANTE.

LESIONI E CALI CLINICI:

è comune incontrare a livello clinico lesioni cutanee di interesse angiologico.

BY NC SA

LESIONI DA CONGELAMENTO:
le lesioni da congelamento da alta montagna sono lesioni che si verificano per:

- danno biologico diretto determinato dal congelamento che si verifica se la temperatura alle estremità arriva sotto i 3,9°C.
- Danno anossico e ipossico periferico importante.

Si sottopone il paziente a terapia iperbarica con ossigeno ad alte pressioni per ossigenare il tessuto in modo adeguato e ridurre il danno.
LESIONI DI BASSA GRAVITÀ:
le lesioni possono essere di piccolo calibro, poco importanti dal punto di vista clinico:

- mano fredda e rosso violacea
- dita grosse ed edematose: sono dita a salsicciotto.
- Fine desquamazione.
- nella zona periungueale si individuano piccole lesioni delle punte delle unghie, queste lesioni possono evolvere in modo molto importante in zone di necrosi molto estese.
- Aree necrotiche periferiche.



Lievi lesioni da congelamento, si possono osservare regioni maggiormente lese e altre meno interessate dal problema. Le lesioni si formano a seguito di una esposizione abbastanza prolungata e tendono a peggiorare molto nel tempo.

immagine tratta da wikipedia

LESIONI DI MEDIA GRAVITÀ:

- Mignolo della mano controlaterale si presenta:
- arto freddo.
- Unghia distrofica.
- Retrazione e necrosi della punta del dito: la parte necrotica è nera e mummificata.
- Colorazione rossastra con vasi paretici evidenti: il sangue arriva fino alle estremità ma trova un letto vascolare ipotonico e si ferma. Si parla di ERITEMA PASSIVO, diverso da quello flogositico che è attivo.
- Zona intermedia tra la zona necrotica e quella eritematosa: SI PARLA DI VALLO, è una zona di transizione tra necrosi e il tessuto vivo dove avviene UNA REAZIONE INFIAMMATORIA IMPORTANTE.

LESIONI DI ALTRA GRAVITÀ:
la mancanza completa di flusso ematico provoca una necrosi secca con morte del tessuto:

- Dita edematose di colorito rossastro nella parte non interessata dalla lesione.
- Necrosi fibrinoide nella parte superiore del dito: anche le ossa in questo caso sono necrotiche, si deve eseguire una amputazione.
- Le unghie sono ancora presenti.

CC BY NC SA

- Vallo anche in questo caso presente: in questa sede generalmente si ferma la necrosi.

Il tessuto è morto.
Nelle dita più sane le unghie continuano a crescere e il letto vascolare è edematoso ma conservato.

LESIONI TROMBOTICHE DELLA AORTA E DELLE FEMORALI:

CASO CLINICO: LESIONI TROMBOTICHE

signora anziana magra con distrofie ungueali tipiche dell'età anziana, le due gambe presentano carattere differente:

- le gambe sono entrambe fredde.
- La gamba sinistra è chiara, la gamba destra è scura violacea.
- La cute presenta delle alterazioni, ma non eccessivamente suggestive.
- La struttura venosa dei due arti è differente:
  - la gamba sinistra presenta vene regolari lineari e piene di sangue.
  - La gamba destra presenta vene irregolari confuse e vuote.

  Le vene presentano uno STATO DI REPLEZIONE DIFFERENTE: si tratta di un indice estremamente importante.
- La gamba destra è lievemente edematosa.



Ischemia degli arti inferiori, interessa in questo caso entrambi gli arti: l'estremità è fredda e cianotica, con lesioni trofiche evidenti.
immagine tratta da wikipedia

Questi sono danni dovuti ad una TROMBOSI ACUTA DELLA AORTA ADDOMINALE E DELLE FEMORALI. La REPLEZIONE VENOSA è un SEGNO IMPORTANTISSIMO PER VALUTARE LO STATO VASCOLARE DI UN ARTO: se la replezione venosa non è buona il flusso arterioso è generalmente alterato, viene infatti meno la vis a tergo. Si parla di trombosi massiva a cavaliere.

CASO CLINICO: BLUE TOE

un uomo con unghie fortemente distrofiche ma piede non edematoso, presenta un quinto dito di colore differente rispetto a quello delle altre dita, è blu violastro; si parla di BLUE TOE, dito blu: si tratta di una condizione non dolorosa dove il paziente presenta un dito bluastro e freddo, ischemico. Generalmente dopo 10-15 giorni il dito riprende la sua vascolarizzazione normale: il fenomeno è causato da una MICROTROMBOSI PERIFERICA.

CAUSA:

la causa di questo tipo di patologia è la rottura di una placca aterosclerotica che si stacca parzialmente dalla sua sede formando degli emboli che causano questa ischemia NON DOLOROSA COMPENSATA. Possiamo dire che:

- se il paziente è fortunato in qualche giorno la vascolarizzazione riprende e non ci sono problemi.
- Se questo non succede si va incontro a ad una ischemia periferica cronica che porta alla formazione di necrosi importanti.

Questi pazienti SONO A RISCHIO DI FORMAZIONE DI TROMBI EMBOLIZZANTI E DEVONO ESSERE CONTROLLATI MOLTO BENE: un grosso problema è dovuto al fatto che il paziente spesso tende a sottovalutare il problema e a pensare che il responsabile sia una scarpa stretta, inoltre il dito del piede non duole quindi il paziente NON SI

CC BY NC SA

RIVOLGE AL MEDICO.
Il fenomeno, seppur più raro, può avvenire anche a livello della mano.

LESIONI DEL PIEDE:

CASO CLINICO: PIEDE DIABETICO

paziente di 50 anni presenta un arto:

- rossastro.
- Piede fortemente edematoso.
- Arto freddo.
- Lesioni nero bluastre:
  - lesione distale sull'alluce non rigonfia.
  - Lesione prossimale sul dorso del piede nerastra e ischemica.

Il paziente è diabetico.
Le lesioni nerastre sono VESCICOLE EMORRAGICHE RICOLME DI SANGUE STRAVASATO E FERMO che con il tempo SCOPPIANO E PROVOCANO LA FORMAZIONE DI UNA LESIONE DEFINITIVA, molto spesso irreversibile: i fenomeni flogistico necrotici in fase attiva, dove sia presente un rigonfiamento vescicolare subepidermico sierolosi, prendono il nome di FLITTENE.
Le lesioni sono in questo caso in una localizzazione tale da indurre a pensare ad una lesione da sandalo: il paziente diabetico spesso è soggetto a microlesioni dovute all'uso di sandali che provocano delle piccole



Flittene a livello del piede, non molto grave, ma ricco di contenuto sieroematico.
immagine tratta da wikipedia



Grave ed evoluta lesione del piede dovuta al diabete, si individua bene la regione periferica vascolarizzata e la regione necrotica centrale.

immagine tratta da wikipedia

CASO CLINICO: VASCULITI AUTOIMMUNI

in presenza di patologie vasculitiche autoimmuni, molto spesso presenti in pazienti affetti da lupus o altre connettiviti, presentano lesioni importanti del piede che provocano la perdita di dita ed estremità, anche in pazienti molto giovani.
Molto spesso il quadro costringe alla amputazione delle estremità:

- la lesione necrotica si forma alla base del dito, alla base della prima falange.
- Si formano delle lesioni ungueali importanti.
- Le unghie del piede non necrotiche, risultano in ogni caso molto spesso lese.

Le lesioni vasculitiche sono inoltre croniche: anche con la rimozione del dito il quadro non si risolve, anzi evolve eventualmente in peggio. L'ulcera del piede se molto profonda si presenta spesso in questo modo:

- FONDO ROSSASTRO E GIALLASTRO.
- ELEMENTI BIANCHI dovuti alla EMERSIONE DEI METATARSI: la esposizione di

CC BY NC SA

queste estremità può indurre delle OSTEOMIELITI difficilissime da curare.
- LESIONI ROSSASTRE che si collocano in altre regioni del piede.

La patologia ulcerativa si evolve chiaramente nel tempo:
- le vasculiti interne impediscono la cicatrizzazione .
- Le lesioni infiammatorie rendono difficile l'impianto di lembi di cute.

La terapia in questo caso richiede un intervento sistemico, non localizzato.

CASO CLINICO: MAL PERFORANTE PLANATRE:

si tratta di una lesione abbastanza comune dove il piede presenta un aspetto complessivo abbastanza normale, ma in determinate regioni presenta un'ULCERA A FORMA DI CRATERE molto importante generalmente:
- giallastra.
- Con secrezione purulenta o plasmatica.
- A grossissimo rischio di infezione.
- ANESTETICA: IL PAZIENTE NON SENTE DOLORE E DI CONSEGUENZA NON SI CURA DI QUEST'ULCERA.



Ulcera diabetica a livello dell'alluce del piede, si apprezza la forma a cratere con fondo giallastro e cianotico.
immagine tratta da wikipedia

Spesso queste lesioni si formano in pazienti:
- con difetti neuropatici.
- Con problemi di malappoggio del piede.

Sono quindi tipiche di patologie quali:
- DEL DIABETE MELLITO: la lesione è data dalla microvasculopatia periferica che interessa cute e sottocute provocando una compromissione importante del sistema nervoso periferico (anestesia) e delle capacità rigenerative (ulcera).
- DELL'ETILISMO: anche l'alcol provoca seri problemi a livello del sistema nervoso periferico, a questo si aggiunge molto spesso una compromissione generale accompagnata da uno scarso controllo della igiene personale.

Il paziente diabetico rispetto al paziente alcolizzato presta spesso una attenzione maggiore per questo tipo di problemi e di conseguenza ricorre a cure adeguate.

LA CAUSA PRINCIPALE di questo tipo di patologia È LA NEUROPATIA SENSITIVO MOTORIA DEGLI ARTI:

CARATTERI DELLA LESIONE:
- la lesione origina con una callosità importante.
- Evolve in una normale ferita.
- I bordi divengono assolutamente non proliferativi.
- Il fondo giunge nei piani più delicati della cute.
- Spesso si possono evidenziare delle parti ancora rivestite di connettivo dell'osso metatarsale: anche questo tipo di ulcera se trascurata va incontro alla formazione di osteomieliti molto gravi.

Il trattamento è molto difficile sia per le particolari condizioni del paziente sia per il fatto che l'ulcera è determinata dalla pressione: a seguito della pulizia chirurgica della lesione, è necessario che il paziente ricorra a scarpe ortopediche che riducano la pressione nella sede della stessa.

La particolare conformazione del piede detta “piede di Charcot” dove l'arco plantare diviene curvo e accorciato, favorisce la formazione di queste lesioni.

NECROSI PERIFERICHE:

CC BY NC SA

QUADRO CLINICO: NECROSI PERIFERICHE DA ISCHEMIA

a seguito di stimoli ischemici periferici importanti e cronici, la cute diviene molto spesso distrofica e si formano delle importanti regioni necrotiche dotate di:

- parete rigida e crostosa.
- Interno coperto da un piastrone.



Queste lesioni tanto avanzate non sono guaribili: si pulisce e si tiene medicata la ferita e li più possibile sterile. Fondamentale è che tali lesioni non si infettino: la infezione della ferita periferica da vita ad un focolaio settico molto importante che diviene molto difficile da curare.

VALUTAZIONE DEI BORDI E DELLA CUTE:

possono essere importanti due fattori:

- trofismo della cute, che da un'idea di quanto sia vivo il tessuto, è importante però ricordare che una cute UMIDA seppur più TROFICA è MAGGIORMENTE ESPOSTA A PATOGENI.
- Pulizia della ferita: la ferita deve essere pulita.

Il rischio per ferite meglio vascolarizzate e dotate di cute umida è il fatto che sono maggiormente soggette a fenomeni di infezione e quindi setticemia.

LA MUMMIFICAZIONE:



Mummificazione dell'arto inferiore, si osserva il piano di clivaggio formatosi spontaneamente.
immagine tratta da wikipedia

la mummificazione è la formazione di un'area gangrenosa secca periferica molto importante che oggi si vede fondamentalmente solo se il paziente RIFIUTA LA AMPUTAZIONE: la gangrena secca e la mummificazione non sono assolutamente dolorose ne sono pericolose dal punto di vista infettivo, il tessuto è morto e non vascolarizzato, non può ospitare patogeni. A volte interviene un PIANO DI CLIVAGGIO NATURALE: si forma un piano di rottura nell'arto mummificato corrispondente al PUNTO IN CUI I VASI POSSONO GIUNGERE: al di sotto di questo punto la disidratazione diventa tale che il pezzo si spezza in un fenomeno di autoamputazione.

CC BY NC SA

PATOLOGIA DEL SISTEMA ARTERIOSO

le patologie arteriose sono macroscopicamente classificabili in due categorie:

- MULTIDISTRETTUALI sicuramente le più comuni e associate ad un interessamento di numerosi e diversi distretti dell'organismo, sicuramente la forma più comune è la aterosclerosi.
- MONODISTRETTUALI interessanti cioè un singolo distretto arterioso.

Nel complesso tuttavia la patologia arteriosa può riassumersi in quadri abbastanza simili tra loro, ricoriamo che:

- la patologia arteriosa permane asintomatica fino ad un grado di ostruzione molto importante, anche superiore al 50% sotto sforzo e superiore al 70-80% a riposo, risultano quindi fondamentali nella diagnosi:
  - ascolto dei soffi.
  - Utilizzo dell'ecocolordoppler.
- Le patologie arteriose determinano una decurtazione del flusso ematico che si traduce in una ischemia con ovvie difficoltà nella rimozione di cataboliti e riprestino degli anaboliti, se il grado di decurtazione del flusso diviene molto importante, possiamo avere un danno tissutale IRREVERSIBILE.
- I quadri patologici possono essere riassunti fondamentalmente in due grandi categorie:
  - sintomi acuti.
  - Sintomi cronici.

Le manifestazioni delle patologie arteriose a carattere ischemico sono dipendenti dalla presenza di alterazioni della perfusione che possono essere molto variabili nel corso della giornata:

- a livello addominale nelle fasi digestive e non digestive si riscontrano necessità di perfusione molto molto differenti.
- A livello muscolare nell'esercizio fisico la richiesta ematica incrementa in modo molto consistente.
- A livello penieno durante il rapporto sessuale un incremento della perfusione e della pressione risulta in una distribuzione molto differente del sangue.

Nel complesso quindi a seconda delle necessità, il tessuto può risultare:

- fisiologicamente perfuso.
- In uno stato di ischemia silente.
- In uno stato di ischemia manifesta.
- Necrotico.

In presenza di meccanismi di compenso attivi, soprattutto nel soggetto giovane, il fenomeno ischemico può risultare silente per un tempo molto molto lungo.

PATOLOGIE DEI DIVERSI DISTRETTI:

diversi distretti possono quindi risultare soggetti a fenomeni acuti o cronici di ischemia che si manifestano in modo molto differente:

- CIRCOLO CEREBRALE che risulta interessato in caso di decurtazione del flusso arterioso, si parla in generale di ENCEFALOPATIA VASCOLARE che da quadri quali:

CC BY NC SA

- TIA transient ischemic attack, evento ischemico transiente che:
  - non ha conseguenze a lungo termine, ne funzionali ne tissutali.
  - Si risolve generalmente in qualche ora, al massimo entro 24 ore.
- RIND reversable ischemic neurologic deficit, evento transiente che:
  - non ha conseguenze a lungo termine, ne funzionali ne tissutali.
  - Si risolve entro 4 settimane.
- ICTUS o STROKE: si tratta di un accidente cardiovascolare cerebrale che si accompagna a lesioni importanti che NON REGREDISCONO O REGREDISCONO SOLO PARZIALMENTE. Aspetti tipici dello stroke sono:
  - emiparesi.
  - Emiplegia.
  - Paralisi di alcune regioni del corpo.

L'evento può presentare natura trombotica, emorragica o embolica, ma clinicamente si manifesta allo stesso modo.

- CUORE dove possiamo avere:
  - ischemia coronarica silente: sappiamo oggi che il 25% dei pazienti che va incontro ad uno NSTEMI non arriva alla attenzione del medico in quanto asintomatico, il paziente sta bene e non presenta sintomi anginosi, ad una più attenta valutazione angiografica, la ischemia coronarica subclinica può divenire evidente.
  - Angina pectoris, si tratta di fenomeni di ischemia locale e transitoria che possono presentarsi:
    - sotto sforzo.
    - A riposo.

    La angina viene inoltre classicamente classificata in angina STABILE e INSTABILE.
  - Infarto miocardico dove invece abbiamo una occlusione coronarica che provoca un arresto di flusso in una porzione più o meno grande del cuore che per la sua durata (generalmente se superiore a 20 minuti) porta alla morte del tessuto miocardico che viene sostituito con una cicatrice. Le conseguenze a lungo termine sono chiaramente molto importanti, tra le tante ricordiamo lo scompenso cardiaco.
- CIRCOLO MESENTERICO che anche in questo caso può andare incontro a:
  - ischemia silente con scarso flusso di sangue alle mesenteriche.
  - Claudicatio mesenterica: nel momento in cui l'intestino sia stimolato ad un incremento della sua attività di assorbimento, l'incremento della richiesta ematica può provocare ischemie locali non dissimili dalle ischemie coronariche. Si manifesta con dolore addominale, soprattutto se il pasto è associato alla assunzione di alcol.
  - Infarto intestinale: la circolazione mesenterica è una circolazione altamente anastomica e il sangue proveniente dalle due arterie si incontra a livello della arcata di Riolando, molto spesso quindi meccanismi di compenso per ischemie minori sono possibili. Nel momento in cui si verifichi un vero e proprio infarto tuttavia, il paziente può andare incontro a fenomeni di:
    - necrosi di ansa.
    - Perforazione intestinale.

CC BY NC SA

    - Peritonite irritativa o infettiva a seconda dei casi.
- ARTO INFERIORE dove possiamo avere dei quadri caratteristici del danno aterosclerotico, per esempio:
    - ischemia silente: la ischemia silente dell'arto inferiore è tipicamente associata a pazienti allettati che, non eseguendo movimenti, nemmeno minimi, non divengono sintomatici.
    - claudicatio intermittens, caratteristico primo sintomo della patologia ischemica dell'arto.
    - necrosi periferica.

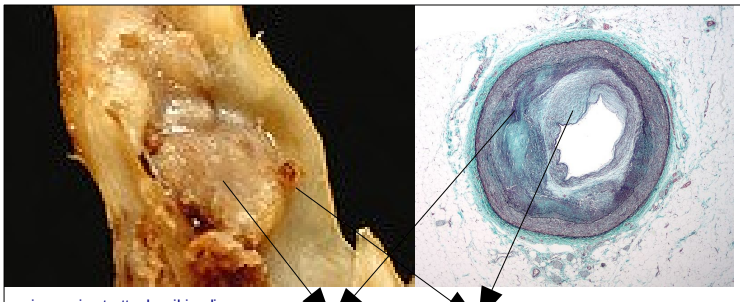
  Ma possono essere presenti anche quadri piuttosto particolari quali la SINDROME DI LERICHE, detta anche sindrome del carrefour aortico, si tratta di una ostruzione cronica della biforcazione aortica ed eziologia aterosclerotica. Si manifesta con:
    - claudicatio intermittens a carico dei muscoli glutei e della coscia e del polpaccio.
    - Impotenza erigendi determinata dal calo del flusso ematico al pene.
    - Alterazione o scomparsa di tutti i polsi dell'arto inferiore.

  Molto spesso l'irrorazione aortica subisce un netto calo poco al di sotto dell'origine delle arterie renali.

LA ATEROSCLEROSI:

patrologia arteriosa più comune in assoluto, la aterosclerosi è un elemento fondamentale della patologia vascolare di tutti gli organi e tutte le regioni dell'organismo umano. La aterosclerosi è una patologia cronica caratterizzata per la formazione di lesioni della parete vasale, dette ateromi; l'ateroma è una estreoflessione della parete vasale associata **a nu**m**er**os**i** e **d**iv**ersi fattori di** ris**ch**io:

- fattori associati alla struttura del vaso o a parametri fisici del sangue quali:
    - irregolarità della superficie del vaso, in particolare la tonaca intima, e sue biforcazioni.
    - Rigidità della struttura del vaso.
    - Ipertensione arteriosa.
- Fattori associati alla presenza di un danno metabolico tossico e infiammatorio:
    - fumo.
    - Ipercolesterolemia.
    - Iperglicemia.
    - Iperomocisteinemia.



Aterosclerosi di una delle arterie carotidi (immagine a sinistra) e aterosclerosi, osservata al microscopio a piccolo ingrandimento, di una delle coronarie (immagine a destra).

CC BY NC SA

Le lesioni aterosclerotiche sono, giunte ad un certo livello, IRREVERSIBILI è indispensabile:

- evitare la progressione della malattia riducendo i fattori di rischio.
- Evitare complicanze importanti tramite interventi di chirurgia vascolare o radiologia interventistica.
- Modificare la qualità e il tenore di vita.

La pressione arteriosa all'arto inferiore aumenta la perfusione e di conseguenza può migliorare la sintomatologia: un paziente iperteso paradossalmente può percepire meno dolore rispetto ad uno ipoteso o normoteso.

MODIFICAZIONI EMODINAMICHE DEL VASO:

a causa della aterosclerosi il vaso va incontro ad una serie di modificazioni dinamiche importanti che possono provocare delle conseguenze a lungo termine molto molto importanti, tra queste ricordiamo:

- PERDITA DI COMPLIANZA DEL VASO, fattore essenziale che consente al vaso di dilatarsi in risposta ad incrementi della pressione al suo interno, tale capacità dipende fondamentalmente dalla struttura della parete del vaso stesso e in particolare da:
  - spessore.
  - Tono.
  - Rapporto tra fibre elastiche ed elementi fibrosi a livello della parete.
  - Stiramento della parete a seguito di stress fisici.

  La perdita di complianza del vaso si traduce in periferia in una alterazione del polso, tanto più rigido è un vaso, tanto più produce un'onda di polso che si irradia in periferia velocemente.
- TORTUOSITÀ conseguenza tipica dello stress aterosclerotico imposto al vaso dalla patologia, nel complesso si possono formare:
  - tortuosità della arteria.
  - Coil tortuosità spiraliformi.
  - Kink tortuosità ad angolo acuto.

IL FURTO DI SANGUE:

una sintomatologia a carattere ischemico si determina in periferia nel momento in cui la pressione di perfusione locale sia tanto bassa da non consentire una adeguata irrorazione tissutale.

Concetti fondamentali da prendere in considerazione sono quindi:

- RESISTENZA SEGMENTALE cioè la resistenza al flusso che si incontra in quel dato segmento.
- PRESSIONE DISTALE cioè la pressione che si colloca a valle della occlusione.

La pressione distale è un buon indice per determinare se un tessuto sia o meno adeguatamente perfuso e risulta quantificabile grazie alla applicazione di un bracciale e di una sonda ecografica.

La pressione distale dipende, approssimativamente, dalla seguente equazione:

$$Pd = Pa – (Q * R \text{ segmentaria})$$

<u>FISIOLOGIA:</u>

se il paziente presenta una arteria sana e incrementa la richiesta metabolica periferica a seguito di uno sforzo fisico, si innesca un processo di questo tipo:

CC BY NC SA

- Le resistenze calano in modo consistente favorendo il flusso ematico.
- Il flusso aumenta in modo considerevole.

In questo modo la pressione distale risulta fondamentalmente INVARIATA.
PATOLOGIA:
se l'arteria risulta parzialmente ostruita, con l'aumento della richiesta metabolica:

- il flusso tende ad aumentare, sia nella regione specificamente interessata sia nelle regioni prossimali.
- La resistenza resta INEVITABILMENTE ELEVATA: la struttura vasale non può infatti dilatarsi ulteriormente in quanto risulta già abbondantemente dilatata per ragioni patologiche.

In una condizione di questo tipo il prodotto Q * Rsegmentaria NON RIMANE COSTANTE o lievemente variato, ma anzi AUMENTA CONSIDEREVOLMENTE.
Ad un aumento considerevole della richiesta quindi, aumenta il prodotto Q * R segmentaria, che va a sottrarsi a Pa riducendo notevolmente la PRESSIONE DISTALE.
Se la pressione distale scende sotto 20-30mmHg, TUTTI I MECCANISMI DI CONTROLLO DELLA PERFUSIONE RISULTANO INEFFICACI e la PERFUSIONE DIVENTA PROPORZIONALE UNICAMENTE ALLA PRESSIONE: con una pressione di perfusione tanto bassa, il GRADIENTE TRANSCAPILLARE, necessario alla perfusione tissutale, si abbassa intorno ai 10 mmHg e si verifica l'evento ischemico.
A questa riduzione della pressione si aggiunge il fatto che i tessuti circostanti, correttamente irrorati, prelevano grandi quantità di sangue riducendo il flusso netto utile alla irrorazione della regione lesa.

PATOLOGIA ARTERIOSA DEL DISTRETTO MESENTERICO:

il distretto mesenterico è quello che va ad irrorare i diversi elemento dell'apparto digerente, nel complesso questo sistema risulta composto di due grandi arterie, la arteria mesenterica superiore e quella inferiore, che si anastomizzano tra loro nella arcata di Riolando. Queste due arterie:

- irorrano tutto l'intestino con le loro diramazioni.
- si anastomizzano molto tra loro.

Come accennato in precedenza un infarto importante di queste arterie finisce per provocare una ischemia intestinale e quindi una perforazione con conseguente peritonite.
ISCHEMIA RELATIVA:
tra le prime manifestazioni della ischemia del distretto mesenterico, causate da lesioni di piccolo calibro parzialmente stenosanti a livello della origine della arteria mesenterica, sicuramente il dolore a livello addominale risulta preponderante. Inizialmente il dolore si manifesta:

- tre quatto ore dopo i pasti.
- Accompagnato da peristalsi alterata.
- Correlato alla grandezza del pasto.

I borborigmi determinati da questa parziale sofferenza ischemica diventano particolarmente percepibili.
Dal punto di vista pratico il soggetto non si preoccupa molto e generalmente semplicemente riduce la entità del pasto, soprattutto quello serale, riducendo quindi l'apporto calorico:

- il soggetto è spesso anziano.

CC BY NC SA

- Dimagrisce.
- Spesso ha fenomeni di malassorbimento associati alla ischemia locale.

La diagnosi differenziale in questi casi può essere difficile in quanto la analisi del distretto mesenterico dal punto di vista vascolare è particolarmente invasiva, si procede generalmente quindi per diagnosi differenziale dove non sono presenti segni di:

- fenomeni infiammatori con blumberg e rovsing negativi e dolorabilità assente nei punti addominali classici.
- Non sono presenti calcoli e non sono rinvenute dilatazioni della via biliare.

L'addome è generalmente in questi pazienti magro e trattabile.

ISCHEMIA DEFINITIVA:

con l'aggravarsi della condizione di ischemia tipica di questi pazienti, possiamo osservare sicuramente:

- dolori addominali molto forti.
- Dimagrimento.
- Disturbi dell'alvo:
  - diarrea.
  - Vomito.

Il quadro anche in questo caso può essere difficile da valutare e una colonscopia per il controllo di neoplasie coliche va sempre e comunque eseguita.

L'approccio terapeutico può essere anche in questo caso basato su nitrati che riducono il carico venoso che induce stasi locale e favoriscono la ossigenazione.

INFARTO MESENTERICO:

evento chirurgico d'urgenza dove il fenomeno ischemico diventa tale da provocare un vero e proprio infarto seguito da fenomeni di:

- meteorismo.
- Addome acuto.
- Diarrea che diviene dissenteria eventualmente se l'ischemia prosegue nel tempo.

Se non si interviene immediatamente la peritonite diviene fatale. L'intervento prevede chiaramente la dissezione della zona necrotica, fatto che a lungo termine provoca una ulteriore riduzione dell'assorbimento di nutrienti.

LA CLAUDICATIO MESENTERICA:

si tratta di una malattia aterosclerotica della aorta e dell'imbocco dei vasi mesenterici favorita ovviamente da tutti i fattori di rischio tipici della aterosclerosi, spesso definita COLITE ISCHEMICA, questa patologia interessa principalmente il colon e provoca:

- dolori addominali.
- Diarrea fino eventualmente alla dissenteria.
- Dimagrimento.

LA PATOLOGIA ARTERIOSA DELL'ARTO INFERIORE:

la arteriopatia periferica viene dal punto di vista del suo decorso classificata in tre grandi stadi:

- STADIO PRECLINICO asintomatico, durante il quale la patologia può essere identificata unicamente tramite l'uso dell'ecocolordoppler applicato razionalmente su pazienti a rischio:

CC BY NC SA

    - i maschi fumatori devono essere sempre controllati, soprattutto tra i 50 e i 60 anni, anche la donna fumatrice, soprattutto nel post menopausa, va sempre valutata per questo tipo di patologia.
    - Pazienti diabetici.
    - Pazienti ipercolesterolemici.
    - Pazienti ipertesi che vanno sempre valutati con attenzione, è importante controllare la patologia ipertensiva per impedire una riduzione del flusso periferico, ma un eccessivo abbassamento della pressione provoca chiaramente un peggioramento netto della autonomia di marcia.

  La valutazione del paziente asintomatico prevede l'utilizzo soprattutto di:
    - ecocolordoppler.
    - Indice di windsor o ABI.
- STADIO MEDICO, la patologia è di competenza chirurgica, ma sicuramente il medico di medica generale deve intervenire stimolando:
    - la cessazione più precoce il possibile del fumo di sigaretta: la dismissione del fumo ha un effetto positivo sulla claudicatio 5 anni dopo, l'impatto è quindi psicologicamente difficile da comprendere per il paziente.
    - Adattare la dieta alla patologia.
    - Stimolare una attività fisica subliminale al dolore.
    - Impostazione di una terapia medica che può essere basata su:
        - riduzione della coagulazione tramite:
            - antiaggreganti come cardioaspirina e clopidogrel.
            - Vasodilatatori.
            - Emoreologici come la pentossifillina.
            - Statine che hanno numerosi effetti positivi.
- STADIO CHIRURGICO dove si interviene quando la patologia ischemica non può che essere trattata in questo modo, si utilizzano:
    - interventi di rivascolarizzazione.
    - interventi di amputazione, fortunatamente sempre più rari ad oggi.

<u>CLASSIFICAZIONE DELLA ISCHEMIA CRONICA DELL'ARTO:</u>
il quadro della ischemia cronica tende generalmente ad evolvere nel tempo attraverso i quattro stadi di Lariche Fontaine:

- I STADIO paziente ASINTOMATICO; in questa fase si possono in ogni caso individuare delle lesioni importanti:
    - all'esame obiettivo si registra la scomparsa o la alterazione di polsi.
    - Attraverso esami strumentali come l'ecodoppler è possibile individuare il danno alla struttura vasale.
    - Angiografia o esami strumentali invasivi, eseguiti per altre ragioni, possono evidenziare quadri di danno.

  Molto spesso in questi casi il paziente è anziano e non si muove: non sottoponendo a stress l'arto inferiore il paziente non si accorge della malattia.
- II STADIO o stadio della CLAUDICATIO: il paziente cammina e, durante lo sforzo fisico, dopo un certo periodo di tempo, accusa un dolore alla regione della gamba, in

una o diverse sedi, simile ad un crampo, che lo costringe a fermarsi. In un tempo relativamente breve il dolore sparisce e il paziente riprende a camminare in maniera autonoma.
Le caratteristiche e la gravità del secondo stadio vanno determinate quindi:

- sulla base della autonomia di marcia: quanto a lungo il paziente può muoversi prima che insorga il dolore. Sulla base della autonomia di marcia distinguiamo quindi claudicatio di tipo:
  - A se il dolore insorge prima dei 200 metri.
  - B se il dolore insorge dopo i 200 metri.
- Sulla base del tempo di recupero.

Al fine di rendere la misurazione più obiettiva possibile, il percorso e le condizioni atmosferiche possono influire in modo notevole sulla autonomia di marcia, viene eseguita una prova con il tapis rulant in piano alla velocità di 6km/h con 20°C di temperatura.
LA LOCALIZZAZIONE DEL DOLORE:
la localizzazione del dolore può essere indicativa della sede della lesione:

- un dolore al piede sarà indicativo di lesioni TIBIALI.
- Un dolore al polpaccio sarà indicativo di lesioni FEMORALI.
- Un dolore in regione glutea o delle cosce e sarà indicativo di lesioni a livello AORTICO DISTALE O ILIACO.

- III STADIO o stadio dei DOLORI A RIPOSO, il dolore del terzo stadio:
  - si localizza nelle parti più distali dell'arto, alle dita o al tallone.
  - risulta fondamentalmente NOTTURNO.

  Il paziente tiene il piede in posizione declive o dorme in poltrona: tenendo il piede a favore di gravità il paziente determina un incremento della pressione locale che favorisce la perfusione e una lieve stasi venosa che stimola l'estrazione di ossigeno dal sangue.
- IV STADIO o stadio della presenza di LESIONI TROFICHE: si verificano in questo caso delle vere e proprie necrosi accompagnate da bolle sieroematiche che interessano soprattutto le parti più distali del piede, dita e tallone.

IL TEST DA SFORZO:
il test da sforzo che caratteristicamente viene eseguito per la valutazione della ischemia dell'arto si esegue con un tappeto mobile, per questo si parla di test treadmill: si tratta di un test che consente di obiettivare la gravità del deficit fisico del paziente. Questo test viene eseguito generalmente:

- a 2,5km/h.
- con pendenza al 15%.
- per un tempo non superiore a 5 min.

I test da sforzo su cyclette sono test che vengono eseguiti per altre ragioni, generalmente per la valutazione della attività cardiaca, e non in questo caso, il test con cyclette infatti non grava sulla attività della gamba come il treadmill test.

CC BY NC SA

PATOLOGIE DEL SISTEMA VENOSO

la patologia venosa è una patologia che si manifesta principalmente in periferia, a livello soprattutto degli arti inferiori, a causa ovviamente dello stress gravitazionale imposto sul circolo venoso, tipicamente a bassa pressione. Le patologie del sistema venoso sono patologie che si manifestano principalmente con:

- EDEMA che diviene generalmente CRONICO e comporta anche una alterazione della cute superficiale, interessa principalmente:
  - il piede.
  - Il collo del piede.

  Tipica manifestazione è la formazione di un edema a bassa pressione: il coinvolgimento del solo collo del piede e della caviglia con la esclusione delle dita è caratteristico di questi pazienti ed è dovuto alla semplice e leggera pressione che esercita la ciabatta sul sistema venoso, favorendo il riassorbimento dei fluidi.
- TELENGECTASIE E VARICI TELENGECTASICHE: non sono disfunzioni di tipo emodinamico, sono reticoli venosi a significato fondamentalmente estetico. Si possono distinguere clinicamente:
  - telengectasie rosse.
  - Telengectasie blu.

  Si tratta di piccole venule dilatate localmente.
- VARICI: dilatazioni croniche e irreversibili delle vene superficiali della gamba, si tratta di patologie importanti delle vene e si accompagnano in particolare ad una stasi venosa complessiva. Se accompagnate da edema localizzato assumono una gravità importante, in caso contrario no.
- ULCERA DA STASI: tipica ulcera venosa che si forma nella zona sopra malleolare interna della gamba. L'ulcera, se trattata adeguatamente, guarisce, ma lascia sempre e comunque un esito cicatriziale discromico e il rischio di cronicizzazione è abbastanza elevato.
- DISCROMIE che possono accompagnare lo sviluppo della malattia o esserne precedenti, possono essere dovute a:
  - stasi venosa che determina come visto la emersione di telengectasie e non solo.
  - Emocromatosi cutanea caratterizzata dal deposito di ferro e prodotti di degradazione dei globuli rossi localmente.

INSUFFICIENZA VENOSA CRONICA:

è una sindrome clinica (un insieme quindi di sintomi e segni che da luogo ad una patologia) caratterizzata da un difetto del ritorno venoso, si tratta di una patologia estremamente comune, soprattutto nelle donne e soprattutto nell'arto inferiore. Fisiologicamente poche e fragili valvole a nido di rondine impediscono il reflusso del sangue verso il basso, nel momento in cui una di queste valvole assuma un carattere di insufficienza, la colonna di sangue soprastante comincerà a pesare verso il basso e a gravare sulle valvole sottostanti che, inevitabilmente nel tempo, diverranno insufficienti. Nel complesso possiamo avere:

- Edema

CC BY NC SA

- cianosi
- distrofie cutanee che possono essere:
  - ROSSE per l'accumulo di sangue.
  - MARRONI se si accompagnano alla degenerazione del tessuto dovuto a depositi di emosiderina e lipofuscine.

  La distribuzione e la gravità delle discromie può essere utile nel definire la gravità della malattia.
- ULCERE sono un problema molto importante dal punto di vista vascolare: interferiscono
  - sulla qualità della vita.
  - Sul rischio di infezione.

  Prima di procedere al trattamento della patologia, L'ULCERA VA IDENTIFICATA IN SENSO EZIOLOGICO, un'ulcera della gamba infatti può presentare eziologia:
  - ISCHEMICA ARTERIOSA.
  - DA STASI VENOSA.
  - MISTA.
  - VASCULITICA.

  L'ulcera tipica della insufficienza venosa si presenta:
  - a livello del terzo inferiore della parte mediale della gamba, poco sopra il malleolo interno.
  - Forma irregolare.
  - Margini frastagliati.
  - Dolore che generalmente diminuisce sollevando l'arto: se l'arto viene sollevato, viene ridotta la pressione venosa e il dolore in pochi minuti scompare. A fine diagnostico, ove non siano presenti devices più accurati, è possibile valutare la scomparsa del dolore mantenendo l'arto sollevato per 5 minuti e quindi osservare la sua riemersione con l'abbassamento dello stesso.

FISIOPATOLOGIA:

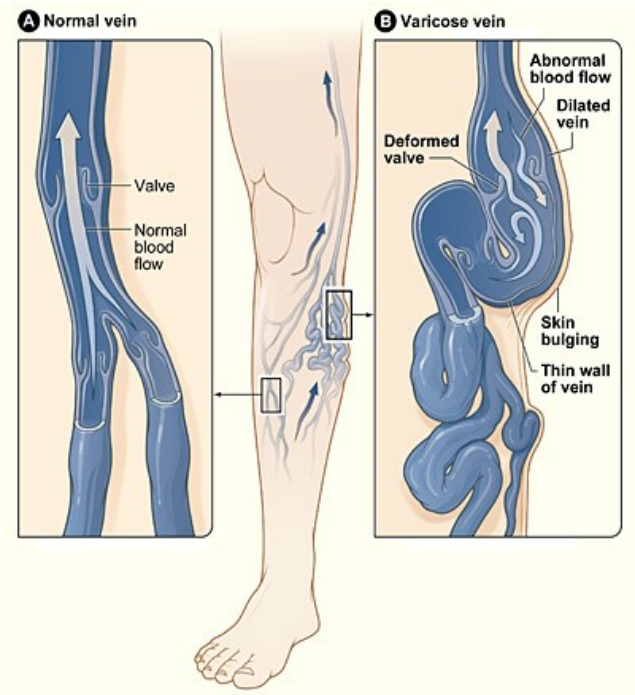
per quanto riguarda gli arti inferiori la insufficienza venosa cronica si associa a:

- FLEBOPATIA IPOTONICA: termine generico, la flebopatia ipotonica è una malattia delle vene che sottende una lassità generica della parete venosa. La particolarità di questa patologia è che presenta un carattere FAMILIARE PARTICOLARMENTE IMPORTANTE, nel complesso si caratterizza per:
  - Alterazione delle fibre elastiche.
  - sfiancamento della vena dopo un certo periodo di tempo.

  Come accennato in precedenza con il cedimento della prima valvola, la patologia entra in un circolo vizioso dove la insufficienza venosa diviene via via più importante fino alla insufficienza dell'intero distretto.
- PRESENZA DI UNA MALATTIA VARICOSA NON TRATTATA OD EVOLUTA: un trattamento con calze elastiche e un incremento generico delle misure preventive è generalmente sufficiente a rallentare la evoluzione della patologia varicosa, in assenza di intervento, porta alla insufficienza venosa.

CC BY NC SA

- SINDROME POST TROMBOTICA: generalmente un trombo di grosse dimensioni occlude una vena profonda, il sangue refluo cerca una via alternativa di scarico e imbocca le vene perforanti che si portano in superficie rendendo congeste le vene superficiali, questo INNESCA UN MECCANISMO VIZIOSO che porta alla insufficienza venosa. Il trombo formatosi in profondità, una volta stabilizzatosi nel tempo, può provocare:
  - una chiusura stabile della vena.
  - Una chiusura parziale della vena a causa di fenomeni di canalizzazione.



Oltre a questi tre meccanismi fisiopatologici, è importante ricordare la presenza di altri due meccanismi patologici capaci di provocare la formazione di varici superficiali quali:

- la formazione di fistole arterovenose.
- Aplasia del sistema venoso profondo: si tratta di patologie congenite rare che provocano la scomparsa del sistema venoso profondo e quindi la formazione di un circolo superficiale iperemico. Sindromi possibilmente coinvolte in questo tipo di patologia sono:
  - sindrome di Klippel-Trenaunay o sindrome angio osteoipertrofica, si tratta di una sindrome caratterizzata dalla triade di nevus flammenus (alterazione con formazione di un circolo capillare dilatato e superficiale), vene varicose e alterazioni trofiche ed ipertrofiche di un arto inferiore.
  - Sindrome di Cruveilhier-Baumgarten: si tratta di una rara sindrome che coinvolge fegato, milza e sistema venoso.

<u>IL DANNO ALLA STRUTTURA DELLA VENA:</u>

il danno alla struttura della vena può essere associato a due meccanismi fisiopatologici principali:

- STASI VENOSA che di per se incrementa la pressione per il peso della colonna di sangue sulla valvola.
- IPERTENSIONE VENOSA; si tratta di un evento generalmente dovuto alla presenza di un ostacolo al deflusso venoso influisce molto su quella che è la risposta della vena all'esercizio fisico, nello specifico:
  - in condizioni fisiologiche la dilatazione della vena accompagnata dall'aumento del ritorno venoso riduce la pressione statica esercitata dalla colonna di sangue, è favorito fondamentalmente, il flusso ematico verso il cuore.
  - In condizioni patologiche la pressione, se l'ostacolo al flusso venoso permane, può non diminuire o addirittura aumenta: l'aumento della vis a tergo provoca un incremento del volume locale di sangue e quindi un aumento della pressione locale.

CC BY NC SA

In condizioni patologiche quindi, la pressione può aumentare anche di molto fino a raggiungere alla caviglia anche i 100mmHg incrementando quindi notevolmente lo stress sulla parete e peggiorando il danno.

EPIDEMIOLOGIA:

possiamo dire che:

- la prevalenza della insufficienza venosa cronica è:
  - del 10-50% della popolazione adulta maschile.
  - del 50-55% della popolazione femminile.

  Una insufficienza venosa cronica lieve è caratteristica delle pazienti sopra i 50 anni.
- La prevalenza della malattia varicosa CLINICAMENTE MANIFESTA è:
  - del 10-33% nelle femmine adulte.
  - Del 10-20% nei maschi adulti.

  La manifestazione clinica è generalmente quella del CRAMPO NOTTURNO DA STASI VENOSA, molto differente dal quadro di dolore da marcia nella patologia arteriosa.

FATTORI IMPORTANTI che influiscono sullo sviluppo della malattia sono sicuramente:

- età
- peso: dove soprattutto l'obesità influisce negativamente sul ritorno venoso inficiando la tenuta valvolare delle vene.
- sesso: il sesso femminile è più portato alla insufficienza venosa cronica dove estrogeni e progesterone hanno un effetto chiaramente ipotonigeno sulle pareti venose.
- Gravidanza e terapia ormonale sostitutiva.
- attività lavorativa particolare: stare in piedi e portare pesi sono i due fattori più importanti.
- Familiarità, molto molto importante.

CLASSIFICAZIONE DELLA INSUFFICIENZA VENOSA:

la insufficienza venosa nel suo complesso si divide in sei stadi e si basa sulla identificazione della presenza di vene varicose, di edema localizzato e di alterazioni della pigmentazione cutanea.

- stadio 0/1 caratterizzato dalla assenza di segni visibili o palpabili di flebopatie, possono essere presenti telengectasie o vene reticolari evidenti.
- Stadio 2: presenza di vene varicose in assenza di edema o discromie cutanee.
- Stadio 3: edema in presenza o assenza di vene varicose e senza pigmentazione cutanea
- stadi 4-5-6 discromie cutanee, ulcerazioni e vene varicose.

TRATTAMENTO E PREVENZIONE:

esistono diversi tipi di terapia e diversi metodi di prevenzione, nello specifico ricordiamo:

- TERAPIA FARMACOLOGICA che riduce fortemente la sintomatologia ma che non possono interferire in modo significativo con la storia naturale della malattia. Si utilizzano:
  - FLEBOTONICI come diosmina, flavonoide semisintetico che prolunga la attività della noradrenalina, e troxerutina.
  - ANTIEDEMIGENI come l''escina che sembra aumenti il rilascio di ossido nitrico e alcune prostaglandine.

CC BY NC SA

    - PROFIBRINOLITICI come eparani e defibrotide (un acido desossiribonucleico con una azione multipla sul sistema della coagulazione).
- TERAPIA ELASTOCOMPRESSIVA che prevede l'utilizzo di calze elastiche a compressione graduata o di bende elastiche che:
    - riducono il volume delle vene.
    - restringono il lume valvolare.
    - rendono possibile un incremento della resa valvolare.

  È molto utile nel PREVENIRE LE VARICI oltre che nel TRATTARE QUELLE EMERSE: il livello di compressione esercitato deve essere tanto più forte quanto più importante è l'ipertensione venosa.
- TERAPIA CHIRURGICA, estremamente utile, può prendere in considerazione trattamenti differenti:
    - ABLATIVI ED ESCISSIONALI: si tratta di interventi classici di safenectomia mediante stripping, questi interventi possono rimuovere la piccola o la grande safena in tutto il suo decorso o solo in parte.
    - RICOSTRUTTIVI che hanno funzione ricostruttiva rispetto alla giunzione safeno femorale, si tratta di una valvuloplastica molto spesso.
    - FUNZIONALI OD EMODINAMICI: si tratta di terapie poco utilizzate come il CHIVA basate su uno studio con color doppler delle vene della gamba; l'intervento prevede la applicazione di legature a livello delle strutture venose.
- TERAPIA LASER.
- TERAPIA SCLEROSANTE: si iniettano nella vena sostanze necrotizzanti l'endotelio che stimolano la trasformazione della stessa in un cordoncino fibroso. Questo approccio:
    - è utile nelle varici di piccole dimensioni.
    - È destinato al fallimento a breve e medio termine nelle vene safene: tali vene sono troppo grosse e nella stragrande maggioranza dei casi vanno incontro a ricanalizzazione.

LA TROMBOSI VENOSA:

la trombosi venosa, patologia caratterizzata dalla formazione di trombi all'interno di vasi venosi generalmente della gamba, è:

- una patologia relativamente comune sopratutto, ma non solo, nei soggetti ospedalizzati.
- Frequentemente paucisintomatica, talora silente: una trombosi in atto, specialmente nelle prime pericolosissime fasi, è spesso silente.
- Potenzialmente mortale, non tanto di per se stessa, quanto per le sue complicanze:
    - EMBOLIA POLMONARE, spesso mortale se di grosse dimensioni.
    - TROMBOSI DELLE VENE PERIUTERINE nella donna gravida che può risultare in un aborto.



Trombosi venosa profonda dell'arto destro.
immagine tratta da wikipedia

CC BY NC SA

- di diagnosi non è agevole: nonostante il sospetto clinico sia abbastanza immediato viste le caratteristiche del paziente, l'accertamento può essere piuttosto complesso e richiede l'utilizzo generalmente dell'ecocolordoppler.

Nel paziente allettato quindi sono fondamentali:

- un controllo dello stato delle vene soprattutto del POLPACCIO che sono le prime ad essere interessate dalla patologia.
- Una terapia preventiva basata su:
  - CALZE ELASTOCOMPRESSIVE che applicate nel paziente allettato favoriscono il ritorno venoso e quindi riducono il rischio di trombosi.
  - TERAPIA ANTICOAGULANTE VENOSA tramite eparina generalmente o, nel caso in cui sia necessario, warfarina.

EPIDEMIOLOGIA:

oltre alla incidenza della patologia nel paziente allettato, chiaramente molto alta, nel paziente asintomatico e morto per cause non relative alla embolia polmonare o non riconducibili ad una trombosi venosa profonda, la incidenza di patologie trombotiche delle vene profonde alla autopsia risulta circa del 15%.

i fattori di rischio sono chiaramente molto importanti:

- OSPEDALIZZAZIONE.
- PREGRESSA TVP: a meno di importanti modificazioni dei fattori di rischio, molto spesso impossibili, la incidenza di trombosi venosa profonda, anche nella medesima sede, è abbastanza alta.
- SOVRAPPESO che riduce il drenaggio venoso nella zona addominale e, di conseguenza, nelle zone degli arti inferiori.
- PILLOLA ANTICONCEZIONALE che come noto agisce sul TAFI thrombin activating fibrinolysis inhibitor, stimolandone la azione: questo fattore plasmatico ha la funzione di staccare una molecola di lisina dalla fibrina impedendo la azione della plasmina, potente fibrinolitico.
- FUMO DI SIGARETTA che ha un ruolo fondamentale, di fatto:
  - il fumo attivo in modo molto rilevante.
  - Il fumo passivo in modo meno importante, ma comunque presente.

  Annulla l'effetto di antiaggreganti e anticoagulanti in termini pratici.
- VIAGGI, in particolare prolungati e in caso di mantenimento della posizione seduta per lungo tempo.
- INCIDENTE CEREBROVASCOLARE.
- TUMORI MALIGNI ED EMOPATIE.

FISIOPATOLOGIA:

la copresenza di tre fattori fondamentali facilita e stimola la formazione di trombi nei vasi venosi, nello specifico ricordiamo:

- IPERCOAGULABILITÀ DEL PAZIENTE tipicamente associata a sindromi trombofiliche, nello specifico:
  - anticorpi anti fosfolipidi.
  - Deficit di proteina c e fattore s.
  - fattore V leiden

CC BY NC SA

    - mutazione G20210A della trombina.
    - Iperomocisteinemia.
    - Elevati valori di fattore VIII.
    - Deficit di antitrombina III.
- STASI EMATICA tipica del paziente allettato che, non muovendo i muscoli dell'arto inferiore, va incontro chiaramente ad un incremento del rischio di trombosi.
- LESIONE DELLA PARETE VASCOLARE che esponendo la parete sottoendoteliale provocano una attivazione dei fattori della coagulazione.

Il processo si svolge in due fasi:

- FLEBOTROMBOSI: si forma un trombo a livello del circolo venoso profondo che risulta MOBILE E FLOTTANTE, tale trombo può emobolizzare e quindi oltrepassare la vena femorale, raggiungere il circolo venoso e quindi il cuore provocando una EMBOLIA POLMONARE.
- TROMBOFLEBITE: nel caso il cui il coagulo non si stacchi dalla parete, questo RETRAE e ADERISCE IN MODO MOLTO FORTE ALLA PARETE VENOSA SVILUPPANDO UNA REAZIONE INFIAMMATORIA.

<u>TROMBOSI IN GRAVIDANZA:</u>

il rischio di trombosi in gravidanza è molto alto a causa della attivazione procoagulativa tipica della gravidanza: fisiologicamente protettivo in un contesto privo di assistenza ospedaliera (lo dimostra il fatto che ancora oggi nel terzo mondo le cause di morte per parto sono associate quasi sempre ad emorragia), nei paesi occidentali e in presenza di una assistenza adeguata diviene un grosso problema.

- Ad oggi la maggior parte delle morti in gravidanza è dovuta alla ipercoagulbilità della gravida.
- Il rischio di trombosi venosa profonda permane anche NEL PUERPERIO.

<u>BUSINESS CLASS SYDNROME:</u>

si parla di TROMBOSI DA VIAGGIO quando la patologia trombotica rientra nelle complicanze del viaggio aereo: si definisce la patologia come tale se interviene entro un arco di tempo compreso tra il termine del viaggio e le due settimane successive. Il viaggio, chiaramente, deve presentare una durata consistente, si parla di:

- viaggi aerei superiori in lunghezza a 7500 km: scali tecnici dopo un viaggio di alcune ore sono importanti perché costringono il passeggero a muoversi.
- Viaggi superiori alle 6 ore in durata.

La stessa WHO sottolinea come ci sia un rapporto diretto tra il viaggio e la trombosi, ma questa si manifesta solo nei pazienti che presentano una alterazione di base della attività coagulativa o una predisposizione indipendente dal viaggio.

EPIDEMIOLOGIA:

dal punto di vista epidemiologico possiamo dire che:

- a seguito di viaggi superiori a 12 ore si registra una possibile embolia polmonare ogni 200.000 passeggeri.
- Gli episodi clinicamente evidenti e quelli mortali sono molto pochi, gli emboli che si formano sono infatti generalmente molto piccoli.

La formazione di piccoli trombi asintomatici e clinicamente assolutamente non preoccupanti, identificati con ecocolordoppler, si verifica con una incidenza molto molto alta nei passeggeri

CC BY NC SA

che fanno viaggi molto lunghi.

SINTOMATOLOGIA:

i trombi in questione si formano a livello del polpaccio generalmente e l'entità della sintomatologia dipende dal grado dell'occlusione generatasi. Utili a fini diagnostici sono:

- ANAMNESI:
  - chiedere se il paziente se è stato allettato a lungo: soprattutto traumi ortopedici, che costringono il paziente a stare seduto con le gambe lievemente piegate, favorisce la formazione di trombosi del bacino.
  - viaggi in aereo.
  - traumi degli arti inferiori in linea generale.
  - gravidanza: la presenza di una grossa massa che esercita una azione compressiva a livello della pelvi associata alle variazioni ormonali dei processi coagulativi ha conseguenze molto significative che favoriscono la formazione di trombi.
- ESAME OBIETTIVO si registrano:
  - anzitutto si registra un DOLORE un dolore molto forte a livello del polpaccio generalmente, SI TRATTA DI UN DOLORE IMPROVVISO E MOLTO FORTE.
  - ISPEZIONE:
    - EDEMA visibile alla ispezione.
    - formazione di un CIRCOLO SUPERFICIALE: nello specifico il sangue tende a REFLUIRE VERSO LE VENE SUPERFICIALI per poi RIENTRARE NEL CIRCOLO PROFONDO SUPERIORMENTE.
    - CIANOSI soprattutto nelle aree sottostanti il trombo a causa della occlusione venosa.
  - PALPAZIONE;
    - posteriormente lungo la linea mediana il polpaccio risulta MOLTO DOLORABILE: è sufficiente premere DELICATAMENTE CON LE MANI DAI DUE LATI DEL POLPACCIO STESSO PER PROVOCARE UN DOLORE MOLTO FORTE.
    - SEGNO DI HOMANS: dolore alla FLESSIONE DEL PIEDE, generalmente si invita il paziente a flettere il piede, questo riferisce di non riuscirvi per il grande dolore che provoca l'operazione.
    - Il ballottamento del polpaccio risulta DIFFICILE E DOLOROSO: il muscolo sarà contratto e duro.
    - assenza di dolore nelle regioni superiori, questo si verifica infatti unicamente nella regione del trombo.

In caso di TROMBOSI VENOSA PROFONDA AD INSORGENZA RECENTE NON VANNO MAI ESEGUITE PROVE FUNZIONALI DEL CIRCOLO PROFONDO: la manovra di PERTHES in caso di trombo non perfettamente fissato può FAVORIRNE IL DISTACCO IN MODO MOLTO SIGNIFICATIVO FINO A PROVOCARE UNA EMBOLIA; in casi come questo si esegue una analisi CON ECODOPPLER.

CC BY NC SA

PATOLOGIE DEL MICROCIRCOLO PERIFERICO

le patologie del microcircolo sono patologie molto comuni che accompagnano sindromi molto complesse ad eziologia, per esempio, autoimmune. Il microcircolo è di fatto composto di una serie di vasi non estensibili il cui flusso dipende unicamente dalla presenza di sfinteri precapillari a livello delle arteriole capaci di dirigere il flusso:

- nel microcircolo.
- a livello della metarteriola: tale metarteriola è una piccola arteria che congiunge i due versanti del microcircolo consentendo di bypassarlo in caso di necessità.

La regolazione della attività sfinteriale e delle resistenze periferiche è poi sotto il controllo di una lunga serie di fattori differenti a carattere sia locale sia sistemico.
Le sedi tipicamente coinvolte in meccanismi di disfunzione periferica del microcircolo sono sicuramente:

1. IL PADIGLIONE AURICOLARE.
2. LA PUNTA DELLE DITA delle mani e dei piedi.
3. LA PUNTA DEL NASO.

Dove tipicamente possiamo riscontrare quadri di ischemia locale o sofferenza tissutale caratterizzati da:

1. cute pallida o cianotica.
2. Cute fredda.
3. Degenerazione tissutale e necrosi.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE:
è fondamentale riuscire a distinguere la eziologia della disfunzione del microcircolo periferico da patologie di altra natura ma dotate di manifestazioni simili:

- IPERSENSIBILITÀ AL FREDDO che soprattutto nelle donne giovani si manifesta con un fenomeno che è simile a quello di Reynaud con cianosi e marezzatura delle mani.
- ACROCIANOSI: condizione di cianosi dolorosa prolungata nel tempo dovuta non a disfunzione del microcircolo ma a SPASMO VENULARE che induce una stasi a livello del microcircolo. Si tratta di una condizione relativamente rara, ma di difficile trattamento.
- TUNNEL CARPALE che può provocare disturbi periferici anche vasospastici.
- NEUROPATIE PERIFERICHE come per esempio:
  - neuropatia da etanolo capace di provocare paresi e disfunzioni vascolari con mani fredde ed eventualmente cianotiche.
  - neuropatia diabetica che, soprattutto negli arti superiori, può essere confusa con una patologia primitiva del microcircolo.

IL FENOMENO DI REYNAUD:

il fenomeno di REYNAUD rappresenta la manifestazione più caratteristica delle patologie del circolo periferico e può essere dovuto a numerose e diverse patologie. Nel complesso la patologia si sviluppa a livello delle estremità delle dita in tre fasi:

- PALLORE fase ischemica iniziale caratterizzata da:
  - freddo.
  - Durata di circa un minuto.

CC BY NC SA

- CIANOSI fase congestizia, si caratterizza per:
  - freddo.
  - Durata di 1-2 minuti.
- ERITEMA fase iperemica, si caratterizza per:
  - calore.
  - Prurito.
  - Durata di 10 minuti.



Mani con fenomeno di Reynaud, come si può osservare il fenomeno è molto variabile nelle sue manifestazioni.
immagine tratta da wikipedia

Nel paziente che presenta fenomeni di Reynaud cronicamente, la fase di pallore può mancare e la crisi si può manifestare direttamente con una cianosi. Il quadro patologico in questo può manifestarsi anche a livello di:

- naso.
- Orecchie.
- Faccia.
- Lingua.
- Labbra.

Durante il fenomeno vasospastico, lo spasmo è tanto forte da portare all'azzeramento della pressione arteriosa.
La costante ripetizione del fenomeno nel tempo può portare alla formazione di una vera e propria MALATTIA DI REYNAUD nella quale possiamo avere:

- piccole necrosi distali ischemiche.
- Distrofie ungueali.
- Ulcere.

CLASSIFICAZIONE:
nel complesso il fenomeno di Reynaud può essere classificato in due grandi categorie:

- PRIMITIVO il fenomeno di Reynaud primitivo è una ipersensibilità al freddo assolutamente benigna e a causa ignota.
- SECONDARIO così definito in quanto si accompagna a patologie di associate quali:
  - connettiviti, generalmente il fenomeno di Reynaud in questi quadri patologici sistemici rappresenta il prima sintomo, precedente anche di anni alle manifestazioni sistemiche. Il fenomeno di Reynaud accompagna:
    - la sclerodermia nel 95% dei casi.
    - La connettivite mista nel 90% dei casi.
    - Il lupus eritematoso sistemico nel 40% dei casi.
    - La dermatomiosite nel 10% dei casi.
  - arteriopatie obliteranti.
  - somministrazione di agenti chimici o farmaci.
  - malattie del sangue.

DIAGNOSI:
la diagnosi di fenomeno di Reynaud ed eventualmente di malattia di Reynaud può essere fatta grazie a:

- anamnesi.

CC BY NC SA

- esame obiettivo.
- Capillaroscopia, strumento diagnostico fondamentale nell'orientare la valutazione del quadro ischemico periferico, nello specifico si valutano:
  - struttura architettonica dei vasi generalmente ben orientati a pettine, regolari e paralleli alla cute.
  - Densità generalmente si riscontra la presenza di 2-3 capillari per papilla dermica.
  - Morfologia generalmente disposizione regolare a pettine.
  - Flusso evidente ed omogeneo normalmente.
  - Trasparenza del letto capillare che deve essere presente.

  Tra le alterazioni significative che accompagnano questo tipo di quadro ricordiamo sicuramente la presenza di dilatazioni patologiche, microaneurismi, emorragie, alterazioni della forma e della disposizione dei capillari, formazione di megacapillari.
- Nella valutazione della presenza di connettivopatie si possono eseguire degli esami relativi alla presenza di autoanticorpi.

CC BY NC SA

SPORT E APPARATO VASCOLARE

lo sport rappresenta una componente fondamentale della vita quotidiana e ha degli effetti molto positivi ed importanti rispetto a numerose patologie del corpo umano. Nel complesso i pazienti possono essere classificati in alcune categorie per quanto riguarda la propensione al moto:

- assente per obiettiva impossibilità: la condizione fisica, generalmente legata a paralisi, non consente di eseguire moto.
- Sedentario impenitente: paziente generalmente grasso e pigro; la condizione di questo tipo di paziente è peggiorata dal fatto che le persone sovrappeso e obese hanno di fatto una stancabilità maggiore: nel momento in cui si muovono o cercano di fare sport, diventano facilmente dispnoici e facilmente accusano disturbi e crampi. Dal punto di vista clinico l'obiettivo primario per questo tipo di paziente è RIDURRE IL PESO tramite la regolazione della dieta che deve essere accompagnata da un incremento della attività fisica che può però essere secondario a quando la condizione fisica generale sia migliorata.
- Sedentario falso sportivo: appassionato di sport ma come spettatore.
- Sportivo della domenica: non è abituato a fare sport ma lo fa saltuariamente ed eventualmente in maniera brusca. Si tratta di un individuo meno competitivo ma più pericoloso in quanto spesso partecipa a competizioni a livello amatoriale che possono sottoporre a sforzi tali da generare quadri quali:
  - EMBOLIA ED EMORRAGIA CEREBRALE.
  - FIBRILLAZIONI ATRIALI O VENTRICOLARI.
  - DISTURBI CIRCOLATORI ACUTI che interessano soprattutto i tronchi SOPRAORTICI.

  Il problema è legato al fatto che questi soggetti non sono controllati dal punto di vista medico-sportivo e possono presentare delle comorbidità o dei fattori di rischio non valutati rispetto alla attività fisica cui si sottopongono.
- Sportivo vero, paziente che fa sport:
  - a livello amatoriale.
  - A livello agonistico.

  Si tratta di pazienti che, seppur non sempre ben controllati, hanno una buona autogestione della attività sportiva e una consapevolezza importante.

IL RISCHIO CORRELATO ALLA ATTIVITÀ SPORTIVA:

fondamentalmente lo sport di per se stesso non rappresenta un rischio, sono le condizioni ad esso associate che possono provocare dei problemi:

- TRECKING ESTREMO E VELA IN SOLITARIA: si tratta di AMBIENTI NON PROTETTI dove non sono possibili interventi medici rapidamente.
- Maggiore possibilità di traumi, sia contusivi che ferite o simili, che possono produrre lesioni vascolari anche importanti.
- Manovre ripetitive continue che possono provocare cronicamente microtraumi.
- Eventi atmosferici, condizioni particolari che possono anche provocare congelamento.

Il tutto si traduce in tre quadri dal punto di vista patologico e organizzativo:

CC BY NC SA

- esacerbazione di una patologia preesistente.
- malattia acuta in presenza di possibilità di soccorso.
- malattia acuta in assenza di possibilità di soccorso.

Un controllo accurato precedente all'inizio della attività sportiva, soprattutto se anomala in termini di frequenza, è fondamentale.

SINDROMI E MECCANISMI FISIOPATOLOGICI ASSOCIATI ALLA ATTIVITÀ SPORTIVA:

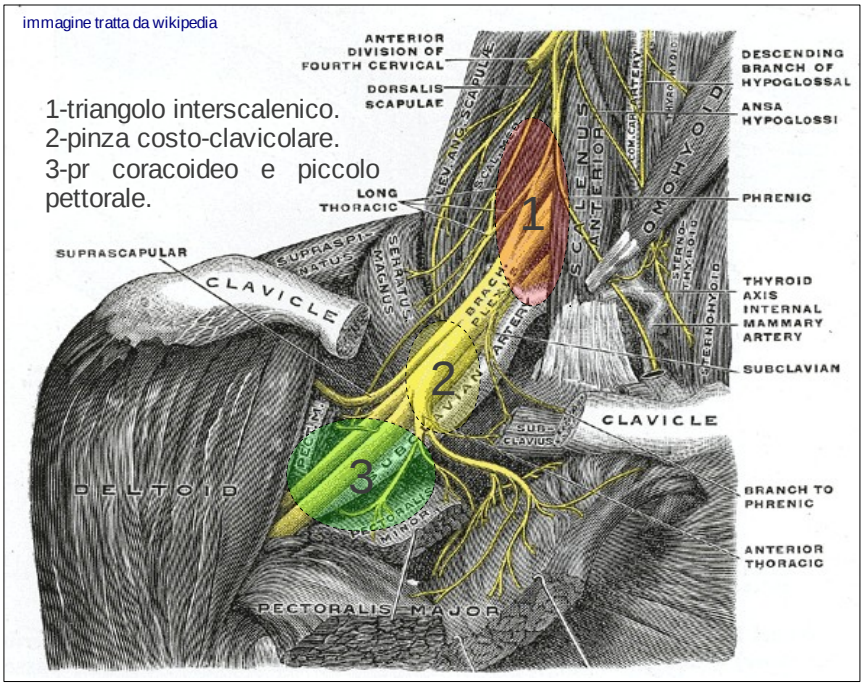
una serie di modificazioni fisiche e fisiologiche possono provocare importanti conseguenze nell'organismo umano:

- IPERTROFIA MUSCOLARE SETTORIALE può provocare una COMPRESSIONE DELLE VENE soprattutto quelle che si trovano nelle fasce muscolari. In un paziente normale che fa uno sport bilanciato con una frequenza giusta, la attività muscolare favorisce la spremitura delle vene e quindi il ritorno venoso, ma soprattutto il sollevamento pesi, provoca una compromissione venosa eccessiva:
  - la compressione delle vene profonde provoca il passaggio di sangue al circolo superficiale.
  - Le vene comunicanti soffrono e diventano insufficienti.
  - Il circolo superficiale si sfianca.

  La vena superficiale diviene prima congesta e poi comincia a sfiancarsi, ma è generalmente rettilinea, il punto di non ritorno si registra NEL MOMENTO IN CUI LA VENA SUPERFICIALE DIVIENE TORTUOSA e la vena diviene a tutti gli effetti VARICOSA.
- La manovra di VALSALVA soprattutto nel sumo che è uno sport esasperato, può provocare un sovraccarico pressorio a livello cardiaco e a livello degli arti inferiori. Nel sumo si valorizza sia la massa magra che la massa grassa in modo esasperato e spesso lo sportivo muore giovane a causa di:
  - sovraccarico cardiovascolare.
  - Sovraccarico nutritivo.

  Ad oggi l'adeguamento delle pratiche sportive e i controlli riducono notevolmente il rischio.
- La SINDROME DELLO STRETTO TORACICO: compressione del fascio neuro vascolare nel suo passaggio attraverso lo stretto toracico superiore. Lo stretto toracico si compone di tre punti fondamentali:
  - IL TRIANGOLO INTERSCALENICO.
  - LA PINZA COSTOCLAVICOLARE.
  - SOTTO IL PROCESSO CORACOIDEO DELLA SCAPOLA.

CC BY NC SA



Il processo di compressione coinvolge generalmente vena e arteria succlavie e plesso brachiale, la vena non succlavia infatti non attraversa il triangolo interscalenico, ne passa davanti. Nello sportivo la sindrome dello stretto toracico è causata da una mancata simmetria della ipertrofia muscolare delle regioni della spalla.

- Il sintomo più precoce è quello nervoso: il plesso brachiale risente della compressione in modo molto precoce.
- Segue generalmente la sintomatologia relativa alla compressione venosa con conseguenti difficoltà di scarico, questo può causare disturbi come:
  - edema.
  - difficoltà di movimento.
  - Cianosi.
  - TROMBOSI VENOSA PROFONDA.
- Infine risulta, per la stasi venosa e per la compressione, ridotta anche la perfusione arteriosa, aspetto che si presenta tipicamente con:
  - ischemie periferiche.
  - Fenomeno di Reynaud.
  - Aneurisma post stenotico della arteria succlavia.

La diagnosi della patologia può essere ipotizzata dal quadro anamnestico e clinico, ma viene confermata unicamente tramite ecocolordoppler.

- SINDROME DA INTRAPPOLAMENTO POPLITEO: si tratta di una sindrome a carattere neurovascolare, ma in questo caso PREVALGONO SINTOMI ARTERIOSI, nella sindrome da intrappolamento popliteo infatti, IL MUSCOLO COMPRIME IN MODO IMPORTANTE LA ARTERIA SULL'OSSO VICINO. Si verifica soprattutto nello sportivo che mette in moto l'arto inferiore, soprattutto nel football: comincia a calare la

CC BY NC SA

resa atletica e la tolleranza allo sforzo fisico fino eventualmente alla ischemia franca. Le indagini diagnostiche prevedono l'utilizzo di:
  - ecocolordoppler.
  - Test da sforzo: si esegue un test con tapis rouland e si valutano la pressione di perfusione e il flusso di perfusione prima e dopo lo sforzo.

  L'intervento chirurgico prevede l'apertura di uno spazio all'interno del cavo dove viene esercitata la compressione: un intervento eseguito correttamente nelle fasi non tardive della patologia è risolutivo e non lascia reliquati.
- PATOLOGIE VENOSE di ALTRO TIPO caratteristiche dell'atleta possono essere:
  - varici venose.
  - Emorroidi.
  - Flebiti.
  - Flebotrombosi.
  - Sindrome della pedrada (colpo di pietra): il soggetto, sportivo o meno, sano, esegue un gesto atletico di piccola entità, un salto o un balzo, e improvvisamente:
    - accusa un forte dolore al polpaccio.
    - Perde il sostegno della gamba.
    - Si accascia.

    La sensazione è quella di aver ricevuto un forte colpo sul polpaccio o sul ginocchio posteriormente, la sindrome è dovuta alla ROTTURA DI UNA VENA SOTTOCAPSULARE DEI GEMELLI DEL POLPACCIO, l'emorragia che ne consegue:
    - è sottocapsulare e comprime immediatamente il muscolo che è già teso per lo sforzo.
    - Non si manifesta con ematomi in quanto profonda.

    Dopo pochi giorni si forma un grosso EMATOMA SUL MALLEOLO INTERNO che si accompagna eventualmente ad una TROMBOSI VENOSA PROFONDA che può provocare gravi conseguenze. L'intervento prevede:
    - drenaggio del sangue intracapsulare con un ago.
    - Compressione rapida del polpaccio per evitare la formazione di ulteriori emorragie.
    - Terapia eparinica anticoagulante.

    Spesso il paziente va dall'ortopedico anche se il trauma è completamente differente in termini di eziologia.

CC BY NC SA

L'IMPOTENZA VASCOLARE

l'impotenza è una patologia molto diffusa che può presentare numerose e diverse eziologie:

- vascolare.
- Farmacologica.
- Psicologica.

Il medico di medicina generale deve essere capace di indirizzare il paziente nel luogo corretto: più l'impotenza diventa un problema più diventa di difficile risoluzione.
L'impotenza vascolare presenta due tipi di cause fondamentalmente:

- arteriosa.
- Venosa.

Si tratta di una IMPOTENZA COEUNDI: il pene non raggiunge una rigidità sufficiente per una penetrazione e una eiaculazione in vagina.
Esame essenziale nella diagnosi differenziale di patologie psicologiche e vascolari è la valutazione della erezione notturna: tramite la applicazione di appositi elettrodi è possibile valutare se il paziente presenti o meno i fisiologici eventi di erezione notturna, se questi sono presenti, la eziologia vascolare viene immediatamente scartata.

FISIOLOGIA DELL'EREZIONE:

nel complesso dal punto di vista emodinamico l'erezione si sviluppa in cinque fasi, riassumibili come segue:

CC BY NC SA



la patologia potrà quindi essere nel complesso:

- D'INGRESSO o ARTERIOSA.
- D'USCITA o VENOSA.

PATOLOGIE DELLA VASCOLARIZZAZIONE ARTERIOSA DEL PENE:

la vascolarizzazione arteriosa del pene può risultare compromessa in modi molto differenti, nel complesso possiamo apprezzare:

- stenosi che può interessare le arterie:
  - iliaca.
  - pudenda interna.
  - ipogastrica.

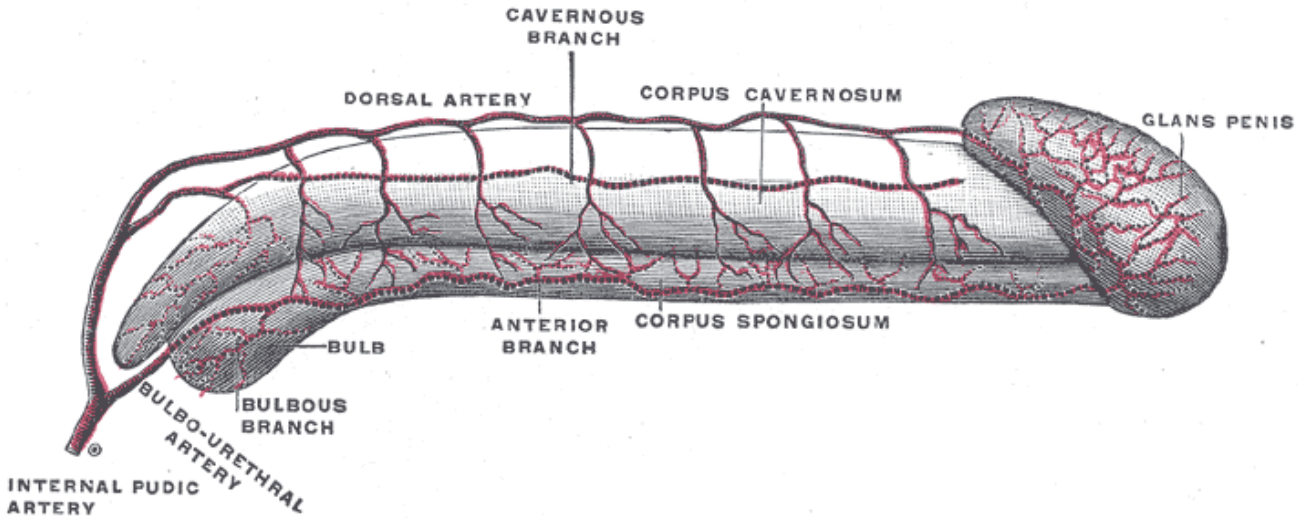
  Generalmente si tratta di stenosi aterosclerotiche nel paziente anziano al quale non preme molto il problema.
- arteriopatia periferica ostruttiva, come per esempio la sindrome di Leriche,

CC BY NC SA

caratterizzata da:
- claudicatio.
- Impotenza erigendi.

Determinate dalla presenza di una alterazione del flusso arterioso poco al di sotto delle arterie renali. Dal punto di vista clinico questo aspetto può essere molto rilevante: il paziente è giovane e per lui la impotenza erigendi rappresenta effettivamente un problema serio.

- Nel diabetico la impotenza è molto più frequente che nel soggetto non diabetico e va sempre controllata.



L'indagine dei vasi arteriosi TRAMITE ECOCOLORDOPPLER è fondamentale, in generale queste analisi vanno fatte:

- a pene flaccido.
- a pene eretto.

la erezione si può ottenere in vari modi, da manovre automasturbative ad eccitazione psichica o iniezione di sostanze vasoattive apposite.

PATOLOGIE DELLA VASCOLARIZZAZIONE VENOSA DEL PENE:

dal punto di vista eziologico è possibile, anche se più raro, che il problema non risieda sul versante arterioso, ma su quello venoso, per esempio possiamo avere:

- una eccessiva dilatazione delle vene in uscita.
- Un drenaggio eccessivo da parte delle vene normalmente presenti o la presenza di vene ectopiche che incrementano la fuoriuscita di sangue.
- Impedimento della tumefazione dovuto alla presenza di una fibrosi della capsula dei corpi cavernosi associata alla formazione di placche che possono anche calcificare e impedire qualsiasi fenomeno di estensione. In presenza di questi fenomeni:
  - la erezione se presente diventa dolorosa.
  - Il pene presenta evidenti deformazioni e pieghe.
- Presenza di fistole caverno spongiose che impediscono un adeguato flusso di riempimento.

SINTOMATOLOGIA DI INTERESSE CARDIACO

IL CUORE:

RICHIAMI ANATOMICI:

il cuore è un organo mediastinico compreso tra i due polmoni e avvolto nel pericardio: presenta un forma di cono appiattito rivolto in senso trasversale con base posta a destra, posteriormente e superiormente, ed apice rivolto a sinistra,anteriormente e inferiormente. Nel complesso il cuore pesa circa 300g.

STRUTTURA ESTERNA:

Dal punto di vista anatomico distinguiamo alcune parti fondamentali:

- faccia sternocostale, posteriore allo sterno e alle coste. Questa faccia si caratterizza per la presenza di:
  - parte atriale dove si collocano il TRONCO POLMONARE che si sviluppa nelle arterie polmonari e I PROLUNGAMENTI DELLE AURICOLE ATRIALI.
  - parte ventricolare dove si colloca il solco INTERVENTRICOLARE ANTERIORE.
- Faccia diaframmatica, che poggia sul diaframma. Sulla superficie di questa faccia possiamo individuare la presenza dei solchi INTERATRIALE O CORONARIO, INTERVENTRICOLARE POSTERIORE E ATRIOVENTRICOLARE che formano incontrandosi il CRUX CORDIS.
- Base del cuore, che si continua nel peduncolo vascolare del cuore stesso, corrisponde alle vertebre da T5 a T8. Si divide generalmente in due parti:
  - parte destra, coincidente con l'atrio destro, che ospita lo sbocco delle due vene cave e del seno coronarico.
  - Parte sinistra coincidente con l'atrio sinistro, che ospita lo sbocco delle vene polmonari.
- Punta del cuore, che si colloca generalmente a livello del quinto spazio intercostale, all'interno della linea emiclaveare sinistra; compete unicamente al ventricolo sinistro.
- Margine ottuso, rivolto verso il polmone sinistro e in rapporto stretto con esso.
- Margine acuto, che corrisponde per tutta la sua lunghezza alla cupola diaframmatica.

STRUTTURA INTERNA:

la struttura interna del muscolo cardiaco è suddivisa in quattro cavità comunicanti tra loro a due a due: due atri, posti nella parte posteriore, e due ventricoli, posti nella parte anteriore. La comunicazione tra ventricolo e atrio di una stessa metà del cuore è garantito dalla presenza di OSTI ATRIOVENTRICOLARI, nello specifico si parla di VALVOLA TRICUSPIDE A DESTRA e VALVOLA MITRALE A SINISTRA.

- ATRIO DESTRO: presenta una forma grossolanamente cubica e una superficie liscia, presenta dei muscoli rilevati detti MUSCOLI PETTINATI. Fanno capo a questa parte del cuore LE DUE VENE CAVE e IL SENO VENOSO CORONARICO
- VENTRICOLO DESTRO: presenta una forma conico piramidale alla base della quale si collocano l'ostio atrioventricolare e l'ostio arterioso polmonare. Il flusso del sangue in entrata e in uscita è favorito dalla presenza di strutture apposite:
  - CRESTA ARQUATA.
  - TRABECCOLA SETTOMARGINALE DI LEONARDO.

  Si crea una via preferenziale al flusso ematico favorita tralalatro anche dalla presenza dei muscoli papillari che sostengono la valvola atrioventricolare.

  LE VALVOLE DELLA PARTE DESTRA DEL CUORE:
  - TRICUSPIDE o ostio atrioventricolare di destra: presenta tre cuspidi associate tramite corde tendinee a tre muscoli papillari detti mediale, anteriore e posteriore.
  - OSTIO ARTERIOSO POLMONARE: circolare e composto di tre cuspidi identiche tra loro, ciascuna delle quali presenta medialmente un piccolo nodulo detto nodulo del morgagni.

- ATRIO SINISTRO: a sviluppo prevalentemente trasversale presenta una forma a parallelepipedo. Si individuano in questa cavità:
  - OSTI DELLE VENE POLMONARI privi di strutture valvolari.
  - OSTIO ATRIOVENTRICOLARE SINISTRO o MITRALE.
- VENTRICOLO SINISTRO, anch'esso a sviluppo prevalentemente conico piramidale. Anche in questo caso individuiamo:
  - OSTIO ATRIOVENTRICOLARE o MITRALICO composto di DUE CUSPIDI sostenute da due muscoli papillari associati ad esse tramite corde tendinee.
  - OSTIO ARTERIOSO AORTICO composto analogamente a quello polmonare di tre cuspidi. Appena a valle dell'ostio in questione originano i seni del Valsalva, origine delle arterie coronarie.

STRUTTURA ISTOLOGICA:
la struttura istologica del cuore è simile a quella di un vaso, nel complesso possiamo individuare:

- TONACA INTIMA composta di uno strato endoteliale e uno sottoendoteliale.
- TONACA MEDIA composta di miocardio comune e specifico.
- TONACA ESTERNA che compone il sacco pericardico, nello specifico individuiamo:
  - pericardio SIEROSO composto di due foglietti tra i quali si interpone del liquido che ne consente lo scorrimento reciproco.
  - Pericardio FIBROSO che prende rapporto con le strutture circostanti.

Le fibre muscolari sono avviluppate all'intorno di uno scheletro fibroso che comprende di fatto due trigoni fibrosi, gli osti arteriosi e interventricolari e un tendine, il tendine del cono.
IL SISTEMA DI CONDUZIONE DELL'IMPULSO ELETTRICO:
il sistema di conduzione del cuore è composto di:

- NODO SENOATRIALE: segnapasso fondamentale del sistema di conduzione cardiaco, presenta un diametro di 10mm e si trova a livello dello sbocco della vena cava superiore.
- FASCI INTERNODALI anteriore, medio e posteriore che consentono la comunicazione del segnapasso con il nodo atrioventricolare.
- NODO ATRIOVENTRICOLARE che propaga tramite il fascio di hiss lo stimolo alla maggior parte del miocardio.
- FASCIO DI HISS che origina dal nodo atrioventricolare e si sviluppa nel setto interventricolare, si divide quindi in due parti:
  - BRANCA SINISTRA: spessa circa 1cm, si sviluppa nella parete dell'atrio sinistro per poi sfioccare in una rete di fibre di piccolissime dimensioni.
  - BRANCA DESTRA: cordoncino di piccole dimensioni, circa 1,2mm di diametro, si sviluppa nel ventricolo destro e si sfiocca in numerose diramazioni.

ANATOMIA DELLE ARTERIE CORONARIE:
a livello dei seni di valsalva originano due strutture arteriose del diametro di circa 3-4mm.

- ARTERIA CORONARIA DI DESTRA origina a livello del seno aortico destro, da questa struttura originano:
  - arteria atrioventricolare anteriore sulla faccia sternocostale che si porta fino al margine acuto del cuore e prosegue sulla faccia diaframmatica.
  - Arteria atrioventricolare posteriore sulla faccia diaframmatica del cuore.
  - Ramo del nodo senoatriale: vascolarizza nel 60% dei casi il nodo senoatriale e il tronco della arteria polmonare.
  - Ramo marginale destro che irrora il margine destro del cuore fino all'apice.
  - Ramo interventricolare posteriore che si sviluppa a partire dal crux cordis verso l'apice del cuore.
  - Ramo del nodo atrioventricolare: origina a livello del crux cordis, nella faccia diaframmatica del cuore, e si porta in profondità per irrorare il nodo atrioventricolare.
- ARTERIA CORONARIA SINISTRA: origina a livello del seno aortico di sinistra e si sviluppa verso l'incisura cardiaca per dividersi in due rami:

- arteria diagnonale
- arterie diagnoali settali

la arteria diagonale si sviluppa quindi posteriormente sulla faccia diaframmatica a fianco della vena magna.

Nel suo decorso da vita a diversi rami:

- ramo del nodo senoatriale che nel 40% dei casi fornisce irrorazione a tale nodo.
- Ramo interventricolare anteriore che irrora i ventricoli destro e sinistro.
- Ramo circonflesso che irrora atrio e ventricolo sinistri.
- Ramo marginale sinistro che irrora il ventricolo sinistro.
- Ramo interventricolare posteriore che decorre nel solco interventricolare posteriore contribuendo ad irrorare i due ventricoli.

IL SISTEMA DI DRENAGGIO VENOSO:

il sistema di drenaggio venoso è suddiviso in tre grandi ambiti:

- SENO CORONARICO cui fanno capo numerose vene cardiache quali vena cardiaca magna, vena del margine ottuso, vena posteriore del ventricolo sinistro, vena obliqua dell'atrio sinistro, vena cardiaca media e vena cardiaca parva.
- VENE CARDIACHE ANTERIORI che raccolgono il sangue dalla superficie sternocostale del cuore.
- VENE CARDIACHE MINIME che a volte, con la loro fitta e stretta rete, fanno capo direttamente all'atrio di destra.

RICHIAMI DI FISIOLOGIA:

il miocardio è una struttura muscolare complessa e particolare dal punto di vista istologico formata fondamentalmente da due tipologie di cardiomiociti:

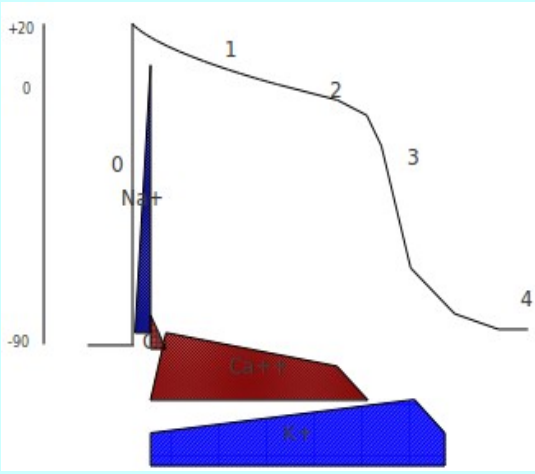
- cardiomiociti specifici a loro volta suddivisibili in nodali e di conduzione.
- cardiomiociti di lavoro.

Fondamentalmente i cardiomiociti di lavoro si contraggono sotto lo stimolo ritmico imposto loro dal miocardio specifico nodale e di conduzione: il muscolo cardiaco, anatomicamente simile ad un muscolo striato, presenta funzionalmente i caratteri di un muscolo liscio, è infatti caratterizzato dalla presenza di una enorme quantità di gap junction.

La capacità contrattile del cuore è strettamente correlata allo stato bioelettrico delle sue cellule: le cellule del miocardio specifico sono caratterizzate dalla presenza di un potenziale di membrana molto più basso della norma, intorno ai -65mV, responsabile della loro capacità di generare impulsi. Nel momento in cui una cellula acquisisca, per un abbassamento generalmente del flusso locale di ossigeno e nutrienti, un potenziale di tale entità, diverrà autonoma formando un focolaio ectopico di entità e gravità molto variabile.

IL POTENZIALE DI AZIONE DELLE CELLULE MIOCARDICHE:

il potenziale di azione delle cellule miocardiche è un potenziale unico nel suo genere raffigurabile fondamentalmente in questo modo:



La peculiare gestione della permeabilità della membrana plasmatica della cellula ai diversi ioni, garantisce quindi la formazione di un PLATEAU, tale plateau È FONDAMENTALE AL FINE DI GARANTIRE LA UNIDIREZIONALITÀ DELL'IMPULSO CARDIACO, lo stimolo elettrico infatti, non può tornare indietro in quanto il potenziale di membrana della cellula miocardica permane elevato (+20mV) per un tempo consistente.

Questa particolare attività elettrica è alla base della attività elettrica elettrocardiografica.

L'INNERVAZIONE DEL CUORE:

l'innervazione del cuore è funzionale alla regolazione della sua attività e non all'innesco e al mantenimento

della stessa e presenta natura sia orto che para simpatica.

- INNERVAZIONE ORTOSIMPATICA si estrinseca tramite due tipi di recettori:
  - alfa1: provocano un incremento della forza contrattile.
  - Beta1: provocano un incremento di forza e frequenza.
- INNERVAZIONE PARASIMPATICA si estrinseca tramite i recettori di tipo M2 che hanno un effetto inotropo e cronotropo negativi.

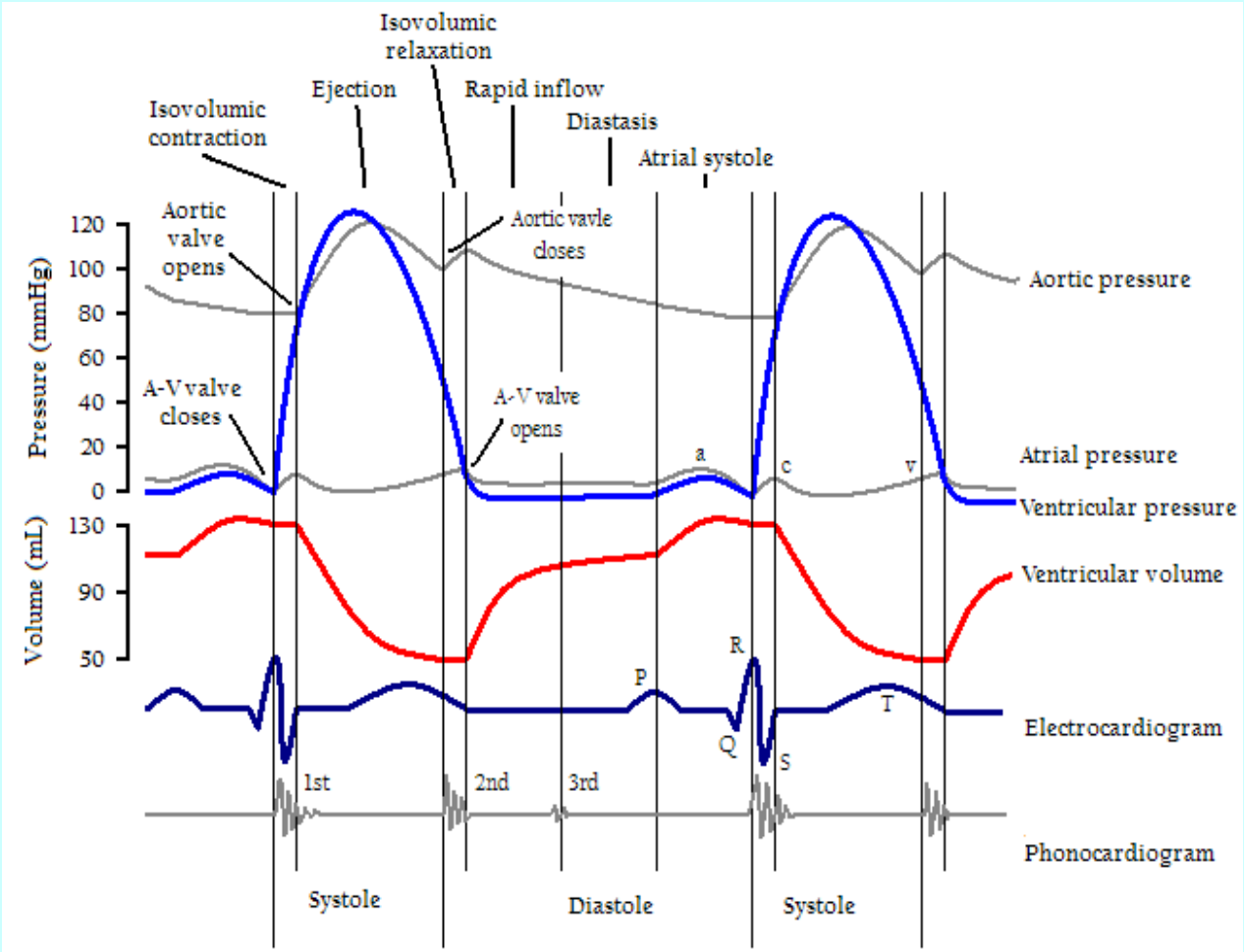
L'innervazione ortosimpatica proviene dai gangli toracici di competenza mentre l'innervazione parasimpatica è di origine vagale.

IL CICLO CARDIACO:

il ciclo cardiaco si compone di due fasi, sistole e diastole ventricolari.

- SISTOLE o fase di svuotamento, dura circa 0,3s e si divide in:
  - SISTOLE ISOMETRICA: incremento della tensione interna della camera per effetto della forza esercitata dalla muscolatura, non c'è accorciamento delle fibre effettivo fino al momento in cui la valvola arteriosa, vinta la pressione di resistenza, si apre.
  - SISTOLE ISOTONICA cioè la fase di espulsione del sangue immediatamente successiva alla apertura della valvola:
    - EIEZIONE RAPIDA appena successiva alla apertura e garantita dalla elevata pressione.
    - EIEZIONE LENTA determinata dall'inevitabile calo pressorio successivo alla eiezione rapida.
  - PROTODIASTOLE fase di chiusura delle valvole dovuta all'innesco dei processi di ritorno del flusso ematico.
- DIASTOLE o fase di riempimento della durata di 0,5s; si divide in:
  - DIASTOLE ISOMETRICA: fase di distensione delle strutture muscolari ventricolari successiva alla contrazione, la pressione interna alla camera è ancora troppo alta per consentire la apertura della valvola atrioventricolare che permane serrata.
  - RIEMPIMENTO che segue alla apertura della valvola atrioventricolare, si divide in tre fasi:
    - primo terzo o RIEMPIMENTO RAPIDO: con la apertura della valvola il 50% del sangue passa rapidamente al ventricolo.
    - Secondo terzo o RALLENTAMENTO: con il calo della pressione il flusso si riduce, durante questa fase circa il 20% del flusso si riversa nel ventricolo.
    - Terzo terzo o CONTRAZIONE ATRIALE: il restate 30% del volume ematico atriale si riversa nel ventricolo durante questa fase.

A diverse fasi del ciclo cardiaco corrispondono chiaramente diverse fasi elettrocardiografiche e pressorie come emerge dal grafico:



FISIOLOGIA DEL CIRCOLO CORONARICO:
il circolo coronarico, che assorbe il 5% dell'intera gittata cardiaca ed estrapola dal sangue che lo oltrepassa il 75% dell'ossigeno, è il primo circolo in parallelo del nostro organismo. Nel complesso possiamo dire che le due coronarie irrorano due porzioni molto diverse del cuore e che il ventricolo sinistro, essendo per ragioni pressorie più spesso, richiede una irrorazione più profonda. Il cirecolo coronarico è tripartito:

1. CIRCOLAZIONE EPICARDICA superficiale che non risente della pressione esercitata dal muscolo in fase sistolica.
2. CIRCOLAZIONE INTRAMURALE che penetra le camere per portarsi in profondità, risente in parte dell'effetto pressorio esercitato dal muscolo.
3. CIRCOLAZIONE SUBENDOCARDICA: circolazione fondamentalmente capillare di piccole dimensioni che irrora le parti profonde del muscolo cardiaco, RISENTE MOLTISSIMO DELL'EFFETTO COMPRESSIVO DELLA CONTRAZIONE e ad ogni ciclo va incontro ad una IPEREMIA REATTIVA. Si oppone alla forte compressione esercitata dal muscolo, nella parte sinistra del cuore, un incremento della turbolenza determinato da un effetto di plasma skimming dovuto alla presenza di diramazioni a 90° tra il circolo superficiale e profondo.

Il flusso coronarico presenta un meccanismo di regolazione fondamentalmente METABOLISMO DIPENDENTE, fattori a carattere nervoso possono essere presenti ma meno importanti.
È fondamentale al fine di garantire un corretto livello di nutrizione del tessuto cardiaco che la fase DIASTOLICA non sia eccessivamente breve: la fase diastolica è l'unica fase del ciclo cardiaco durante la quale il tessuto effettivamente si nutre. Durante la fase diastolica infatti:

- le valvole cardiache arteriose sono chiuse e la pressione aortica è elevata, di conseguenza il flusso alle coronarie è massimo.

- La parete cardiaca è in fase di distensione e di conseguenza i circoli intramurale e subendocardico non risultano occlusi, anzi sono iperemici a causa della precedente contrazione.

È importante ricordare che in caso di tachicardia a decrementare in lunghezza è proprio la fase di diastole.

LA NUTRIZIONE DEL CUORE:

la nutrizione del cuore si basa fondamentalmente su tre tipologie di nutrienti:

- GLUCIDI importanti, ma non sono la principale fonte di energia per il cuore
- ACIDI GRASSI consumati preferenzialmente per l'enorme apporto energetico.
- ACIDO LATTICO: durante i periodi di attività il metabolismo del cuore può dipendere anche per il 60% dall'acido lattico prodotto sia dal cuore stesso che da altri muscoli del corpo.

Le malattie cardiache possono interessare diverse parti del cuore, nello specifico ricordiamo l'esistenza di malattie che interessano:

- LE ARTERIE CORONARIE e si parla di CORONAROPATIE ISCHEMICHE.
- IL MUSCOLO CARDIACO e si parla di CARDIOMIOPATIE.
- LE VALVOLE CARDIACHE e si parla di VALVULOPATIE.
- IL PERICARDIO e si parla di AFFEZIONE DEL PERICARDIO.
- IL CIRCOLO A VALLE DELLA PARTE DI DESTRA E SINISTRA DEL CUORE cioè i circoli POLMONARE E SISTEMICO.

SINTOMATOLOGIA DI RILEVANZA CARDIOLOGIA:

i sintomi di rilevanza cardiologica sono fondamentalmente:

- dispnea.
- Edemi.
- Dolore toracico.
- Palpitazioni.
- Sincopi.
- Cianosi.
- Astenia.

Alcuni di questi sintomi sono chiaramente non specificamente cardiaci: la dispnea si associa spesso a patologie a carattere polmonare o neurologico, aiutano a discriminare l'origine di un determinato sintomo elementi clinici diversi. Un tipico esempio è quello della dispnea cardiaca che insorge soprattutto se il paziente assume determinate posizioni.

LA DISPNEA:

La dispnea cardiaca può essere classificata sulla base della sua gravità in questo modo:

- dispnea da sforzo dove la pressione polmonare arriva al di sopra dei 14mmHg, poco sopra al valore normale.
- Ortopnea: si verifica nel momento in cui il paziente si ponga in posizione clinostatica per alcuni minuti e si risolve, generalmente, con il clinostatismo; si verifica se la pressione polmonare arriva al di sopra dei 16mmHg.
- Dispnea parossistica notturna: si verifica durante la notte nel paziente in posizione clinostatica, più grave del caso precedente, si risolve spesso con l'assunzione di una posizione ortostatica. La pressione polmonare sale in questi casi sopra i 18mmHg.
- Edema polmonare che si verifica invece quando la pressione polmonare sale sopra i 24mmHg.

A livello polmonare ci aspettiamo fisiologicamente di avere una pressione di circa 8-12mmHg: se la pressione capillare polmonare è al di sotto dei 12mmHg, non ci sono

problemi, se il valore si porta a 24-25mmHg, si verifica un edema polmonare vero e proprio: la causa di questo fenomeno è, generalmente, la incapacità a pressioni tanto elevate da parte dei vasi linfatici di riassorbire liquidi interstiziali.

ASTENIA:

la astenia è un sintomo caratteristico di tantissime patologie: una astenia con pressione differenziale bassa ed estremità mal perfuse e fredde in modo simmetrico, suggerisce una astenia di origine cardiaca.

DOLORE TORACICO:

il dolore toracico si associa a numerose e diverse cause, il dolore toracico a carattere cardiaco può poi presentare caratteristiche differenti da paziente a paziente e da patologia a patologia. L'angina pectoris è un dolore toracico:

- generalmente costrittivo opprimente, a volte urente.
- Il dolore è retrosternale, irradiato a collo, schiena o braccio.
- A base larga e sede stabile.
- Durata di qualche minuto.
- Si accentua con lo sforzo fisico ed è strettamente correlato ad esso.
- Non si modifica con gli atti del respiro.
- Si associa ad un corteo sintomatologico tipico:
  - sudorazione fredda.
  - Dispnea associata a dolore toracico.

IL PROFILO DI RISCHIO È SICURAMENTE MOLTO IMPORTANTE: una storia di fumo, diabete, obesità o precedenti interventi cardiaci è molto suggestiva nella interpretazione di questo fenomeno.

<u>ANGINA STABILE E INSTABILE:</u>

nella interpretazione del quadro clinico è molto importante valutare L'EVOLUZIONE NEL TEMPO del sintomo: una angina che si evolve in modo rapido, detta angina INSTABILE, è molto più grave rispetto ad una angina che è presente da tempo e non si modifica in termini di modalità e tempo di insorgenza, detta angina STABILE.

UNA ANGINA INSTABILE è una angina:

- di recente insorgenza.
- Che si manifesta rapidamente ed in modo ingravescente: lo sforzo necessario a far emergere il dolore è sempre inferiore.
- Che si manifesta con fattori cardiaci nel sangue, soprattutto troponine cardiache, liberati a seguito del danno ischemico al muscolo.
- Che spesso è post infartuale e determinata dalla presenza di regioni ischemiche persistenti.
- Si associa a sintomi neurovegetativi più imponenti rispetto ad una angina stabile: sudorazione e dispnea sono più importanti.

Rispetto ad una angina instabile, una angina stabile evolve lentamente nel tempo e non rappresenta una MINACCIA IMMEDIATA per la vita del paziente.

PALPITAZIONI E SINCOPE:

sono sintomi della sfera aritmologica della sintomatologia cardiovascolare generalmente.

<u>LE PALPITAZIONI:</u>

una palpitazione si definisce COME LA PERCEZIONE DEL PROPRIO BATTITO CARDIACO, si definiscono quindi palpitazioni:

- bradiaritmiche.
- Tachiaritmiche.

- irregolari.
- Regolari.

A seconda che il battito percepito sia accelerato, rallentato, regolare o irregolare: la percezione del proprio battito cardiaco è in ogni caso QUALCOSA DI ESTREMAMENTE SOGGETTIVO.

SINCOPE:

la sincope è una repentina perdita di coscienza. È importante distinguere tra sincope e:

- LIPOTIMIA termine equivoco che spesso indica:
  - o una incipiente perdita dei sensi.
  - O una perdita transitoria della coscienza percepita dal paziente.
- PRESINCOPE cioè fenomeno in cui il paziente cade a terra ma non perde mai i sensi completamente.

IL TILTING TEST:

nei pazienti che sono fondamentalmente sani ma presentano episodi di sincope, c'è la possibilità di eseguire un tilting test: si fissa il paziente al tavolo e lo si porta ad una inclinazione di 60-90° rispetto alla posizione ortostatica al fine di valutare come rispondono i riflessi cardiaci e pressori sotto stress gravitazionale. In alcuni pazienti si possono scatenare delle asistolie, cioè scomparsa del battito per più di 3 secondi, che generano effetti anche molto gravi tra cui irritazioni cerebrali con effetti paragonabili a crisi comiziali.

EZIOLOGIA DELLA SINCOPE:

Una sincope si determina per una RIDUZIONE DEL FLUSSO CEREBRALE CHE DIVIENE INADEGUATO, la ragione di tale inadeguatezza può essere poi variabile. Distinguiamo:

- SINCOPI NEUROMEDIATE determinate da:
  - iperattivazione vagale che generalmente avviene in questo modo:
    - si attivano degli archi riflessi che iperattivano il sistema simpatico.
    - Per controreazione si attiva improvvisamente il sistema parasimpatico vagale portando a VASODILATAZIONE E BRADICARDIA IMPROVVISE.

    Si verifica quindi una IPOPERFUSIONE CAROTIDEA E VERTEBRALE fino alla SINCOPE, questo si accompagna genralmente a:
    - bradicardia spiccata.
    - Ipotensione importante.
  - Crisi comiziale o epilettica, si verificano:
    - scosse tonico-cloniche agli arti.
    - Perdita del controllo sfinteriale.

    Si parla nel caso specifico di grande male epilettico[1].

1 È importante dal punto di vista sintomatologico distinguere tra GRANDE E PICCOLO MALE EPILETTICO:
- il grande male epilettico è la crisi comiziale con contrazioni tonico cloniche, si manifesta generalmente in età relativamente avanzata, non nei primi anni di vita. In questo caso l'iperattività cerebrale si verifica a livello del LOBO FRONTALE.
- Il piccolo male epilettico è invece una crisi comiziale più subdola: l'iperattività elettrica è innescata a livello del lobo temporale e molto spesso la iperattività locale è stimolata da un parto eseguito con forcipe dove il forcipe, se applicato male, può ledere le ossa temporali e provocare delle microfratture che possono danneggiare il tessuto cerebrale stimolando la crisi comiziale. Tale crisi si manifesta non con contrazioni tonico cloniche ma con:
  - perdita della capacità di interazione, il bambino non risponde ma non sincopa.
  - Percezione di odori e voci inesistenti.

  Il focolaio epilettico tende generalmente ad allargarsi e arriva, in età più avanzata, ad interessare il lobo

Che possono essere copresenti o presenti singolarmente.

- SINCOPI CARDIOGENE che possono essere determinate da:
  - una stenosi valvolare aortica che generalmente determina un calo del flusso sistolico e di conseguenza una ipoperfusione cerebrale.
  - Mixoma a livello mitralico che fa si che il sangue non passi dall'atrio al ventricolo sinistri riducendo il flusso sistolico.
  - Fibrillazione atrioventricolare completa con perdita della perfusione periferica.
  - Tachicardia ventricolare sostenuta: condizione nella quale il ventricolo pulsa a 200 battiti al minuto senza l'apporto dell'atrio; in particolare se il cuore è parzialmente danneggiato si registrano:
    - una frequenza altissima.
    - Riempimento insufficiente.
    - Flusso sistemico ridotto.

    Fino alla sincope.
- SINCOPI VASCOLARI, ne sono un esempio:
  - la sindrome da furto della succlavia: si tratta di una condizione congenita in cui il flusso tributario del distretto arterioso dell'arto superiore sinistro attinge al distretto carotideo per una anomalia di impianto della succlavia sull'albero aortico. In questo modo quando è richiesto un incremento del flusso di sangue al braccio, viene fortemente ridotto il flusso carotideo fino a generare una sincope.
  - Ischemia cerebrale: si tratta di evenienze rare di sincope da ischemia cerebrale; se il danno è ad eziologia cerebrale, generalmente si presenta accompagnato da una sintomatologia focale come la perdita dell'uso di un braccio o una disartria.

EDEMI:

gli edemi agli arti inferiori a carattere bilaterale non sono necessariamente di eziologia cardiaca, ma possono essere determinati da sindrome da compressione della cava inferiore: la diagnosi differenziale si esegue valutando la pressione venosa giugulare, se è coinvolto il cuore infatti, aumenterà la pressione venosa centrale, se invece è coinvolta solo la vena cava inferiore, allora questo non si verificherà.

Va sempre valutato nel momento in cui si prenda in considerazione un edema se questo sia:

- SIMMETRICO O ASIMMETRICO.
- ACCOMPAGNATO DA UN AUMENTO DELLA PRESSIONE VENOSA CENTRALE.

frontale generando il grande male epilettico.

IPERTENSIONE ARTERIOSA

L'ipertensione è un problema molto importante soprattutto per l'incremento di fattori di rischio quali alimentazione, fumo ed età E LEGATO A PATOLOGIE DI NATURA CARDIOVASCOLARE. Le patologie di natura cardiovascolare sono sicuramente le principali cause di morte ad oggi, già nel 1925 si cominciò a riflettere sul problema: furono le assicurazioni americane in primis a rendersi conto del fatto che gli ipertesi presentano un incremento del rischio di morte e che quindi il costo della assicurazione nei loro confronti doveva essere maggiorato. Negli anni 60 l'interesse per l'ipertensione è aumentato notevolmente con la scoperta degli agonisti dei beta recettori della adrenalina, in particolare l'isoprotenerolo, si tratta di un farmaco che agisce:

- sui recettori beta 1 incrementando la frequenza cardiaca.
- Sui recettori beta 2 provocando vasodilatazione.

Altro farmaco fondamentale è la CLONIDINA, scoperta intorno agli anni 60, si tratta di un ALFA DUE AGONISTA: un farmaco nato per curare il raffreddore, si scoprì avere la capacità di ridurre il rilascio di noradrenalina a livello sinaptico agendo sul recettore presinaptico. Il farmaco nello specifico penetra la barriera ematoencefalica e porta ad un BLOCCO DEL CENTRO VASOMOTORE agendo sul recettore beta 2 presinaptico e, di conseguenza, provocando una VASODILATAZIONE PERIFERICA DIFFUSA.
Ricordiamo che:

- le malattie cardiovascolari rappresentano ancora oggi la principale causa di morte nel nostro paese, sono infatti responsabili del 44% di tutti i decessi.
- cardiopatia ischemica e accidente cardiovascolare nervoso sono rispettivamente la prima e la terza causa di morte nel nostro paese

L'invecchiamento sicuramente è uno dei fattori maggiormente significativi, con l'età incrementa il rischio di ipertensione, possiamo dire che:

- il 66% della popolazione adulta presenta uno o più fattori di rischio per CDV ed il 30% di questi soggetti presenta una ipertensione arteriosa.
- Dal punto di vista del trattamento i dati sono poco incoraggianti: solo metà degli ipertesi sa di esserlo, solo la metà di questi è sotto trattamento e unicamente la metà dei pazienti sottoposti a trattamento farmacologico presenta un adeguato controllo pressorio.

La scoperta e lo studio del sistema RAAAS hanno contribuito in modo molto significativo alla capacità medica di controllare la pressione arteriosa, nello specifico con il tempo è stato possibile utilizzare:

- ACE INIBITORI che bloccano L'ANGIOTENSIN CONVERTING ENZIME che trasforma l'angiotensina I in angiotensina II. Ad oggi sappiamo dell'esistenza di di due tipi di ACE:
  - ACE 1 che converte angiotensina I in angiotensina II, attiva a livello vasale e in diversi distretti del nostro organismo.
  - ACE 2 converte non più angiotensina I in angiotensina II ma angiotensina II in angiotensina III.

  Questi farmaci presentano il suffisso “-pril” generalmente.
- ANTAGONISTI DEL RECETTORE PER LA ANGIOTENSINA molto importanti dal punto di vista clinico, presentano il suffisso “-sartan” generalmente.

CC BY NC SA

VALORI PRESSORI NORMALI E DEFINIZIONE DI IPERTENSIONE:

NON ESISTE UN VALORE DI PRESSIONE ARTERIOSA PER CUI SI POSSA IDENTIFICARE UN PAZIENTE COME MALATO ma solamente una CURVA GAUSSIANA con un CONTINUUM DI VALORI a livello della quale canonicamente si possono individuare valori pressori più o meno alterati. Le scale più comunemente utilizzate sono le due riportate nella tabella:

	JNC VII			ESH/ESC	
	sistolica	diastolica		sistolica	diastolica
normale	<120	<80	ottimale	<120	<80
preipertensione	120-139	80-89	normale	120-129	80-84
stadio I	140-159	90-99	normale alta	130-139	85-89
stadio II	>160	>100	grado I	140-159	90-99
			grado II	160-179	100-109
			grado III	>180	>110

la differenza di valori pressori dal punto di vista pratico non delimita nettamente chi è a rischio e chi no, i limiti sono infatti arbitrari e delimitano un range di persone che sono maggiormente a rischio per dati tipi di patologie. Ricordiamo che sopra a valori di 140-90 il paziente si definisce IPERTESO e può presentare livelli di ipertensione differentemente significativi, con il termine pressione normale alta si intende una situazione di normalità, ma maggiormente esposta alla influenza di fattori esterni.
Molto spesso uno degli indici maggiormente utilizzati in clinica è la pressione MEDIA:

$$P_{media} = P_{diastolica} + 1/3\ P_{differenziale}$$

$$P_{differenziale} = P_{sistolica} - P_{diastolica}$$

nonostante si tratti di un dato parziale, la pressione media consente di fare delle valutazioni abbastanza precise sulla condizione del paziente.

DEFINIZIONE:

Normalmente definiamo la IPERTENSIONE ARTERIOSA COME QUEL LIVELLO DI PRESSIONE ARTERIOSA GIUNTI AL QUALE UNA TERAPIA MEDICA MIRATA RIDUCE MORBIDITÀ E MORTALITÀ CORRELATE ALLA IPERTENSIONE ARTERIOSA STESSA. Questa definizione ha dei connotati molto importanti dal punto di vista clinico: un paziente diabetico va considerato iperteso anche per valori pressori considerati normali in un paziente sano in quanto anche incrementi lievi della pressione arteriosa nel diabetico sono associati a incremento di morbidità e mortalità.

VALUTAZIONE DELLA PRESSIONE ARTERIOSA:

la misurazione della pressione arteriosa può essere eseguita tramite:

- SFIGMOMANOMETRO A MERCURIO la cui funzione si basa sulla percezione dei toni legati alla compressione della arteria che, ostruita dal cuscinetto, riprende il suo flusso normale. Consente una valutazione discreta della pressione limitata dal tempo necessario ad eseguire l'insufflazione del bracciale.

CC BY NC SA

- STRUMENTI ELETTRONICI che consentono di misurare la pressione nel corso dell'intera giornata in diversi momenti, si possono sfruttare:
  - metodo fonometrico che prevede in questo caso la registrazione dei toni.
  - Metodo oscillometrico.

VALUTAZIONE DELLA PRESSIONE ARTERIOSA NELLE 24 ORE:

la misurazione della pressione arteriosa è fondamentalmente una invenzione dalla medicina inglese, il metodo in assoluto utilizzato fu il METODO OXFORD, si tratta di un metodo estremamente invasivo che prevede:

- l'utilizzo di un registratore a nastro.
- La canulazione della arteria brachiale.

la valutazione veniva eseguita nell'arco di 24-48 ore. Da questo tipo di osservazioni si cominciò ad intuire alcuni fatti che oggi riteniamo scontati:

- LA MINZIONE SI ACCOMPAGNA AD AUMENTO DELLA PRESSIONE ARTERIOSA a causa della attivazione orto e para simpatica che ne consegue.
- LA ATTIVITÀ SIMPATICA e tutte le situazioni di stress stimolano la attività adrenergica, questo risulta evidente:
  - nella minzione e defecazione come accennato.
  - nella attivazione dei meccanismi ipertensivi che consegue ad attivazione noradrenergica.
- COLLEGAMENTO DELLE VARIAZIONI DELLA PRESSIONE ARTERIOSA CON LA COMPARSA DI ARITMIE DURANTE LA NOTTE NEL POST INFARTO: questo tipo di analisi si è rivelato utile anche per la analisi di quadri patologici compromessi.

I sistemi utili alla misurazione della pressione nel corso della giornata prevedono:

- una misurazione ogni 15 minuti di giorno.
- una misurazione ogni 20 minuti di notte.

la misurazione si basa anche in questo caso sul principio del CUSCINETTO INSUFFLATO ma presenta dei forti bias: tanto più alta è la pressione arteriosa del soggetto, tanto più significativo è il disturbo che ne deriva e probabile l'eventuale risveglio con attivazione adrenergica. Per la valutazione della pressione arteriosa nelle 24 ore ricordiamo che:

- I VALORI DI RIFERIMENTO rispetto alla misurazione clinica, devono essere differenti: la stima del rischio parte da valori più bassi rispetto a quelli ambulatoriali in quanto le condizioni sono fortemente differenti.
- Il monitoraggio nelle 24 ore presenta come limite il fatto che il valore pressorio è fortemente influenzato dalla attività fisica.

La stima di rischio rispetto alla valutazione nelle 24 ore risulta generalmente maggiormente indicativa.

<u>VALORI DELLA PRESSIONE ARTERIOSA NELLE 24 ORE:</u>

i normali valori pressori nelle 24 ore sono i seguenti:

- 125/80 è media delle 24 ore.
- 135/85 è la media giornaliera.
- 120/70 è la media notturna.

Dalla valutazione della variazione di valori pressori nelle 24 ore emerge chiaramente come la pressione arteriosa non sia stabile ma vari in relazione:

- alla attività fisica nelle 24 ore.

CC BY NC SA

- alle normali fluttuazioni per cui risulta:
  - maggiormente elevata al mattino.
  - Inferiore dopo i pasti.
  - maggiore verso le ore serali.
  - Ancora inferiore durante le fasi profonde del sonno.
  - Presenta degli spikes notturni associati alla FASI REM del SONNO e legati alla attività simpatica: tali spikes spesso nei pazienti infartuati coincidono con l'emersione di forti aritmie.

Rispetto alle normali fluttuazioni della pressione nelle 24 ore possiamo riconoscere due tipi di pazienti:

- DEEPERS pazienti che presentano il fisiologico calo della pressione durante il sonno.
- NON DEEPERS persone che non presentano tale calo durante la notte e che presentano UN NOTEVOLE INCREMENTO DEL RISCHIO associato a patologie cardiovascolari. I risultati di queste analisi sono in ogni caso discutibili per la presenza di notevoli BIAS.

STRUMENTAZIONE PER MISURARE LA PRESSIONE ARTERIOSA:

diversi metodi di misurazione possono essere più o meno affidabili, ricordiamo in ogni caso che ogni metodo di misurazione della pressione arteriosa da risultati differenti: ogni metodo presenta dei BIAS in qualche modo propri e dei protocolli specifici che inevitabilmente influiscono con la misurazione. Risulta quindi IMPORTANTE TROVARE UN GOLDEN STANDARD: il miglior metodo possibile. Dal punto di vista pratico la pressione può essere misurata:

- SUL FRONTE D'AVANZAMENTO o PRESSIONE FRONTALE: si tratta di una misurazione della pressione diretta, presenta chiaramente dei limiti:
  - l'ago stesso ostacola in qualche modo il flusso, offre una resistenza che modifica il valore della pressione.
  - per arrivare al trasduttore, cioè il meccanismo che trasduce la pressione del sangue in termini digitalici, la colonna di sangue deve essere:
    - associata alla CUPOLA e ALLA MEMBRANA DEL TRASDUTTORE.
    - Senza che IL SANGUE COAGULI.

    per risolvere questo problema si usa interporre tra l'ago e il trasduttore un CATETERE attraverso il quale fluisce soluzione fisiologica eparinata. Il catetere:
    - viene associato al sistema tramite un accesso a tre vie.
    - Fa fluire della soluzione fisiologica eparinata a intervalli regolari nelle 24 ore.

    In questo modo si risolve il problema legato alla coagulazione del sangue, MA SI DISPERDE ENERGIA alterando la registrazione.

  vi sono quindi DEI LIMITI TECNICI in ogni caso.
- INTORNO o PRESSIONE RADIALE che il sangue esercita sulla parete del vaso e che determina il sollevamento della parete stessa. Nell'eseguire questo tipo di misurazione possono essere molto importanti:
  - errori strumentali.
  - errori associati alla capacità di percezione uditiva, nella ascoltazione, visiva, soprattutto in relazione alla capacità di controllare la caduta del menisco dell'indicatore pressorio.

CC BY NC SA

gli errori di valutazione sono quindi, per quanto riguarda questa tecnica, MOLTO MOLTO SIGNIFICATIVI. Nella valutazione a lungo termine inoltre:
  - a seconda della frequenza cardiaca del paziente tra le due misurazioni si possono avere variazioni considerevoli.
  - a seconda delle rapidità dell'operatore nell'insufflare il cuscinetto si possono riscontrare valori più o meno precisi.

A prescindere dal metodo utilizzato, quindi, si possono avere delle variazioni molto considerevoli.

<u>DIVERSI TIPI DI SFIGMOMANOMETRO:</u>

- SFIGMOMANOMETRO A MERCURIO: sfigmomanometro classico dotato di un sistema di misurazione associato ad una colonnina a mercurio.
- SFIGMOMANOMETRO ANEROIDE: si tratta di un meccanismo di misurazione lievemente differente, sfrutta, infatti, una lancetta. L'aneroide oltre che per comodità sostituisce il meccanismo a mercurio per la tossicità di questo metallo. Il meccanismo dello sfigmomanometro aneroide prevede l'utilizzo di una BASCULA metallica collegata ad un sistema di amplificazione: la struttura in metallo rende il meccanismo particolarmente sensibili a variazioni di temperatura.
- STRUMENTI AUTOMATICI attualmente usati sfruttano il meccanismo OSCILLOMETRICO associato ad una CUFFIA, nello specifico possono esserci delle notevoli variazioni legate a:
  - CARATTERE DELLA CUFFIA CHE È LA PARTE INSUFFLABILE DEL BRACCIALE, LA CAMERA D'ARIA: la cuffia deve essere in grado di avvolgere l'intera circonferenza brachiale anche se molto spesso si tollera una cuffia che avvolga ALMENO I DUE TERZI del braccio. La variazione della dimensione del braccio può generare alterazioni significative:
    - un braccio piccolo associato ad una cuffia grande falsa in negativo la misurazione in quanto la cuffia comprime se stessa.
    - un braccio grande associato ad una cuffia piccola falsa in positivo la misurazione in quanto la forza da esercitare per occludere l'arteria è molto maggiore.
  - OSCILLOMETRO CHE PERCEPISCE LA PRESSIONE ESERCITATA DALLA PARETE DEL VASO e che oscilla in risposta con essa: PERCEPISCE FONDAMENTALMENTE L'ONDA SFIGMICA CHE SI RIPERCUOTE SULLA CUFFIA GONFIA e la traduce in una CURVA RELATIVAMENTE PRECISA.

  Questo meccanismo ci consente di determinare:
  - una curva la cui area sottende LA PRESSIONE MEDIA.
  - risulta a questo punto fondamentale ricavare le pressioni MASSIMA E MINIMA: si tratta di un processo BASATO SU ALGORITMI e quindi MATEMATICO.
- I criteri utilizzati per questo tipo di valutazione sono DIFFERENTI DA OSCILLOMETRO A OSCILLOMETRO e noti solo al proprietario del brevetto: la validazione del brevetto può essere eseguita solo tramite confronto ad altri tipi di strumenti, generalmente uno SFIGMOMANOMETRO A MERCURIO, con un certo grado di tolleranza. Gli oscillometri si possono applicare:
  - SUL BRACCIO in questo caso tutto quanto ostacola il movimento della cuffia deve essere rimosso.

CC BY NC SA

    - SUL POLSO e anche in questo caso è importante prestare attenzione al fatto che le oscillazioni devono potersi propagare in uno spazio adeguato.
- METODO PLETISMOGRAFICO: esamina le variazioni di VOLUME AD UNA APPENDICE, generalmente il DITO DELLA MANO. Dal punto di vista pratico può essere calzato come un piccolo ditale o un manicotto. Questo sistema permette di misurare la pressione in MANIERA INCRUENTA BATTITO A BATTITO; al momento esistono due strumenti fondamentalmente:
    - FINAPRES per la singola misurazione.
    - PORTAPRESS che viene portato nelle 24 ore: il portapress esercita una presssione di circa 40mmHg per eseguire la misurazione e nelle 24 ore questo può divenire piuttosto fastidioso, LO STRUMENTO CAMBIA QUINDI PERIODICAMENTE IL DITO DI MISURAZIONE.

  posti alla periferia questi strumenti RISENTONO IN MODO MOLTO SIGNIFICATIVO DELL'ALLONTANAMENTO DAL CUORE: più ci si allontana più la pressione diviene differente da quella centrale.
- TONOMETRIA ARTERIOSA è una tecnica che si basa su strumenti utilizzati per la misurazione della pressione oculare dell'umor vitreo in oculistica, nello specifico ricordiamo che:
    - IN OTTICA SI PARLA DI TONOMETRIA DA APPIATTIMENTO: il tonometro, costituito da un penna con una membrana finale convessa simile a quella del bulbo oculare, viene posto nella sua estremità dotata del bulbo sulla superficie oculare del paziente. Il bulbo si appiattisce nel momento in cui le pressioni applicata sul tonometro e oculare si equivalgono: la pressione esercitata sarà identica a quella oculare.
    - NELL'AMBITO DELLA MISURAZIONE DELLA PRESSIONE metodi come questo CONSENTONO DI DARE PROFILI DI ONDA DI POLSO ESTREMAMENTE PRECISI, tale strumento presenta infatti una sensibilità estremamente elevata. Analogamente al caso precedente SI CALCOLA LA PRESSIONE MEDIA SOTTESA DALLA CURVA e da essa si ricavano MASSIMA E MINIMA.

  Ottenuti i valori di pressione media si possono utilizzare due metodi per risalire alla pressione arteriosa massima e minima:
    - LA TRASFORMATA RAPIDA DI FOURIER: si tratta di un metodo matematico complesso che consente la distribuzione dei valori ottenuti su una curva e la estrapolazione del valore reale.
    - Un sistema maggiormente empirico che si basa su questa osservazione:
        - allontanandosi dal cuore la pressione arteriosa sistolica DIMINUISCE CONSIDEREVOLMENTE.
        - allontanandosi dal cuore la pressione arteriosa diastolica SI MANTIENE MAGGIORMENTE COSTANTE.

      Nota quindi la pressione MINIMA e la pressione MEDIA, la massima risulta facilmente calcolabile.

<u>CRITERI RELATIVI ALLA VALIDAZIONE DEGLI STRUMENTI:</u>

l'adeguatezza di uno strumento di misurazione della pressione arteriosa è determinata in modo empirico sulla misurazione registrata con lo SFIGMOMANOMETRO A MERCURIO RIVA-ROCCI: nonostante lo strumento presenti dei limiti come sopra accennato, tutte le

CC BY NC SA

misurazioni storicamente utilizzate per lo studio della pressione arteriosa, fanno capo a questo sfigmomanometro che risulta di conseguenza il più adatto.

AAMI O ASSOCIATION FOR THE ADVANCEMENT OF MEDICAL INSTRUMENTATION:

la AAMI si occupa di determinare la validità degli strumenti utili alla misurazione della pressione arteriosa, complessivamente uno strumento ad oggi si considera valido se è in grado di misurare la pressione arteriosa:

- con uno scarto medio inferiore a 5mmHg rispetto alla misurazione eseguita con uno sfigmomanometro riva rocci.
- una deviazione standard dei valori medi inferiore a 8mmHg.

le misurazioni su cui si esegue questo tipo di controllo devono essere almeno 100. Esistono anche altri metodi di misurazione e in generale un archivio delle strumentazioni registrate come valide si può trovare sul sito dableducational.org.

Le linee di validazione ad oggi utilizzate sono di fatto criticabili per certi aspetti:

- è sufficiente una sottostima di 5mmHg per far si che anche più del 33% dei pazienti ipertesi non riceva un adeguato trattamento.
- Una sovrastima di 5mmHg fa si che raddoppi il numero dei pazienti considerati ipertesi.

FISIOPATOLOGIA DELLA IPERTENSIONE ARTERIOSA:

la pressione arteriosa come sappiamo dipende dal prodotto tra:

- portata cardiaca che varia in relazione a:
  - gittata ventricolare che a sua volta dipende:
    - dal volume circolante effettivo.
    - Dalla capacità contrattile del cuore.
  - Frequenza cardiaca.
- resistenze periferiche che variano prevalentemente in relazione:
  - alla attività del sistema nervoso autonomo.
  - Alla attività del sistema RAAAS.
  - Alla attività dei circoli locali, mediata dal loro stesso metabolismo.

  La attività di questi meccanismi di regolazione si estrinseca sul tono delle arteriole e della arterie di piccolo calibro.

$$P = Q \cdot R$$

VARIABILI CHE CONTROLLANO LA PRESSIONE ARTERIOSA:

le variabili che controllano la pressione arteriosa sono fondamentali nella eziologia della ipertensione:

- VOLUME INTRAVASCOLARE: principale determinante a lungo termine della pressione arteriosa. Complessivamente possiamo quantificare il rapporto tra pressione e flusso ematico in questo modo:

$$FLUSSO\ EMATICO = \frac{pressione\ sul\ letto\ vascolare}{resistenze\ vascolari}$$

  Per mantenere un adeguato flusso ematico quindi, se aumenta la pressione sul letto vascolare, dovranno aumentare le resistenze periferiche, quindi l'aumento di pressione dovuto all'aumento di volume circolante:
  - inizialmente è dovuto ad un incremento della gittata cardiaca direttamente legata alla espansione dei volumi.

- Tardivamente, nel momento in cui si innescano meccanismi di compenso più complessi, è dovuta ad un incremento delle resistenze vascolari.

Il volume intravascolare dipende fondamentalmente dalla natriemia e, conseguentemente, dalla cloremia, di conseguenza:

- UN INCREMENTO DELLA PRESSIONE ARTERIOSA si potrà registrare in qualsiasi caso in cui sia ridotta la escrezione di sodio:
  - o per deficit renali diretti.
  - O per incremento della attività di ormoni sodio ritentivi.

  Un esempio estremo di ipertensione volume dipendente è la ipertensione nella INSUFFICIENZA RENALE, controllabile unicamente tramite la regolazione dialitica dei volumi.
- UN DECREMENTO DELLA PRESSIONE ARTERIOSA può essere associato a qualsiasi patologia sodio dispersiva.

- SISTEMA NERVOSO AUTONOMO che funziona schematicamente in questo modo:
  - uno stimolo che può essere:
    - volumetrico.
    - Pressorio.
    - Chemorecettoriale.

    Viene percepito dal sistema.
  - Viene elaborata una risposta centrale da parte, generalmente, del centro vasomotore o di centri ipotalamici di controllo.
  - Vengono stimolati o inibiti meccanismi di regolazione:
    - fondamentali a breve termine come:
      - le catecolamine simpatiche noradrenalina, adrenalina, dopamina.
      - La acetilcolina parasimpatica.
    - Fondamentali a medio-lungo termine come:
      - renina e angiotensina.
      - Aldosterone.
      - ADH.
      - Fattori natriuretici.

  Soprattutto il sistema simpatico gioca un ruolo fondamentale, come emerge dalla tabella, nella regolazione della pressione arteriosa:

RECETTORE	TESSUTO	RISPOSTA
Alfa 1	vasi	contrazione
	genitourinario	contrazione
	fegato	glicogenolisi glucoeogenesi
	intestinale	rilassamento
	cuore	aumento forza contrattile
Alfa 2	isole di langherans	calo secrezione di insulina
	piastrine	aggregazione
	terminazioni nervose	calo della neurotrasmissione
	sfintere liscio vescicale	contrazione
	muscolatura liscia vasale	contrazione
beta 1	cuore	aumento della forza e frequenza
	juxtaglomeruari	secrezione di renina
beta 2	gastrointestinale	rilassamento
	bronchiale	rilassamento
	genitourinaria	rilassamento
	vascolare	rilassamento
	muscolo scheletrico	glicoggenolisi e captazione di potassio
	fegato	glicogenolisi gluconeogenesi
beta 3	tessuto adiposo	lipolisi

importanti alterazioni di questi meccanismi di controllo possono sicuramente riguardare:

- fenomeni di DOWN o UP REGULATION dei recettori per le catecolamine:
  - un tipico esempio di downregulation si applica al feocromocitoma: fisiologicamente una scarica simpatica è necessaria ad impedire una ipotensione nel passaggio tra clino e orto statismo, nel paziente con feocromocitoma la attività adrenergica è tanto spinta da provocare una downregulation della risposta in ortostatismo che provoca la ipotensione oartostatica caratteristica di questi malati, nonostante i valori pressori siano molto alti.
  - Un tipico esempio di upregulation si osserva nell'improvvisa cessazione della somministrazione cronica di beta bloccanti che provoca una overshoot syndrome: il paziente presenta una ipersensibilità momentanea alla attività catecolaminergica.
- Alterazioni della ATTIVITÀ RECETTORIALE: pazienti con neuropatie periferiche autonomiche possono presentare delle alterazioni repentine e non controllabili della pressione arteriosa.
- Fenomeni di IPERPRODUZIONE DI CATECOLAMINE come avviene appunto nel feocromocitoma, trattabile con:
  - escissione chirurgica.
  - Somministazione di α1 bloccanti[1].

• SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA ALDOSTERONE che agisce tramite:
- attività sodio ritentiva dell'aldosterone.

1 Tipici α1 bloccanti sono: fenossibenzamina, bloccante irreversibile e aspecifico per i recettori α, fentolamina, bloccante reversibile e aspecifico per i recettori α, prazosin e terazosin, bloccanti α1 specifici.

- Attività vasocostrittiva della angiotensina II.

Alle quali si aggiunge la attività di riduzione del volume delle urine dell'ADH. La stimolazione del sistema RAAAS può avvenire a per tre motivi:

- attraverso la macula densa che percepisce la carenza di sodio a livello del tubulo distale.
- Riduzione della pressione arteriosa nella arteriola afferente, percepita dalle cellule juxtaglomerulari secernenti renina.
- Attivazione mediata dal sistema simpatico tramite recettori β1.

Tramite meccanismi riflessi, la angiontensina inibisce la secrezione di renina, di conseguenza ACE inibitori e sartani ne stimolano in parte la secrezione. Tipici esempi di ipertensione indotta dal sistema RAAAS sono:

- neoplasie secernenti renina tra cui:
  - emangiopericitomi dell'apparato juxtaglomerulare.
  - Raramente carcinomi renali, come il tumore di Wilms.

  Neoplasie secernenti renina sono state registrate anche a livello polmonare, epatico, pancreatico, colico e surrenalico.
- Ipertensione renovascolare dipendente dalla riduzione del flusso renale mediato da riduzione della capacità della arteria renale, parzialmente ostruita.
- Iperaldosteronismo, primario e secondario, teoricamente sono in grado di provocare un incremento della pressione arteriosa:
  - l'iperaldosteronismo primario è quasi sempre associato a ipertensione e completamente indipendente dalla secrezione di renina.
  - Iperaldosteronismo secondario che non sempre da ipertensione, soprattutto se associato a fenomeni edematosi, può non provocare incrementi della pressione arteriosa.

- STRUTTURE VASCOLARI, determinanti fondamentali della pressione arteriosa:
  - diametro.
  - Elasticità.

  Sono i due fattori fondamentali che controllano la pressione arteriosa a livello delle strutture vascolari.

  Le modificazioni meccaniche, strutturali e funzionali dei vasi arteriosi nel paziente iperteso vanno sotto il nome di remodeling vascolare, si parla cioè di alterazioni geometriche che non alterano il volume del vaso, ma ne alterano la struttura in modo molto importante contribuendo quindi all'incremento della pressione. Complessivamente distinguiamo un remodeling:
  - IPERTROFICO aumenta il numero delle cellule, aumenta la dimensione delle cellule, incrementa il deposito di materiale extracellulare.
  - EUTROFICO dove non c'è aumento del materiale nella parete vascolare.

  Fenomeni di fibrosi, infiammazione e apoptosi contribuiscono sicuramente a questo fenomeno. Le conseguenze del remodeling sono fondamentalmente:
  - decremento del lume del vaso.
  - Alterazione della attività endoteliale di regolazione.
  - Irrigidimento delle strutture vascolari che perdono elasticità.

CC BY NC SA

Molto spesso non è chiaro se sia l'ipertensione vascolare la causa della deformazione vasale o viceversa.

DIVERSI TIPI DI IPERTENSIONE:

dal punto di vista clinico l'ipertensione può essere classificata in due grandi categorie:

- ipertensione PRIMITIVA o genetica o essenziale, si tratta di una patologia legata a fattori non specifici.
- ipertensione SECONDARIA che invece basa la sua eziologia su fattori che provengono da alterazioni specifiche, comprende l'8-10%, origina generalmente da:
  - patologia renale.
  - Patologia endocrina.
  - Patologia vascolare.
  - Patologia nervosa.

  con l'incremento dei criteri e metodi diagnostici è sempre più facile classificare una ipertensione sulla base della sua causa reale.

L'IPERTENSIONE PRIMARIA:

sappiamo che il 90% delle ipertensioni presenta natura primaria, cioè presenta una discreta COMPONENTE GENETICA: dal punto di vista pratico possiamo dire che un individuo può essere geneticamente predisposto alla ipertensione per il suo genotipo, ma questo non rappresenta in alcun modo un disordine o una patologia, ma una predisposizione che si estrinseca spesso in patologie di tipo RENALE, VASCOLARE O CEREBRALE. Dal punto di vista eziologico ricordiamo che mettendo a confronto in questi pazienti la attività della renina nelle 24 ore e la escrezione di sodio si valuta che:

- il 10-15% dei pazienti presenta una elevata attività reninica e presenta quindi una probabile ipertensione vasocostrittiva.
- Il 25% dei pazienti presenta una bassa attività reninica e presenta quindi probabilmente una ipertensione volumetrica.

Resta in ogni caso non catalogata una buona parte della popolazione di questi ipertesi.

L'IPERTENSIONE SECONDARIA:

nello specifico l'ipertensione secondaria presenta:

- meccanismi patogenetici conosciuti e trattabili se individuati precocemente soprattutto.
- una alterazione di base che se identificata precocemente può essere corretta, cause molto significative possono essere:
  - IL RENE: il rene rappresenta la prima causa di ipertensione secondaria al mondo, soprattutto in presenza di:
    - patologie glomerulari che sembrano in questo caso maggiormente pericolose rispetto alle patologie tubulari.
    - Ipertensione renovascolare.
  - LA GHIANDOLA SURRENALE soprattutto in caso di:
    - FEOCROMOCITOMA[2], si tratta di un adenoma secernente adrenalina per cui:
      - PAROSSISTICAMENTE.
      - IN MODO SVINCOLATO DA FEEDBACK.

      Vengono liberate grandi quantità di noradrenalina, adrenalina e serotonina. Si tratta di una causa relativamente rara di ipetensione, circa lo 0.05% dei casi. La

2 Il feocromocitoma può collocarsi anche in gangli periferici, non solo nella ghiandola surrenale.

escissione chirurgica è la terapia definitiva nel 90% dei casi.

- SINDROME DI CONN o IPERALDOSTERONISMO PRIMITIVO che si caratterizza per:
  - elevati livelli di pressione.
  - Ipocaliemia.
  - Ipernatriemia.
  - Bassi livelli di renina circolante e attiva.

  Questa sindrome può variare molto in termini di manifestazione, complessivamente si possono avere quadri di lieve ipertensione come quadri di ipertensione grave resistente al trattamento. La sintomatologia non sempre è presente, quando lo è possiamo registrare:
  - ipertensione chiaramente.
  - Alcalosi legata alla eliminazione di protoni in scambio con il sodio nel tubulo renale.
  - Intolleranza al glucosio.
  - Poliuria e polidipsia, parestesie e debolezza muscolare legate prevalentemente alla alcalosi ipocaliemica.

  In questo caso sono molto utili nella diagnosi le valutazioni di:
  - potassio ematico, che risulta ridotto in questi pazienti.
  - Rapporto tra ALDOSTERONE PLASMATICO e ATTIVITÀ PLASMATICA DELLA RENINA fondamentale per distinguere tra iperaldosteronismo primitivo e secondario.

  L'iperaldosteronismo primitivo può essere causato da:
  - adenomi secernenti, come avviene nel 60-70% dei casi; vengono trattati chirurgicamente.
  - Iperplasia bilaterale del surrene, vengono trattati medicalmente.
  - Cause molto molto rare sono sicuramente carcinomi della surrenale e elementi secernenti ectopici, soprattutto ovarici.
- SINDROME DI CUSHING che, probabilmente a causa di:
  - stimolazione del recettore per l'aldosterone da parte del cortisolo.
  - Stimolazione alla secrezione di altri corticosurrenalici oltre al cortisolo.

    Accompagna il 75-80% dei casi di ipertensione.

IPERTENSIONE DA IPERALDOSTERONISMO PRIMITIVO:
si tratta di una ipertensione caratterizzata da:

- Assenza di edemi.
- Livelli di renina molto bassi o soppressi.
- Ipocaliemia e sue conseguenze:
  - astenia muscolare.
  - Alcalosi ipocaliemica.
  - nefropatia ipocaliemica.
  - ECG caratteristico.

La diagnosi di iperaldosteronismo primitivo può essere condotta con i seguenti test:

- indagini di laboratorio:
  - dosaggio degli elettroliti come sodio e potassio plasmatici e urinari.
  - Dosaggio dell'aldosterone plasmatico e urinario.

- Dosaggio dosaggio della attività della renina plasmatica.
- test di infusione salina.

■ Test funzionali che valutano la reattività della surrenale e la sua risposta al blocco di determinati stimoli; prima di procedere nella analisi è indispensabile eliminare alcuni fattori confondenti:
- sostanze che espandono il volume plasmatico come:
  - cortisonici.
  - Mineralcorticoidi.
  - Contraccettivi.
  - Liquirizia.
  - Pompelmo.
  - FANS.
  - Dieta iposodica.
  - Iperassunzione di acqua.
- Sostanze che riducono il volume plasmatico come per esempio dei lassativi osmotici.

Prima di procedere a test specifici quindi è indispensabile un WASHOUT DALLA TERAPIA con farmaci che possono inficiare l'attendibilità dei suddetti test.
I test funzionali che a questo punto possono essere eseguiti sono:
- TEST AL CAPTOPRIL, si tratta di un test eseguito con ace inibitore:
  - si valutano inizialmente i livelli di:
    - renina.
    - Aldosterone.
    - Cortisolo.
  - si somministrano al paziente 50mg di captopril, ace inibitore.
  - Il paziente resta in clinostatismo per circa 60 minuti.
  - Passata un'ora si valutano i livelli di:
    - renina.
    - Aldosterone.
    - Cortisolo.

  In presenza di iperaldosteronismo primitivo ci aspettiamo di registrare una mancata soppressione dei livelli di aldosterone in quanto questo non è più sensibile alla attività del sistema renina-angiotensina.
- TEST DI INFUSIONE SALINA:
  si basa su una infusione continua di fisiologica:
  - si tiene il paziente in clinostatismo per un'ora.
  - Si somministra soluzione fisiologica per tre ore.

  Nel corso del test vengono eseguite delle valutazioni:
  - al tempo 0, prima di cominciare il test.
  - A 240 minuti.

  si dosano aldosterone, renina, cortisolo e PRA (ad oggi quest'ultimo parametro viene meno utilizzato in quanto si è visto che la renina plasmatica è sufficiente, non è necessario valutarne anche la attività).
  A seguito di una tale infusione ci aspetteremmo una riduzione dei livelli di aldosterone che non si presenta nel paziente che soffre di

iperaldosteronismo primitivo.
- indagini strumentali quali:
  - ecografia surrenalica.
  - TC o RMN.
  - scintigrafia.
  - cateterismo venoso delle surrenali: si esegue un prelievo direttamente dal vaso che drena dalla surrenale e dalla vena cava, si dosano quindi i livelli di ALDOSTERONE, RENINA E CORTISOLO nei due campioni.
    - Se i dosaggi degli ormoni nei due campioni sono uguali, c'è stato un errore operativo.
    - Se i livelli sono differenti:
      - si valutano i livelli di produzione.
      - si valuta la lateralizzazione del difetto, cioè se una delle due surrenali produce più dell'altra.

TERAPIA:
la terapia è fondamentalmente variabile a seconda della causa della patologia:
- chirurgica per adenomi secernenti.
- Medica in caso di iperplasia surrenalica.

- SINDROME METABOLICA dove ipertensione, insulino resistenza, obesità e dislipidemia si accompagnano tra loro, è importante ricordare che il 25-50% dei pazienti non obesi e non diabetici sono insulino resistenti.
- APNEA NOTTURNA OSTRUTTIVA che si associa ad obesità e problemi metabolici di vario tipo che necessitano spesso di un intervento.
- COARTAZIONE DELLA AORTA.
- PATOLOGIE TIROIDEE E ACROMEGALIA.

Queste patologie si manifestano generalmente in:
- IPERTENSIONI molto alte.
- IPERTENSIONI stabilmente alte.
- che non rispondono al trattamento, cioè che non rispondono a 4 farmaci differenti.
- SPESSO NELLE PERSONE GIOVANI.

<u>VALUTAZIONE SPECIFICA DELLE IPERTENSIONI ENDOCRINE:</u>
si tratta di una forma di ipertensione che caratteristicamente si presenta piuttosto grave, nel complesso possiamo ricordare che le diverse forme di ipertensione endocrina sono:

RITROVAMENTO	MALATTIA	TEST DIAGNOSTICI
Si associa a numerose manifetazioni metaboliche importanti.	ACROMEGALIA	• Valutazione dei livelli di GH. • Valutazione del profilo glicemico.
Ipertensione sistolica isolata.	IPERTIROIDISMO	TSH, free T3, free T4
Ipertensione diastolica isolata.	IPOTIROIDISMO	TSH, free T3, free T4
Quadro di morbo di cushing.	MORBO DI CUSHING	Test di soppressione con desametasone
Ipercalcemia con PTH	IPERPARATIROIDISMO	Livelli di calcio sierico e PTH

CC BY NC SA

iperespresso		
Ipertensione non responsiva a terapia, se primitivo NON SI ASSOCIA AD EDEMI in assenza di altre complicanze	IPERALDOSTENOISMO PRIMITIVO	Rapporto tra aldosterone plasmatico e renina
Ipertensione con segni di iperattività catecolaminergica in circolo, generalmente parossistica	FEOCROMOCITOMA	Metanefrine plasmatiche e soprattutto urinarie, in rapporto alla creatininuria.
	IPERTENSIONE SECONDARIA A TERAPIA ESTROPROGESTINICA	

RUOLO DELLA MECCANICA VASALE NELLA IPERTENSIONE ARTERIOSA:

il flusso ematico sarebbe, basandosi sulla azione della pompa cardiaca, di tipo intermittente, incrementato in sistole, decrementato in diastole; due fattori fondamentali contribuiscono alla regolazione del flusso stesso e al mantenimento della sua costanza in sistole e diastole:

- MECCANICA DELLA PARETE DEI GRANDI VASI la cui attività è legata a:
  - ELASTICITÀ.
  - INERZIA.
  - RESISTENZA.
- VOLUME CIRCOLANTE.

La maggior parte di questi fattori dipende dalla integrità delle tre tonache fondamentali del vaso:

- TONACA INTIMA che regola la dilatazione e la permeabilità tramite l'endotelio.
- TONACA MEDIA che regola il tono della arteria, soprattutto di dimensioni medie e piccole, e la compliance.
- TONACA AVVENTIZIA che contribuisce a regolare l'attività della arteria.

la struttura è di fatto altamente intrecciata. Dalla integrità di tali strutture dipende quindi in modo significativo la pressione arteriosa. Un ruolo fondamentale è svolto dalle arteriole in questo caso:

- per la loro immensa superficie, molto superiore a quella dei grandi vasi.
- per la loro parete muscolare particolarmente significativa.

SOLO ALL'IMBOCCO DI TALI ARTERIOLE, con il termine delle grandi arterie, IL FLUSSO DIVIENE COSTANTE.

IL RUOLO DEL MODELLO WINDKESSEL:

dal punto di vista meccanico il modello windkessel è un modello così rappresentabile:

- POMPA che ASPIRA E INVIA IN UN SERBATOIO dell'ACQUA.
- SERBATOIO che SI PRESENTA PIENO DI:
  - aria.
  - acqua.

  con il suo ingresso mediato dalla pompa, l'acqua comprime l'aria.
- L'ARIA compressa nella fase di espulsione della pompa, spinge costantemente anche durante la fase aspirante della pompa, il liquido fuori dal serbatoio.

Nonostante la pompa funzioni a intemittenza, il flusso è praticamente costante. Il modello non

è completamente applicabile alla dinamica vascolare in quanto il cuore è una pompa praticamente unicamente premente e in quanto non c'è aria da comprimere, tuttavia:

- il cuore presenta una attività alternante.
- La aorta, grazie alla sua parete elastica, restituisce durante la fase non premente, parte della sua energia al sangue.

Oltre al modello windkessel, sicuramente il più utilizzato in assoluto in ambito clinico, esistono altri modelli capaci di spiegare la propagazione dell'onda di polso in periferia, per esempio:

- il modello a CIRCUITO ELETTRICO, si tratta di un modello capace di spiegare la propagazione dell'onda di polso attraverso l'albero vascolare paragonando l'albero vascolare stesso ad un circuito elettrico dotato di:
  - generatore.
  - Resistenze.
  - Condensatori.
- Il modello di PROPAGAZIONE OSCILLATORIA DEI FLUIDI le onde si propagano attraverso i vasi in modo più o meno importante a seconda della rigidità dei vasi stessi: a maggiore rigidità corrisponde maggiore oscillazione.

<u>COMPLIANCE ARTERIOSA E SUOI EFFETTI:</u>

la compliance è un fenomeno per cui il VOLUME DEL CONTENITORE VARIA IN RELAZIONE ALLA PRESSIONE CHE VIENE ESERCITATA SU DI ESSO: se il sistema È COMPLIANTE quindi SI DILATA e STOCCA UN GROSSO VOLUME a prezzo di UNA PRESSIONE RELATIVAMENTE PICCOLA. In termini pratici la complianza riassume la capacità della aorta di:

- STOCCARE QUANTITÀ NOTEVOLI DI SANGUE.
- SOPPORTANDO PRESSIONI DI EIEZIONE ABBASTANZA ELEVATE.

Naturalmente perché questi effetti si verifichino non solo la aorta, ma tutto il circolo sistemico deve accomodare alla azione della pompa. Durante la FASE SISTOLICA la compliance consente di STOCCARE L'ENERGIA che viene RESTITUITA NELLA FASE DIASTOLICA, quindi:

- se c'è compliance:
  - la pressione SISTOLICA incrementa lievemente rispetto alla norma.
  - la pressione DIASTOLICA diminuisce in modo meno considerevole rispetto alla norma.
- Se non c'è compliance, questo non succede, la parete non risponde in modo elastico e:
  - la pressione SISTOLICA incrementa considerevolmente in quanto non incrementa il volume.
  - la pressione DIASTOLICA invece non incrementa in modo adeguato.

È importante inoltre ricordare che:

- più il carico pressorio è intermittente, più incrementa il danno endoteliale,
- il cuore si nutre in diastole, e in presenza di deficit di compliance, la pressione di perfusione coronarica cade.

ONDA DI POLSO E PRESSIONE ARTERIOSA COME INDICI DI COMPLIANZA DEL LETTO VASCOLARE:

la compliance del letto vascolare può essere valutata in modo molto significativo in relazione

CC BY NC SA

alle modalità di:

- variazione della pressione arteriosa sistolica e diastolica.
- Variazione della propagazione dell'onda di polso.

Due aspetti sicuramente complementari. La pressione arteriosa può essere vista fondamentalmente da due punti di vista:

- PRESSIONE ARTERIOSA CENTRALE o STATICA, misurata centralmente e a prescindere dalla sua variazione rispetto all'albero arterioso.
- PRESSIONE ARTERIOSA PERIFERICA O DINAMICA, si definisce tale in quanto valutata sulla base della variazione delle sue due componenti:
  - LA PRESSIONE SISTOLICA che dal centro alla periferia TENDE AD AUMENTARE
  - LA PRESSIONE DIASTOLICA che dal centro alla periferia TENDE A DIMINUIRE anche se in misura minore.

La pressione periferica è la pressione che ci interessa dal punto di vista clinico in quanto È QUESTA CHE GENERA IL DANNO D'ORGANO, non la pressione centrale.

LA PRESSIONE ARTERIOSA DINAMICA:

l'evoluzione dell'onda pressoria attraverso l'albero vascolare dipende da tre fattori:

- velocità di eiezione sistolica.
- meccanica delle grandi arterie, grazie alla loro elasticità infatti i grossi tronchi vascolari:
  - VEICOLANO IL SANGUE DAL CENTRO ALLA PERIFERIA.
  - TRASFORMANO L'ATTIVITÀ RITMICA DEL CUORE IN UNA ATTIVITÀ COSTANTE.

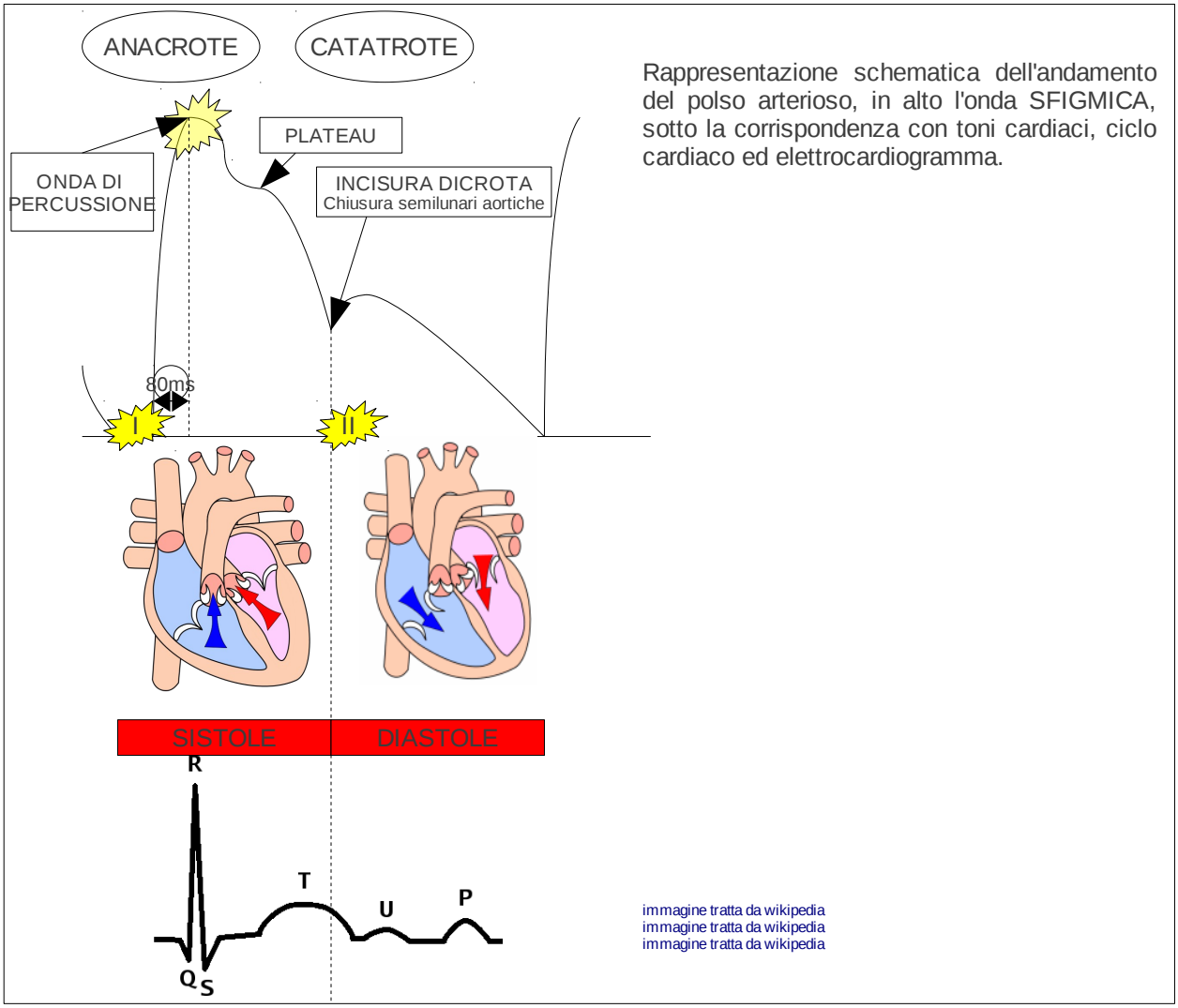
  Come accennato tale capacità dipende in modo molto stretto dalla integrità delle strutture vascolari, fisiologicamente nella vecchiaia l'elasticità vascolare cala e quindi il sangue non viene sospinto adeguatamente in fase di diastole, in un quadro ideale avremo:
  - il 60% del sangue va in periferia durante la fase di sistole, provocando una PRESSIONE SISTOLICA ALTA.
  - Il 40% del sangue va in periferia durante la fase di diastole, provocando una PRESSIONE DIASTOLICA BASSA.

  Cambiando quindi sensibilmente la PRESSIONE DIFFERENZIALE.
- Onde riflesse del polso arterioso, le onde di polso si propagano in periferia in modo molto importante in virtù di:
  - struttura meccanica della arteria che può essere più o meno rigida.
  - Stato funzionale della arteria:
    - una arteria vuota presenta poca pressione e di conseguenza è difficile portarla a regimi pressori maggiori.
    - Una arteria troppo gonfia non può accomodare all'ingresso di ulteriori quantità di sangue e di conseguenza non risponde bene alla stimolazione pressoria.

  Nel momento in cui parta un'onda di polso, questa non si spegne semplicemente in periferia, ma rimbalza sulla parete arteriosa periferica per ritornare verso il centro spegnendosi, di conseguenza, sulla base del modello precedentemente descritto di propagazione dell'onda attraverso l'albero arterioso, le onde riflesse del polso stesso si comportano in modo molto differente:
  - se il vaso è elastico, l'onda si propaga lentamente E LE DUE ONDE riflessa e

incidente SI INCONTRANO IN FASE DI DIASTOLE DANDO VITA AD UN EFFETTO SINERGICO CHE CONTRIBUISCE AL MANTENIMENTO DELLA PRESSIONE ARTERIOSA in fase di diastole appunto.

se il vaso è rigido, l'onda è rapida E LE DUE ONDE riflessa e incidente SI INCONTRANO IN FASE DI SISTOLE SENZA DARE L'EFFETTO ADDITIVO NECESSARIO ALLA PRESSIONE DIASTOLICA PERIFERICA.



Rappresentazione schematica dell'andamento del polso arterioso, in alto l'onda SFIGMICA, sotto la corrispondenza con toni cardiaci, ciclo cardiaco ed elettrocardiogramma.

immagine tratta da wikipedia
immagine tratta da wikipedia
immagine tratta da wikipedia

AASI AMBULATORY ARTERIAL STIFFNESS INDEX :

l'AASI è un sistema di valutazione della complianza del sistema arterioso e di monitoraggio della stessa utilizzato in tutto il mondo per la sua semplicità, complessivamente sono sufficienti:

- valutazione della pressione arteriosa nelle 24 ore, facilmente reperibile.
- Possibilità di tracciare una retta di regressione.

In ogni caso si tratta di un modello molto più semplice rispetto alle alternative che prevedono

CC BY NC SA

la valutazione del diametro del vaso e della pressione interna allo stesso in modo estremamente accurato e preciso. Per ogni incremento della pressione arteriosa possiamo dire che:

- se il vaso è elastico, le due pressioni tendono a somigliarsi.
- se il vaso è meno elastico:
  - la pressione sistolica tende ad aumentare.
  - la pressione diastolica tende ad aumentare in misura minore.

I valori di pressione arteriosa sistolica e diastolica vengono posti lungo gli assi di un grafico e si valuta quindi la retta di regressione ad essi correlata, a questo punto:

- sappiamo che b, pendenza o coefficiente angolare della retta, è il fattore MAGGIORMENTE INFLUENZATO DALLA VARIAZIONE TRA PRESSIONE SISTOLICA E DIASTOLICA.
- 1-b è un indice NUMERICO UTILE ALLA VALUTAZIONE DELLA COMPLIANZA DEL SISTEMA VASCOLARE e prende, appunto, il nome di AASI.

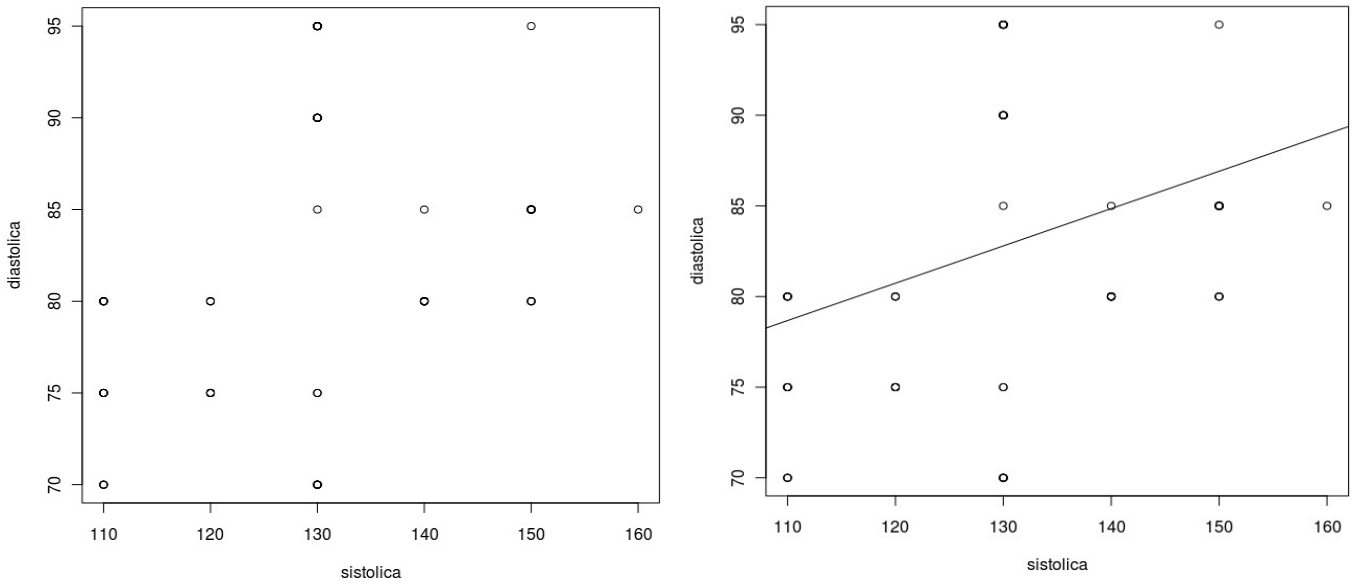
In termini pratici possiamo ipotizzare di possedere le misurazioni di pressione di un paziente nelle 24 ore con una misurazione ogni 20 minuti (72 misurazioni), a partire dalle 8 di mattina:

- pressione sistolica:
  140,130,150,130,140,130,150,130,140,130,150,130,150,130,160,130,140,130,150,130,140,130,150,150,140,130,130,130,140,130,150,130,150,130,150,130,140,130,150,130,140,130,150,130,130,120,110,120,130,110,110,130,110,120,110,120,130,110,110,120,130,110,110,120,130,110,110,120,130,110,110,120.
- Pressione diastolica:
  80,90,85,95,80,90,85,95,80,95,85,95,80,90,85,95,85,90,85,95,80,95,80,95,80,90,85,95,80,90,85,95,80,90,85,95,80,90,85,95,80,95,85,95,75,80,75,75,70,80,70,75,70,80,75,75,70,80,75,80,70,80,75,75,70,80,75,75,70,80,70,75.

otteniamo una retta di regressione che presenta le seguenti caratteristiche:

- intercetta con l'altra retta di regressione, cioè invertendo i valori posti sull'asse delle x e delle y, che è 56.
- coefficiente angolare, il fattore che ci interessa, che è 0.21.

il grafico ottenuto è il seguente:



Nel soggetto ipotizzato in precedenza quindi l'aasi sarebbe di 1-0.21 cioè 0.79: più distanti sono tra loro i valori di sistolica e diastolica, più la retta di regressione sarà orizzontale (i punti relativi alla pressione diastolica sull'asse delle y saranno posti più in basso e i punti relativi alla pressione sistolica sull'asse delle x più in alto nella scala numerica), più sarà basso il coefficiente angolare e PIÙ DI CONSEGUENZA SARÀ ALTO L'AASI.
IMPORTANZA DELL'AASI:
l'AASI è considerato un ottimo indice di valutazione del rischio cardiovascolare, più di altri tipi di paramenti come la pressione differenziale, questo perché:

- presenta un buon grado di affidabilità.
- È molto poco costoso.
- Non richiede la presenza di personale specialistico per la sua realizzazione.

L'unico bias registrato è relativo al fatto che tale indice RISULTA PIÙ ELEVATO NEI SOGGETTI DIPPERS rispetto ai soggetti NON DIPPERS nei quali non è presente la caduta, fisiologica, della pressione arteriosa durante la notte: si tratta di un semplice bias di calcolo legato al fatto che la variabilità aumenta in presenza di un calo della pressione durante la notte. Per risolvere il problema si utilizza L'AASI SIMMETRICO che non è influenzato da questo bias.
<u>TONOMETRIA AD APPIATTIMENTO:</u>
la propagazione dell'onda lungo i vasi arteriosi può essere valutata dal punto di vista MORFOLOGICO e DINAMICO ATTRAVERSO UN TONOMETRO, si tratta nello specifico di:

- un sensore a penna collegato ad un software (pulse pen).
- si applica ad una arteria.
- si applica sul sensore una pressione.
- la pressione impressa bilancia quella del vaso.

la forza applicata è uguale alla pressione arteriosa presente all'interno di quel vaso; tramite questo strumento si possono valutare:

- VELOCITÀ DELL'ONDA DI POLSO fondamentale per valutare le proprietà viscoelastiche dei grandi vasi. La velocità dell'onda di polso si valuta in questo modo generalmente:
  - si valuta il rapporto tra l'apice dell'onda R dell'ECG e la base dell'onda di polso a livello della arteria carotide e la si definisce T1.
  - si valuta il rapporto tra l'apice dell'onda R dell'ECG e la base dell'onda di polso a livello della arteria femorale e la si definisce T2.

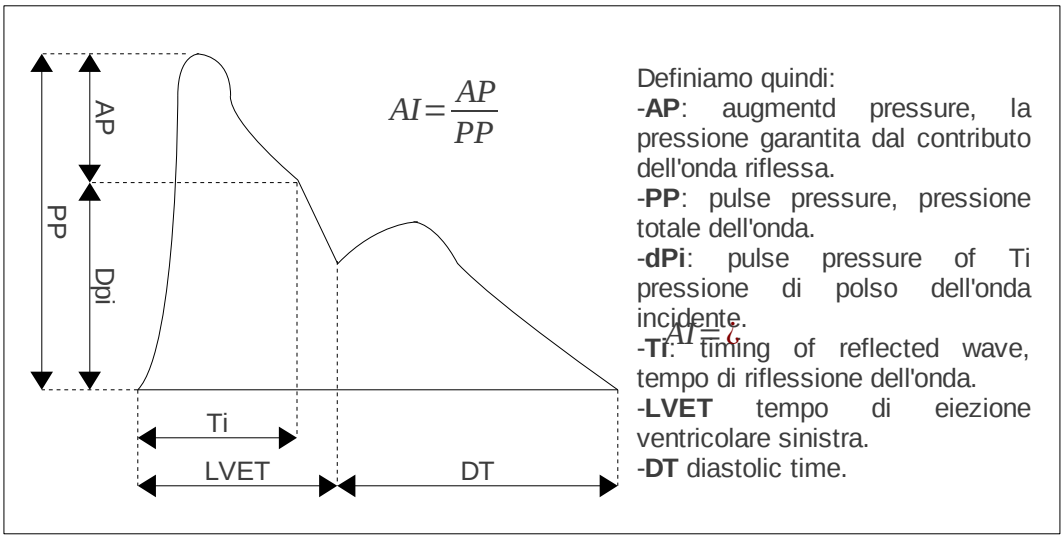
  Nota la distanza L tra la arteria carotide e la arteria femorale, si può valutare la velocità dell'onda di polso tramite questa formula:
- MORFOLOGIA DELL'ONDA DI POLSO che aiuta a valutare la pressione arteriosa

$$velocità\,dell'onda\,di\ polso = \frac{L}{(T2-T1)}$$

  all'interno del vaso. Normalmente l'onda sfigmica che registriamo è dovuta alla sovrapposizione, come accennato, di due onde:
  - onda incidente.
  - onda riflessa.

  La sommazione tra le due onde, da un risultato che, come accennato, è molto variabile in relazione alla rigidità dei vasi che queste onde incontrano. Tramite questo metodo è possibile valutare graficamente LO STATO DI RIGIDITÀ VASALE e IL LIVELLO DI PRESSIONE ALL'INTERNO DEL VASO.

La interpretazione del grafico è fondamentale e ci consente di inquadrare la situazione del paziente in uno dei quattro quadri tipici, complessivamente il grafico è quello di un'onda di polso:



VALUTAZIONE DELLA MORFOLOGIA DELLA CURVA DI PRESSIONE CENTRALE: complessivamente la curva di pressione consente di valutare le seguenti caratteristiche:

- pressione massima.
- Pressione minima.
- AUGMENTATION INDEX: si tratta di un valore in percentuale che valuta la rigidità del vaso ed è legato al rapporto che il contributo dell'onda riflessa da sul totale dell'onda:

$$AI = \frac{AP}{PP}$$

complessivamente quindi possiamo riassumere le alterazioni registrate tramite la tonografia ad appiattimento in questo modo:

- NEL SOGGETTO ANZIANO:
  - la pressione sistolica incrementa in quanto le due onde, riflessa e incidente, si incontrano prematuramente.
  - La pressione diastolica non sale adeguatamente per lo stesso motivo.
- NEL SOGGETTO DOTATO DI MEDIA COMPLIANCE il contributo dell'onda incidente si registra al limite tra le due fasi, ascendente e discendente, dell'onda di polso.
- NEL SOGGETTO DOTATO DI ELASTICITÀ ELEVATA il contributo dell'onda AVVIENE IN FASE DIASTOLICA e risulta maggiormente sostenuto, di conseguenza L'AUGMENTATION INDEX RISULTA NEGATIVO.

TRASFORMATA RAPIDA DI FOURIER:

la trasformata di fourier è un metodo matematico per la analisi di sistemi dinamici, semplificando possiamo dire che la trasformata di fourier consente a partire da un sistema che emette segnali periodici, come fa il cuore, di ottenere un insieme discreto di valori detto SPETTRO DISCRETO O SPETTRO A PETTINE che rappresenta la scomposizione in quelle che possono essere definite ARMONICHE del segnale originale. Attraverso questo modello ogni onda di polso viene trasformata nelle onde che la compongono, che sono in questo caso da 6 a 8 per ciascuna contrazione cardiaca, in queste 6-8 onde, possiamo riconoscere:

- la frequenza più bassa detta ARMONICA FONDAMENTALE che rappresenta la componente principale e più importante dell'onda presa in considerazione.
- Una serie di onde MULTIPLE della armonica fondamentale.

Possiamo dire che SULL'ONDA ARMONICA O FONDAMENTALE si assomma l'onda RIFLESSA del polso arterioso ottenendo un dato effetto meccanico. Il modello di trasformata rapida di fourier consente fondamentalmente di semplificare i meccanismi di interazione tra le onde del polso arterioso.

CONSEGUENZE DELLA ALTERAZIONE DELLA ELASTICITÀ DELLE ARTERIE:

le alterazioni della riflessione dell'onda di polso sono molto importanti nella dinamica vascolare, complessivamente infatti nel paziente dotato di scarsa compliance:

- QUANDO IL CUORE È IN FASE DI SVUOTAMENTO, UN'ONDA DI POLSO RIFLESSA LO RAGGIUNGE E SI OPPONE A TALE SVUOTAMENTO costringendolo ad incrementare la pressione di eiezione.
- LA PRESSIONE DIASTOLICA NON È SOSTENUTA E CONSEGUENTEMENTE SI ABBASSA e questo riduce significativamente anche la attività di perfusione delle coronarie.

Fisiologicamente le due onde, riflessa e incidente, si incontrano nell'albero vascolare IN UN DATO PUNTO:

- NORMALMENTE NELLA AORTA TORACICA DISCENDENTE.
- IN CASO DI ATEROSCLEROSI il punto di incontro si avvicina al cuore FINO AD ARRIVARE IN PROSSIMITÀ DELLE VALVOLE CARDIACHE.

Non è quindi una sola questione di tempo, ma anche una importante questione di posizione.

CORRELAZIONE TRA MASSA CORPOREA E FREQUENZA CARDIACA IN DIVERSE

SPECIE ANIMALI E NELL'UOMO:
ponendo in relazione la massa corporea con la frequenza cardiaca ci rendiamo conto che c'è una inversa proporzionalità tra le due grandezze, TANTO PIÙ GRANDE È LA MASSA, TANTO MINORE È LA FREQUENZA.
Questa importante variazione si registra:

- tra diverse specie animali, più piccolo è l'animale, più elevata è la frequenza cardiaca.
- Tra diversi individui di una specie animale: per esempio nel bambino la frequenza cardiaca è molto più alta rispetto a quanto non sia nell'adulto.

Normalmente:

- LE ONDE INCIDENTE E RIFLESSA SI DEVONO INCONTRARE IN AORTA ASCENDENTE DURANTE LA FASE DI DIASTOLE o comunque in un dato specifico punto per le diverse specie animali, AL FINE DI GARANTIRE UN ADEGUATO SUPPORTO PRESSORIO ALLA DIASTOLE E NON INTRALCIARE LA ATTIVITÀ CARDIACA.
- Se varia la distanza tra il punto di origine dell'onda e il punto di riflessione, DEVE VARIARE LA FREQUENZA CARDIACA per GARANTIRE UNA ADEGUATA SINCRONIZZAZIONE visto che l'onda di polso si propaga comunque con la medesima velocità.

Al variare della distanza quindi, deve variare anche la frequenza.

CONSEGUENZE DELLA IPERTENSIONE ARTERIOSA:

la ipertensione arteriosa, e in particolare la variazione repentina della pressione arteriosa nel tempo, induce importanti modificazioni dell'apparato cardiovascolare e produce un vero e proprio danno d'organo. Il danno d'organo si estrinseca a livello di:

- CUORE: la patologia cardiaca è la principale causa di morte nel paziente iperteso. Una ipertensione arteriosa prolungata nel tempo induce importanti alterazioni della attività cardiaca inducendo una IPERTROFIA CARDIACA DEL VENTRICOLO SINISTRO e una vera e propria cardiomiopatia detta in questo caso ipertensiva. Una terapia precoce e rapida diretta contro l'aumento della pressione e il progredire della ipertensione, risolve moltissimi dei problemi correlati a questo tipo di patologia.
- CERVELLO dove l'ipertensione rappresenta:
  - un indice di rischio molto importante per lo sviluppo di stroke, di tutti gli incidenti cerebrovascolari:
    - 85% sono dovuti ad infarto.
    - 15% sono dovuti ad emorragia.

    L'incidenza di questi eventi incrementa significativamente con lo sviluppo di ipertensione arteriosa.
  - Un fattore importante di riduzione delle capacità cognitive, dovuta probabilmente a disfunzioni ischemiche della sostanza bianca.

  Nonostante l'encefalo sia in grado di mantenere tramite meccanismi di autoregolazione una adeguata pressione cerebrale anche in condizioni estreme (pressione media variabile tra 50 e 150mmHg), in caso di ipertensione maligna, si possono verificare fenomeni di encefalopatia come:
  - grave emicrania.
  - Nausea e vomito.

    - Deficit neurologici focali.
    - Alterazioni dello stato mentale.

  Se non riconosciuta e trattata la encefalopatia ipertensiva può portare a stupor, coma e morte. Va distinta da incidenti cerebrovascolari di altra natura.
- RENE, come noto il rene:
    - rappresenta la prima causa di ipertensione secondaria.
    - È colpito da fenomeni ipertensivi in modo molto importante.

  La ipertensione arteriosa colpisce soprattutto il glomerulo naturalmente sia tramite meccanismi di lesione diretta che tramite meccanismi di iperperfusione: un tipico esempio è la IPERTENSIONE MALIGNA che si associa a necrosi fibrinoide della arteriola afferente.
- ARTERIE PERIFERICHE, soprattutto a livello dell'arto inferiore, possono essere fortemente colpite dalla ipertensione. Il primo tipico sintomo di arteriopatia periferica resta la CLAUDICATIO INTERMITTENS e la valutazione della gravità della patologia può essere eseguita tramite:
    - ANKLE BRACHIAL INDEX.
    - TREADMILL TEST.

  Come discusso in altra sede.

CENNI DI TERAPIA:

sicuramente la terapia della ipertensione arteriosa si basa su:

- MODIFICAZIONI DELLO STILE DI VITA che sono fondamentali nel controllo della ipertensione e nella sua prevenzione, soprattutto quindi nei pazienti in fase di preipertensione e in combinazione con la terapia farmacologica.
- TERAPIA FARMACOLOGICA raccomandata per pazienti con pressione superiore a 140/90, il beneficio ottenuto correla con il calo di pressione ottenuto con la terapia: solo ridurre la pressione sistolica di 10-12mmHg e la pressione diastolica di 5-6mmHg riduce il rischio di complicanze cerebrovascolari del 35-40% e di patologia cardiaca cronica del 12-16%.
    - DIURETICI, soprattutto TIAZIDICI, sono molto utilizzati per il controllo della pressione arteriosa, soprattutto volume correlata.

DIURETICO	FAMIGLIA	LUOGO DI AZIONE	EFFETTO	EFF COLLATERALE
ACETAZOLAMIDE	derivati di sulfonamide	tubulo prossimale	blocca anidrasi carbonica	acidosi
CLORAZIDE	derivati di sulfonamide	tubulo prossimale	blocca il simporto sodio cloro	attivazione RAAAS
FUROSEMIDE	derivati di sulfonamide	D1	blocca la pompa cloro	attivazione RAAAS
SPIRONOLATTONE	antialdosteronico	tubulo prossimale	blocca l'aldosterone	acidosi
AMILORIDE	Derivati di pirazinoilguanidina		blocca il riassorbimento di sodio	acidosi

    - BLOCCANTI DEL SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA che:
        - decrementano la produzione di angiostensina II.
        - Incrementano i livelli di bradichinina.
        - Riducono la attività simpatica.

      Come noto si possono utilizzare:
        - ACE inibitori.
        - SARTANI che competono con il recettore della angiotensina II.
    - ANTAGONISTI DELL'ALDOSTERONE come lo SPIRONOLATTONE.

- BETA BLOCCANTI che agiscono:
  - sicuramente riducendo frequenza cardiaca e contrattilità.
  - Riducendo la attività del sistema RAAAS.
  - Riducendo la attività del centro vasomotore.

  Questo vale soprattutto per β bloccanti non selettivi come il propanololo per esempio.
- BLOCCANTI ALFA ADRENERGICI, oggi poco utilizzati in quanto:
  - meno maneggevoli in quanto inducono importanti sbalzi di pressione.
  - Meno efficaci, sappiamo da studi eseguiti su numerosi pazienti che la riduzione di morbidità e mortalità non è tanto significativa quanto quella registrata per altri antipertensivi.

  Dal punto di vista della terapia antipertensiva, sicuramente sono maggioremente efficaci gli α2 bloccanti che agiscono direttamente sull'albero vascolare e sul centro vasomotore come la già citata clonidina. Ad oggi vengono maggiormente utilizzati per trattare il feocromocitoma.
- BLOCCANTI DEL CANALE CALCIO che riducono la capacità delle cellule vascolari di provocare vasocostrizione.
- VASODILATATORI DIRETTI che esercitano spesso:
  - una azione diretta di dilatazione vascolare.
  - Una azione indiretta di protezione del vaso da effettori simpatici e del sistema RAAAS.

CC BY NC SA

PATOLOGIE DELLE VALVOLE CARDIACHE

le patologie delle valvole cardiache sono estremamente comuni in tutto il mondo e possono interessare le quattro valvole che partecipano al funzionamento del cuore; in ordine di frequenza le patologie valvolari possono interessare:

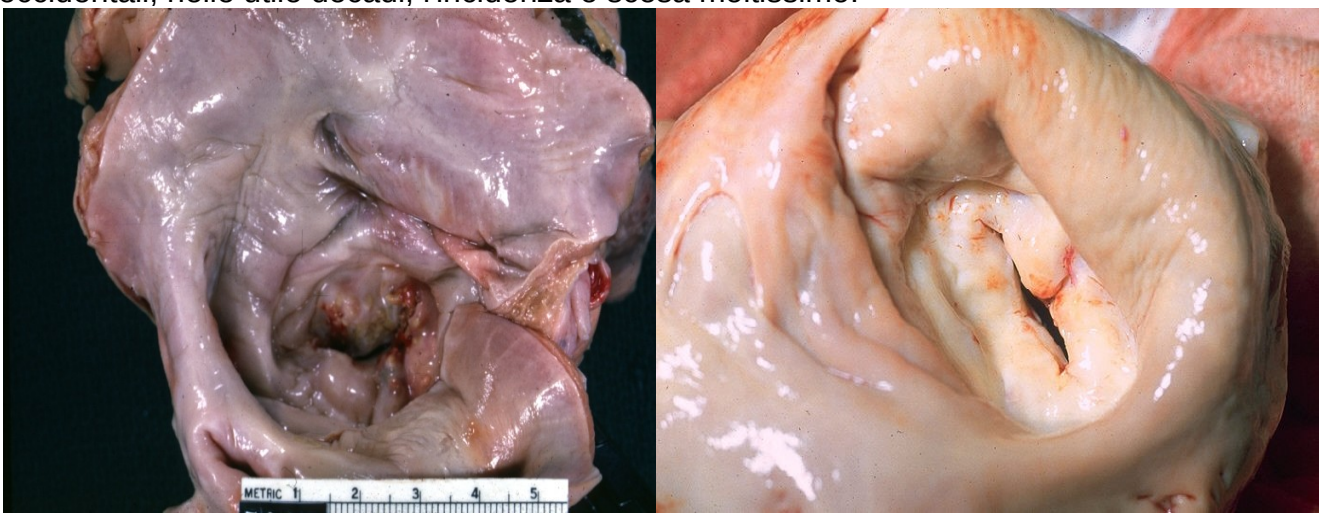
- VALVOLA MITRALICA che può andare incontro a stenosi, insufficienza o prolasso.
- VALVOLA AORTICA che può andare incontro fondamentalmente a stenosi e insufficienza.
- VALVOLA TRICUSPIDE che può andare incontro a stenosi e insufficienza.
- VALVOLA POLMONARE che può andare incontro a diverse patologie ma la cui frequenza, rispetto a quanto non avvenga per le altre valvole del cuore, è molto bassa.

STENOSI MITRALICA:

sicuramente la patologia più frequente in termini di interessamento delle valvole cardiache, è causata soprattutto da CARDIOPATIE REUMATICHE, tra le altre cause ricordiamo:

- stenosi congenita della valvola mitrale.
- Cor triatriatum: malformazione congenita caratterizzata dalla presenza di un cuore con tre atri.
- Calcificazione dell'anulus della valvola mitrale con interessamento delle cuspidi.
- Lupus eritematoso sistemico: endocardite di Lidmann-Sachs, è una condizione infiammatoria della valvola tipica del LES.
- Artrite reumatoide.
- Mixoma dell'atrio sinistro.
- Endocardite infettiva.

Sicuramente la cardiopatia reumatica resta una causa molto importante di questa patologia, nei paesi del terzo mondo soprattutto, dove le infezioni streptococciche non vengono adeguatamente trattate, l'incidenza di patologie di questo tipo è estremamente alta, nei paesi occidentali, nelle utile decadi, l'incidenza è scesa moltissimo.



MODIFICAZIONI ANATOMICHE DETERMINATE DALLA CARDIOPATIA REUMATICA:

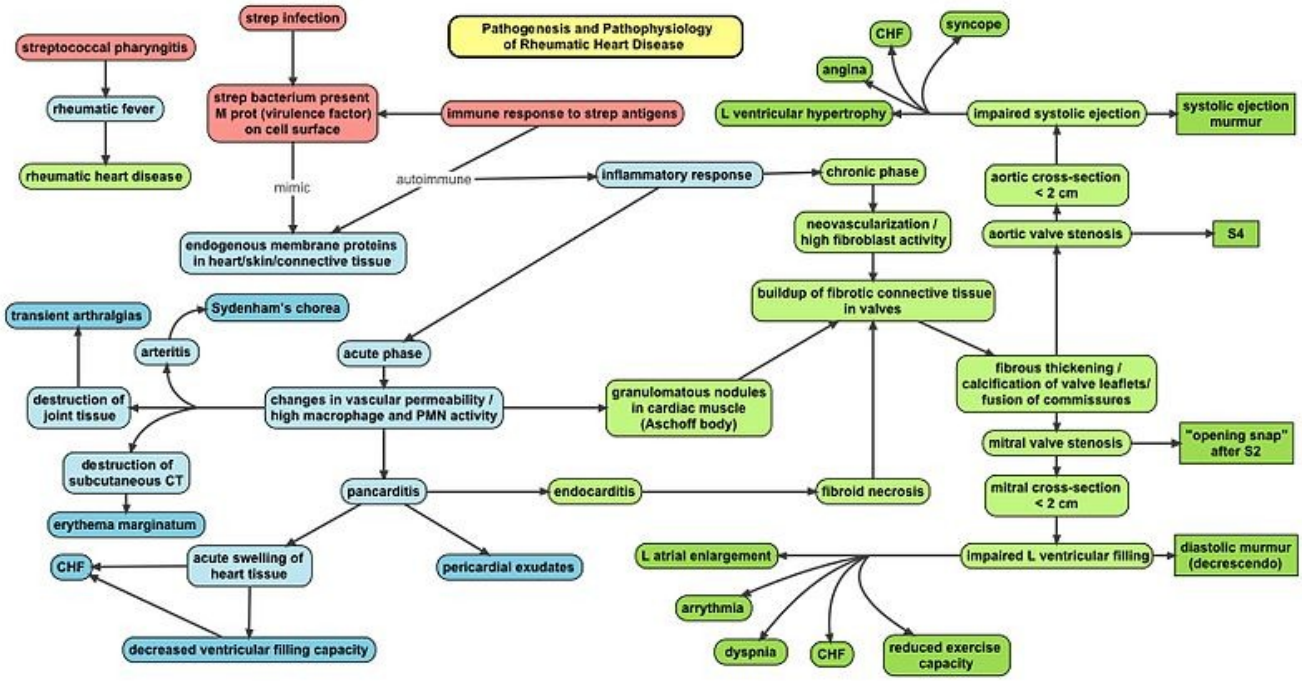
la cardiopatia reumatica induce delle importantissime modificazioni anatomiche nella struttura

CC BY NC SA

della valvola cardiaca, in particolare:

- le cuspidi della valvola sono irrigidite da fenomeni di fibrosi e dalla presenza di calcificazioni.
- Le commissure mitraliche si fondono tra loro.
- Le corde tendinee si accorciano e fondono tra loro.

L'innesco di queste deformazioni anatomiche è tipicamente associato alla patologia reumatica, ma una volta risolta la stessa, molto spesso procedono a causa delle modificazioni emodinamiche indotte inizialmente e il loro esito è imprevedibile.



FISIOPATOLOGIA:

in un adulto sano l'area della valvola mitralica è intorno ai 3-3.5cm^2, quanto quest'area si restringe significativamente si parla di stenosi che può essere classificata in stenosi:

- 1-1.5cm^2 si parla di stenosi di gravità media.
- Sotto 1cm^2 si parla di stenosi grave.

Il quadro fisiopatologico si caratterizza quindi per UN INCREMENTO DELLA PRESSIONE ATRIALE SINISTRA CHE SI RIPERCUOTE INEVITABILMENTE SUL CIRCOLO POLMONARE inducendo quindi anzitutto una congestione dello stesso.

<u>LA VALUTAZIONE DELLA GRAVITÀ EMODINAMICA DELLA STENOSI:</u>

sono due i fattori da prendere in considerazione nella valutazione della gravità emodinamica della condizione di stenosi della valvola, in questo caso:

1. GRADIENTE PRESSORIO TRANSVALVOLARE che dipende unicamente dal rapporto di pressione tra atrio e ventricolo.
2. FLUSSO VALVOLARE che dipende non solo dalla gittata cardiaca, ma anche dalla frequenza cardiaca: lo svuotamento atriale dipende infatti dal tempo di diastole che, come noto, in caso di aumento della frequenza cardiaca, si accorcia sensibilmente.

CC BY NC SA

Un aumento della frequenza cardiaca associato quindi ad una aritmia tachicardizzante può precipitare il quadro emodinamico tipico di queste condizioni valvolari.

MODIFICAZIONI DELLA ATTIVITÀ CARDIACA E DEI POLSI:

in presenza di una stenosi mitralica possiamo osservare:

- sicuramente in assenza di altre alterazioni o di quadri cronici, una conservazione della funzione ventricolare che si traduce in:
  - una pressione sistolica del ventricolo sinistro normale.
  - Una frazione di eiezione del ventricolo sinistro normale.
- Un incremento della pressione a livello di atrio sinistro e arteria polmonare che induce:
  - un importante incremento della contrazione atriale che si traduce in un incremento dell'onda a del polso venoso.
  - Un graduale calo della pressione atriale dopo l'apertura della valvola che si traduce in un'onda y decrescente.

  Chiaramente in presenza di stress fisici o di condizioni concomitanti di alterazione del circolo possiamo avere un interessamento della parte destra del cuore con un incremento quindi della pressione sistolica del ventricolo destro.
- Gittata cardiaca che:
  - nella stenosi mitralica di medio grado la gittata cardiaca:
    - è sicuramente normale a risposo.
    - In esercizio non aumenta in modo abbastanza significativo.
  - Nella stenosi mitralica grave, soprattutto in presenza di un incremento della pressione polmonare, la gittata cardiaca:
    - risulta diminuita a riposo.
    - Risulta diminuita durante l'esercizio e può addirittura divenire più bassa, per i meccanismi di decremento della durata della diastole, durante l'esercizio.
- Pressione polmonare che risulta incrementata in questi pazienti, i meccanismi di incremento della pressione polmonare sono:
  - resistenza al flusso determinato dalla stenosi della valvola.
  - Ipertensione polmonare reattiva che provoca una contrazione delle arteriole polmonari dovuta all'incremento della resistenza al flusso.
  - Edema interstiziale della parete dei piccoli vasi polmonari.
  - Fibrosi dei vasi polmonari fino alla ostruzione.

  Queste modificazioni emodinamiche possono ripercuotersi nella parte destra del cuore e provocare una ipertrofia del ventricolo destro accompagnata da rigurgito tricuspidale secondario ed eventualmente scompenso cardiaco destro.

FREQUENZA CARDIACA E MECCANISMI DI COMPENSO:

lo sviluppo di un incremento della frequenza cardiaca risulta determinato da meccanismi di compenso dovuti al calo della gittata cardiaca:

- diminuisce la gittata cardiaca.
- Si attivano i barocettori aortici.
- Si innesca una attivazione simpatica.
- Aumenta la frequenza cardiaca.

La azione della noradrenalina su recettori β1 presenti a livello cardiaco induce un incremento

CC BY NC SA

della frequenza cardiaca e rende maggiormente probabile il rischio di fibrillazione.

SINTOMI E SEGNI:

lo sviluppo della sintomatologia a partire dal primo attacco di patologia reumatica del cuore si manifesta generalmente 20 anni, quando la sintomatologia diventa evidente tuttavia, la malattia procede peggiorando portando alla morte del paziente solitamente in 2-5 anni. Il quadro si sviluppa solitamente in questo modo:

- inizialmente il paziente va incontro a fenomeni DISPNOICI sotto sforzo, tipicamente:
  - durante l'esercizio fisico, il rapporto sessuale o qualsiasi situazioni che metta il corpo sotto stress.
  - Condizioni patologiche che incrementano la frequenza cardiaca o inducono un circolo iperdinamico come febbre, tireotossicosi, fibrillazioni atriali o tachiaritmie.
- Con il procedere della patologia stress di minore entità possono portare allo sviluppo di dispnee importanti fino eventualmente a:
  - ortopnea.
  - Dispnea parossistica notturna.
- Lo sviluppo di fibrillazioni atriali e tachiaritmie continue rappresenta il punto di non ritorno nello sviluppo della patologia e provoca un netto peggioramento della condizione e della prognosi.

Oltre alla DISPNEA, sintomo principale, possiamo riscontrare:

- astenia periferica determinata dal calo della gittata cardiaca.
- emottisi dovuta alla rottura di piccoli vasi venosi postalveolari a causa della pressione venosa aumentata.
- Embolie polmonari ricorrenti soprattutto nelle fasi più tardive della patologia.
- Infezioni polmonari.
- Endocarditi infettive, complicazioni rare.
- Modificazioni dell'albero vascolare polmonare dovute a fibrosi del letto vascolare, si registrano quindi importanti cali di:
  - capacità vitale.
  - Capacità inspiratoria.
  - Complianza polmonare, in particolare durante l'esercizio fisico.
- Formazione di trombi atriali, soprattutto nelle regioni periferiche, si manifestano soprattutto in pazienti con:
  - fibrillazione atriale ovviamente.
  - Età anziana.
  - Ridotta gittata cardiaca.

  Nel paziente con queste caratteristiche la frequenza di emboli periferici ad origine cardiaca aumenta anche del 20%.

  La presenza di embolizzazioni periferiche può essere IL QUADRO DI PRESENTAZIONE DI ALCUNE STENOSI MITRALICHE DI MEDIA ENTITÀ.

<u>ESAME OBIETTIVO:</u>

l'esame obiettivo può rivelare alcuni punti fondamentali:

- ISPEZIONE dove possiamo individuare la FACIES MITRALICA caratterizzata da:
  - cianosi distrettuale a pomelli, labbra e mento.

    - Pallore delle restanti parti del viso.

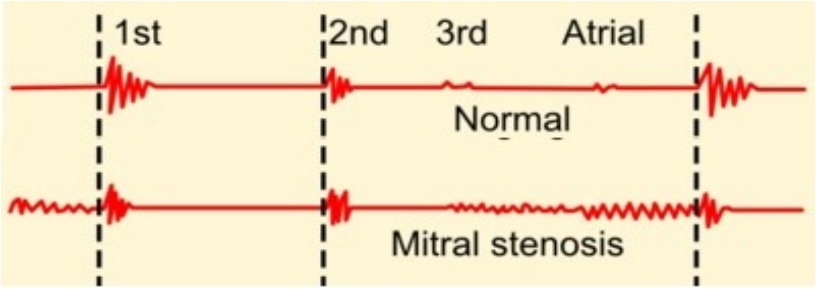
  Si potranno eventualmente osservare cianosi diffuse più o meno evidenti a seconda della gravità. Si possono osservare altre alterazioni quali:
    - edema dell'anca.
    - Ascite.
- PALPAZIONE dove possiamo trovare:
    - polso venoso giugulare con onde a particolarmente evidenti.
    - Battito percepibile lungo il margine sternale sinistro, tipica manifestazione di un incremento del volume del ventricolo destro, si manifesta tardivamente.
    - Trill diastolico all'apice cardiaco, soprattutto se il paziente si colloca in posizione di decubito laterale sinistro.

  Alla palpazione (e percussione) si potranno eventualmente individuare:
    - epatomegalia.
    - Ascite.
    - Versamento pleurico, soprattutto destro.
- ASCOLTAZIONE dove si possono percepire:
    - SOFFIO DIASTOLICO A BASSA FREQUENZA, si tratta di un RULLIO DIASTOLICO DA TURBOLENZA, udibile soprattutto:
        - sotto sforzo, per piccoli esercizi come alzarsi e sedersi ripetutamente.
        - A paziente in decubito laterale sinistro.

      Se la gittata cardiaca è mantenuta, la durata di questo rullio è proporzionale al grado di stenosi.
    - SCHIOCCO DI APERTURA cioè un TONO AGGIUNTO DIASTOLICO AD ALTA FREQUENZA POCO SUCCESSIVO AL SECONDO TONO. È dovuto alla vibrazione in apertura della valvola. Generalmente questo suono:
        - è netto e metallico.
        - Segue di 0.05-0.12s il secondo tono: L'INTERVALLO TRA IL SECONDO TONO E LO SCHIOCCO DI APERTURA CORRELA CON LA GRAVITÀ DEL QUADRO, più vicini sono i due toni, più grave è la condizione della valvola.
    - INCREMENTO DI INTENSITÀ DEL PRIMO TONO che risulta incrementato dalla difficoltà di chiusura delle valvole calcifiche.
    - RINFORZO PRESISTOLICO dovuto all'incremento della contrazione atriale necessario a vincere la stenosi della valvola, che rinforza il soffio diastolico a bassa frequenza descritto in precedenza.
    - Se la ipertensione polmonare risulta particolarmente forte, si potrà udire un RULLIO PANSISTOLICO PRODOTTO DAL RIGURGITO FUNZIONALE DELLA VALVOLA TRICUSPIDE, si tratta di un reperto tardivo, ma possibile. Questo soffio risulta:
        - udibile a livello del margine sternale sinistro.
        - Incrementato durante la inspirazione e ridotto in espirazione (segno di Carvallo).

      Si parla di tricuspidizzazione del vizio.

CC BY NC SA



POSSIBILI ALTERAZIONI DEL QUADRO ASCOLTATORIO:
il quadro ascoltatorio può risultare fortemente alterato:

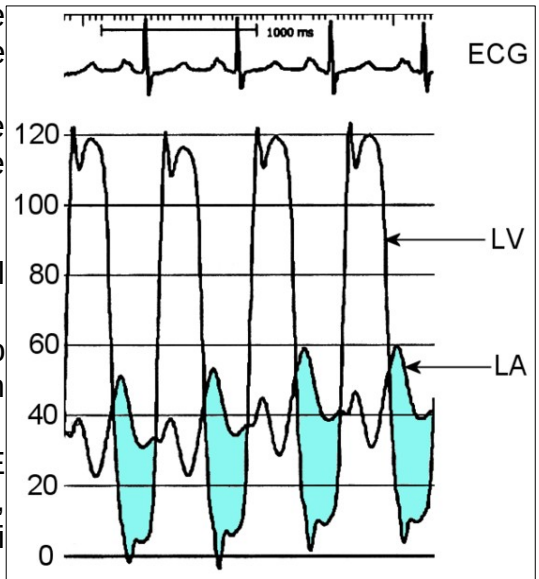
- mancanza dell'aumento del primo tono, può essere dovuto al fatto che:
  - i lembi della valvola sono tanto calcifici da non chiudersi adeguatamente e quindi non contribuiscono al primo tono.
  - Coesistenza di una insufficienza mitralica che riduce il primo tono.
- Rinforzo presistolico assente, si verifica tipicamente in caso di fibrillazione per aumento della frequenza di contrazione atriale.
- Lo schiocco di apertura può essere tanto vicino al secondo tono da non essere udibile.

VALUTAZIONE CLINICA DELLA GRAVITÀ DEL QUADRO:
la gravità del quadro può essere valutata clinicamente tramite tre parametri:

1. la forza del primo tono.
2. La distanza tra lo schiocco di apertura e il secondo tono; la valvola schiocca solo quando completamente aperta, uno schiocco di apertura prossimo al secondo tono indica che:
   1. la valvola è rigida e si apre rapidamente.
   2. Il gradiente pressorio tra atrio e ventricolo è molto alto già alle prime fasi della sistole atriale, di conseguenza il quadro è più grave.
3. Mancanza di rinforzo presistolico che, come accennato, indica la presenza di una fibrillazione molto probabilmente.

VALUTAZIONE LABORATORISTICA:
sicuramente sono molto utili nella valutazione del quadro:

- ELETTROCARDIOGRAMMA dove possiamo osservare in presenza di stenosi mitralica con ritmo sinusale:
  - ONDA P suggestiva di DILATAZIONE ATRIALE, quest'onda diventa alta e appuntita, questo diventa ancora più evidente in caso di coinvolgimento dell'atrio destro.
  - IL COMPLESSO QRS non presenta generalmente alterazioni significative.
  - Una deviazione dell'esse destro si può



Profilo pressorio ventricolare e atriale sinistro di un paziente con stenosi mitralica, l'area azzurra individua il gradiente pressorio anomalo dovuto alla presenza della stenosi.
immagine tratta da wikipedia

CC BY NC SA

osservare in presenza di ipertrofia del ventricolo destro.

- ECOCARDIOGRAMMA soprattutto transtoracico in questo caso, può dare informazioni relative a:
  - gradiente transvalvolare.
  - Dimensione dell'orifizio valvolare residuo.
  - Presenza di un rigurgito mitralico.
  - Stato fisico dei lembi della valvola e delle strutture prossime alla valvola stessa.
  - Dimensione delle camere cardiache e valutazione dell'interessamento della parte destra del cuore.

  L'ecocardiografia può inoltre dare informazioni relative alla possibilità di eseguire una valvotomia mitralica percutanea tramite palloncino: prima di eseguire questa operazione è fondamentale accertare l'assenza di trombi atriali.
- RX TORACE che può individuare:
  - incremento del volume del profilo cardiaco nella parte superiore sinistra.
  - Congestione polmonare e segni di ipertensione polmonare, tipicamente le “Kerley lines”, linee determinate dallo stravaso interstiziale di liquidi a livello polmonare.
- CATETERISMO CARDIACO utilizzato quanto ci sono forti discrepanze tra quadro clinico e risultati diagnostici soprattutto ecocardiografici, è essenziale in questi casi a determinare la gravità delle patologie associate e dei fattori confondenti.
- CTA computed tomographic angiography viene utilizzata soprattutto per lo screening preoperatorio nella valutazione della copresenza di patologie coronariche.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE:

altre condizioni valvolari possono indurre quadri ascoltatori simili a quelli della stenosi mitralica, nello specifico:

- il rigurgito mitralico produce un soffio che inizia generalmente successivamente a quello della stenosi e la copresenza di soffi pansistolici o di un S3 suggerisce la concomitanza delle due patologie.
- Il soffio mesodiastolico del rigurgito aortico severo può essere confuso con una stenosi mitralica, ma è privo di rinforzo presistolico.
- Difetti del setto interatriale possono essere confusi con una stenosi mitralica, tuttavia:
  - la assenza di ingrossamento dell'atrio.
  - La mancanza delle “Kerley lines”.
- Un mixoma atriale che occluda l'ostio valvolare mitralico può dare segni e sintomi simili, ma solitamente si accompagna ad una sintomatologia sistemica tipica di neoplasie allo stadio avanzato.

TRATTAMENTO:

il trattamento prevede fondamentalmente:

- dal punto di vista medico:
  - una profilassi per lo streptococco β emolitico di tipo A per prevenire febbri reumatiche nei pazienti ad alto rischio.
  - Controllo della pressione arteriosa soprattutto tramite riduzione del sodio della dieta e diuretici.
  - Controllo della frequenza cardiaca che, come visto, è fondamentale soprattutto nel

CC BY NC SA

paziente fibrillante tramite:
  - glicosidi cardiaci che aumentano l'efficacia della contrazione.
  - Beta bloccanti.
  - Bloccanti del calcio come il verapamil.
- Controllo della coagulazione tramite warfarina soprattutto nei pazienti con fibrillazione.

La cardioversione, soprattutto se tardiva, si è rivelata poco efficace.

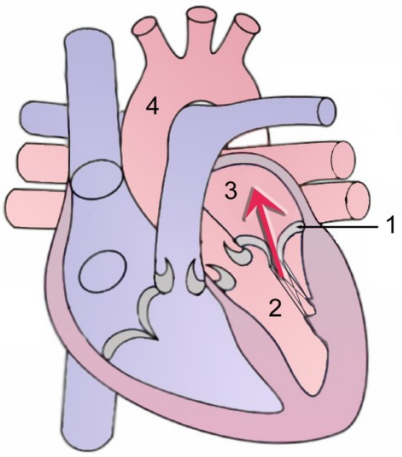
- Dal punto di vista chirurgico si procede alla VALVULOTOMIA MITRALICA in presenza di pazienti:
  - sintomatici.
  - Con riduzione dell'area valvolare sotto 1.5cm^2.

  Si possono utilizzare due tecniche:
  - PMBV (percutaneous mitralic balooning valvotomy) o valvotomia mitralica percutanea tramite palloncino, prevede l'utilizzo di un catetere venoso e quindi di un passaggio transettale per raggiungere la valvola e allargarla.
  - VALVULOTOMIA a CUORE APERTO che consente anche un approccio più radicale con la eliminazione eventualmente di depositi di calcio e simili.

  Spesso sono necessarie operazioni aggiuntive nei 10 anni successivi.
  È possibile eseguire eventualmente anche una sostituzione della valvola mitralica che viene eseguita per stenosi molto importanti, sotto il cm^2, e da una buona percentuale si sopravvivenza (70% a 10 anni).

INSUFFICIENZA MITRALICA:

una insufficienza della valvola mitralica può scaturire da alterazioni relative a una qualsiasi delle componenti base della valvola stessa. Tipicamente:



- LEMBI VALVOLARI se per anomalie congenite dei lembi mitralici o per una endocardite batterica i lembi della valvola vanno incontro a modificazioni morfologiche, possiamo avere quadri molto gravi. Nel complesso ricordiamo:
  - ENDOCARDITE causa di circa il 20% di queste patologie.
  - DEGENERAZIONE MIXOMATOSA DEI LEMBI abbastanza frequente tipica del prolasso mitralico, interessa una percentuale variabile di casi tra il 20 e il 70%.
  - MALATTIA REUMATICA raramente vista oggi nel nostro paese ma causa molto importante nel sud del mondo.
  - DIFETTI CONGENITI DI CHIUSURA.
- LIVELLO DELLE CORDE TENDINEE E DEI MUSCOLI PAPILLARI che rotti portano inevitabilmente ad un malfunzionamento valvolare. Tra le cause possibili ricordiamo:
  - DEGENERAZIONE MIXOMATOSA: le corde tendinee sono alterate strutturalmente e possono rompersi.

CC BY NC SA

    - ENDOCARDITE che erode le corde e le può rompere.
    - INFARTO che può provocare la rottura del muscolo.
- LIVELLO DELL'ANULUS MITRALICO se per diversi meccanismi l'anulus si dilata i lembi della mitrale si allontanano contribuendo o causando la insufficienza della valvola.
- LIVELLO DELLA CAMERA VENTRICOLARE: se la camera si dilata per qualsiasi ragione, i muscoli papillari si diastatizzano e la capacità di tenuta dei lembi viene meno. Questo evento si verifica in caso di:
    - Cardiomiopatia dilatativa.
    - Stato post infartuale con rimodellamento della camera ventricolare.
    - Qualunque vizio valvolare.

Come accennato in precedenza la malattia reumatica del cuore provoca importanti alterazioni delle strutture valvolari che possono indurre questo tipo di deformazione, ricordiamo inoltre che:

- in caso di infarto la rottura del muscolo papillare è più probabile per il muscolo anterolaterale, supplito da una sola arteria.
- L'angina pectoris da manifestazioni di insufficienza mitralica che sono transitorie e dovute alla sofferenza ischemica del muscolo papillare stesso.
- Le forme associate a cardiomiopatia ipertrofica e a prolasso mitralico sono forme funzionali.
- Una insufficienza mitralica è sicuramente presente quando la dimensione a fine diastole del ventricolo sinistro raggiunge i 6cm.

PRINCIPALI CAUSE DI INSUFFICIENZA MITRALICA
INSUFFICIENZA MITRALICA ACUTA
infarto acuto del miocardio con rottura del muscolo papillare
trauma acuto del torace
endocardite infettiva
angina pectoris, si tratta di forme transitorie
INSUFFICIENZA MITRALICA ACUTO O CRONICA
degenerazione mixomatosa dell'apparato valvolare
INSUFFICIENZA MITRALICA CRONICA
malattia reumatica
calcificazione dell'anulus della valvola
difetti valvolari congeniti
cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva
cardiomiopatia dilatativa
prolasso mitralico

La condizione fisiopatologica in questione è in ogni caso PEGGIORATIVA: le dilatazioni atriale e ventricolare conseguenti alle modificazioni emodinamiche caratteristiche di questa patologia allontanano i lembi valvolari tra loro e riducono quindi la tenuta della valvola peggiorando il quadro.

FISIOPATOLOGIA:

il quadro evolve in questo modo:

- la presenza di un rigurgito mitralico induce una riduzione dell'afterload ventricolare durante la sistole, diminuisce cioè la pressione di svuotamento ventricolare.
- La pressione interna al ventricolo cala in modo importante.
- Si innescano dei meccanismi di compenso per cui per pompare sufficiente sangue in periferia il ventricolo sinistro si svuota in maniera più completa.
- Con il tempo la insufficienza della valvola e la alterazione dei volumi di eiezione porta alla dilatazione ventricolare.
- La dilatazione ventricolare incrementa in modo molto importante la insufficienza contrattile del ventricolo chiaramente.
- Con l'incremento della insufficienza contrattile del ventricolo, si riduce la frazione di

CC BY NC SA

eiezione e la insufficienza diventa emodinamicamente evidente.

È importante ricordare quindi che in presenza di una buona funzionalità contrattile del ventricolo sinistro, UNA RIDUZIONE ANCHE MINIMA DELLA FRAZIONE DI EIEZIONE RISPETTO AI VALORI DI NORMA INDICA UNA IMPORTANTE RIDUZIONE DELLA FUNZIONE.

L'osservazione ecocardiografica della funzione valvolare può aiutare a definire la gravità del quadro:

- un volume di rigurgito maggiore di 60ml per battito.
- Una frazione di rigurgito maggiore al 50%.
- un area valvolare di reflusso superiore a 0.4 cm^2.

Individua una INSUFFICIENZA MITRALICA GRAVE. La frazione di eiezione ventricolare non viene quindi considerata come un parametro di discernimento.

COMPLIANCE ATRIALE:

possiamo dire che:

- NEL QUADRO ACUTO DI INSUFFICIENZA MITRALICA l'atrio che riceve un incremento del suo volume normale di riempimento ha volume e complianza normali, di conseguenza:
  - incrementano rapidamente la pressione atriale e polmonare.
  - Si possono formare degli edemi polmonari molto precocemente.

  Il soffio in questo caso è precoce durante la sistole ventricolare e decrescente a causa del rapido incremento della pressione intraatriale che riduce il gradiente pressorio tra le due camere.
- NEL QUADRO CRONICO DI INSUFFICIENZA MITRALICA che si caratterizza per:
  - incremento di volume e complianza graduali dell'atrio sinistro.
  - Non si hanno importanti incrementi della pressione polmonare.

  Il soffio è caratteristicamente olosistolico e non varia nel suo sviluppo, il gradiente tra atrio e ventricolo è infatti fondamentalmente costante. La sintomatologia relativa alla congestione polmonare è meno probabile mentre una riduzione cronica della gittata cardiaca può indurre importanti affaticamenti.

SEGNI E SINTOMI:

la sintomatologia è variabile a seconda del quadro clinico:

- NELLA FORMA CRONICA LIEVE E MODERATA il quadro è spesso ASINTOMATICO in quanto l'atrio dilatato ha una buona complianza e la gittata è di poco ridotta.
- NELLA FORMA CRONICA SEVERA possiamo avere:
  - affaticamento.
  - Dispnea da sforzo.
  - Ortopnea.
  - Palpitazioni associate a fibrillazioni atriali indotte, come noto, dalla dilatazione della camera.
  - Emottisi eventualmente dovuta alla congestione polmonare e al sanguinamento venoso.
- NELLA FORMA ACUTA della patologia il quadro più tipico è quello dell'edema polmonare.

CC BY NC SA

Se ad un quadro cronico si sovrappone una patologia polmonare importante, il paziente può andare incontro ad un INTERESSAMENTO DEL CUORE DESTRO con conseguenti segni di scompenso destro.

ESAME OBIETTIVO:

anche in questo caso possiamo avere quadri variabili a seconda dello sviluppo della malattia:

- NELLA FORMA CRONICA GRAVE:
  - la pressione arteriosa risulta normale.
  - L'onda di polso può presentare un importante picco.
  - Un trill sistolico può essere palpabile all'apice del cuore.
  - Il battito apicale può essere spostato lateralmente dalla dilatazione atriale.
  - L'iperdinamismo del ventricolo sinistro può rendere palpabile una terza onda oltre alle due normalmente percepite.
- NELLA FORMA ACUTA GRAVE:
  - la pressione arteriosa è spesso ridotta.
  - Il polso può risultare piccolo.
  - Il polso venoso può risultare alterato e può essere alta la pressione venosa centrale.
  - Impulso apicale non è spostato in questo caso, non ci sono modificazioni dinamiche dell'atrio infatti, e sono presenti importanti segni polmonari di sofferenza.

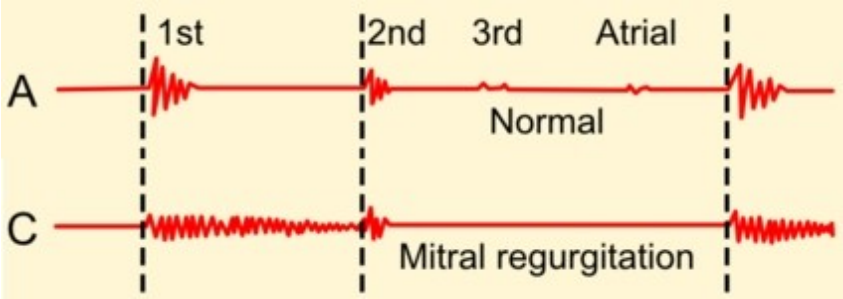
ASCOLTAZIONE:

- NELLA FORMA CRONICA:
  - è presente, come accennato, un soffio olosistolico che non si modifica, piatto generalmente, questo risulta:
    - maggiormente udibile a livello dell'apice.
    - Irradiato alla ascella.

    In presenza di rottura della corda tendinea o interessamento della cuspide posteriore della valvola, si forma un getto iperdinamico che dal ventricolo si porta alla parete anteriore dell'atrio colpendo la radice della aorta: in questo caso il suono può essere confuso con quello di una stenosi aortica. La rottura della corda tendinea da un suono poco musicale al contrario del prolasso di una cuspide.
  - S1 è generalmente assente o ridotto.
- NELLA FORMA ACUTA:
  - è presente, come accennato, un soffio sistolico decrescente.
  - La valvola aortica può chiudersi precocemente anticipando il rumore di chiusura.
  - Si può percepire la presenza di un tono aggiunto S3 0.12-0.17s dopo la chiusura della valvola aortica, causato probabilmente dall'aumento di tensione sulle componenti valvolari.
  - Un quarto tono, S4, può risultare in questi pazienti udibile.

  In presenza di prolasso mitralico concomitante, il soffio risulta ridotto dall'esercizio isometrico (handgrip).

CC BY NC SA



ESAMI LABORATORISTICI:
la valutazione laboratoristica diventa fondamentale sopratutto in presenza di quadri clinici e ascoltatori ambigui o dovuti a patologie combinate tra loro. Sono fondamentali:

- ELETTROCADIOGRAMMA che può mettere in evidenza soprattutto nel quadro cronico:
  - la dilatazione atriale e ventricolare.
  - L'interessamento dell'atrio e del ventricolo destri in presenza di tricuspidalizzazione del vizio.
  - La presenza di fibrillazioni atriali soprattutto del cuore sinistro.
- ECOCARDIGRAFIA che può essere utilissima nel definire causa e gravità del rigurgito, si possono dimostrare:
  - il volume di sangue che refluisce nell'atrio.
  - L'area di reflusso interessata.
  - La pressione dell'arteria polmonare che può essere stimata a partire dalla rapidità del getto.

  La qualità della ecocardiografia transtoracica in questo caso è che consente un controllo rapido ed immediato di qualsiasi cambiamento della condizione patologica del paziente.
- RX TORACE che può mettere in evidenza:
  - un netto allargamento delle cavità atriale e ventricolare sinistre.
  - Le linee di Kerley.
  - La congestione polmonare.
  - La calcificazione dell'anulus valvolare, visibile soprattutto in proiezione laterale.

TRATTAMENTO:
il trattamento può essere:

- MEDICO e prevedere l'utilizzo nel quadro cronico chiaramente di:
  - warfarina essenziale per mantenere un INR di circa 2-3 soprattutto nel quadro cronico.
  - Cardioversione che può essere utilizzata efficacemente per aritmie più gravi.
  - Beta bloccanti, ACE inibitori e diuretici e digitalici per incrementare la funzionalità cardiaca e ridurre il postcarico e la frequenza.

  Va chiaramente evitato l'esercizio fisico eccessivo.
- CHIRURGICO indicato unicamente dopo l'emersione dei sintomi e soprattutto se è possibile la riparazione diretta della valvola. Con la riparazione della valvola aumenta

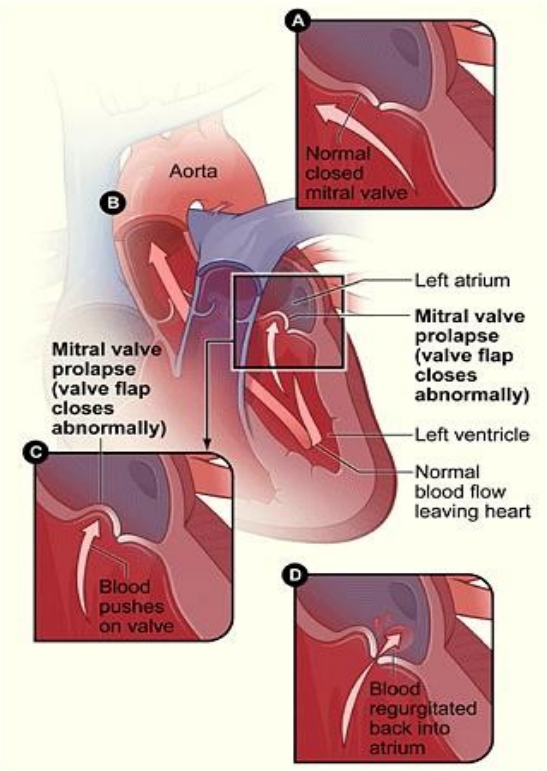
notevolmente il postacarico rispetto al ventricolo che prima presentava una seconda via di scarico, l'atrio, a bassa pressione: generalmente l'operazione chirurgica viene eseguita per livelli di dilatazione ventricolare relativamente importanti e quindi consente un buon recupero funzionale con incremento della frazione di eiezione nel corso delle settimane dopo l'operazione.

PROLASSO DELLA MITRALE:

il prolasso mitralico è una condizione patologia caratterizzata da manifestazioni cliniche molto variabili associate a meccanismi patogenetici molto differenti, tra questi ricordiamo:

- eccessiva produzione di tessuto a livello delle cuspidi valvolari tipicamente associato a degenerazione mixomatosa della valvola, questa degenerazione:
  - interessa quasi esclusivamente la valvola.
  - Interessa soprattutto la cuspide posteriore della valvola stessa.
  - Provoca una importante dilatazione dell'anulus valvolare.
- Patologie del collagene, soprattutto relative alla sintesi del collagene di tipo III, tanto che spesso si associa a:
  - sindromi del collagene quali la sindrome di Marfan, l'osteogenesi imperfecta e la sindrome di Ehler Danlos.
  - Modificazioni patologiche scheletriche simili a quelle della sindrome di Marfan.
- Febbre reumatica acuta.
- Patologie ischemiche coronariche.
- Ostium secundum, patologia congenita del setto atriale: il 20% di questi pazienti sviluppa un prolasso mitralico.

Si tratta anche in questo caso di una condizione peggiorativa: lo stress indotto sul muscolo papillare dal prolasso induce una necrosi dello stesso e del miocardio adiacente producendo quindi un incremento del rigurgito con conseguente dilatazione e calcificazione dell'anulus che contribuiscono al peggioramento del quadro di prolasso.



SEGNI E SINTOMI:

maggiormente comune in due categorie di pazienti:

- nella donna, soprattutto tra i 15 e 30 anni, si sviluppa generalmente in modo benigno.
- Nel maschio sopra i 50 anni, dove necessita di un trattamento più radicale.

Il quadro può presentare un grado di gravità estremamente variabile:

- la maggior parte dei pazienti si presenta asintomatico e rimane tale per tutta la vita.
- ARITMIE capaci di indurre palpitazioni ed eventualmente sincope possono verificarsi, tipicamente interessano:
  - battiti prematuri.

CC BY NC SA

    - Tachicardia parossistica ventricolare e sopraventricolare.
    - Fibrillazione atriale.
- Dolore toracico di difficile valutazione, simile ad un attacco anginoso in alcuni casi.
- TIA, RIND o ictus veri e propri possono verificarsi.

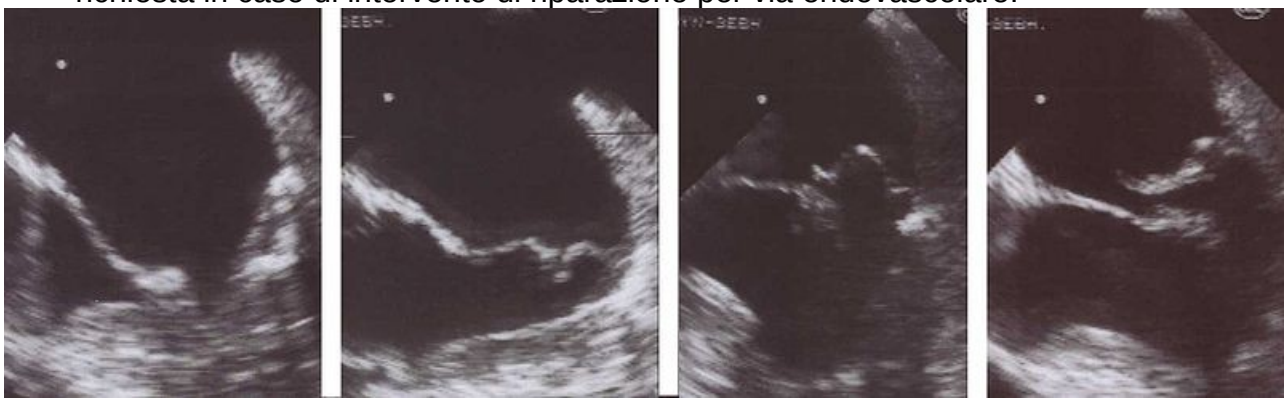
ESAME OBIETTIVO:
in questo caso è fondamentale la ascoltazione:

- click sistolico che può essere mesosistolico o telesistolico generalmente 0.14 secondi dopo il primo tono, prodotto dalla tensione delle corde tendinee o dal massimo grado di prolasso mitralico durante la massima escursione.
- Un soffio sistolico in crescendo calando udibile soprattutto all'apice.

In presenza di esercizio isometrico o squotting, le modificazioni emodinamiche che accompagnano l'aumento di volume del ventricolo sinistro possono provocare anche la scomparsa del quadro ascoltatorio diminuendo il grado di prolasso.

ESAMI LABORATORISTICI:
anche in questo caso si utilizzano:

- ECG che può mostrare la presenza di onde T bifasiche o invertite in alcune derivazioni.
- ECOCARDIOGRAFIA transtoracica soprattutto utilissima nell'identificare la posizione e la alterazione relativa alla valvola mitrale. Ecocardiografia transesofagea viene richiesta in caso di intervento di riparazione per via endovascolare.



TRATTAMENTO:
anche in questo caso il trattamento può essere:

- MEDICO e si traduce chiaramente in:
    - profilassi per l'endocardite batterica nei pazienti a rischio o che presentino alla anamnesi casi di endocardite batterica.
    - Beta bloccanti che possono ridurre il dolore toracico.
    - Terapia anticoagulante con aspirina generalmente o, per quadri che richiedano una terapia più prolungata, warfarina.
- CHIRURGICO con riparazione della valvola mitralica.

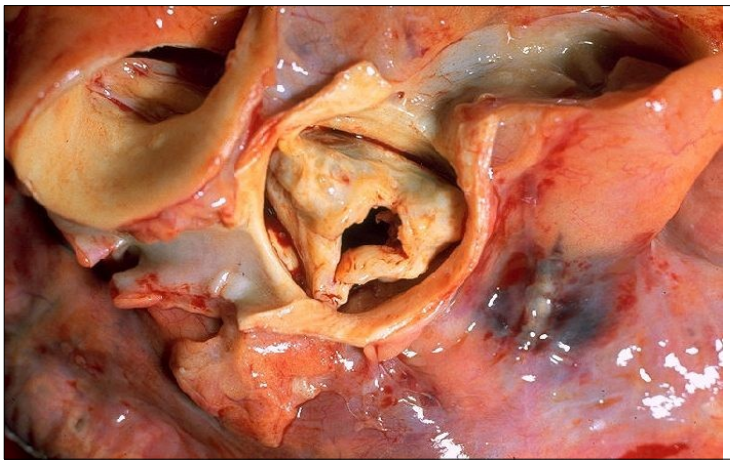
STENOSI AORTICA:

questa patologia colpisce circa un quarto dei pazienti con patologia valvolare cardiaca cronica e nell'80% dei casi interessa il maschio. Nel complesso queste patologie possono essere:

- dovute alla calcificazione dei lembi valvolari a carattere degenerativo: si parla di stenosi aortica senile, principale causa di questa patologia nel mondo occidentale.

CC BY NC SA

- Secondaria ad infiammazione reumatica dove la patologia si accompagna all'interessamento della valvola mitralica con un quadro di fibrosi e calcificazione caratteristico.
- Congenita, dove la valvola può essere:
  - stenotica alla nascita e diventa calcifica e fibrosa con il tempo.
  - Bicuspide: di per se stessa una valvola bicuspide non è stenotica, ma le modificazioni emodinamiche indotte dalla alterazione anatomica predispongono allo sviluppo precoce di stenosi.
- Cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva.
- Stenosi aortica subvalvolare congenita.
- Stenosi aortica sopravalvolare.



Stenosi aortica dovuta a malattia reumatica, l'aorta è stata rimossa per evidenziare le valvole fibrose e ispessite.

immagine tratta da wikipedia

Dal punto di vista pratico lo sviluppo di questa patologia è strettamente legato ai medesimi fattori di rischio relativi allo sviluppo di quadri aterosclerotici, nello specifico:

- età.
- Sesso maschile.
- Fumo.
- Diabete mellito.
- Ipertensione.
- Malattia renale cronica.
- Incremento delle LDL e riduzione delle HDL.
- Incremento della proteina C reattiva.

FISIOPATOLOGIA:

la patologia si sviluppa normalmente in questo modo:

- l'ostruzione induce un incremento del gradiente pressorio tra ventricolo e aorta.
- Il cuore innesca dei meccanismi di compenso che sono simili a quelli che si verificano per un incremento della pressione aortica, inizialmente incrementa la sua contrattilità ma va incontro inevitabilmente nel tempo ad una IPERTROFIA CONCENTRICA.

CC BY NC SA

- Si forma un gradiente transvalvolare molto importante che può perdurare per anni senza dare segni e sintomi particolari.
- Con il tempo la ipertrofia diventa maladattativa e la funzione ventricolare cala.

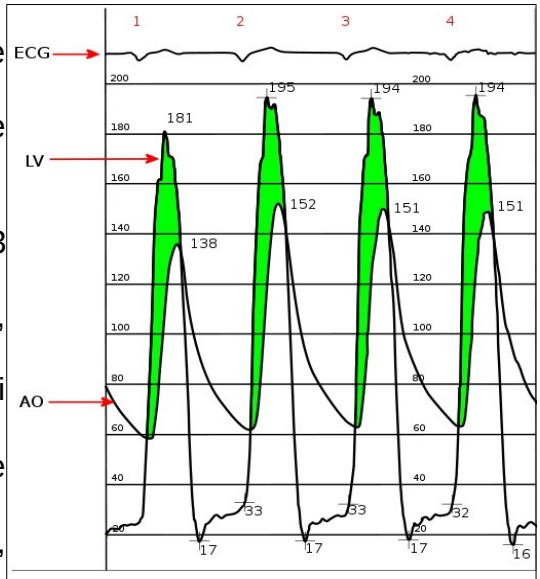
Clinicamente si definisce una stenosi aortica come severa se si osservano:

- un gradiente transvalvolare superiore a 40mmHg.
- Un'area di eiezione inferiore a 1cm^2, meno di 1/3 del normale orifizio valvolare.

In questi pazienti la gittata cardiaca può restare normale, ma NON INCREMENTA NELLE FASI DI SFORZO.

Con lo sviluppo cronico del quadro il meccanismo di compenso chiaramente fallisce e si osservano:

- un calo della gittata cardiaca e della pressione ventricolare.
- Un incremento della pressione atriale sinistra, polmonare e ventricolare destra.
- Un incremento del rischio di coronaropatia dovuto ad un deficit legato alla iperofia della parete: la parete è troppo spessa per essere adeguatamente alimentata da un flusso coronarico che è ridotto dalla stenosi, possiamo avere quindi fenomeni anginosi.



Profilo pressorio ventricolare e aortico sinistro di un paziente con stenosi aortica, l'area verde individua il gradiente pressorio anomalo dovuto alla presenza della stenosi.
immagine tratta da wikipedia

SEGNI E SINTOMI:

fintanto che l'orifizio risulta superiore al cm^2 e i meccanismi di compenso (anche per stenosi maggiormente gravi) funzionano, il paziente non presenta sintomi. Con lo sviluppo della patologia possiamo avere quindi quadri sintomatologici:

- ACUTI caratterizzati da:
  - dispnea da sforzo causata dall'aumento della pressione polmonare da stasi durante lo sforzo fisico.
  - Angina pectoris causata come accennato dall'aumento delle necessità tissutali e dalla riduzione dell'apporto di ossigeno.
  - Sincope causata da un non compensato incremento della capacità dei vasi muscolari al quale la gittata cardiaca non è in grado di rispondere adeguatamente. A questo aspetto emodinamico si possono aggiungere alterazioni elettriche e aritmie che peggiorano il quadro.

  Sintomi cardine della patologia.
- TARDIVI dovuti al mantenimento di una adeguata eiezione ventricolare nonostante la stenosi, si possono avere:
  - affaticamento.
  - Debolezza.
  - Cianosi periferica.
  - Cachessia.

CC BY NC SA

Con l'aumento delle resistenze alla eiezione ventricolare si possono avere i sintomi di una insufficienza cardiaca generalmente prima sinistra poi destra:
- ortopnea.
- Dispnea parossistica notturna.
- Edema polmonare.
- Ipertensione venosa.
- Epatomegalia.

E naturalmente eventi di fibrillazione atriale.

ESAME OBIETTIVO:

all'esame obiettivo possiamo registrare:

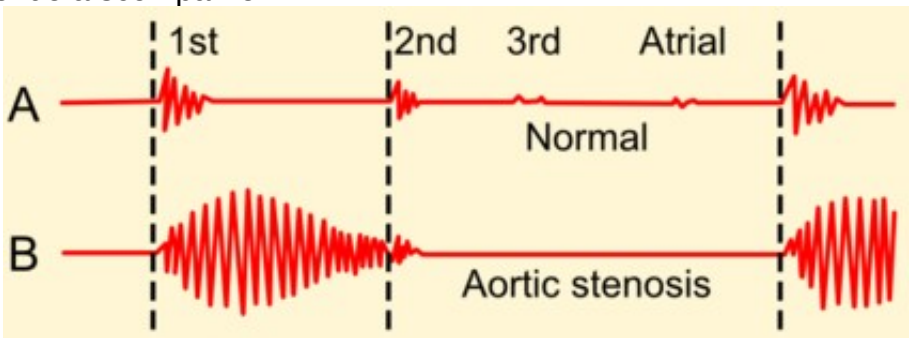
- PALPAZIONE che evidenzia:
  - il polso può risultare:
    - caratteristicamente PICCOLO E TARDO, nel paziente anziano con l'irrigidimento della arterie questo aspetto può risultare poco evidente.
    - ARITMICO a causa di fibrillazioni che, come accennato, accompagnano prevalentemente il quadro tardivo della malattia e suggeriscono un coinvolgimento associato della valvola mitrale.
  - Accentuamento del polso venoso, soprattutto l'onda a.
  - SPOSTAMENTO LATERALE DELL'ITTO DELLA PUNTA è possibile a causa della ipertrofia.
  - Eventualmente può essere percepibile un impulso apicale doppio, soprattutto in decubito laterale sinistro.
- ASCOLTAZIONE:
  - il soffio tipico è un soffio di EIEZIONE:
    - mesosistolico.
    - Che comincia poco dopo S1.
    - Incrementa in intensità fino a raggiungere un picco a metà eiezione.
    - Termina con la chiusura della valvola.
    - Si presenta:
      - a bassa frequenza.
      - Raspante.
    - Si percepisce principalmente a livello del focoaio aortico e si propaga alle cardotidi.

    Se il ventricolo perde in capacità contrattile, si osserva una diminuzione della intensità del soffio.
  - la sistole ventricolare sinistra può diventare molto lunga rispetto a quella destra e di conseguenza il suono di chiusura aortico può non precedere quello di chiusura polmonare e le due componenti possono sovrapporsi o invertirsi.
  - Il suono di chiusura della valvola aortica perde in intensità con la calcificazione della valvola.
  - Si possono percepire i toni aggiunti:
    - S4 diventa udibile precocemente per la ipertrofia ventricolare e l'aumento del gradiente pressorio.

CC BY NC SA

- S3 diventa udibile tardivamente con la dilatazione del ventricolo.

In caso di stenosi congenita non calcifica un rumore di eiezione risulta udibile nel bambino o nell'adolescente: con la calcificazione e l'irrigidimento della valvola tale suono tende a scomparire.



ESAMI LABORATORISTICI:
come nei casi precedenti si possono utilizzare:

- ELETTROCARDIOGRAMMA che evidenzia:
  - ipertrofia del ventricolo sinistro.
  - Alterazioni della conduzione come:
    - depressione del tratto ST.
    - inversione dell'onda T.

  la valutazione dell'ECG, per quanto utile, non correla in nessun modo con il grado della stenosi.
- ECOCARDIOGRAFIA che evidenzia:
  - l'incremento della ecogenicità della valvola con l'emersione di echi valvolari evidenti.
  - Il gradiente valvolare può essere stimato dalla velocità del flusso.
  - È possibile classificare il grado di stenosi in tre categorie:
    - severa con area valvolare inferiore al cm^2.
    - Moderata con area valvolare tra 1 e 1.5cm^2.
    - Lieve con area valvolare tra 1.5 e 2cm^2.
  - Le indagini ecocardiografiche possono essere inoltre utilissime nel definire la presenza di patologie concomitanti come:
    - stenosi mitralica.
    - Insufficienza aortica.
    - Aneurisma della aorta ascendente, condizione che interessa il 20% dei pazienti con valvola aortica bicuspide.
- RX TORACE che può evidenziare nelle fasi tardive l'allargamento del volume della camera ventricolare.
- CATETERISMO CARDIACO utilizzato solo per casi particolari con discrepanza tra il quadro clinico e il quadro ecocardiografico, si utilizza spesso per pazienti:
  - con patologie multivalvolari.
  - Pazienti giovani con stenosi non calcifica della valvola.

CC BY NC SA

    - Quanto c'è il sospetto che l'ostruzione, generalmente congenita, si collochi in sede sopra o sotto valvolare.

  Nei pazienti maggiori di 45 anni un cateterismo viene utilizzato per identificare o escludere la presenza di ostruzioni coronariche.

STORIA NATURALE DELLA MALATTIA:

la morte per stenosi aortica avviene generalmente nell'età anziana, dopo i 70-80 anni, i sintomi che si sviluppano principalmente nel corso degli anni dopo la individuazione della patologia sono sicuramente:

- angina pectoris.
- Sincope.
- Dispnea.
- Scompenso cardiaco.

La morte improvvisa è un evento in questo caso estremamente raro quindi. La patologia è in ogni caso degenerativa e progressiva, si registrano normalmente:

- un incremento della stenosi di 0.1cm^2 all'anno.
- Un incremento del gradiente tranvalvolare di 7mmHg all'anno.

TRATTAMENTO:

anche in questo caso il trattamento può essere:

- MEDICO dove:
    - va ridotta sicuramente la attività fisica e il rischio di disidratazione che possono provocare un calo improvviso e letale della gittata cardiaca.
    - Beta bloccanti e ACE inibitori vengono normalmente utilizzati per ridurre la pressione.
    - La nitroglicerina è essenziale per ridurre i sintomi anginosi.
    - La prevenzione di tutti i fattori di rischio associati è sicuramente utile dal punto di vista medico: oltre alla pressione il controllo della dislipidemia con statine risulta probabilmente molto utile.
- CHIRURGICO dove si sostituisce la valvola in pazienti che presentano:
    - una stenosi severa e sintomatici.
    - Una riduzione della funzione ventricolare sinistra con frazione di eiezione inferiore al 50%.
    - aneurisma della radice della aorta o sua dilatazione.

INSUFFICIENZA DELLA VALVOLA AORTICA:

una insufficienza aortica può insorgere per:

- patologie primitive della valvola aortica.
- Patologie primitive della radice della aorta.

Nella stragrande maggioranza dei casi (¾) il paziente è maschio

PATOLOGIE PRIMITIVE DELLA VALVOLA AORTICA:

le cause possibili di patologie valvolari aortiche sono in ordine di frequenza:

- PATOLOGIE REUMATICHE che interessano circa il 66% della popolazione di affetti da questo tipo di patologia, come sappiamo la patologia cardiaca reumatica si traduce in un ispessimento, deformazione e fibrosi valvolare. In questi casi si associa praticamente sistematicamente ad una patologia della valvola mitrale.

- PATOLOGIE CONGENITE: spesso una insufficienza aortica si sviluppa in pazienti portatori di valvole aortiche bicuspidi.
- STENOSI MEMBRANOSE SUBAORTICHE possono finire per coinvolgere la valvola provocando ispessimento e fibrosi.
- PROLASSO DI UNA CUSPIDE DELLA VALVOLA AORTICA si verifica in circa il 15% dei pazienti con difetti del setto ventricolare.
- FENOMENO ISOLATO.
- DEGENERAZIONE MIXOMATOSA associata in questo caso spesso anche al coinvolgimento della valvola mitrale.
- ENDOCARDITE INFETTIVA.
- SIFILIDE E SPONDILITE ANCHILOSANTE con interessamento valvolare.

La coesistenza di una insufficienza aortica associata a stenosi aortica è praticamente sempre il risultato di episodi di malattia reumatica e la sua individuazione esclude automaticamente la presenza di cause rare.

<u>PATOLOGIE DELLA RADICE DELLA AORTA:</u>

in questo caso:

- una insufficienza mitralica può generare unicamente da una DILATAZIONE DELLA RADICE AORTICA, senza l'interessamento diretto delle cuspidi valvolari. Cause di dilatazione di tale radice possono essere:
  - degenerazione cistica della prima parte della aorta ascendente.
  - dilatazione idiopatica della aorta.
  - ectasia anulo-aortica.
  - osteogenesi imperfecta.
  - ipertensione grave.
- DISSECAZIONE RETROGRADA DELLA AORTA che finisce per interessare la valvola.
- SIFILIDE E SPONDILITE ANCHILOSANTE che provocano la formazione di infiltrati cellulari a livello della radice della Aorta.

FISIOPATOLOGIA:

la patologia si sviluppa in modo differente da quanto avviene per la insufficienza mitralica, in questo caso infatti i compartimenti sono entrambi ad alta pressione. La patologia si sviluppa in questo modo:

- con lo sviluppo del rigurgito il sangue eiettato in Aorta diminuisce in percentuale rispetto a quello che verrebbe normalmente espulso.
- Quando il rigurgito comincia a diventare significativo, il primo meccanismo di compenso si traduce in un INCREMENTO DEL VOLUME RESIDUO IN DIASTOLE, cioè del PRECARICO.
- Con il tempo l'incremento del precarico porta a deformazioni croniche delle strutture cardiache che si traducono in:
  - dilatazione.
  - Ipertrofia eccentrica.
- La dilatazione indotta dal remodeling porta di fatto ad una necessità di INCREMENTARE LA TENSIONE DI PARETE per ottenere una DATA PRESSIONE ALL'INTERNO DELLA CAMERA.

CC BY NC SA

- Con il tempo i meccanismi di compenso falliscono e cronicamente assistiamo a:
  - incremento del precarico che diviene sempre più difficile da gestire.
  - Decremento della frazione di eiezione che diviene sempre minore.

Anche in presenza di insufficienza aortica cronica possiamo avere un importante ispessimento della parete cardiaca anche se la ipertrofia è tendenzialmente di tipo concentrico, di fatto il cuore di questi pazienti può arrivare a pesare anche un chilogrammo alla autopsia.

PRESSIONE DI RIGURGITO:

essendo i due compartimenti ad alta pressione, una forza attiva dovuta al ritorno elastico della aorta induce il flusso di sangue retrogrado attraverso la valvola, questo si traduce:

- NELLE FORME CRONICHE GRAVI in un lento decremento della pressione di rigurgito dalla aorta nel ventricolo che può raggiungere il pareggio anche verso la fine della diastole. Questo si manifesta chiaramente in un soffio che risulta:
  - pandiastolico.
  - In calando.

  Soprattutto in presenza di una frequenza cardiaca relativamente bassa.
- NELLE FORME ACUTE GRAVI il ventricolo non è preparato ad un incremento della pressione in fase diastolica e di conseguenza:
  - la pressione interna alla camera aumenta molto rapidamente fino a 40mmHg.
  - Tale pressione viene ad esercitarsi retroattivamente sulla valvola mitralica.
  - La valvola mitralica si chiude precocemente riducendo il riempimento ventricolare.

La gittata cardiaca molto spesso nel paziente cronico è conservata a riposo, ma non incrementa adeguatamente in condizioni di sforzo: una riduzione della frazione di eiezione e della gittata cardiaca a riposo denota un netto peggioramento della patologia.

ISCHEMIA MIOCARDICA:

lo sviluppo di una ischemia miocardica anche in assenza di ostruzioni coronariche è tipica di questi pazienti ed è dovuta a due fattori:

- la presenza di un elevata richiesta di ossigeno da parte delle cellule del miocardio ipertrofico.
- La presenza di un elevato gradiente pressorio intraventricolare in fase di diastole, quando è richiesta la massima dilatazione del circolo subendocardico.

Questo gap tra richiesta e possibilità nutrizionale si traduce in una ischemia miocardica importante.

STORIA NATURALE DELLA MALATTIA:

la malattia presenta una storia naturale differente a seconda, naturalmente, che il quadro sia acuto o cronico:

- FORME ACUTE E GRAVI si traducono in:
  - un rapido incremento della pressione intraventricolare.
  - Un rapido incremento dell'ostacolo al flusso durante la sistole atriale che si traduce in un incremento della pressione nell'atrio.
  - Un rapido incremento della pressione della arteria polmonare che si traduce in una congestione del circolo polmonare e quindi generalmente in edema polmonare acuto.

CC BY NC SA

- FORME CRONICHE E GRAVI si traducono in un lungo periodo di latenza iniziale, anche di 10-15 anni durante i quali si possono avere delle palpitazioni. Con il tempo emergono:
  - tachicardie sinusali che possono tradursi in palpitazioni particolarmente percepibili.
  - Dispnea da sforzo, primo sintomo di insufficienza ventricolare.
  - Sviluppo quindi abbastanza rapidamente di quadri di ortopnea e dispnea parossistica notturna.
  - Angina pecotoris scatenata dai fattori precedentemente descritti.

OBIETTIVITÀ:

le brusche variazioni di pressione indotte da questa patologia possono manifestarsi con:

- movimento percettibile dell'intero corpo, soprattutto della testa, con la sistole ventricolare.
- Distensione e collasso delle strutture arteriose.

<u>POLSO ARTERIOSO E PRESSIONE ARTERIOSA:</u>

polso e pressione risultano fortemente alterati:

- POLSO DI CORRIGAN risulta particolarmente evidente si manifesta in due fasi:
  - rapido incremento dell'onda di polso con la sistole.
  - Collasso del polso arterioso stesso durante la fase tardiva della sistole e durante la diastole.
- POLSO DI QUINCKE dove abbiamo un intermittente arrossamento del letto ungueale seguito da un impallidimento, lo stesso fenomeno può eventualmente essere apprezzato per la cute di tutto il corpo.
- SEGNO DI TRAUBE dove è possibile avvertire un improvviso suono a scoppio a livello della arteria femorale.
- LA PRESSIONE RISULTA MOLTO ALTERATA, abbiamo:
  - un netto incremento della pressione arteriosa SISTOLICA fino eventualmente a 300mmHg.
  - Un decremento della pressione DIASTOLICA soprattutto nella forma cronica.

  La misurazione può risultare molto difficile a causa della presenza di pulsazioni percepibili anche solo con la cuffia sgonfia.

La forma acuta della patologia può manifestarsi in modo differente, infatti la pressione diastolica per definizione non può mai scendere sotto la pressione intraventricoalre di fine diastole, in caso contrario avremmo una continua eiezione di sangue, quindi:

- possiamo avere un incremento sia della pressione sistolica che di quella diastolica.
- Il polso può risultare meno alterato in termini di variazione nel ciclo cardiaco.
- Sicuramente avremo una tachicardia essenziale a mantenere una adeguata gittata cardiaca.

<u>ESAME OBIETTIVO DEL CUORE:</u>

l'esame obiettivo rivela:

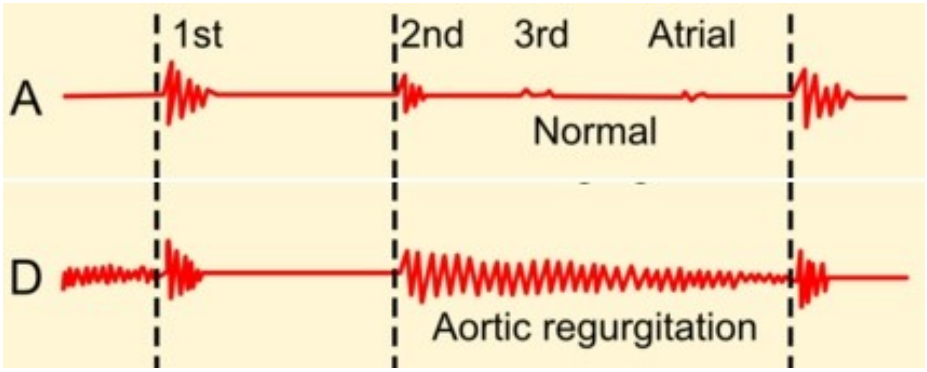
- PALPAZIONE:
  - spostamento dell'itto della punta verso sinistra e incremento della potenza della pulsazione.
  - Trill diastolico sul margine sinistro dello sterno può risultare palpabile.

CC BY NC SA

- Trill sistolico può risultare palpabile nella depressione soprasternale.

- ASCOLTAZIONE:
  - il soffio tipico di questo tipo di patologia è:
    - ad alta frequenza.
    - In calando.
    - Udibile soprattutto a livello del terzo spazio intercostale sul bordo sternale sinistro.

    Nelle fasi iniziali di minore gravità il soffio può essere ridotto di lunghezza, con il tempo in ogni caso diviene quasi sempre olodiastolico e maggiormente udibile.
    - Se il soffio è di piccola entità può essere udito in maniera migliore con il diaframma a paziente in piedi e in massima espirazione.
    - Se il soffio si percepisce principalmente sul bordo destro dello sterno, probabilmente è dovuto ad una dilatazione aneurismatica della radice della aorta.
  - nelle forme di insufficienza grave, il suono di chiusura della valvola aortica è assente.
  - Un tono aggiunto S3 è spesso udibile.
  - S4 può essere in alcuni casi percepibile.
  - Un soffio di eiezione mesosistolico spesso è udibile nella insufficienza aortica isolata.



ESAMI LABORATORISTICI:
si utilizzano anche in questo caso:

- ECG che può evidenziare:
  - i segni caratteristici della ipertrofia del ventricolo sinistro.
  - Depressione del tratto ST.
  - Inversione dell'onda T.
- ECOCARDIOGRAMMA che evidenzia caratteristicamente un effetto vibratorio sulla cuspide anteriore della valvola mitrale indotto dal getto di rigurgito.
  - Può essere utile nella valutazione della causa della insufficienza aortica consente infatti di valutare la dilatazione dell'anulus e della radice della aorta stessa.
  - È fondamentale nel definire effettivamente la gravità della patologia, evidenziamo infatti:

        - il volume di rigurgito che può superare i 60ml per battito.
        - Frazione di rigurgito che può superare il 50%.

      in questi casi si parla di insufficienza aortica severa.
- RX TORACE che può evidenziare:
    - spostamento dell'apice verso il basso e a sinistra, nella proiezione frontale.
    - Spostamento del ventricolo posteriormente, nella proiezione laterale.
    - Dilatazione della radice della aorta, soprattutto nella proiezione laterale.
- CATETERISMO CARDIACO E ANGIOGRAFIA possono, se necessario, dare indicazioni relative allo stato della frazione di eiezione ventricolare.

TRATTAMENTO:

la terapia può essere:

- MEDICA e varia sensibilmente a seconda che il quadro sia acuto o cronico:
    - nel quadro acuto una stabilizzazione rapida prima della terapia chirurgica, comunque necessaria, si può ottenere con:
        - diuretici.
        - Vasodilatatori.
    - Nel quadro cronico il target è quello di portare la pressione sistolica sotto i 140mmHg, anche in questo caso si utilizzano:
        - vasodilatatori soprattutto.
        - Diuretici.
- CHIRURGICA, prima di determinare se il paziente possa trarre beneficio dalla sostituzione della valvola bisogna considerare il fatto che:
    - pazienti con forme croniche di insufficienza aortica sviluppano sintomi solo dopo che la disfunzione ventricolare è divenuta evidente.
    - Se l'intervento viene dilazionato eccessivamente nel tempo, oltre i 12 mesi dall'inizio dei sintomi, la disfunzione ventricolare diviene tale da non consentire un recupero.

STENOSI DELLA VALVOLA TRICUSPIDE:

la stenosi della valvola tricuspide è fondamentalmente dovuta a cause REUMATICHE e si accompagna praticamente sempre ad una STENOSI DELLA MITRALE, è inoltre maggiormente comune nelle donne.

FISIOPATOLOGIA:

la patologia si sviluppa in questo modo:

- si forma un gradiente pressorio tra atrio destro e atrio sinistro in fase di diastole.
- Quando questo gradiente raggiunge una media in diastole di 4mmHg, l'atrio destro comincia a faticare a gestire la pressione in eccesso.
- Si sviluppa in modo più o meno rapido una congestione venosa sistemica con:
    - epatomegalia.
    - Ascite.
    - Edema fino all'anasarca.
    - Incremento della pressione venosa centrale con:
        - aumento della intensità dell'onda a.

        - prolungamento dell'onda y.

Generalmente il tutto si accompagna ad una riduzione della gittata cardiaca destra che può provocare una riduzione dell'incremento della pressione ventricolare destra, polmonare e atriale sinistra attesa in caso di stenosi mitralica che spesso accompagna la patologia in questione.

SEGNI E SINTOMI:

la patologia spesso si presenta in forme particolari legate alla coesistenza di vizi valvolari di altro tipo, soprattutto della valvola mitrale.

- SINTOMI dove spesso abbiamo:
    - la prevalenza iniziale del difetto mitralico induce sintomi polmonari importanti: un miglioramento di questi sintomi suggerisce la sovrapposizione di una patologia a carattere tricuspidale.
    - Congestione sistemica.
    - Affaticamento e astenia associati al decremento della gittata cardiaca.
- ESAME OBIETTIVO che rivela:
    - congestione epatica evidente che può associarsi a cirrosi, ittero, malnutrizione, anasarca e ascite.
    - Distensione della giugulare con evidenti onde a e y.
    - Suono di apertura della valvola tricuspide, presente tipicamente 0.06s dopo la chiusura della valvola polmonare.
    - Alla ascoltazione risulta percepibile eventualmente un SOFFIO DIASTOLICO AD ALTA FREQUENZA da turbolenza, udibile soprattutto:
        - sul margine inferiore sinistro dello sterno e sul processo xifoideo.
        - Durante la presistole.
        - Durante la fase di inspirazione, risulta ridotto durante la espirazione.

ESAMI LABORATORISTICI:

dove si possono utilizzare:

- ECG che dimostra tipicamente un allargamento dell'atrio destro con incremento della intensità dell'onda P.
- RX TORACE che dimostra la sproporzione importante tra l'allargamento dell'atrio destro e il mancato allargamento della arteria polmonare nei pazienti con concomitante stenosi mitralica o la assenza di coinvolgimento polmonare nei pazienti con stenosi tricuspidale pura.
- ECOCARDIOGRAFIA che mostra l'irrigidimento e l'ispessimento della valvola.

TRATTAMENTO:

che può essere:

- MEDICO nel periodo preoperatorio e prevedere l'utilizzo di diuretici.
- CHIRURGICO eseguito generalmente in accompagnamento alla terapia chirurgica per la stenosi mitralica.

INSUFFICIENZA DELLA TRICUSPIDE:

questa patologia valvolare è quasi sempre di origine funzionale legata cioè ad un allargamento del ventricolo destro che allontana i margini dell'anulus e tipicamente segue allo sviluppo di:

- patologie ipertensive polmonari con una pressione polmonare sistolica superiore a 55mmHg.
- Infarto o cardiomiopatia ischemica.
- Cardiomiopatia dilatativa.
- Patologia reumatica del cuore.

Risulta trattabile tramite la riduzione della ipertensione polmonare.
Anche in questo caso la maggior parte dei sintomi si associa a:

- congestione venosa sistemica.
- Riduzione della gittata cardiaca.

SINTOMI E SEGNI:
possiamo avere:

- SINTOMI:
  - la prevalenza iniziale del difetto mitralico anche in questo caso spesso associato alla malattia valvolare induce sintomi polmonari importanti: un miglioramento di questi sintomi suggerisce la sovrapposizione di una patologia a carattere tricuspidale.
  - Congestione sistemica.
  - Affaticamento e astenia associati al decremento della gittata cardiaca.
- ESAME OBIETTIVO che rivela:
  - congestione epatica evidente che può associarsi a cirrosi, ittero, malnutrizione, anasarca e ascite.
  - Distensione della giugulare con evidenti onde a e y.
  - Pulsazione prominente del ventricolo destro lungo la regione parasternale sinistra può essere percepibile.
  - Alla ascoltazione possiamo percepire:
    - soffio olosistolico lungo la parte bassa del margine sternale sinistro.
      - Che si intensifica spesso durante la inspirazione.
      - Che si riduce durante la espirazione.
    - Fibrillazione atriale destra.
  - Al polso venoso potremmo avere:
    - scomparsa dell'onda x.
    - Onde c-v prominenti.
    - Onda y accorciata.

ESAMI LABORATORISTICI:
anche in questo caso:

- ECG che anche in questo caso presenta alterazioni legate alla ipertrofia del ventricolo destro.
- ECOCARDIOGRAFIA che può aiutare a definire:
  - dilatazione del ventricolo destro.
  - Cuspidi della valvola mitrale cicatriziali e non continenti.
  - Inversione del flusso nella vena epatica.
  - Stima della pressione arteriosa polmonare.

CC BY NC SA

- Stima della riduzione della gittata cardiaca.

TRATTAMENTO:
il trattamento, oltre alla sostituzione eventuale della valvola, prevede la correzione del difetto dilatativo originale che migliora notevolmente la sintomatologia della insufficienza valvolare.

PATOLOGIE DELLA VALVOLA POLMONARE:

la valvola polmonare è raramente colpite da patologie reumatiche o da endocarditi infettive, possiamo dire che:

- la più comune causa di anomalia ACQUISITA resta la dilatazione dell'anulus valvolare secondaria alla ipertensione polmonare di altra causa con conseguente insufficienza. Questo produce un soffio ad alta frequenza diastolica in calando sul margine sternale sinistro. Generalmente la patologia è emodinamicamente insignificante.
- La sindrome da carcinoide può provocare una stenosi polmonare che può accompagnarsi a seguente insufficienza.

CC BY NC SA

STENOSI MITRALICA	INSUFFICIENZA MITRALICA	STENOSI AORTICA	INSUFFICIENZA AORTICA
Eziologia: • malattia reumatica. • Cor triatriatum. • Stenosi congenita. • Endocardite batterica. • LES e AR. • Mixoma atriale sinistro.	Eziologia: • valvola: ◦ degenerazione mixomatosa. ◦ Malattia reumatica. ◦ Deficit congeniti. ◦ Endocardite. • Muscoli papillari: ◦ enocardite infettiva. ◦ IMA. ◦ Degenerazione mixomatosa. • Anulus valvolare dilatato. • Dilatazione ventricolare sinistra: ◦ remodeling post IMA. ◦ Cardiomiopatia dilatativa.	Eziologia: • malattia reumatica. • Stenosi senile da calcificazione. • Stenosi congenite. • Valvola bicuspide. • Stenosi sopravalvolare. • Stenosi sottovalvolare. • Cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva.	Eziologia: • primitiva della valvola: ◦ degnerazione mixomatosa. ◦ Malattia reumatica. ◦ Valvola bicuspide. ◦ Silifilde e spondilite anchilosante. • Secondaria a deficit della radice aortica: ◦ dilatazione della radice aortica. ◦ Dissecazione della radice aortica. ◦ Silifilde e spondilite anchilosante.
Fisiopatologia: • riduzione della gittata soprattutto sotto sforzo. • Incremento della pressione polmonare. Circolo vizioso: più diminuisce la gittata più aumenta la frequenza, più diventano probabil arimite e insufficienze.	Fisiopatologia: • riduzione della gittata cardiaca. • Incremento della pressione polmonare. Circolo vizioso: la dilatazione induce insufficienza contrattile e cadiopatie aritmogene importanti, anche per riduzioni basse della frazione di eiezione (non attendibile).	Fisiopatologia: • aumento del gradiente di pressione transvalvolare. • Ipertrofia concentrica del ventricolo. Circolo vizioso: il postcarico aumenta moltissimo fino a divenire ingestibile.	Fisiopatologia: • flusso di sangue refluo dalla aorta al ventricolo durante la diastole. • Aumento della pressione diastolica del ventricolo. Circolo vizioso: ipertrofia eccentrico-concentrica con deficit di pompa a lungo termine.
Gradazione: • meccanica: ◦ 3-1.5 cm = lieve ◦ 1.5-1cm = moderata ◦ <1cm = serrata	Gradazione: • volume di reflusso > 60ml a battito. • Frazione di reflusso > 50%. • area di reflusso > 0.4cm^2	Gradazione: • gradiente pressorio > 40mmHg. • Area di passaggio minore di 1cm^2	Gradazione: • volume di reflusso > 60ml a battito. • Frazione di reflusso > 50%.

• dinamica:
  ◦ gradiente pressorio atrioventricolare.
  ◦ Flusso valvolare.			

Sintomi:
• dispnea da sforzo e quadro dispnoico.
• Aritmie.
• Quadro tromboembolico.
Inoltre:
• insufficienza sistolica: astenia, cianosi e simili.
• Insufficienza diastolica: ipertensione polmonare, fibrosi polmonare.
	Sintomi:
	• ACUTO: edema polmonare acuto.
	• CRONICO:
	  ◦ lieve: asintomatico.
	  ◦ Grave:
	  ▪ insufficienza sistolica.
	  ▪ Insufficienza diastolica.
		Sintomi:
		• dispnea da sforzo.
		• Angina pectoris.
		• Sincope.
		Inoltre:
		• aritmie tardive.
		• Sintomi da bassa portata.
		• Sintomi da congestione polmonare.
			Sintomi:
			• ACUTA: edema polmonare acuto.
			• CRONICO:
			  ◦ tachicardia con palpitazioni importanti.
			  ◦ Angina pectoris dinamica.
			  ◦ Dispnea da sforzo e dispnea ingravescente.

Obiettività:
• facies mitralica e PVC.
• Itto spostato dall'aumento di volume atriale, eventuale thrill, polso piccolo.
• Ascoltazione:
  ◦ rullio diastolico:
  ▪ pandiastolico.
  ▪ Bassa frequenza.
  ▪ Mitralico.
  ◦ Schiocco di apertura (0.05-0.12s dopo il secondo tono).
  ◦ Aumento del primo tono.
  ◦ Rinforzo presistolico.
  ◦
	Obiettività:
	• ACUTO:
	  ◦ pressione arteriosa bassa.
	  ◦ Polso piccolo.
	  ◦ PVC.
	  ◦ Impulso apicale non deviato.
	  ◦ Soffio olosistolico, S3-4 udibili, anticipo della chiusura della valvola aortica.
	• CRONICO:
	  ◦ pressione arteriosa normale.
	  ◦ Polso con picco.
	  ◦ Thrill.
	  ◦ Impulso apicale deviato.
	  ◦ Iperdinamismo ventricolare.
	  ◦ Soffio olosistolico
		Obiettività:
		• polso piccolo e tardo, aritmico.
		• Ipotensione.
		• Spostamento dell'itto della punta.
		• Impulso doppio da iperdinamismo.
		• Ascoltazione:
		  ◦ soffio di eiezione:
		  ▪ bassa frequenza.
		  ▪ Di pertinenza aortica.
		  ▪ Pansistolico.
		  ◦ Sistole ventricolare allungata.
		  ◦ S3-4.
		  ◦ Suono di chiusura scomparso se valvola calcifica.
			Obiettività:
			• polso di corrigan.
			• Polso di quinke.
			• Segno di traube.
			• Pressione arteriosa altamente variabile:
			  ◦ acuto grave differenziale non alteratissima.
			  ◦ Cronico grave differenziale alterata molto.
			• Palpitazioni percepibili alla vista.
			• Thrill.
			• Ascoltazione:
			  ◦ soffio diasolico crescndo calando o calando.
			  ◦ Pertinenza aortica.
			  ◦ S3, tardivamente S4.
			  ◦ Suono di chiusura scomparso se valvola

	mitralico, con S1 ridotto.		calcifica.

LO SCOMPENSO CARDIACO

Lo scompenso cardiaco è una sindrome che rappresenta la via finale comune di molte malattie cardiache differenti tra loro e che si caratterizza fisiopatologicamente per:

- la incapacità del cuore di garantire una perfusione dell'organismo coerente con le necessità metaboliche dei tessuti.
- La necessità per il cuore, al fine di garantire una perfusione dell'organismo coerente con le necessità metaboliche dei tessuti, coesistendo una malattia cardiaca di base, di ricorrere a meccanismi fisiopatologici di compenso.

EPIDEMIOLOGIA:

l'incidenza mondiale dello scompenso cardiaco è sorprendentemente alta, soprattutto nei paesi sviluppati dove può raggiungere anche il 2% della popolazione: la prevalenza di questa patologia segue un pattern esponenziale con l'incremento dell'età e arriva a colpire anche il 6-10% dei pazienti sopra i 65 anni.

Dal punto di vista epidemiologico ricordiamo che:

- l'incidenza relativa vede maggiormente coinvolti i maschi.
- La reale distribuzione della malattia evidenzia come circa il 50% della popolazione dei pazienti malati di scompenso cardiaco sia di sesso femminile: questo è dovuto principalmente alla spettanza di vita caratteristicamente maggiore nella donna.

<u>CLASSIFICAZIONE DELLA GRAVITÀ DELLA PATOLOGIA:</u>

il metodo in assoluto più utilizzato nella valutazione della insufficienza cardiaca è sicuramente la valutazione della FRAZIONE DI EIEZIONE VENTRICOLARE; questo parametro, seppur normale nel 50% dei pazienti, correla molto bene con la gravità della malattia e consente di definire due gruppi di malati:

- SCOMPENSATI CARDIACI CON RIDOTTA FRAZIONE DI EIEZIONE che si traduce fisiopatologicamente con una INSUFFICIENZA SISTOLICA.
- SCOMPENSATI CARDIACI CON MANTENUTA FRAZIONE DI EIEZIONE che si traduce fisiopatologicamente con una INSUFFICIENZA DIASTOLICA.

CLASSIFICAZIONE:

canonicamente sono riconosciute diverse forme di scompenso cardiaco; la classificazione ha un fine puramente didattico e non rappresenta in nessun modo quello che è lo sviluppo clinico della malattia che si presenta come un continuo di segni e sintomi correlati in modo molto stretto tra loro. Nel complesso distinguiamo:

- SCOMPENSO ANTEROGRADO E RETROGRADO:
  - ANTEROGRADO caratterizzato da una disfunzione della gittata del ventricolo sinistro che pregiudica la eiezione ventricolare e quindi la perfusione periferica.
  - RETROGRADO caratterizzato da una incapacità del cuore di accogliere una sufficiente quantità di sangue in virtù di un difetto di riempimento.

  I due eventi non possono che essere correlati in modo molto stretto, una gittata sistolica incompleta del ventricolo di sinistra, a causa di qualunque malattia, influisce inevitabilmente sul riempimento del ventricolo sinistro nella fase di diastole.

  Il paziente astenico e freddo, tipico di uno scompenso anterogrado, non è un quadro clinico comune e la congestione venosa sistemica e l'iperemia passiva del circolo

periferico sono praticamente sempre presenti.

- SCOMPENSO SINISTRO E DESTRO:
  - NELLO SCOMPENSO SINISTRO prevale un deficit di perfusione periferica.
  - NELLO SCOMPENSO DESTRO prevale la stasi periferica, con aumento della pressione venosa che induce una iperemia passiva e la formazione di un terzo spazio.

  Analogamente al caso precedente, le due forme sono quasi sempre concomitanti.
- SCOMPENSO CARDIACO AD ALTA E BASSA PORTATA, questa classificazione trova una conseguenza clinica importante nel differente trattamento riservato ai due tipi di pazienti, lo scompensato ad alta e bassa portata, infatti:
  - SCOMPENSO A BASSA PORTATA: dove è presente una ipoperfusione periferica importante dovuta alla incapacità del cuore di fornire sangue a sufficienza alla periferia.
  - SCOMPENSO AD ALTA PORTATA sono casi in cui il circolo risulta IPERCINETICO, esempi tipici sono:
    - stato anemico cronico.
    - Gravidanza.
    - Ipertiroidismo.
    - Fistole arterovenose.
    - Malattia di Padget.
    - Qualsiasi condizione che provochi la formazione di uno shunt tra sangue arterioso e venoso.

    Queste condizioni INCREMENTANO LA PORTATA CARDIACA in modo molto importante e la capacità di un cuore normale di assecondare questo aumento di portata cardiaca non è infinito e a lungo termine va incontro inevitabilmente ad INSUFFICIENZA. Il tempo che intercorre tra lo sviluppo di un circolo ipercinetico e una insufficienza cardiaca è in ogni caso molto lungo, fa eccezione naturalmente lo sviluppo di un circolo ipercinetico in associazione a shock settico dove, a causa della presenza di fattori aggiuntivi (MDF), lo sviluppo della insufficienza è molto più precoce.

EZIOLOGIA:

come accennato nella definizione, la insufficienza cardiaca è il punto di arrivo di una enorme quantità di patologie differenti, tra queste ricordiamo sicuramente:

1. ISCHEMIA CORONARICA responsabile del 65-70% degli scompensi cardiaci.
2. IPERTENSIONE che contribuisce allo sviluppo della malattia nel 75% dei casi.

La sovrapposizione di queste due cause è sicuramente il principale punto di inizio per lo sviluppo di una insufficienza cardiaca e quindi di uno scompenso nei paesi sviluppati. Altre cause possono essere:

- IGNOTE come avviene in circa il 20-30% dei casi: si parla di cardiomiopatia idiopatica non ischemica dilatativa in questi casi.
- ESPOSIZIONE AD AGENTI VIRALI E TOSSINICI che possono provocare miocarditi e quindi possono portare allo sviluppo di insufficienze cardiache anche molto precoci.
- DEFICIT GENETICI SPECIFICI, soprattutto relativi al citoscheletro, a trasmissione

CC BY NC SA

generalmente autosomica dominante.
- PATOLOGIA REUMATICA DEL CUORE causa PREPONDERANTE IN AFRICA E IN PAESI NON SVILUPPATI.
- MALATTIA DI CHEGAS che in Sud America permane una delle principali cause di scompenso cardiaco.

PROGNOSI:

nonostante il recente sviluppo di farmaci sempre più all'avanguardia e l'utilizzo di terapie sempre più aggressive, lo scompenso cardiaco presenta ancora oggi una prognosi scarsa:
- la mortalità è del 30-40% nel primo anno.
- La mortalità è al 60-70% al quinto anno.

La presenza di sintomi a riposo rappresenta sicuramente un punto di non ritorno: un paziente sintomatico a riposo ha una mortalità del 30-70% all'anno. Sicuramente la valutazione del quadro emodinamico rappresenta il principale fattore da prendere in considerazione per la valutazione clinica della prognosi.

PATOGENESI:

l'insufficienza cardiaca è una patologia che si innesca a partire da un evento abbastanza ben preciso, nel complesso l'evento scatenante può presentarsi:
- A SVILUPPO ACUTO.
- A SVILUPPO CRONICO.
- DI NATURA CONGENITA.

A prescindere dalla sua origine, l'evento scatenante si traduce nel tempo in un declino della capacità di pompa del cuore che può presentarsi immediata, come avviene per esempio nell'infarto del miocardio, o lenta, come avviene in caso di incremento del postcarico: lo sviluppo di una disfunzione ventricolare quindi può non essere sufficiente, nei quadri cronici, a far emergere uno scompenso.

I MECCANISMI DI COMPENSO:

i meccanismi di compenso sono meccanismi che si innescano con lo sviluppo di una prima perdita di funzione ventricolare ma che consentono al cuore di mantenere un adeguata gittata cardiaca, i principali elementi riconosciuti in questa categoria sono:
- ATTIVAZIONE DEL SISTEMA RAAAS e del SISTEMA ADRENERGICO essenziali per mantenere:
  - la gittata cardiaca tramite stimolazione diretta.
  - Il volume circolante tramite la ritenzione di sodio.
- INCREMENTO DELLA CONTRATTILITÀ CARDIACA.
- ATTIVAZIONE DI ELEMENTI VASODILATATORI quali:
  - ANP e BNP: atrial natriuretic pepetide e brain natriuretic peptide.
  - PROSTAGLANDINE soprattutto PGE_2 e PGI_1.
  - OSSIDO NITRICO.

  Essenziali a garantire che non vi sia una eccessiva vasocostrizione periferica.

Sesso, età, fattori ambientali e fattori genetici possono influire molto sulla capacità di attivazione di questi meccanismi di compenso.

È noto oggi che il passaggio da uno stato di asintomaticità ad uno di sintomaticità è accompagnato da una iperattivazione dei meccanismi di compenso ormonali sopra descritti,

CC BY NC SA

soprattutto il sistema noradrenergico e neuroumorale, capace di indurre quello che si definisce IL REMODELING DEL VENTRICOLO SINISTRO, evento basilare nello sviluppo della sindrome da scompenso cardiaco.

I MECCANISMI DI SCOMPENSO:

il remodeling cardiaco si accompagna ad una serie di modificazioni fisiopatologiche cellulari e molecolari molto importanti, in particolare:

- ipertrofia dei cardiomiociti.
- Alterazioni delle capacità contrattili del miocardio.
- Progressiva perdita di cardiomiociti per meccanismi di apoptosi, necrosi e autofagia.
- Desensibilizzazione alla attività noradrenergica.
- Anomalie del metabolismo del miocardio.
- Perdita della matrice di supporto extracellulare che viene sostituita da una matrice amorfa e non.

<u>L'INDUZIONE DEL REMODELING:</u>

il remodeling cardiaco è indotto da due categorie di fattori:

- FATTORI FISICI come lo stretch meccanico dei cardiomiociti e l'incremento del pre e del postcarico che sono capaci di indurre modificazioni della conformazione cardiaca a livello cellulare.
- FATTORI NEUROUMORALI, soprattutto:
  - noradrenalina e angiotensina II.
  - Citochine infiammatorie come il TNF.
  - Endoteline.
  - Radicali liberi dell'ossigeno.

  Queste molecole, spesso definire neuroumorali appunto anche se impropriamente, inducono importanti modificazioni della attività cardiaca e la loro sovraespressione contribuisce in modo fondamentale allo sviluppo e alla progressione della insufficienza cardiaca.

<u>INSUFFICIENZA SISTOLICA E DIASTOLICA:</u>

come accennato in precedenza i meccanismi di scompenso possono presentare una natura prevalentemente sistolica o diastolica:

- INSUFFICIENZA SISTOLICA che è determinata da una riduzione della capacità del cuore di produrre una adeguata contrazione ventricolare: sono principalmente i fattori neuroumorali che inducendo una alterazione della espressione di molecole proteiche funzionali producono questa insufficienza. La riduzione della capacità di pompa può divenire tale da provocare ipoperfusioni importanti.
- INSUFFICIENZA DIASTOLICA che è determinata da una incapacità del miocardio ventricolare di dilatarsi adeguatamente accogliendo adeguati volumi di sangue. I meccanismi che possono indurre una riduzione della complianza ventricolare possono essere differenti:
  - Il meccanismo di rilassamento del muscolo, cardiaco liscio o striato, è ATP dipendente: una ischemia anche transitoria che induca una riduzione momentanea della nutrizione cardiaca, può provocare una riduzione della complianza ventricolare.

CC BY NC SA

- Una fibrosi del tessuto cardiaco o una ipertrofia possono ridurre significativamente la complianza ventricolare.
- Un incremento della frequenza cardiaca molto importante, caratteristico delle tachiaritmie per esempio, soprattutto in un ventricolo non compliante, riduce il tempo utile di rilassamento e aumenta la pressione ventricolare a fine diastole.

In tutte queste condizioni AUMENTA SENSIBILMENTE LA PRESSIONE VENTRICOLARE A FINE DIASTOLE, questo incremento si può ripercuotere posteriormente interessando prima l'atrio e poi il circolo polmonare provocando un edema polmonare acuto.

Le due forme di disfunzione sistolica o diastolica possono essere e sono spesso concomitanti nel cuore scompensato.

IL REMODELING VENTRICOLARE:

il remodeling ventricolare sinistro, come accennato in precedenza, rappresenta un meccanismo di base nello sviluppo della sindrome da scompenso. Il remodeling si manifesta a livello:

- MACROSCOPICO dove il ventricolo diviene ISPESSITO E ROTONDEGGIANTE: queste modificazioni hanno un impatto negativo sulla capacità di pompa del cuore che deve esercitare una tensione molto maggiore per ottenere una stessa pressione. Questo aspetto emerge in modo intuitivo dalla legge di LaPlace:

$$P = \frac{T * 2\mathrm{h}}{r}$$

  se il raggio aumenta, la pressione diminuisce, l'incremento dello spessore della parete può aiutare ad incrementare la pressione interna alla camera, ma spesso non è sufficiente e diviene anzi deleteria. Naturalmente aumentando il raggio del ventricolo, per la relazione matematica espressa, aumenta anche la tensione sulla parete che induce un peggioramento, come accennato, del remodeling ventricolare.
- MICROSCOPICO dove lo stress indotto dai fattori neuroumorali e fisici provoca:
  - ipoperfusione del subendocardio determinata dall'aumento della tensione ventricolare.
  - Incremento dello stress ossidativo.
  - Incremento della espressione di geni indotti dallo stress miocardico come:
    - angiotensina II.
    - Endotelina.
    - TNF.
  - Attivazione delle pathway di ipertrofizzazione.

Il tutto si manfesta in un allargamento della camera ventricolare che può portare ad un allontanamento dei lembi valvolari della mitrale e dei muscoli papillari associati inducendo una importante INSUFFICIENZA MITRALICA SECONDARIA che incrementa il carico ventricolare incrementando la necessità netta di eiezione.

Il meccanismo è chiaramente vizioso e induce un peggioramento continuo della situazione.

MANIFESTAZIONI CLINICHE:

i sintomi clinici principali sono due:

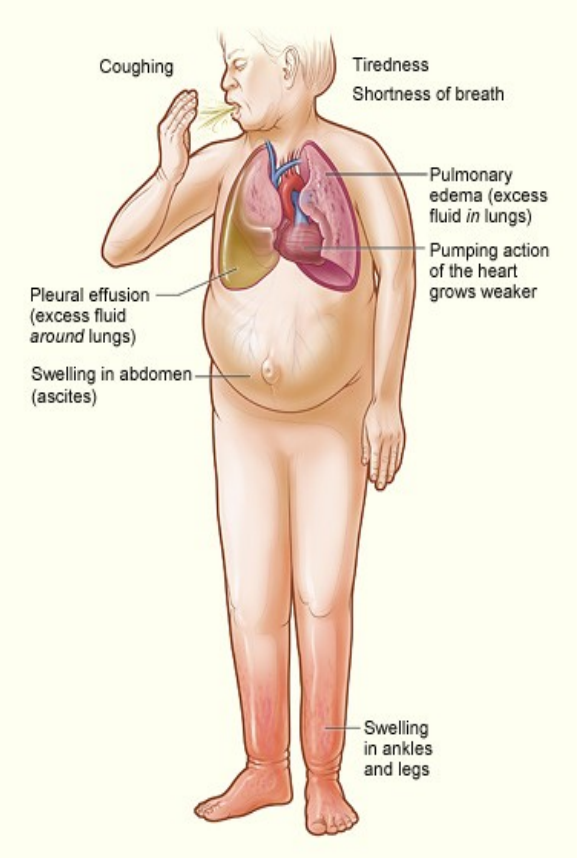
1. ASTENIA che è il risultato sicuramente di una riduzione della gittata cardiaca ma che si

presenta anche per la associazione di altre patologie concomitanti spesso presenti come:

1. patologie muscolari.
2. Anemie.

2. DISPNEA che come nel quadro cronico comincia come dispnea da sforzo e diviene lentamente dispnea a riposo, indotta ovviamente dalla congestione polmonare. Contribuiscono a questa condizione patologica in ogni caso anche fattori aggiuntivi quali:
   1. riduzione della complianza polmonare.
   2. Incremento della resistenza delle vie aeree.
   3. Rallentamento della attività diaframmatica.
   4. Anemia.

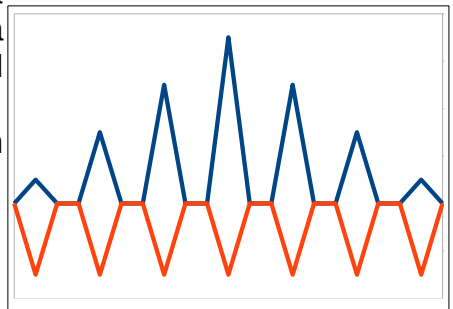
   Come avviene per alcune patologie valvolari, la presenza di una concomitante patologia ventricolare destra o valvolare tricuspidale, può indurre un miglioramento della sintomatologia.



ALTRI SINTOMI:

tra gli altri sintomi o quadri sintomatologici ricordiamo sicuramente:

- ORTOPNEA: manifestazione tardiva dalla insufficienza cardiaca, spesso si manifesta come tosse notturna e dispnea notturna ed evolve spesso in dispnea parossistica notturna nel tempo. Si associa naturalmente a molte altre condizioni che possono provocare il medesimo quadro emodinamico di congestione polmonare in posizione clinostatica quali:
  - obesità.
  - Ascite.
  - Patologie polmonari.
- DISPNEA PAROSSISTICA NOTTURNA che si innesca generalmente qualche ora dopo che il paziente ha assunto la posizione clinostatica, spesso nel paziente insufficiente può evolvere in vero e proprio asma cardiaco, condizione caratterizzata da broncoscpasmo indotto da congestione polmonare ad eziologia cardiaca.
- RESPIRO DI CHYNE-STOKES caratterizzato da un ciclo di questo tipo:
  - incremento della ampiezza degli atti respiratori.
  - Progressivo decremento degli atti respiratori.



SOPRA in BLU profilo di CHEYNE STOKES, sotto in ROSSO profilo normale.

CC BY NC SA

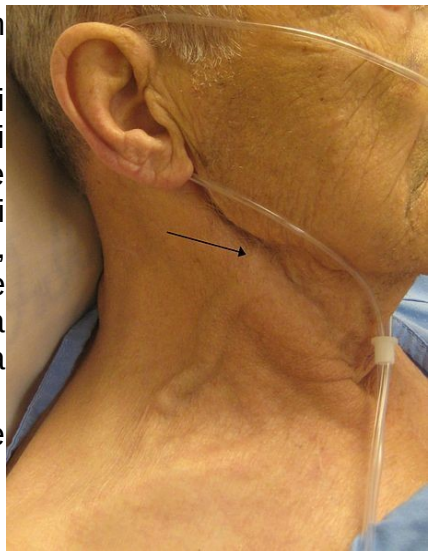
    - Periodo di apnea.

  Si tratta di una condizione associata ad un decremento della capacità respiratoria che si traduce in un importante incremento di anidride carbonica nel centro respiratorio che si traduce in una potente stimolazione della attività respiratoria che induce un nuovo innesco della respirazione.
- EDEMA POLMONARE ACUTO.
- CONGESTIONE EPATICA che si traduce in:
  - fegato a noce moscata, congesto e molle.
  - Dolore nel quadrante superiore destro dell'addome associato a distensione capsulare.
- DISFUNZIONI CEREBRALI dovute ad ipovascolarizzazione soprattutto nei pazienti in cui una stenosi coronarica si accompagna ad una riduzione del flusso dovuto allo scompenso cardiaco.

ESAME OBIETTIVO:

l'esame obiettivo fornisce non solo un ottimo ausilio per la diagnosi, ma può essere utile nella valutazione della gravità clinica del quadro.

- SEGNI VITALI ED ESAME OBIETTIVO GENERALE:
  - nelle forme non gravi il paziente a riposo non presenta sintomi evidenti, se la patologia assume un quadro più grave, il paziente può essere costretto alla posizione eretta per controllare la dispnea.
  - La pressione arteriosa:
    - nelle forme precoci, compensate e con buona gittata cardiaca, la pressione è normale o alta a causa della attività neuroumorale.
    - Nelle forme più scompensate la pressione cala per l'insufficiente gittata ventricolare.
  - Il polso arterioso può risultare:
    - piccolo per la riduzione della gittata cardiaca.
    - Alternante per la presenza di una alterazione della capacità contrattile del ventricolo.
    - Tachisfigmico per la tachicardia indotta dai meccanismi di compenso della gittata cardiaca.
  - Estremità fredde e cianosi possono essere presenti in questi pazienti.
  - Cachessia cardiaca: si tratta di una condizione che si sviluppa unicamente nei quadri più tardivi e cronici della malattia, si tratta di un quadro multifattoriale che si associa a condizioni patologiche sfavorevoli quali l'incremento delle necessità metaboliche, epatomegalia, incremento delle citochine infiammatorie in grado di produrre cachessia. La sua insorgenza induce un netto peggioramento della prognosi.



- PRESSIONE VENOSA CENTRALE che normalmente è

CC BY NC SA

sotto gli 8cmH_2O, in questi pazienti può aumentare molto:
  - nelle forme non scompensate e non croniche, possiamo avere una pressione normale a riposo ma che aumenta in modo molto molto importante con il riflesso epatogiugulare o addominogiugulare.
  - Nelle forme scompensate la pressione venosa centrale può risultare molto molto alta anche a riposo.
- ESAME OBIETTIVO POLMONARE che soprattutto alla ascoltazione può evidenziare:
  - crepitii.
  - Rantoli.
  - Fischi espiratori.

  Che si possono udire in tutto l'ambito polmonare: crepitii e rantoli sono tipici di congestione polmonare, un vero e proprio asma cardiaco si estrinseca però in fischi evidenti.

  I rantoli possono scomparire nel paziente cronico a causa di:
  - un importante incremento della pressione di assorbimento linfatico polmonare.
  - Un importante decremento della pressione polmonare determinato dalla riduzione della gittata ventricolare destra ed eventualmente da una insufficienza tricuspidale secondaria.

  È possibile in alcuni casi individuare versamenti pleurici, generalmente bilaterali.
- ESAME OBIETTIVO DEL CUORE che spesso risulta inconcludente, nello specifico possiamo avere:
  - ITTO DELLA PUNTA spostato verso il basso e lateralmente, verso la linea emiclaveare.
  - INCREMENTO DELLA POTENZA DELL'ITTO.
  - SUONO S3 che può divenire udibile: si parla di galoppo protodiastolico e diviene udibile soprattutto per sovraccarichi di volume del cuore.
  - SUONO S4 non specifico per questa patologia, ma presente in caso di insufficienza diastolica soprattutto.
  - SUONI ASSOCIATI A INSUFFICIENZE VALVOLARI che possono presentarsi soprattutto nei quadri cronici.
- ADDOME dove possiamo trovare:
  - EPATOMEGALIA dove il fegato risulta spesso ingrossato per la congestione dettata dalla insufficienza e in presenza di una insufficienza tricuspidale può divenire anche pulsante.
  - ASCITE segno tardivo di insufficienza epatica da congestione.
- CUTE ED ESTREMITÀ dove ritroviamo:
  - EDEMA che se non trattato può divenire anasarca, nel paziente trattato con diuretici in ogni caso non si verifica: l'edema è tipicamente presente nelle zone cubitali e va ricercato nella parte bassa del corpo (caviglie e anche) se il paziente non è allettato, nelle regioni sacrali nel paziente allettato.
  - CIANOSI.

LE FINESTRE DELLA EMODINAMICA CARDIACA:
lo scompenso cardiaco si può tradurre numericamente nella alterazione dei parametri emodinamici del

CC BY NC SA

cuore, nello specifico ci aspettiamo variazioni di questo tenore:

- LA PRESSIONE DI RIEMPIMENTO dovrebbe scendere per incapacità del cuore di accomodare alla diastole ventricolare.
- LA PRESSIONE DIFFERENZIALE dovrebbe tendere a ridursi.
- LA PRESSIONE ARTERIOSA POLMONARE MEDIA dovrebbe essere elevata.

Questi tre parametri possono essere valutati tramite l'utilizzo di un catetere di Swan Ganz, ma dove non sia possibile eseguire un cateterismo polmonare o non lo si ritenga fondamentale, si possono sfruttare le cosiddette FINESTRE DELLA EMODINAMICA POLMONARE, nello specifico:

- LE VENE GIUGULARI: la pressione venosa giugulare è spia della pressione atriale destra.
- I CREPITII POLMONARI indicativi del tipico aumento della pressione polmonare.
- ESTREMITÀ FREDDE E CIANOSI che indicano la presenza di una ipoperfusione periferica.
- IL TERZO TONO la cui presenza indica un incremento della rapidità di riempimento.
- FREQUENZA CARDIACA che risulta incrementata.
- PRESSIONE ARTERIOSA che consente chiaramente di calcolare direttamente la pressione differenziale.

DIAGNOSI LABORATORISTICA:

come accennato in precedenza e come emerge dalla descrizione della patologia, i segni associati a questa sindrome sono assolutamente aspecifici e non sensibili, un approfondimento diagnostico laboratoristico è quindi fondamentale.

TEST STANDARD DI LABORATORIO:

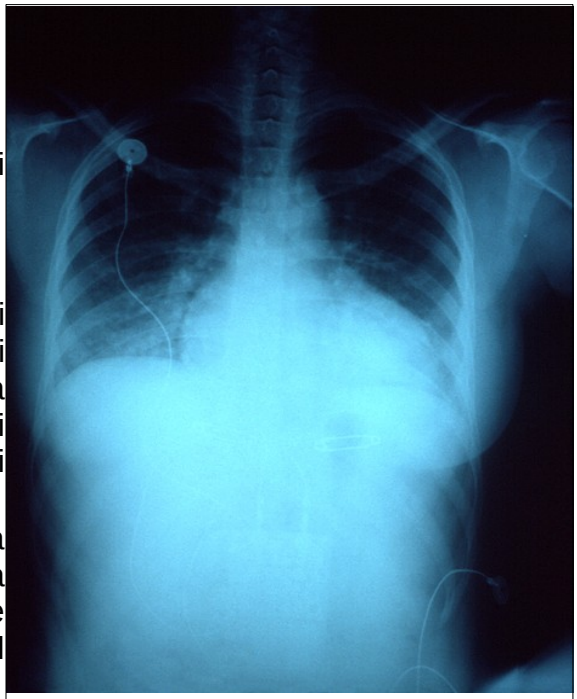
diversi elementi devono sempre essere valutati nei pazienti che si presentano con un quadro acuto o cronico di scompenso cardiaco, nello specifico ricordiamo:

- emocromo con formula.
- Elettroliti.
- BUN blood urea nitrogen.
- Creatinina sierica.
- Enzimi epatici.
- Analisi delle urine.
- Test per il diabete mellito e altri disordini metabolici.

TEST SPECIFICI:

tra i test specificamente consigliati ricordiamo:

- ELETTROCARDIOGRAMMA che mostra i tipi segni di disfunzione ventricolare la cui assenza denota una non riduzione della funzionalità ventricolare. Questi pazienti possono beneficiare di una terapia di risincronizzazione.
- RX TORACE: sicuramente molto utile nella valutazione della dimensione dell'ombra cardiaca e nella valutazione della congestione polmonare; può essere anche molto utile nel definire cause extracardiache dei sintomi.
- CONTROLLO DELLA FUNZIONALITÀ



Cardiomiopatia congestizia particolarmente evidente, complessivamente la congestione, come emerge, può essere veramente molto evidente.

CC BY NC SA

VENTRICOLARE tramite imaging cardiaco non invasivo, nello specifico si utilizzano:
- ecocardiogramma in 2D che può dare informazioni essenziali relative alla dimensione dei ventricoli e allo stato dell'apparato vascolare e della eiezione ventricolare. Assume una importanza particolare nella valutazione di:
  - insufficienza cardiaca con gittata cardiaca normale, dove può evidenziare:
    - dilatazione atriale sinistra.
    - Anomalie di riempimento del ventricolo sinistro.
  - Controllo di volume e funzionalità del ventricolo destro, essenziale nella valutazione del cor pulmonale.

  La valutazione della eiezione ventricolare può essere molto utile ma ricordiamo che la stima di questo valore può essere alterata dalla presenza di una insufficienza mitralica concomitante.
- Risonanza magnetica.

- BIOMARKERS che possono essere molto importanti. I due biomarkers per eccellenza utili sono sicuramente:
  - ANP atrial natriuretic pepetide.
  - BNP brain natriuretic peptide.

  Ricordiamo che:
  - trovare livelli normali di questi due marker in una insufficienza non trattata è praticamente impossibile, la loro assenza indica la presenza di patologie di altro genere; possono essere molto utili quindi in diagnosi differenziale.
  - La loro concentrazione si alza, anche se in grado minore, anche nella insufficienza con gittata cardiaca conservata.
  - Possono essere utilizzati per la stadiazione del paziente.
  - Possono essere utili per valutare l'efficacia della terapia, normalmente con la impostazione di un adeguato regime diuretico e una terapia di supporto per il cuore, questi fattori diminuiscono la loro concentrazione plasmatica.

  Altri biomarcatori utilizzabili sono:
  - troponine I e T.
  - proteina C reattiva.
  - TNF recepetor.
  - Acido urico.

  Meno utili in termini diagnostici, possono essere fondamentali nella valutazione della prognosi e della efficacia della terapia.
- TEST SOTTO SFORZO soprattutto treadmill test e cyclette, possono essere molto utili nel valutare la necessità di un trapianto nel paziente scompensato.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE:
tutti questi test possono risultare fondamentali nel distinguere una insufficienza cardiaca da condizioni quali:
- INSUFFICIENZA RENALE e altre condizioni che comportano una ritenzione idrica e quindi un sovraccarico non più primitivo ma secondario del cuore.
- CAUSE NON CARDIACHE DI EDEMA POLMONARE come la ARDS.

TERAPIA:

l'approccio terapeutico varia in modo sensibile a seconda del gruppo in cui il paziente si colloca, si distinguono infatti quattro gruppi di pazienti:

1. STADIO A pazienti ad alto rischio di insufficienza ma asintomatici.
2. STADIO B pazienti con una patologia cardiaca presente ma asintomatici.
3. STADIO C pazienti con una patologia cardiaca sintomatici.
4. STADIO D pazienti con scompenso refrattario al trattamento e che necessitano misure aggiuntive.

L'approccio come accennato è molto differente:

- nel paziente malato ma asintomatico bloccare la attività neuroumorale che stimola il remodeling cardiaco è indispensabile per prevenire il peggioramento della malattia.
- Nel paziente malato e sintomatico alleviare la ritenzione idrica, ridurre il rischio di altre patologie cardiovascolari, controllo della diuresi che deve essere adeguatamente incrementata e controllo della attività neuroumorale.

Oltre alle specifiche terapie prese in considerazione, sarà essenziale provvedere a fornire al paziente una copertura contro fenomeni aritmici e contro le conseguenze degli stessi.

CONTROLLO DELLA INSUFFICIENZA CON RIDOTTA GITTATA CARDIACA: si procede anzitutto con:

- MISURE GENERALI quali:
  - misure igieniche quali correzione della dieta, dismissione del fumo e dell'alcol.
  - trattamento delle comorbidità quali diabete, patologie coronariche, ipertensione e anemia.
  - Evitare esercizio fisico estremo o sbalzi di temperatura eccessivi.
  - Immunizzazione contro influenza e pneumococco, essenziali a ridurre il rischio di complicanze polmonari.
- ATTIVITÀ FISICA: un esercizio aerobico di piccola entità ma costante nel tempo sicuramente giova a questi pazienti.
- DIETA dove possiamo fondamentalmente utilizzare:
  - restrizione dell'introito di sodio sotto i 2-3g al giorno.
  - Restrizione dei fluidi generalmente non è necessaria.
- DIURETICI essenziali per il controllo dei volumi in eccesso, hanno un effetto molto differente e possono avere rischi molto differenti come emerge dalla tabella:

DIURETICO	FAMIGLIA	LUOGO DI AZIONE	EFFETTO	EFF COLLATERALE
ACETAZOLAMIDE	derivati di sulfonamide	tubulo prossimale	blocca anidrasi carbonica	acidosi
CLORAZIDE	derivati di sulfonamide	tubulo prossimale	blocca il simporto sodio cloro	attivazione RAAAS
FUROSEMIDE	derivati di sulfonamide	D1	blocca la pompa cloro	attivazione RAAAS
SPIRONOLATTONE	antialdosteronico	tubulo prossimale	blocca l'aldosterone	acidosi
AMILORIDE	Derivati di pirazinoilguanidina		blocca il riassorbimento di sodio	acidosi

<u>CLINICA E TRATTAMENTO:</u>

l'aspetto clinico del paziente SOPRATTUTTO NEL QUADRO ACUTO è fondamentale nel determinare quale sia il trattamento più adatto:

- un paziente IPOTESO con scompenso quindi a bassa portata e poca perfusione periferica fortemente tachicardico:
  - RISENTE NEGATIVAMENTE di una terapia IPOTENSIVA E VASODILATATIVA che anzi può portare ad uno scompenso molto importante del quadro.

    - RISENTE POSITIVAMENTE di una terapia CON INTROPI POSITIVI.
- Un paziente tachicardico ma con pressione arteriosa buona e una portata adeguata, può invece beneficiare in modo molto importante di una terapia standard con diuretici e vasodilatatori.

Quindi possiamo dire che:

- DIURETICI sono indicati in tutti i pazienti che presentino un sovraccarico volumetrico, possono essere evitati negli euvolumetrici ma si tratta di casi molto molto rari.
- INOTROPI POSITIVI che:
    - non sono indicati nello scompenso associato a stenosi aortica dove aumenterebbero semplicemente il consumo di ossigeno senza influire sulla gittata cardiaca.
    - Non sono necessariamente indicati nello scompenso post infarto dove all'aumento della gittata cardiaca consegue chiaramente un aumento del consumo con possibili conseguenze ischemizzanti.
- Vasodilatatori CHE NON SONO MAI INDICATI NELLO SCOMPENSO CON INSUFFICIENZA O STENOSI AORTICA dove ridurre la pressione provocherebbe un quadro ipotensivo molto molto grave o eventualmente una ipoperfusione coronarica potenzialmente letale.

La valutazione delle resistenze periferiche, espressa in termini di dyne/s/cm^{-5}, può essere molto importante, normalmente tali resistenze sono a valori minori di 1200-1400 dyne/s/cm^{-5}.

CONTROLLO DELLA PROGRESSIONE DELLA PATOLOGIA:

essenziale nel controllo della degenerazione del tessuto ventricolare, l'approccio diretto alla inibizione dei fattori neuroumorali è sicuramente molto molto utile:

- ACE inibitori, essenziali nel controllo concomitante della pressione arteriosa, favoriscono la eliminazione dei fluidi in eccesso e diminuiscono la attività della angiotensina a livello cardiaco.
- BLOCCANTI DEL RECETTORE DELLA ANGIOTENSINA ottimali nel trattamento dei pazienti con intolleranza agli ACE inibitori.
- BETA BLOCCANTI che possono presentare si un effetto di inibizione della attività cardiaca, ma in un paziente compensato e con un buon controllo neuroumorale, possono MIGLIORARE MOLTISSIMO IL REMODELING CARDIACO riducendo notevolmente la degenerazione delle fibre miocardiche.
- ANTAGONISTI DELL'ALDOSTERONE.

CC BY NC SA

COR PULMONALE:

il cor pulmonale è una sindrome caratterizzata dalla presenza di DILATAZIONE E IPERTROFIA DEL VENTRICOLO DESTRO a sua volta dovuta a:

- patologie del sistema vascolare polmonare.
- Patologie del parenchima polmonare.

Che possano essere sufficientemente gravi da provocare una ipertensione polmonare. Le tre principali patologie che possono provocare questo tipo di quadro sono sicuramente:

- INSUFFICIENZA VENTRICOLARE SINISTRA che si traduce in conseguenze emodinamiche croniche che inficiano la attività polmonare e del cuore destro.
- COPD cronic obstructive pulmonary disease.
- BRONCHITE CRONICA.

Nel complesso COPD e BRONCHITE CRONICA arrivano a provocare il 50% dei casi di cuore polmonare indotto da patologia polmonare primitiva, il restate 50% è associato e caratterizzato dalla presenza di patologie del parenchima polmonare o primitive del sistema vascolare polmonare stesso, riassunte nella tabella.

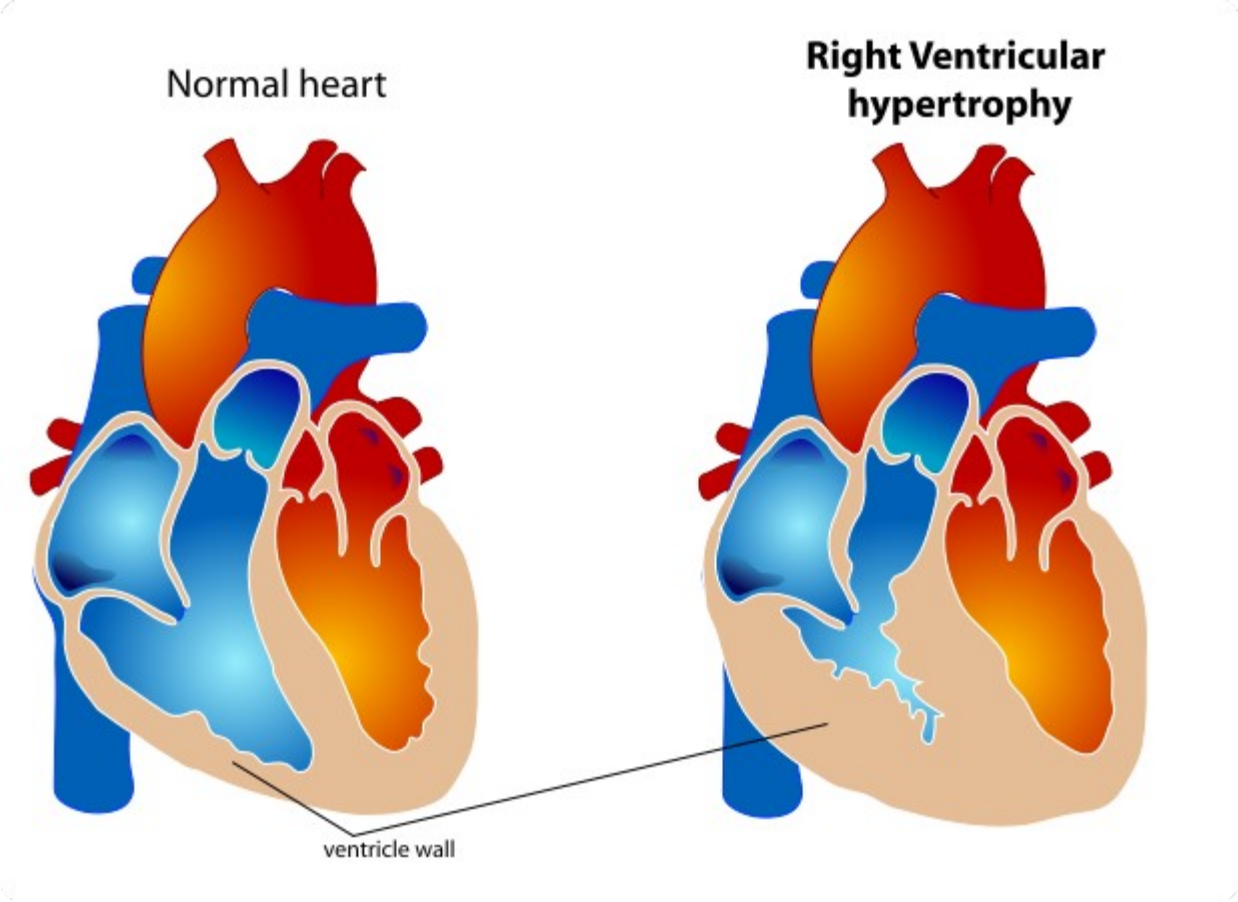
EZIOLOGIA DEL COR PULMONALE CRONICO
PATOLOGIE CHE PROVOCANO UNA VASOCOSTRIZIONE IPOSSICA POLMONARE:
bronchite cronica
fibrosi cistica
ipoventilazione cronica (besità, patologie neuromuscolari e della gabbia toracica)
adattamento ad alte quote
PATOLOGIE CHE PROVOCANO OSTRUZIONE DEL LETTO VASCOLARE POLMONARE:
tromboembolie polmonari ricorrenti
ipertensione polmonare primitiva
patologie occlusive delle vene
patologie del collagene
ipertensione polmonare iatrogena
PATOLOGIE PARENCHIMALI DEL POLMONE:
bronchite cronica
patologie ostruttiva polmonare cronica COPD
bronchectasie
fibrosi cistica
pneumoconiosi
sarcoidosi
fibrosi polmonare idiopatica

FISIOPATOLGIA:

la camera ventricolare sinistra lavora fisiologicamente a pressioni molto basse (massima pressione sistolica di 25mmHg e pressione media di 6mmHg): un sovraccarico pressorio per una struttura di questo tipo è fondamentalmente intollerabile e molto difficile da gestire e si traduce quasi certamente in una insufficienza ventricolare.
Anche in questo caso possiamo avere due quadri:

- ACUTO che si verifica a seguito di un evento acuto di stimolazione della pressione polmonare come per esempio una embolia polmonare massiva. In questo caso si verificano:
  - INSUFFICIENZA VENTRICOLARE DESTRA.
  - DILATAZIONE VENTRICOLARE DESTRA.

  Ma i meccanismi di compenso non risultano preponderanti e di conseguenza non si verificano quadri di ipertrofia ventricolare.
- CRONICO che si traduce invece in:
  - DILATAZIONE E IPERTROFIA del ventricolo destro che si sviluppano soprattutto cronicamente.
  - INSUFFICIENZA VENTRICOLARE DESTRA associata spesso ad eventi concomitanti che peggiorano e precipitano un quadro generalmente compensato.



MANIFESTAZIONI CLINICHE:

la maggior parte dei sintomi sono correlati in questo caso alla SOTTOSTANTE PATOLOGIA POLMONARE che risulta fortemente preponderante, sicuramente registriamo quindi:

- DISPNEA risultato generalmente della alterazione dei processi di respirazione indotti dalla patologia polmonare.
- IPOSSIA.

CC BY NC SA

- ORTOPNEA E DISPNEA PAROSSISTICA NOTTURNA che generalmente sono sintomi che derivano dalla patologia polmonare o del cuore sinistro che si associa al cor pulmonale e sono rare nel cor pulmonale primitivo.
- DOLORE ADDOMINALE ED ASCITE legate alla insufficienza del ventricolo e quindi alla congestione venosa sistemica che ne consegue.
- EDEMA.
- INCREMENTO DELLA PRESSIONE VENOSA CENTRALE.

Lo sviluppo dei sintomi varia ovviamente in relazione alla rapidità di sviluppo del quadro.

ESAME OBIETTIVO:

la maggior parte dei segni che si riscontrano in questi pazienti si possono ritrovare nel paziente con insufficienza cardiaca con ridotta eiezione ventricolare, nello specifico:

- tachipnea.
- Incremento della pressione venosa centrale eventualmente accompagnata da un'onda v prominente legata alla insufficienza della tricuspide.
- Epatomegalia.
- Edema delle regioni declivi.
- ESAME OBIETTIVO DEL CUORE che può rilevare:
  - ventricolo destro palpabile e pulsante a livello del margine sternale sinistro.
  - Click di eiezione polmonare.
  - Segno di Cavallo cioè la percezione di un soffio da rigurgito mitralico durante la inspirazione.
- Cianosi soprattutto nelle fasi tardive dovuta al peggioramento delle condizioni di perfusione polmonare e quindi di ossigenazione del sangue.

DIAGNOSI:

come accennato in precedenza la principale causa di cuore polmonare resta comunque l'insufficienza ventricolare sinistra. Tra i mezzi diagnostici più utilizzati ricordiamo:

- ELETTROCARDIOGRAMMA che tipicamente mostra in questi casi:
  - P pulmonale.
  - Deviazione dell'asse destro.
  - Ipertrofia del ventricolo destro.
- RX TORACE che può mostrare l'allargamento della parte destra del cuore e la concomitante eventuale ipertrofia sinistra.
- CT SCAN del torace soprattutto a spirale che può mostrare:
  - la presenza di tromboembolia polmonare.
  - Enfisema.
  - Patologie polmonari interstiziali.
- ECOCARDIOGRAFIA BIDIMENSIONALE che dimostra:
  - le modificazioni emodinamiche e fisiche a livello cardiaco.
  - L'elevata pressione polmonare.
- CATETERISMO POLMONARE che aiuta a definire la natura della patologia escludendo per esempio una ipertensione polmonare sinistra.

TRATTAMENTO:

CC BY NC SA

l'obiettivo primario della patologia è quello di ridurre l'entità della patologia polmonare radice del problema, aspetto che riduce moltissimo la sintomatologia e migliora la qualità della vita. Nel complesso ricordiamo che si possono utilizzare:

- ventilazione meccanica non invasiva.
- Broncodilatatori.
- Steroidi.

Chiaramente trattando qualsiasi infezione polmonare sia presente.
In caso di incremento dell'ematocrito, dovuto al calo della saturazione di ossigeno del circolo polmonare, sarà necessario andare a eseguire un SALASSO essenziale a ridurre la viscosità del sangue e quindi la pressione polmonare.

CC BY NC SA

LE CARDIOMIOPATIE

le cardiomiopatie sono patologie che interessano PRIMARIAMENTE il muscolo cardiaco e non sono secondarie a patologie congenite, valvolari, ipertensive o di qualsiasi altra componente dell'organismo, presentano cioè EZIOLOGIA IGNOTA o NON COMPLETAMENTE CHIARA.

CLASSIFICAZIONE:

dal punto di vista della presentazione clinica possiamo individuare quattro patologie cardiache rientranti nel capitolo delle cardiomiopatie:

- CARDIOMIOPATIA DILATATIVA caratterizzata da:
  - parete sottile.
  - Camera cardiaca dilatata.
- CARDIOMIOPATIA IPERTROFICA caratterizzata da:
  - parete espessita.
  - Funzione sistolica normale.
  - Funziona diastolica compromessa a causa della diminuzione di volume della camera.
- CARDIOMIOPATIA RESTRITTIVA caratterizzata da:
  - cavità di dimensioni ridotte minimamente.
  - Spessore della parete lievemente alterato.
  - Complianza ed elasticità di parete fortemente alterate tanto da dare una disfunzione diastolica preponderante.
- CARDIOMIOPATIA ARITMOGENA DEL VENTRICOLO DESTRO che, simile alla cardiomiopatia ipertrofica per certi aspetti, è la prima causa di morte cardiaca nel giovane atleta.

A questi quadri patologici si aggiunge, generalmente, la miocardite che, pur avendo una eziologia nota e quasi sempre virale, condivide con queste patologie alcuni caratteri importanti.

Queste si caratterizzano per aspetti morfologici molto differenti tra loro. Queste patologie possono inoltre essere definite come:

- PRIMITIVE cioè patologie che si caratterizzano per un coinvolgimento quasi esclusivo del miocardio.
- SECONDARIE cioè accompagnate dalla presenza di un quadro sistemico come l'amiloidosi o l'abuso di alcol.

Non è ancora del tutto chiaro se sia presente e quanto sia preponderante la componente genetica di queste patologie nel loro sviluppo.

La mortalità di queste patologie è molto alta e l'intervento medico spesso solo basato sulla sintomatologia: con l'eccezione dei quadri reversibili (che con una buona compliance del paziente si risolvono senza problemi) la prognosi è piuttosto cattiva, il 30% dei pazienti muore a 3 anni e il 70% a 10 anni.

INDICAZIONI GENERALI:

la diagnosi si cardiomiopatia si determina nel momento in cui tutte le altre patologie cardiache siano escluse, vanno quindi sempre valutate prima di definire una diagnosi:

CC BY NC SA

- ipertensione.
- Coronaropatia.
- Insufficienze o danni valvolari.

A scopo diagnostico bisogna procedere sempre con:

- coronarografie se il quadro soprattutto è suggestivo di angina.
- Controllo della attività valvolare.
- Controllo anamnestico della pressione e monitoraggio attivo della stessa: si tratta di due fattori fondamentali. Concomitantemente alla valutazione della pressione è fondamentale controllare lo stato di funzionalità della camera cardiaca: se si riduce la eiezione ventricolare a causa di una cardiopatia ipertensiva che, prolungata nel tempo, provoca una disfunzione ventricolare, allora la pressione arteriosa valutata sul momento può risultare normale anche se figlia di processi patologici cronici. La combinazione della valutazione dell'imaging cardiaco e della pressione arteriosa elimina in ogni caso ogni dubbio.

PREDISPOSIZIONE GENETICA:

queste patologie, come accennato e come specificato in seguito, si caratterizzano per la presenza di una serie di fattori genetici molto importanti:

- il 50% delle cardiomiopatie ipertrofiche ha eziologia genetica.
- il 25% delle cardiomiopatie dilatative ha eziologia genetica.
- il 40% delle cardiomiopatie aritmogene ha eziologia genetica.

La penetranza delle mutazioni è però estremamente variabile e si possono avere delle eterogeneità sia GENOTIPICHE che FENOTIPICHE:

- Nell'ambito di un fenotipo tra i 4 possibili, più di 25 geni possono risultare mutati e ognuno di questi può presentare 10-20 mutazioni differenti.
- Uno stesso genotipo può manifestarsi con un fenotipo cardiaco molto differente che può variare dalla cardimiopatia ipertrofica a quella dilatativa.

Una grossa parte dei quadri identificati come geneticamente predeterminati inoltre, non può essere adeguatamente marcata e di conseguenza non sempre viene riconosciuta.

VALUTAZIONE DEL QUADRO ELETTROCARDIOGRAFICO:

è importante ricordare che in questi pazienti fenomeni di:

- ispessimento del miocardio.
- Fibrosi del tessuto miocardico.

Si possono sovrapporre. La presenza di una fibrosi importante può mascherare un quadro elettrocardiografico altrimenti altamente suggestivo per patologie a carattere cardiaco ipertrofico, tra i fattori da prendere in considerazione e che possono provocare una diminuzione della trasmissione elettrocardiografica ricordiamo:

- accumuli di sostanza amorfa, dalla amiloidosi alla sarcoidosi o alla semplice fibrosi.
- Ostacoli al passaggio dell'impulso: enfisema, ebesità, versamenti pleurici e pericardici, infiltrazioni cellulari infiammatorie.

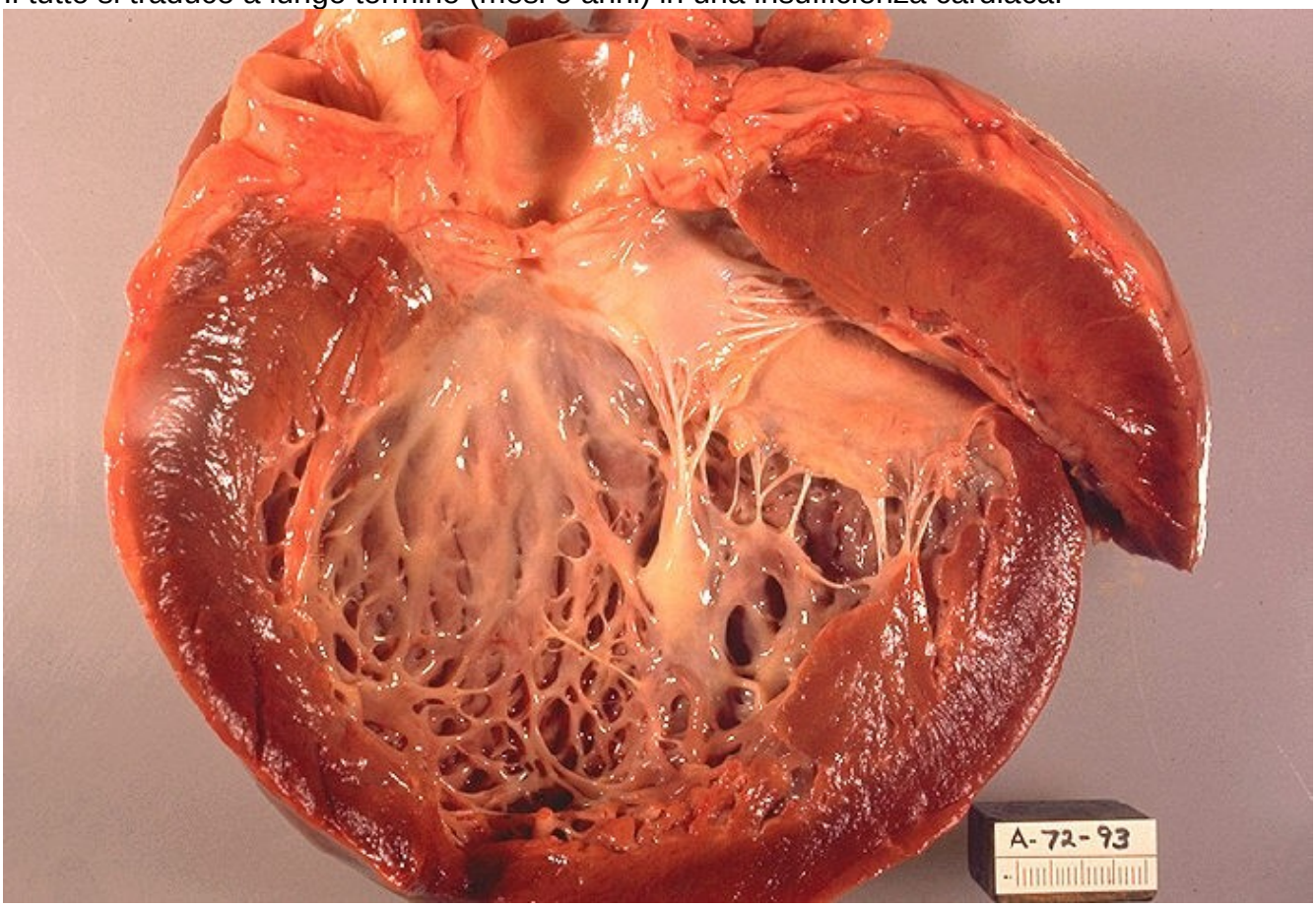
CARDIOMIOPATIA DILATATIVA:

nel complesso questa patologia si caratterizza per:

- riduzione della funzione sistolica che interessa il ventricolo destro o sinistro.
- Un progressivo incremento dei meccanismi che inducono un remodeling cardiaco.

CC BY NC SA

Il tutto si traduce a lungo termine (mesi o anni) in una insufficienza cardiaca.



Nonostante non sia chiara la causa che innesca questo meccanismo, sappiamo che sono presenti dei fattori predisponenti o stimolanti lo sviluppo di questo quadro; sicuramente riconosciamo:

- FATTORI GENETICI che si pensa siano la causa di una percentuale variabile tra 1/3 e 1/5 delle forme di cardiomiopatia dilatativa. L'interessamento è prevalentemente legato a mutazioni relative a proteine sarcomeriche:
  - più di 20 geni sono stati individuati come potenzialmente coinvolti.
  - La trasmissione è generalmente autosomica dominante.
- FATTORI ACQUISITI tra cui ricordiamo sicuramente:
  - agenti infettivi capaci di provocare miocarditi che si possono sviluppare tramite meccanismi direttamente associati alla attività nociva del virus o indirettamente innescati dalla risposta immunitaria dell'ospite.
  - Patologie metaboliche.
  - Agenti tossici.

  Capaci di indurre meccanismi di degenerazione della attività miocardica e sono particolarmente comuni nella terza-quarta decade.
  Forme reversibili di questa patologia si possono registrare in caso di:
  - abuso di alcol.

CC BY NC SA

    - Gravidanza.
    - Patologie della tiroide.
    - Uso di cocaina.

ASPETTI CLINICI:

sicuramente la conseguenza di questo tipo di patologia è la INSUFFICIENZA CARDIACA che si sviluppa generalmente gradualmente, si possono apprezzare eventualmente:

- ANGINA PECTORIS associata però prevalentemente ad una concomitante patologia delle coronarie.
- SINCOPE.
- TROMBOEMBOLIE PERIFERICHE.

ESAME OBIETTIVO:

anche in questo caso si possono ritrovare i segni caratteristici di un incremento di dimensione del cuore cioè la percezione di aree di battito in regione parasternale e lo spostamento dell'itto della punta. Nei pazienti con un quadro avanzato possiamo individuare:

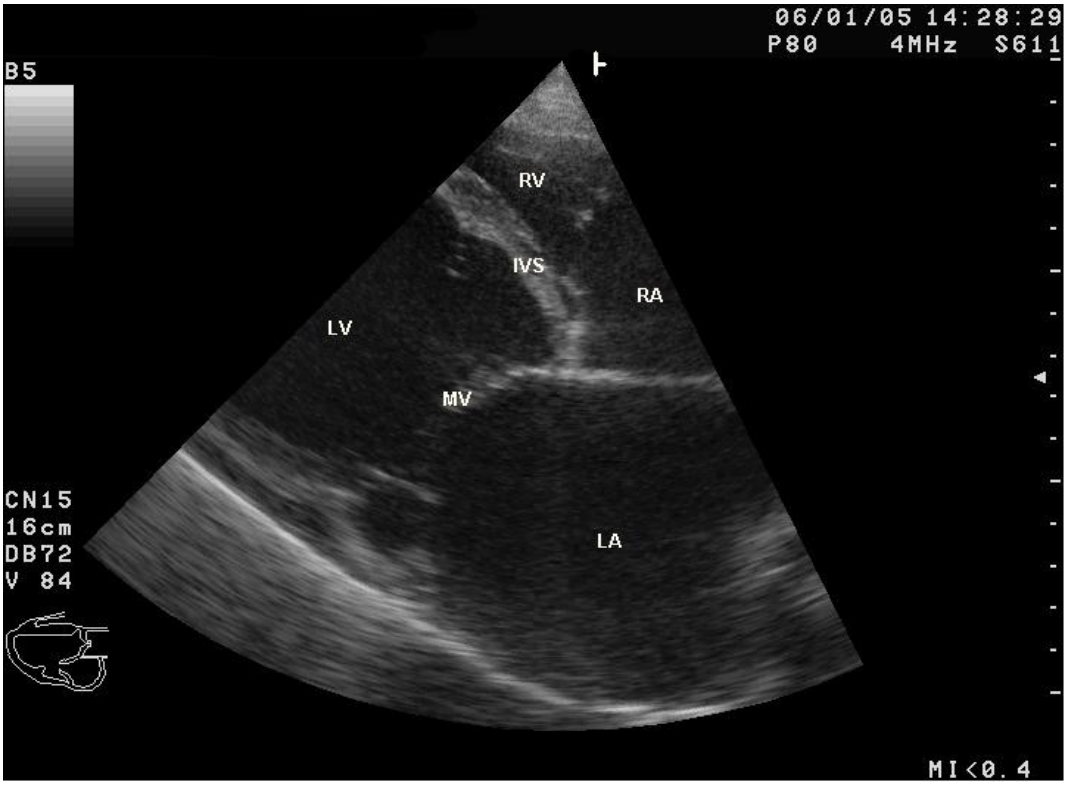
- decremento della intensità dell'onda di polso.
- Incremento della pressione venosa centrale.
- Terzo e quarto tono.
- Patologie valvolari secondarie associate alla dilatazione del cuore, soprattutto insufficienze mitralica e tricuspidale.

INDAGINI DI LABORATORIO:

dal punto di vista laboratoristico possiamo utilizzare:

- RX DEL TORACE che si caratterizza per:
    - un allargamento dell'ombra cardiaca soprattutto nella parte sinistra.
    - Segni di congestione polmonare nelle fasi tardive.
- ELETTROCARDIOGRAMMA che dimostra la presenza di:
    - tachicardia sinusale.
    - Fibrillazione atriale.
    - Aritmie ventricolari.
    - Alterazioni aspecifiche della conduzione atrioventricolare.
- ECOCARDIOGRAFIA, CT del cuore E MR del cuore dimostrano la presenza di:
    - dilatazione del ventricolo sinistro.
    - Ispessimento, non sempre presente, della parete cardiaca.
    - Disfunzione sistolica.

CC BY NC SA



- RICERCA DEI FATTORI NATRIURETICI che dimostra molto spesso la presenza di BNP elevato.
- CATETERISMO CARDIACO che può essere utile nella valutazione della funzionalità delle coronarie, consente anche l'esecuzione di biopsie della parete che possono essere utili nell'identificare per esempio quadri di amiloidosi o miocardite acuta.

PROGNOSI E TERAPIA:

la maggior parte dei pazienti è destinata alla morte per insufficienza cardiaca, soprattutto dopo 4 anni dall'inizio dei sintomi. Nel complesso possiamo dire che la morte improvvisa per causa cardiaca può essere dovuta a:

1. scompenso cardiaco non trattabile.
2. Aritmie ventricolari.

Altro rischio da tendere in considerazione è sicuramente relativo alla embolizzazione periferica e il paziente dovrebbe essere valutato per una terapia anticoagulante sistemica. Il trapianto di cuore può essere nelle fasi finali l'unica possibilità.

FORME PARTICOLARI DI CARDIOMIOPATIA DILATATIVA:

come accennato in precedenza alcune forme di cardiomiopatia dilatativa presentano una causa sistemica o trovano una radice in una alterazione particolare che può essere eventualmente reversibile.

<u>CARDIOMIOPATIA ALCOLICA:</u>

dovuta alla tossicità diretta dell'alcol sul cuore, questa patologia si può manifestare:

- CON UN QUADRO DI INSUFFICIENZA CARDIACA PRIMITIVA dove individui che consumano grandi quantità di etanolo regolarmente, sopra i 90g al giorno, possono

sviluppare tutti i segni e sintomi della cardiomiopatia dilatativa. Questa patologia:
  - presenta un background genetico associato a diversi geni coinvolti nello smaltimento dell'etanolo ma anche nella regolazione della pressione arteriosa e del remodeling cardiaco.
  - Se seguita dalla astensione dall'alcol può fermarsi o addirittura migliorare.
- CON UN QUADRO DI ARITMIA VENTRICOLARE O SOPRAVENTRICOLARE IN UN PAZIENTE CON INSUFFICIENZA CARDIACA: questo quadro appare tipicamente dopo l'assunzione di grandi quantità di etanolo.

Sembra che una modesta assunzione di etanolo per gli effetti che ha sul metabolismo lipidico e sull'intero organismo, abbia effetti cardioprotettivi.

CARDIOMIOPATIA E GRAVIDANZA:

una cardiomiopatia dilatativa si può sviluppare in alcune donne:

- nell'ultimo trimestre di gravidanza.
- Fino a 6 mesi dopo la gravidanza.

La causa è ignota, ma la patologia colpisce soprattutto donne pluripare, di colore e sopra i 30 anni, la mortalità è abbastanza alta, intorno al 10%. La prognosi è strettamente legata al comportamento del cuore dopo la gravidanza: se il cuore permane dilatato o mostra segni di riduzione della eiezione ventricolare oltre i 6 mesi successivi alla gravidanza, la prognosi è peggiore e ulteriori gravidanze dovranno essere evitate.

PATOLOGIE NEUROMUSCOLARI:

la presenza di una cardiomiopatia dilatativa è tipica di quadri quali:

- DISTROFIA DI DUCHENNE che si caratterizza per la morte diretta dei cardiomiociti quando è presente un coinvolgimento del cuore. Anche la forma lieve, la distrofia di Becket, può provocare tutto questo.
- DISTROFIA MIOTONICA.

Le alterazioni elettrocardiografiche di questo tipo di patologie sono abbastanza caratteristiche.

CARDIOMIOPATIA DILATATIVA INDOTTA DA FARMACI:

diversi farmaci possono avere un effetto diretto sul cuore alterando i suoi pattern di conduzione o possono eventualmente produrre pattern di infiammazione simili a quelli di una miocardite; mentre in alcuni casi si osservano semplicemente alterazioni elettrocardiografiche, in alcuni casi il processo può degenerare in uno scompenso cardiaco acuto. Tra i farmaci che possono essere associati a questo tipo di patologia ricordiamo:

- DERIVATI DELL'ANTRACICLINA come il DOXORUBICIN possono indurre importanti alterazioni del miocardio:
  - alterazioni della membrana mitocondriale dei cardiomiociti.
  - Interferenza con la sintesi dell'ATP.

  Probabilità e gravità sono relazionate alla dose di farmaco assunta. La somministrazione parallela di elementi cardioprotettivi sembra poter ridurre il rischio di sviluppare questo tipo di patologia.
- TRASTUZUMAB.
- CICLOFOSFAMIDE capace di provocare edema e necrosi emorragica dei cardiomiociti.
- IMITIMAB MESILATO utilizzato nel trattamento della leucemia mieloide cronica.

- ANTIDEPRESSIVI TRICILICI, LITIO, FENOTIAZINE e altri farmaci ad azione centrale possono provocare alterazioni elettrocardiografiche importanti.
- COCAINA.

ARVC/D ARRHYTHMOGENIC RIGHT VENTRICULAR CARDIOMYOPATHY/DYSPLASIA:
cardiomiopatia familiare caratterizzata per la sostituzione del tessuto lipidico e fibroso del tessuto miocardico, in particolare a livello del ventricolo destro. Generalmente:

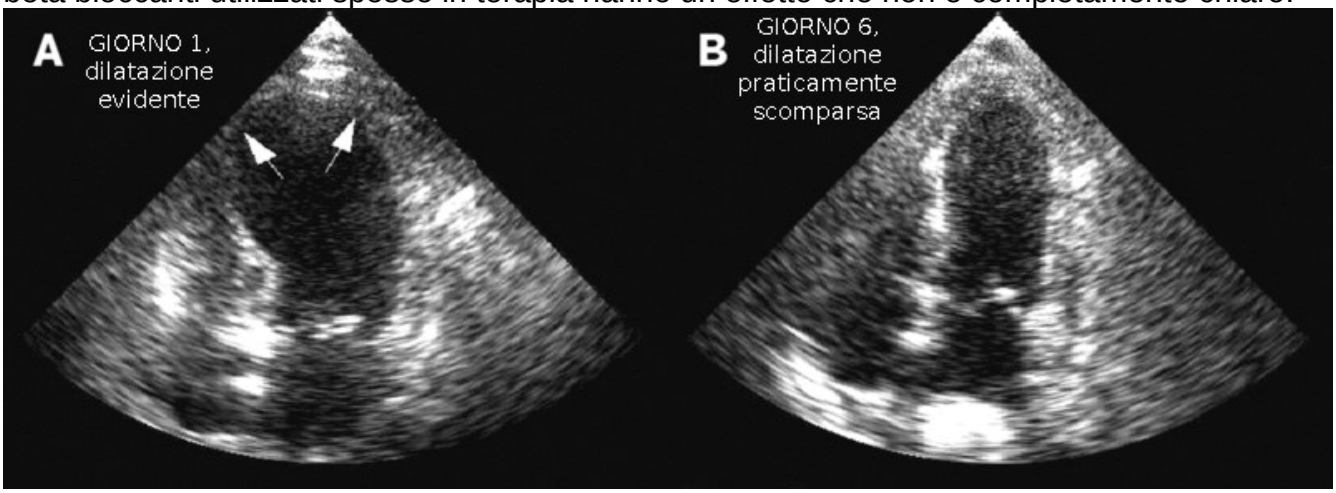
- la mutazione interessa elementi dei desmosomi, proteine di adesione.
- Il pattern di ereditarietà è autosomico dominante.

Il quadro clinico è quello di una insufficienza ventricolare destra accompagnata da importanti aritmie ventricolari e atriali destre.

CARDIOMIOPATIA DA STRESS O TAKO-TSUBO:
patologia cardiaca caratterizzata da dilatazione della parte apicale del cuore, soprattutto sinistra, che si verifica soprattutto dopo i 50anni e soprattutto dopo importanti stress emotivi. Nel complesso si accompagna ad importanti alterazioni della conduzione cardiaca. Si registrano:

- cuore discinesico o acinesico, soprattutto per quanto riguarda la parte apicale del ventricolo sinistro.
- Lieve incremento delle troponine cardiache.

La eziologia non è chiara anche se si pensa sia correlata ad una attivazione del simpatico: i beta bloccanti utilizzati spesso in terapia hanno un effetto che non è completamente chiaro.



CARDIOMIOPATIA SPONGIFORME:
patologia congenita di recente identificazione, si manifesta ad ogni età con:

- insufficienza cardiaca.
- Tromboembolie.
- Aritmie ventricolari.

Dovuta all'arresto del normale sviluppo embriologico che provoca la permanenza di una massa cellulare all'interno della parete del ventricolo sinistro che non va incontro al caratteristico compattamento tissutale. Questa massa, facilmente individuabile all'ecocardiografo, provoca importanti disfunzioni della attività ventricolare.

CARDIOMIOPATIA IPERTROFICA:

ipertrofia della parete del ventricolo sinistro, non necessariamente accompagnata a una

mancata dilatazione della camera cardiaca, in assenza di cause dirette. Nel complesso è abbastanza frequente con una incidenza di 1/500. Sono due gli aspetti di questa patologia che riverstono una particolare importanza:

- ipertrofia ventricolare sinistra che coinvolge generalmente il SETTO VENTRICOLARE o L'APICE VENTRICOLARE e in ogni caso spesso ASIMMETRICA. Istologicamente questa ipertrofia si caratterizza per:
  - disordinata disposizione dei cardiomiociti.
  - Disorganizzazione delle fibrille muscolari.
- Gradiente transvalvolare dovuto all'ispessimento dell'area subaortica; questo gradiente si manifesta:
  - in un terzo dei pazienti a riposo.
  - In un terzo dei pazienti sotto sforzo lieve.

QUESTE MODIFICAZIONI STRUTTURALI SI TRADUCONO IN UNA DISFUNZIONE CHE È TIPICAMENTE DIASTOLICA.
I fattori genetici sembrano molto importanti nello sviluppo di questa patologia:

- circa il 50% dei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica presenta una storia familiare di cardiomiopatia ipertrofica.
- Sono state identificate 400 mutazioni su 11 geni associati alla produzione di proteine sarcomeriche e coinvolti nello sviluppo di questa patologia.

Nella stragrande maggioranza dei casi fortunatamente la patologia non si accompagna ad un deficit funzionale.
ASPETTI CLINICI:
lo sviluppo del quadro nel tempo è molto variabile da paziente a paziente, molto spesso il paziente è asintomatico e la prima manifestazione clinica può essere direttamente la morte improvvisa, soprattutto nei giovani atleti si tratta della prima causa di morte cardiaca, si parla però in questo caso spesso di CARDIOMIOPATIA ARITMOGENA che si sovrappone parzialmente al quadro di cardiomiopatia ipertrofica. Possiamo individuare alcuni sintomi caratteristici:

- dispnea dovuta al deficit di riempimento ventricolare.
- Sincope.
- Angina pectoris.
- Astenia.

La presenza dei sintomi e la loro gravità non correla in nessun caso con la gravità della disfunzione ventricolare.
ESAME OBIETTIVO:
tipici elementi rinvenuti all'esame obiettivo sono:

- impulso precordiale doppio o triplo.
- Quarto tono.
- In presenza di OSTRUZIONE si manifesta tipicamente un SOFFIO che è tipicamente:
  - raspante.
  - A diamante.
  - Abbastanza distaccato dal primo tono.
  - Particolarmente udibile al margine sternale sinistro.

CC BY NC SA

EMODINAMICA CARDIACA:
il punto fondamentale della cardimiopatia ipertrofica ostruttiva è sicuramente legato alla presenza di un GRADIENTE VALVOLARE DINAMICO variante in modo estremamente rapido e dovuto alla RIDUZIONE DEL FLUSSO VENTRICOLARE A CAUSA DI MOVIMENTI SISTOLICI ANTERIORI DELLA VALVOLA MITRALICA CONTRO IL SETTO IPERTROFICO. Tre meccanismi possono provocare un incremento di tale gradiente:

- INCREMENTO DELLA CONTRATTILITÀ VENTRICOLARE che riduce il riempimento ventricolare e favorisce i movimenti della valvola mitralica.
- DECREMENTO DEL PRELOAD VENTRICOLARE che, analogamente all'incremento della contrattilità, riduce il volume di riempimento a fine diastole.
- DECREMENTO DELLA PRESSIONE ARTERIOSA O AFTERLOAD che incrementa il ritorno venoso chiaramente aumentando il riempimento: il deficit è di natura diastolica e il cuore non ha problemi a vincere una resistenza aumentata.

INDAGINI LABORATORISTICHE:
le indagini laboratoristiche utilizzate sono:

- ELETTROCARDIOGRAMMA che dimostra:
  - ipertrofia ventricolare sinistra.
  - Incremento della negatività dell'onda Q che può essere confuso con un quadro di infarto del miocardio.
  - Aritmie atriali o ventricolari.
- RX TORACE che può dimostrare la presenza di un modesto incremento dell'ombra cardiaca.
- ECOCARDIOGRAMMA che dimostra:
  - un ispessimento del setto ventricolare che può divenire anche 1.3 volte lo spessore della parete posteriore del ventricolo.
  - Segni di fibrosi ventricolare.

  La risonanza magnetica da risultati simili ma dimostra la presenza di fibrosi localizzata.
- IL CATETERISMO CARDIACO non è richiesto generalmente.

TRATTAMENTO E PROGNOSI:
naturalmente il paziente deve evitare grossi sforzi fisici o attività fisica strenua e prestare molta attenzione alla disidratazione. Per quanto riguarda la terapia medica si possono utilizzare:

- BETA BLOCCANTI che possono migliorare i quadri anginosi.
- BLOCCANTI DEL CALCIO non del tipo della diidropiridina, possono ridurre la rigidità del ventricolo e diminuire il gradiente di espulsione.

Ricordiamo che digitalici, diuretici, nitrati, bloccanti del calcio del tipo della diidropiridina vanno evitati, soprattutto nei pazienti con gradiente di espulsione importante. Va evitata la assunzione di alcol.
Per quanto riguarda la terapia chirurgica si può eseguire una ablazione del tessuto ipertrofico che da al paziente un sollievo a lungo termine molto più importante.
Si è sperimentata e si utilizza in alcuni centri ablazione del setto mediale con alcol: la iniezione di etanolo ha un effetto simile a quello di un infarto miocardico vero e proprio che se diretto con attenzione nella zone ipertrofica può risultare positivo.
PROGNOSI:

CC BY NC SA

la prognosi è molto variabile da paziente a paziente e a volte i pazienti non presentano sintomi specifici. Tra le complicanze potenzialmente inficianti la prognosi ricordiamo:

- FIBRILLAZIONE ATRIALE che è molto mal tollerata in questi pazienti.
- ENDOCARDITE INFETTIVA che colpisce circa il 10% dei pazienti.
- EVOLUZIONE DEL DANNO VENTRICOLARE A DISFUNZIONE VENTRICOLARE che si traduce in una riduzione dello spessore della parete e nella scomparsa del gradiente: questo evento si verifica in circa il 5-10% dei pazienti ma porta quasi sistematicamente ad una INSUFFICIENZA CARDIACA NON RESPONSIVE che necessita di un trapianto di cuore.

La principale causa di morte resta la morte improvvisa ad eziologia cardiaca.

PATOLOGIE GENETICHE ASSOCIATE:

patologie genetiche associate ad una cardiomiopatia ipertrofica del miocardio sono sicuramente:

- MALATTIA DI DONON caratterizzata da mutazione della proteina LAMP2 che provoca una disfunzione cardiomiocitaria tale da provocare:
  - insufficienza cardiaca.
  - Aritmie ventricolari.
- TESAURISMOSI DI GLICOGENO: dovuta ad una disfunzione del catabolismo del glicogeno, questa patologia si caratterizza una ipertrofia miocardica da accumulo di inclusi di glicogeno nel citoplasma.
- MALATTIA DI FABRY: tesaurismosi di glicosfingolipidi per mancanza della agalsidasi β (sostituita dall'esterno).
- ATASSIA DI FRIEDRIEICH che colpisce principalmente il cervelletto ma che nel 50% dei casi interessa anche il cuore dove si manifesta con un quadro simile a quello di una cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva.

CARDIOMIOPATIA RESTRITTIVA:

la cardiomiopatia restrittiva si caratterizza per una eccessiva rigidità delle pareti del ventricolo che inficia il riempimento ventricolare, la disfunzione è di nuovo DIASTOLICA; nelle fasi tardive la disfunzione si traduce, ovviamente, in un coinvolgimento anche sistolico, ma si tratta di un evento tardivo. In linea generale le cause possono essere:

1. fibrosi del miocardio.
2. Ipertrofia del miocardio.
3. Infiltrazione del tessuto miocardico.

Tra le cause principali correlate a questi eventi ricordiamo:

- amiloidosi.
- Trapianto di cuore.
- Emocromatosi.
- Deposizione di glicogeno.
- Fibrosi del miocardio.
- Sarcoidosi.
- Iperosinofilia.
- Sclerodermia.
- Irradiazione mediastinica.

CC BY NC SA

Queste alterazioni portano inevitabilmente ad un incremento della resistenza al riempimento ventricolare e ad un incremento del rischio di trombosi.

ASPETTI CLINICI:

i due sintomi principali sono legati alla incapacità del cuore di accomodare ad un incremento della richiesta sotto sforzo in quanto la sua dilatazione è limitata e provoca un incremento della pressione intracamera inficiando la gittata; avremo quindi:

- dispnea da sforzo.
- Intolleranza all'esercizio fisico.

L'incremento della resistenza al riempimento si traduce in ogni caso anche in un incremento della pressione venosa sistemica che provoca:

- edema.
- Ascite.
- Epatomegalia con pulsazione epatica.
- Incremento della pressione giugulare che può aumentare con la inspirazione.

La ascoltazione cardiaca rivela:

- suoni cardiaci distanti, diminuiti in intensità.
- Presenza di un terzo o quarto tono.
- Palpabilità dell'apice cardiaco.
- Rigurgito mitralico.

ESAMI LABORATORISTICI:

- ELETTROCARDIOGRAMMA che dimostra la presenza di alterazioni non specifiche del tratto ST e dell'onda T con una riduzione dei voltaggi e delle eventuali aritmie.
- RX TORACE che consente di escludere una calcificazione pericardica tipica della pericardite ostruttiva.
- ECOCARDIOGRAFIA, RM e TC dimostrano la presenza di:
  - incremento dello spessore del ventricolo sinistro.
  - Riduzione del volume ventricolare.
  - Dilatazione dell'atrio.
- CATETERISMO CARDIACO.

Distinguere tre una pericardite ostruttiva e una cardiomiopatia restrittiva è fondamentale dal punto di vista operativo in quanto questa seconda è trattabile chirurgicamente.

QUADRI SPECIFICI DI CARDIOMIOPATIA RESTRITTIVA:

alcuni quadri specifici particolarmente evidenti e comuni possono essere:

- MALATTIA ENDOMIOCARDICA EOSINOFILICA detta anche endocardite di Loeffler o endocardite fibrodisplastica, si manifesta tipicamente a climi temperati e si caratterizza per la presenza di:
  - un infiltrato EOSINOFILICO del miocardio.
  - La presenza di un danno miocardico indotto da prodotti di degranulazione degli eosinofili.

  Il tutto si manifesta con:
  - ispessimento delle camere ventricolari che interessa anzitutto l'endocardio ma anche il miocardio.
  - Embolie sistemiche e polmonari.

CC BY NC SA

Il tutto può poi tradursi in una serie di conseguenze sistemiche legate alla cardiomiopatia restrittiva.

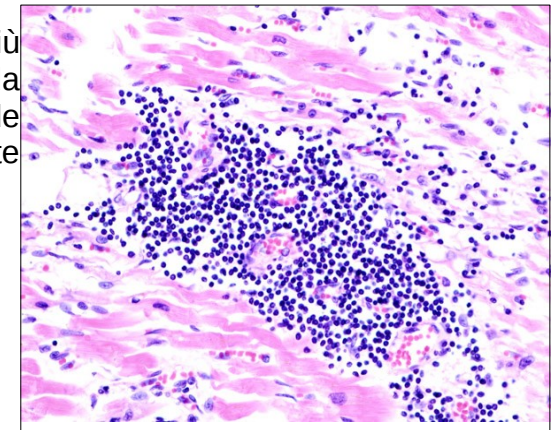
- AMILOIDOSI CARDIACA tipica conseguenza di amiloidosi primaria e amiloidosi ereditaria: il ventricolo diventa fibroso, ispessito e poco compliante. Nelle diverse forme di amiloidosi presenti e rilevabili clinicamente, il coinvolgimento cardiaco può essere più o meno preponderante. Il tutto si traduce in quatto quadri di disfunzione che possono presentarsi separatamente o tutti insieme:
  - disfunzione diastolica.
  - Disfunzione sistolica.
  - Aritmie e disturbi della conduzione.
  - Ipotensione ortostatica.

  Nel complesso la diagnosi si può ottenere tramite biopsia diretta, sicuramente il metodo più sicuro, tramite ecocardiografia o tramite MRI.
  La prognosi non è affatto buona soprattutto per pazienti con stadio avanzato di coinvolgimento cardiaco che possono beneficiare di un trapianto di cuore.
- EMOCROMATOSI dove il ferro che si deposita a livello del tessuto miocardico tipicamente provoca questo tipo di patologia.
- SARCOIDOSI DEL MIOCARDIO.
- SINDROME DA CARCINOIDE dove i fattori prodotti dal carcinoide hanno la capacità di indurre una importante alterazione del miocardio con fibrosi e stenosi, spesso accompagnata da insufficienza della valvola tricuspide. Il quadro è simile a quello visto per agenti anoressizzanti fentermina e simili che hanno la capacità di indurre importanti quadri di fibrosi.

LE MIOCARDITI:

le miocarditi sono delle INFIAMMAZIONI DEL MUSCOLO CARDIACO che possono essere causate da:

- PATOLOGIE INFETTIVE sicuramente le più comuni in assoluto e spesso complicate da episodi di autoimmunità. Nella stragrande maggioranza dei casi le miocarditi sono dovute alla azione di virus, nello specifico:
  - Coxsaeckie virus B.
  - adenovirus.
  - HBV.
  - HCV.
  - HIV.
- IPERSENSIBILITÀ A FARMACI.
- IRRADIAZIONE, AGENTI CHIMICI E FISICI.



Miocardite virale in un campione autoptico, il paziente presentava uno scompenso cardiaco.
immagine tratta da wikipedia

QUADRO CLINICO:

una miocardite virale può essere preceduta o accompagnata da una serie di sintomi simil influenzali o associati alla parte alta dell'apparato respiratorio. Le manifestazioni cliniche di questa patologia possono essere estremamente variabili, a partire da una asintomatica anomalia del tratto ST o dell'onda T fino ad una morte

CC BY NC SA

improvvisa e aritmie ventricolari passando per una sindrome similcoronarica.

- ESAME OBIETTIVO risulta fondamentalmente normale, eventualmente si potranno percepire alla ascoltazione cardiaca:
  - primo suono cardiaco ridotto.
  - Insufficienza mitralica.
  - Rumore da frizione pericardica in presenza di una pericardite associata.
- BIOPSIA che dimostra la presenza di una necrosi cellulare con infiltrati cellulari infiammatori.

Generalmente la patologia è autorisolutiva, ma in alcuni casi può portare a cronicizzazione.

TRATTAMENTO:

essendo la patologia autorisolutiva generalmente, la astensione dall'esercizio fisico è generalmente sufficiente. Si possono poi sviluppare quadri che necessitano di un trattamento clinico come:

- SCOMPENSO CARDIACO.
- TACHIARITMIE.
- BLOCCO ATRIOVENTRICOLARE.

Che vanno tratti come tali.

PARTICOLARI FORME DI MIOCARDITE:

oltre alla comune miocardite virale, come accennato, esistono anche altre miocarditi che possono inserirsi in quadri più specifici:

- ENDOCARDITE NEL MALATO DI HIV dove a causa della suscettibilità alle infezioni, soprattutto virali e fungine, si possono avere quadri di miocardite anche nel 10% dei pazienti, spesso le manifestazioni sono abbastanza importanti:
  - effusione pericardica.
  - Allargamento della camera destra del cuore.
  - Aritmie.
- MIOCARDITE BATTERICA si tratta di patologie rare, associate generalmente ad un mancato trattamento o comunque ad una complicanza di una endocardite. L'invasione batterica del miocardio si traduce generalmente nella formazione di ascessi che interessano gli anelli valvolari e il setto interventricolare.
  La MIOCARDITE DIFTERICA è una tipica conseguenza della infezione da corinebacterium difteriae: la tossina pantropa prodotta da questo batterio ha una azione cardiaca molto importante e riduce moltissimo la produzione di proteine strutturali. Nel complesso abbiamo:
  - cardiomegalia.
  - Grave insufficienza cardiaca.

  Già dopo pochi giorni dalla emersione clinica della infezione. La terapia antitossinica deve essere immediata.
- MIOCARDITE A CELLULE GIGANTI miocardite a causa non identificata, si caratterizza per la emersione di una insufficienza progressiva e di tachiaritmie che portano il paziente alla morte nel giro di un anno circa. Il trapianto di cuore è spesso necessario.
- CARDITE DI LYME: circa il 10% dei pazienti sviluppa un coinvolgimento cardiaco

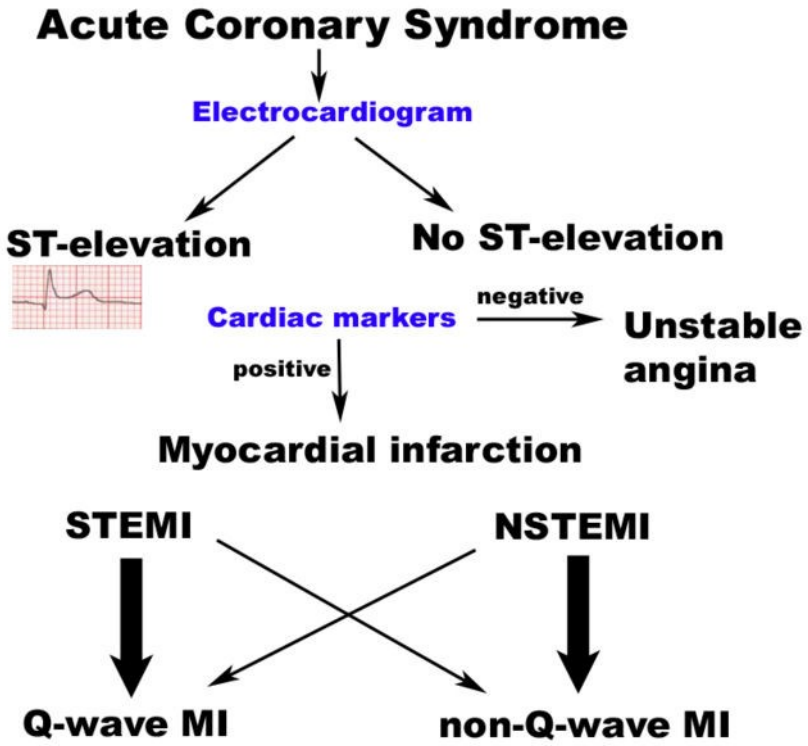
CC BY NC SA

durante una infezione da borrelia burgdorferi. Generalmente l'infezione è di scarsa entità e gravità e provoca un calo della conduzione atrioventricolare che può raramente portare fino alla disfunzione ventricolare e alla sincope.

CC BY NC SA

ISCHEMIA CORONARICA, NSTEMI E STEMI

l'ischemia coronarica, l'infarto miocardico senza elevazione del tratto ST (NSTEMI) e l'infarto miocardico con elevazione del tratto ST (STEMI) sono tre eventi che presentano una causa comune: la mancanza di una adeguata ossigenazione del tessuto miocardico. A seconda della durata e della gravità di tale ischemizzazione, l'evento potrà presentarsi come più o meno grave.
Complessivamente le ischemie coronariche acute possono essere classificate con il seguente schema:



ISCHEMIA CORONARICA:

detta anche MALATTIA ISCHEMICA DEL CUORE, è una condizione in cui un inadeguato supporto di ossigeno ad una regione del miocardio provoca un danno ischemico: questo avviene generalmente quando si viene a creare una discrepanza tra un aumento delle necessità metaboliche locali e il flusso ematico coronarico effettivo. La causa principale è sicuramente la aterosclerosi delle arterie coronarie epicardiche.

EPIDEMIOLOGIA:

si tratta di una patologia estremamente diffusa in tutto il mondo e si stima che nei paesi sviluppati sia la patologia dotata del maggior costo sociale in assoluto. Come si può intuire, i fattori predisponenti lo sviluppo di una tale patologia sono fondamentalmente gli stessi legati allo sviluppo della aterosclerosi, quindi:

- fattori associati alla struttura del vaso o a parametri fisici del sangue quali:

CC BY NC SA

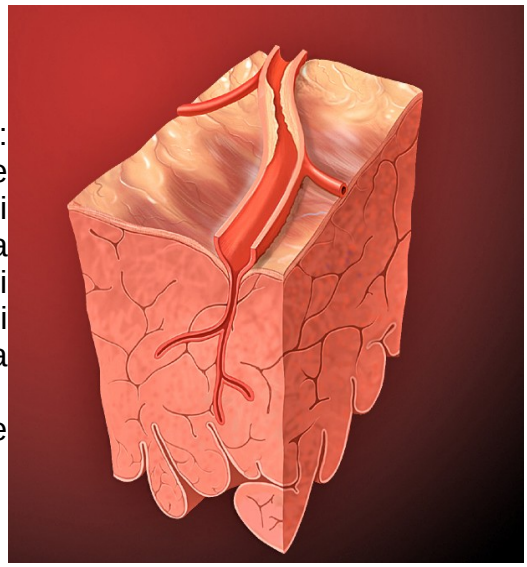
    - irregolarità della superficie del vaso, in particolare la tonaca intima, e sue biforcazioni.
    - Rigidità della struttura del vaso.
    - Ipertensione arteriosa.
- Fattori associati alla presenza di un danno metabolico tossico e infiammatorio:
    - fumo.
    - Ipercolesterolemia.
    - Iperglicemia.
    - Iperomocisteinemia.

Patologie associate e concomitanti quali OBESITÀ, DIABETE DI TIPO 2 E INSULINO RESISTENZA, incrementano notevolmente il rischio di sviluppo di una patologia anginosa coronarica.
Dal punto di vista epidemiologico è importante ricordare però che:

- si stima che il 25% dei pazienti che va incontro ad un infarto del miocardio permanga asintomatico e non giunga quindi alla attenzione medica. Questi pazienti presentano naturalmente tutti i fattori di rischio associati ad un infarto del miocardio, compresa la morte improvvisa.
- Una certa percentuale di pazienti che subisce un infarto del miocardio, giunge alla attenzione medica non tanto per ischemia miocardica, quanto piuttosto per lo sviluppo di una cardiomiopatia secondaria con dilatazione della camera ventricolare e conseguente insufficienza cardiaca. Si parla di cardiomiopatia ischemica.

FISIOPATOLOGIA:
come accennato la causa della patologia ischemica è un incremento non bilanciato della richiesta locale di ossigeno. I fattori che possono incrementare la richiesta di ossigeno del tessuto miocardico sono:

1. frequenza cardiaca.
2. Contrattilità del miocardio.
3. Tensione della parete.



Come noto, il flusso ematico miocardico BIFASICO: durante le fasi di sistole ventricolare è fondamentalmente nullo, mentre è sicuramente molto importante nelle fasi di diastole ventricolare: un incremento della frequenza cardiaca ha quindi come effetto non solo quello di incrementare la richiesta di ossigeno, ma anche di ridurre il tempo di perfusione in quanto accorcia sensibilmente la diastole.
La resistenza offerta al flusso di sangue nelle coronarie si distribuisce su tre livelli:

- R1 arterie epicardiche di diametro consistente.
- R2 vasi prearteriolari.
- R3 vasi intramiocardici e capillari.

Mentre il livello R1 in assenza di alterazioni aterosclerotiche o ostruttive di altro genere non presenta nessuna variazione sensibile della resistenza offerta al flusso, i livelli R2 ed R3 possono modificare la resistenza offerta al flusso in modo molto significativo secondo principi

CC BY NC SA

di:

- REGOLAZIONE METABOLICA legata alla produzione di fattori metabolici presenti a livello locale.
- AUTOREGOLAZIONE legata alla pressione di perfusione cui il circolo è in qualche misura in grado di adattarsi.

Soprattutto i vasi intramiocardici:

- hanno una capacità di incremento del loro diametro fino ad ottenere in fase di diastole anche un incremento del flusso del 30% rispetto a quelle che sarebbero le capienze normali del circolo. Il meccanismo è quello di una iperemia passiva.
- Sono molto sensibili a variazioni della pressione di ossigeno e a variazioni della concentrazione di metaboliti vasodilatatori.

FATTORI CHE POSSONO FAVORIRE LO SVILUPPO DI UNA ANGINA:

una angina come accennato è il risultato di una alterazione del rapporto tra richiesta e fornitura di ossigeno, condizioni che possono favorire la emersione di questa patologia possono quindi essere classificate in tre grandi quadri spesso concomitanti tra loro:

- RIDUZIONE DEL FLUSSO CORONARICO: generalmente le cause di riduzione del flusso coronarico interessano non tanto le arterie di piccolo calibro, quanto piuttosto le arterie di grosso calibro che si collocano nella regione epicardica. Nello specifico ricordiamo alcune cause:
  - ATEROSCLEROSI che rappresenta la causa principale di questa patologia, riducendo il lume delle arterie coronarie di grosso calibro la aterosclerosi induce una importantissima riduzione della capacità del circolo coronarico di rifornire il tessuto miocardico.
  - SPASMO CORONARICO o angina di Prizmental.
  - TROMBI ARTERIOSI.
  - EMBOLI CORONARICI molto rari.
  - AORTITE DELLE CORONARIE.
  - ANOMALIE CONGENITE.
- INCREMENTO DELLA RICHIESTA DI OSSIGENO DA PARTE DEL MIOCARDIO come avviene tipicamente nella IPERTROFIA VENTRICOLARE SINISTRA causata soprattutto da stenosi aortica.
- RIDUZIONE DELLA CAPACITÀ DEL SANGUE DI VEICOLARE OSSIGENO aspetto che si verifica tipicamente in caso di:
  - anemia.
  - Presenza di carbossiemoglobina.

  Raramente queste condizioni sono la causa prima di una ischemia coronarica, ma possono contribuire in modo molto importante al suo sviluppo soprattutto nel paziente che presenta di per se stesso alterazioni emodinamiche coronariche importanti.
- INCAPACITÀ DA PARTE DEL CIRCOLO PROFONDO DI VARIARE LA PROPRIA RESISTENZA, nello specifico:
  - spasmo dei rami subendocardici.
  - Incapacità di dilatazione.

  Quando questo succede, si parla di ANGINA MICROVASCOLARE.

CC BY NC SA

FATTORI CHE FAVORISCONO LO SVILUPPO DI UNA ANGINA SILENTE:
la angina silente, come accennato, è una patologia abbastanza presente nella popolazione e non del tutto definita a causa della scarsezza di dati disponibili e certi, sicuramente possiamo dire che questi pazienti possono non presentare dolore nonostante la presenza di una franca ischemia coronarica (sottolivellamento significativo del tratto ST durante lo sforzo fisico) a causa di:

- una soglia del dolore indotto elettricamente più alta della media.
- Livelli di endorfine fisiologicamente elevati.
- Diabete con disfunzione della trasmissione autonoma e dolorifica.

Questi pazienti vanno controllati e trattati con estrema attenzione in quanto condividono tutti i fattori di rischio degli altri pazienti ma non realizzano la presenza della patologia e, di conseguenza, non ricorrono ad adeguata terapia.
LA ATEROSCLEROSI CORONARICA:
la aterosclerosi coronarica è sicuramente la causa principale di riduzione del flusso coronarico di sangue, tale patologia, come noto, si sviluppa nel tempo in modo progressivo e può essere solo nelle prime fasi (osservabili sicuramente già a partire dai 20 anni) reversibile: con lo sviluppo di una placca lipidica dotata di centro poltaceo e cappa fibrosa abitata da miofibroblasti e cellule infiammatorie e piastrine, il danno diviene irreversibile. Il danno indotto alla struttura coronarica da questa patologia:

- inficia il controllo locale del tono arteriolare.
- Inficia la capacità antitrombotica dell'endotelio.
- Inficia una corretta diapedesi e stimola la migrazione di cellule infiammatorie nella placca.

Tutti questi fattori incrementano notevolmente il rischio di andare incontro a danni di natura trombotica e non solo associati alla presenza della placca.
Visti i fattori di rischio per lo sviluppo di questa patologia, possiamo ricordare come il principale punto di formazione di ateromi sia la diramazione tra la branca discendente anteriore della coronaria di sinistra e la coronaria di sinistra stessa.
L'ostruzione coronarica diviene sintomatica:

- nel momento in cui vi sia una riduzione del 50% del flusso sotto sforzo.
- Nel momento in cui vi sia una riduzione dell'80% del flusso a riposo.

La placca può poi dare una sintomatologia acuta nel momento in cui vada incontro a complicazioni quali:

- rottura che comporta la formazione di una emorragia e quindi di un trombo a livello locale determinato dalla aggregazione piastrinica e dalla attivazione della cascata coagulativa: quello che ne consegue può portare o alla ostruzione del vaso o alla embolizzazione del trombo e quindi ad un danno più a valle.
- Emorragia intraplacca che provoca un repentino rigonfiamento della placca stessa con la formazione di una ulteriore riduzione del flusso coronarico che può divenire anche letale.

Più importante è il diametro della arteria interessata e più prolungata è la esposizione alla ischemia, più grave sarà il danno.
LO SVILUPPO DELLA SINTOMATOLOGIA:

- l'ostruzione prolungata del vaso provoca una importante vasodilatazione distale alla

cc BY NC SA

ostruzione nel tentativo di bilanciare la perdita di perfusione, secondo la legge:

$$Q=\frac{P}{R}$$

il flusso Q dovrebbe quindi aumentare.

- Si crea quindi un gradiente di pressione tra la zona a monte e quella a valle della ostruzione.
- Quando il vaso diviene massimamente dilatato il flusso perde la sua dipendenza da meccanismi di regolazione locale e diviene dipendente solo dalla pressione, ma la pressione di perfusione secondo la formula

$$P=Q\times R$$

cala con il calare della resistenza periferica.

Il vaso diviene insomma non responsivo e si manifesta la angina.
Il meccanismo diviene ancora più evidente in presenza di una diramazione di una coronaria sana che preceda nello sviluppo dell'albero vascolare la coronaria malata: la arteria sana può dilatarsi e mantiene la sua regolazione metabolica del flusso che può quindi incrementare in modo importante, ma la arteria malata, essendo completamente dilatata, non può accogliere un flusso maggiore e non è in grado di aumentare la sua pressione di perfusione, la arteria sana quindi RUBA una grande quantità di sangue alla arteria malata inducendo una ischemia. Si parla di FURTO DI SANGUE.
<u>EFFETTO DELLA ISCHEMIA LOCALE:</u>
l'effetto della ischemia sul miocardio è particolarmente importante dal punto di vista clinico, infatti:

- il disturbo locale della contrazione provoca:
  - acinesia.
  - Discinesia.

  A livello locale che può andare ad influire sulla capacità di pompa del cuore.
- A risentire del calo della pressione di ossigeno e della perfusione è sicuramente il miocardio nella sua parte più profonda, irrorato da vasi di piccolo calibro, si possono quindi avere meccanismi di SOFFERENZA DI GRANDI PORZIONI DEL VENTRICOLO CHE POSSONO TRADURSI IN:
  - INSUFFICIENZE VENTRICOLARI gravi.
  - INTERESSAMENTO DEL MUSCOLO PAPILLARE e quindi una insufficienza mitralica.
- Se la ischemia è molto prolungata possiamo avere un vero e proprio infarto che si traduce nella formazione di una CICATRICE.

MODIFICAZIONI DEL METABOLISMO CELLULARE:
in condizioni di ischemia chiaramente:

- gli acidi grassi non vengono metabolizzati.
- Il glucosio non viene smaltito tramite il ciclo di krebs ma tramite la sola glicolisi producendo acido lattico.
- Si riducono sensibilmente le riserve di metaboliti ad alta energia come ATP e creatina fosfato.
- La perdita del controllo degli scompartimenti ionici induce:

CC BY NC SA

    - perdita di potassio.
    - Ingresso di sodio.
    - Ingresso di calcio.

  A livello cellulare.

REVERSIBILITÀ E IRREVERSIBILITÀ:
la durata del danno determina la sua reversibilità, possiamo avere:

- una ischemia di durata inferiore a 20 minuti che è reversibile.
- Una ischemia di durata superiore a 20 minuti che è irreversibile.

La presenza di circoli collaterali, la cui formazione dipende strettamente dal tempo che intercorre tra lo sviluppo della malattia coronarica e la ostruzione effettiva, prolunga molto il tempo di sopravvivenza delle cellule miocardiche e può divenire addirittura capace di supplire alle necessità metaboliche del tessuto.
ALTERAZIONE DELLA ECCITABILITÀ CELLULARE:
un evento che anche in assenza di ischemizzazioni di grande entità può provocare la morte improvvisa del paziente sono sicuramente le FIBRILLAZIONI VENTRICOLARI ASSOCIATE ALLA ISCHEMIA CORONARICA che possono essere molto gravi. L'ischemia miocardica:

- depolarizza le cellule rendendole più eccitabili per l'ingresso di protoni, ioni positivi prodotti dal metabolismo anaerobio che in queste fasi diviene preponderante.
- producendo l'acidosi blocca la pompa sodio potassio ATPasi incrementando la alterazione della conduttanza provocata dall'ingresso di protoni a causa dell'ingresso di sodio e dell'uscita di potassio.
- DURANTE LA RIPOLARIZZAZIONE, inoltre, SI ATTIVA UN SISTEMA DI TRASPORTO CHE ESPORTA IL POTASSIO DALLA CELLULA e CHE OPERA IN MODO INVERSAMENTE PROPORZIONALE ALLA PRESENZA DI ATP NELLE CELLULE; in una situazione ischemica quindi:
    - siamo in anaerobiosi, di conseguenza c'è meno ATP e il sistema di espulsione del potassio risulta più attivo.
    - inoltre la cellula risulta maggiormente positiva all'interno per la filtrazione dei protoni prodotti dal metabolismo anaerobio.

le membrane divengono quindi maggiormente eccitabili in quanto dotate di un potenziale più basso che, a livello miocardico soprattutto, stimola la formazione di meccanismi di autoeccitabilità e quindi la emersione di focolai ectopici di contrazione.
PRESENTAZIONE CLINICA DELLA ANGINA PECTORIS:
patologia dovuta ad una ischemia miocardica transitoria, colpisce:

- nel 70% dei casi pazienti maschi.
- Sopra i 50 anni per quanto riguarda i pazienti maschi, sopra i 60 per quanto riguarda invece le donne.

Generalmente si manifesta come:

- peso a livello del torace accompagnato ad una sensazione di costrizione, pressione.
- Raramente dolore franco che quando si presenta risulta compressivo generalmente ma può essere anche bruciante in rari casi.

Generalmente il paziente si presenta indicando il torace con mano aperta, in alcuni casi a pugno chiuso, e descrivendo un dolore che è tipicamente restrosternale.
Il dolore tipicamente cresce per poi decrescere con un ciclo di 2-5 minuti, può irradiarsi nelle

fasi di dolore più importante a:

- spalla.
- Entrambi gli arti, soprattutto il versante ulnare dell'avambraccio e della mano.
- Schiena, radice del collo, mandibola, epigastrio.

Il dolore miocardico differisce dal dolore pericaridico IN QUANTO NON SI IRRADIA ALLA REGIONE DEL TRAPEZIO.
La causa scatenante il dolore può essere:

- emozione importante, soprattutto rabbia, stress e frustrazione.
- Esercizio fisico come rapporto sessuale o simili.
- Posizione sdraiata tanto che alcuni pazienti si svegliano durante la notte per il dolore anginoso: in questo caso il dolore anginoso è dovuto alla combinazione di una ischemia coronarica nativa associata alla presenza di una ischemizzazione dovuta alla tempesta neurovegetativa caratteristica del sonno REM.

CLASSIFICAZIONE DELLA ANGINA PECTORIS STABILE:
la angina pectoris stabile non è un quadro statico come si potrebbe pensare, si possono distinguere due categorie di pazienti:

- pazienti che presentano una angina che si presenta sempre con regolarità dopo uno sforzo ben determinato: in questi pazienti il dolore si determina per una diretta relazione tra l'incremento della richiesta del miocardio e una incapacità delle coronarie di supplirvi.
- Pazienti che presentano una angina che si presenta dopo uno sforzo la cui soglia di scatenamento del dolore varia nel corso della giornata: generalmente al mattino la soglia del dolore è inferiore e il quadro migliora nel corso della giornata.

In ogni caso si tratta di un quadro di ANGINA STABILE: la regolarità della presentazione della angina è sempre e comunque presente, non ci sono variazioni brusche del quadro con una netta diminuzione della capacità di esercizio.
PRESENTAZIONE CLINICA DELLA ANGINA DA SFORZO:
la angina da sforzo è la presentazione più caratteristica della angina stabile, il dolore associato a questa presentazione:

- cessa dopo 1-5 minuti dalla interruzione dello sforzo fisico.
- Si risolve molto più facilmente con l'uso di nitroglicerina sublinguale.

QUADRI PARTICOLARI:
ricordiamo che nelle donne e nei pazienti diabetici, la angina può presentarsi con quadri anomali sia in termini di presentazione clinica, sia in termini di evoluzione: spesso la sintomatologia emerge a riposo e non è chiaro un fattore scatenante, la durata del dolore o del fastidio può essere molto più lunga e la presentazione caratteristicamente stagionale. Oltre a questi quadri di presentazione anomala, riconosciamo la presenza di una serie di sintomi definiti come ANGINA EQUIVALENTI, sono cioè sintomi che non rientrano nella definizione di angiana, ma sono il prodotto di una ischemia coronarica, alcuni esempi sono:

- dispnea.
- Nausea.
- Astenia.

Questi sintomi sono particolarmente comuni nel paziente anziano e diabetico.
ANAMNESI ED ESAME OBIETTIVO:

CC BY NC SA

nella valutazione del paziente anginoso, la anamnesi gioca un ruolo fondamentale:

- ANAMNESI PATOLOGICA REMOTA durante la quale devono sempre essere indagati:
  - patologie arteriose di altro tipo.
  - Pregressi ictus o eventi cerebrovascolari come RIND e TIA.
  - Presenza di patologie metaboliche che incrementano il rischio di ischemia coronarica come diabete, iperlipidemia, ipertensione e iperomocisteinemia.
- ANAMNESI FAMILIARE durante la quale si valutano:
  - presenza di una storia familiare di ischemia coronarica precoce intesa come ischemia coronarica in paziente maschio minore di 45 anni o paziente femmina minore di 55.
  - Presenza in famiglia di patologie metaboliche che incrementino il rischio di aterosclerosi.
- ANAMENSI FISIOLOGICA dove si possono individuare:
  - abitudini alimentari.
  - Fumo.
  - Età avanzata.
  - Sesso maschile.
  - Nella donna la menopausa.

La presenza di fattori di rischio di questo tipo, associati ad una anamnesi patologica prossima suggestiva, inducono a pensare ad una angina pectoris.
L'esame obiettivo può essere importante, ma spesso in quadri anginosi transienti, l'esame obiettivo può risultare perfettamente normale. Si possono in ogni caso individuare:

- presenza di segni di aterosclerosi in altri distretti del corpo, soprattutto gli arti inferiori.
- Alterazioni dei polsi arteriosi soprattutto alle estremità.
- Alterazioni del letto vascolare oculare soprattutto nel paziente iperteso e diabetico.
- Segni di anemia.
- Segni di patologie tiroidee, soprattutto ipertiroidismo.
- All'esame obiettivo del cuore potremmo identificare:
  - cardiomegalia e alterazioni della posizione dell'itto.
  - Alterazioni della cinesia ventricolare.
  - Terzo o quarto tono possono essere presenti.
  - Eventualmente in presenza di una ischemia prolungata anche precedente possiamo identificare la presenza di una insufficienza mitralica da coinvolgimento del muscolo papillare anteriore.

  In questo caso la ascoltazione del cuore dovrebbe essere eseguita non solo in posizione supina, ma anche in decubito laterale sinistro.
  Naturalmente tutti i possibili segni individuabili in condizioni normali, risultano molto più facilmente identificabili nel paziente che presenta uno stato anginoso.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE:
anamensi ed esame obiettivo dovrebbero essere mirati ad escludere, in caso di sospetto di ischemia coronarica, altre possibili cause di angina quali:

- stenosi aortica.
- Insufficienza aortica.

- Ipertensione polmonare.
- Cardiomiopatia ipertrofica.

INDAGINI LABORATORISTICHE:

visti i caratteri della patologia, la diagnosi è molto spesso agevole clinicamente una volta escluse cause che possono provocare una angina pectoris, tuttavia alcuni ausili laboratoristici possono essere molto utili:

- ANALISI DELLE URINE E DEL SANGUE essenziali per determinare la presenza di un diabete mellito o dislipidemie o anemie o altre possibili concause della patologia.
- ELETTROCARDIOGRAMMA che molto spesso risulta normale, possiamo avere eventualmente alcuni segni di:
  - sofferenza ischemica del miocardio quali variazioni del tratto ST e dell'onda T.
  - ipertrofia ventricolare sinistra.
  - Alterazioni della conduzione a livello ventricolare.

  Si tratta tuttavia di eventi che si caratterizzano per la loro scarsa specificità, possono infatti essere presenti in numerose e diverse condizioni patologiche.

  L'unico evento elettrocardiografico suggestivo è UNA ALTERAZIONE DEL TRATTO ST O DELL'ONDA T CONCOMITANTE AD UN ATTACCO ANGINOSO E CHE SCOMPARE SUCCESSIVAMENTE.
- TEST SOTTO SFORZO: si tratta del test più indicato in questi casi, si esegue generalmente un treadmill test accompagnato da un monitoraggio elettrocardiografico e pressorio. Il test viene interrotto naturalmente in caso di:
  - episodio anginoso.
  - Dispnea grave.
  - Disorientamento.
  - Evidente astenia.
  - Depressione del tratto ST di più di due mV.
  - Caduta della pressione arteriosa di 10mmHg.

  Una risposta definita ISCHEMICA si registra nel momento in cui il tratto ST risulti particolarmente alterato, nello specifico:
  - depressione del tratto ST maggiore di 1mV.
  - Tratto ST di durata superiore a 0.08s.

  Altre alterazioni elettrocardiografiche, a partire da modificazioni del tratto ST che può sopraelevarsi o alterazioni del ritmo, vanno registrate chiaramente ma non si considerano diagnostiche. Il test viene considerato negativo unicamente se il paziente riesce a raggiungere l'85% della frequenza cardiaca massima prevista per la sua età e il suo sesso, in caso contrario una negatività elettrocardiografica non è da considerarsi attendibile. La attendibilità complessiva del test è la seguente:
  - un test positivo è effettivamente corrispondente ad una ischemia coronarica nel 98% dei casi in un paziente maschio maggiore di 50 anni che sviluppa nel corso del test una angina pectoris.
  - Nella popolazione complessiva falsi positivi e falsi negativi possono arrivare ad accontare per il 30% dei test eseguiti.

  Il rischio per il paziente che si sottopone a questo test è molto basso, ma possibile, per

questo motivo in presenza di angina a riposo, disordini del ritmo e altere alterazioni della fisiologia cardiaca, il test è sconsigliato e non va eseguito.

- IMAGING CARDIACO: può essere molto utile nel determinare la presenza di una ischemia cardiaca se viene eseguito immediatamente dopo un test sotto sforzo, in particolare per quanto riguarda radiodiagnostica; l'ecocardiografo in questo caso è relativamente utile in quanto evidenzia alterazioni importanti della struttura del cuore ma non è in grado, al contrario della risonanza magnetica, di determinare la perfusione coronarica. L'ecocardiografo può essere in ogni caso utile per determinare alterazioni quali acinesia e discinesia post esercizio.
- ARTERIOGRAFIA CORONARICA che può risultare molto utile per determinare la presenza di ostruzioni critiche prima del test sotto sforzo.

PROGNOSI:

i cinque fattori prognostici fondamentali sono:

1. età.
2. Funzionalità del ventricolo sinistro.
3. Posizione e gravità della subocclusione o occlusione coronarica.
4. La gravità della riduzione del flusso coronarico.
5. La gravità e la attività della ischemia miocardica.

La presenza chiaramente di instabilità di presentazione, pregressi infarti del miocardio, scarsa responsività alla terapia medica, sintomi di insufficienza cardiaca, edema polmonare, terzo tono, insufficienza mitralica, ipertrofia ventricolare e riduzione della frazione di eiezione, peggiora la prognosi in modo molto importante.

Fattori prognostici importanti legati alla esecuzione di test non invasivi sono sicuramente:

- incapacità di sostenere un test da sforzo per più di 6 minuti.
- Test da sforzo positivo per carichi di lavoro bassi.
- Incremento della congestione polmonare durante il test da sforzo valutata tramite radioimaging con elementi radioattivi.
- Decremento della frazione di eiezione durante l'esercizio fisico.

A prescindere dai diversi parametri, la presenza di una disfunzione ventricolare è il fattore prognostico più negativo, seguito dalla valutazione della gravità delle ostruzioni vascolari che possono essere singole o multiple e soprattutto la quantità di miocardio interessata da danno.

TRATTAMENTO:

il trattamento della angina pectoris passa attraverso cinque passaggi fondamentali:

- spiegazione del problema e rassicurazione del paziente: questo aspetto è FONDAMENTALE NELL'INCREMENTARE LA COMPLIANZA DEL PAZIENTE che deve adattare il suo stile di vita alla sua condizione patologica.
- Identificazione e trattamento delle condizioni che aggravano il quadro, per esempio:
  - patologie valvolari aortiche e ipertrofia cardiaca.
  - Obesità, ipertensione, ipertiroidismo.
  - Patologie polmonari, presenza di carbossiemoglobina e anemie.

  In alcuni casi un approccio aggressivo e rapido contro queste patologie è fondamentale e può ridurre fino a far scomparire il fenomeno anginoso.
- Raccomandazioni per lo stile di vita e la attività quotidiana:
  - è fondamentale sottolineare come la attività quotidiana possa essere

tranquillamente svolta senza nessun problema spesso semplicemente rallentando la esecuzione dei movimenti.
    - Ridurre lo stress emotivo, soprattutto se preponderante rispetto allo sviluppo della patologia, è fondamentale.

  Una attività fisica ideale è una attività FISICA ISOTONICA CHE PORTA LA FREQUENZA CARDIACA ALL'80% DELLA FREQUENZA TOLLERATA NORMALMENTE DURANTE IL TEST DA SFORZO, è dimostrato che seguire un piano terapeutico di questo tipo migliora il quadro sintomatologico in modo estremamente importante.
- Trattamento dei fattori di rischio, soprattutto:
    - diabete mellito che deve essere controllato nel modo più preciso possibile.
    - Ipertensione dove il target è quello di portare la pressione a livello di 120/80.
    - Iperlipidemia dove il target è quello di ridurre i livelli di colesterolo sotto i 70mg/dl; si tratta di un punto fondamentale in quanto è dimostrato che un controllo dei lipidi ematici riduce il rischio di eventi cardiovascolari ulteriori e riduce la necessità di interventi di rivascolarizzazione. Nel complesso si possono indicare:
        - una dieta povera di grassi saturi.
        - Attività fisica.
        - Eventualmente inibitori della HMG-CoA reduttasi, statine.
        - Niacina che incrementa il colesterolo HDL.
    - Obesità.
    - Fumo di sigaretta.

  Nelle pazienti donne queste correzioni dello stile di vita, soprattutto per quanto riguarda il fumo, sono fondamentali nel periodo post menopausa dove la alterazione dei livelli ormonali porta ad un incremento del rischio per patologie di questo tipo.
- Medicinali atti al trattamento della angina il cui uso si concentra su due finalità:
    - aumentare la soglia di scatenamento della angina di modo da rendere possibile al paziente la normale attività quotidiana.
    - Diminuire il rischio trombotico.

  Si possono quindi somministrare:
    - NITRATI la cui attività è essenziale nel ridurre il PRECARICO CARDIACO, sono infatti importati dilatatori del versante venoso a partire dalla vena cava. Questi farmaci possono essere utilizzati:
        - acutamente per ridurre rapidamente la sintomatologia della angina.
        - Cronicamente, si parla di nitrati ad azione prolungata: somministrati per via orale o tramite cerotto, questi farmaci possono permanere attivi anche per 24 ore nel plasma.
    - BETA BLOCCANTI sono dei farmaci fondamentali per il trattamento della angina, infatti:
        - riducono la richiesta di ossigeno del miocardio, la frequenza cardiaca e il postcarico.
        - Hanno una azione che si manifesta in modo preponderante durante lo sforzo fisico, a riposo agiscono in modo minimo.

Questi farmaci hanno il pregio di agire anche su altri fattori di rischio riducendo la pressione arteriosa e inibendo i meccanismi di remodeling.

- BLOCCANTI DEI CANALI DEL CALCIO sono vasodilatatori coronarici e riducono quindi in modo dose dipendente la richiesta di ossigeno, la contrattilità e la pressione arteriosa.
  Sono particolarmente indicati in presenza di una scarsa efficacia dei beta bloccanti o intolleranza verso gli stessi.
- ANTIAGGREGANTI dove gli agenti di scelta sono due:
  - cardioaspirina.
  - Clopidogrel.

  Pur agendo a livello piastrinico su target completamente differenti (la cardioapirina inibisce irreversibilmente le COX mentre il clopidogrel agisce sul recettore per L'ADP), l'effetto clinico dei due farmaci è equivalente.
- ACE INIBITORI considerati in alcuni casi utili, soprattutto per pazienti:
  - diabetici dove presentano un effetto multiplo.
  - Pazienti sopravvissuti ad infarto del miocardio.
  - Pazienti a rischio per remodeling cardiaco.

In presenza di una concomitante insufficienza cardiaca acuta, il trattamento si deve concentrare sulla sopravvivenza del paziente e l'uso di diuretici e digossina può essere fondamentale, in caso di forme croniche, è indispensabile tramite ace inibitori e, dove possibile, beta bloccanti, ridurre il rischio di remodeling cardiaco.

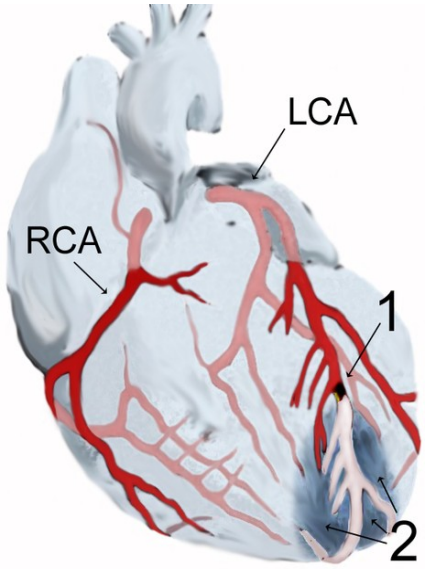
- Valutazione della necessità di una rivascolarizzazione: l'intervento di rivascolarizzazione sicuramente offre un beneficio a lungo termine maggiore, ma non supplisce in ogni caso a quelle che sono norme igieniche fondamentali cui il paziente deve adattarsi con l'emersione della angina. L'intervento di rivascolarizzazione può essere eseguito con:
  - PCI PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION: la sua scarsa invasività offre importanti vantaggi per il paziente, sopratutto per casi selezionati con interessamento di una o due arterie coronarie.
  - CABG CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING che prevede la anastomosi di una arteria sistemica (generalmente la mammaria interna o la radiale) alla coronaria sofferente a valle della ostruzione. Ove non sia possibile utilizzare una arteria sistemica, si utilizza una sezione di vena safena generalmente per creare un pontaggio tra la coronaria sofferente e la aorta.
    - In un paziente senza severe disfunzioni ventricolari il rischio della procedura è minimo, sotto l'1%.
    - La mortalità post operatoria cresce chiaramente con il crescere della disfunzione ventricolare precedente l'intervento.
    - L'occlusione del bypass di derivazione venosa si osserva prevalentemente nel primo anno dopo l'operazione passato il quale il rischio diminuisce in modo molto importante.
    - La sintomatologia anginosa è abolita o ridotta nel 90% dei pazienti, ma dopo 3-4 anni un quarto dei pazienti torna a presentare sintomi anginosi.

CC BY NC SA

- La sopravvivenza risulta aumentata sensibilmente soprattutto in pazienti con anomalie della funzione ventricolare che più beneficiano dell'intervento.
- L'esecuzione dell'intervento in forma di toracotomia minimamente invasiva, incrementa la rapidità del recupero ma non riduce i rischi intraoperatori in modo significativo.

ANGINA INSTABILE E NSTEMI:

la angina instabile e l'infarto del miocardio senza elevazione del tratto ST sono due condizioni caratterizzate dalla presenza di una ischemia che può essere rispettivamente reversibile non reversibile: dal punto di vista clinico, nonostante vi siano delle importanti differenze dal punto di vista fisiopatologico, le due condizioni sono abbastanza simili.



La definizione di questi due quadri patologici è fondamentalmente clinica:

- ANGINA INSTABILE è definita come una angina pectoris o patologia ischemica equivalente caratterizzata dalla presenza di almeno uno dei tre fattori aggiuntivi qui elencati:
  - si verifica a riposo, o dopo un minimo esercizio fisico, e perdura per almeno 10 minuti.
  - È grave e di recente acquisizione.
  - Si verifica in crescendo, cioè peggiora sensibilmente nel tempo, sia in intensità che in frequenza.
- NSTEMI è definito come clinicamente un quadro di angina instabile sul quale si sovrappone una evidenza di necrosi miocardica dimostrata dalla elevazione dei biomarcatori di necrosi.

FISIOPATOLOGIA:

sia la angina instabile che lo NSTEMI sono il risultato di una ischemia coronarica determinata, come per la angina stabile, da una discrepanza tra l'ossigeno fornito al miocardio e le sue necessità. I fattori che possono provocare l'evoluzione di una ischemia miocardica a angina instabile o NSTEMI sono almeno quattro:

1. ulcerazione di una placca aterosclerotica a livello coronarico che provoca un trombo che, seppur non completamente occlusivo, provoca una grave ischemia. In questo contesto uno NSTEMI può verificarsi per l'embolizzazione a valle del trombo formatosi.
2. Ostruzione dinamica determinata da uno spasmo coronarico per esempio concomitante ad una angina di Prizmental.
3. Ostruzione meccanica progressiva.
4. Incremento improvviso della richiesta di ossigeno accompagnato da un deficit di distribuzione dell'ossigeno stesso.

Naturalmente diversi di questi processi possono essere contemporaneamente presenti. La gravità della occlusione coronarica può poi essere molto differente, generalmente la maggior parte dei pazienti presenta una ostruzione di un singolo vaso o di due vasi, l'interessamento della arteria coronaria sinistra nel suo insieme avviene circa nel 5% dei casi.

ANGINA DI PRIZMENTAL:

CC BY NC SA

patologia ischemica che clinicamente si presenta:

- come una angina a riposo.
- Accompagnata da un transitorio innalzamento del tratto ST.

È DOVUTA AD UNO SPASMO DI UNA CORONARIA EPICARDICA CAPACE DI PORTARE AD UNA ISCHEMIA CORONARICA SEVERA la cui eziologia non è del tutto chiara.
Clinicamente il paziente interessato è più giovane del paziente che tipicamente si presenta con una angina instabile e presenta meno fattori di rischio generalmente ne tantomeno si riscontrano fenomeni anginosi precedenti.
Il quadro laboratoristico ed elettrocardiografico, caratterizzato da transienti incrementi del tratto ST accompagnati a lieve incremento degli enzimi cardiaci, è sovrapponibile a quello di una normale angina, A DETERMINARE LA DIAGNOSI È IL QUADRO CORONAROGRAFICO che mostra la presenza inequivocabile di uno spasmo arterioso, tale spasmo:

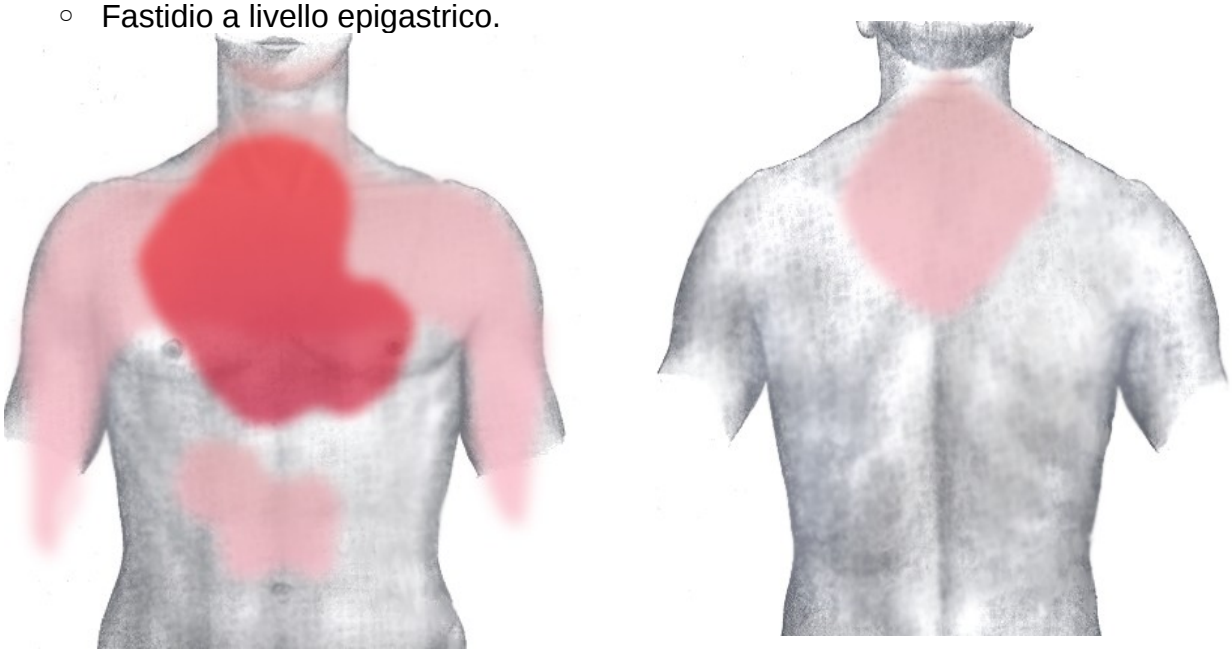
- si manifesta solitamente 1 cm a valle di una placca aterosclerotica clinicamente irrilevante, non ostruttiva.
- Colpisce spesso la arteria coronaria destra.
- Può colpire più di una arteria coronaria.

Molto spesso dopo il primo attacco la patologia perdura acutamente e in modo importante per circa 6 mesi, dopo di che si spegne e riduce la sua intensità: la sopravvivenza a 5 anni supera il 90%.

QUADRO CLINICO:

chiaramente il quadro clinico è dominato dalla presenza di UN DOLORE TORACICO MOLTO FORTE tipicamente posteriore allo sterno o epigastrico:

- irradiato al collo, alla spalla sinistra e alla mano sinistra.
- Abbastanza forte da essere considerato fortemente doloroso.
- Accompagnato eventualmente da sintomi quali:
  - dispnea.
  - Fastidio a livello epigastrico.



CC BY NC SA

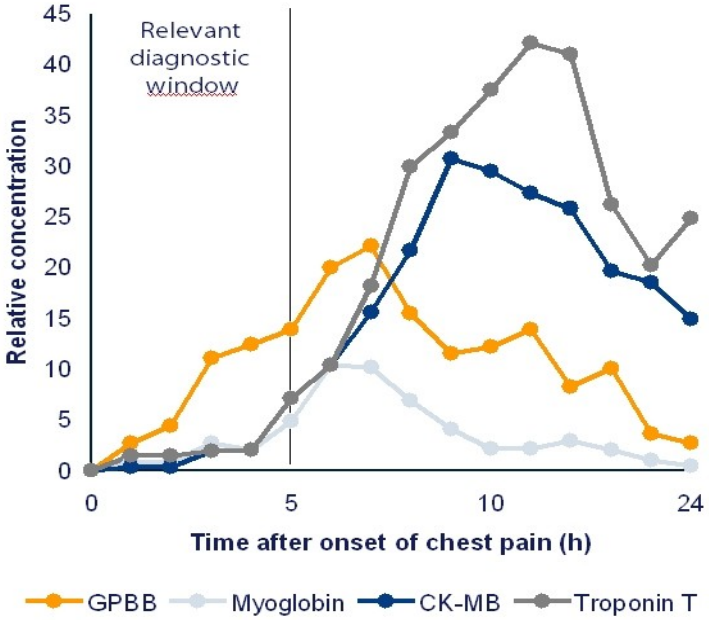
ESAME OBIETTIVO:
analogamente a quanto accennato per la angina pectoris, il quadro semeiologico può essere silente, nel paziente con importante NSTEMI, possiamo registrare eventualmente:

- sudorazione fredda ed eccessiva.
- Cute pallida e fredda.
- Tachicardia sinusale.
- Terzo o quarto tono.
- Rumori raspanti alle basi polmonari.
- Ipotensione.

Un quadro simile a quello di uno STEMI generalmente di gravità maggiore.
ESAMI LABORATORISTICI:
gli esami laboratoristici tipicamente utilizzati sono:

- ELETTROCARDIOGRAMMA che può registrare nel paziente con angina instabile variazioni del tratto ST quali:
  - depressione del tratto ST.
  - elevazione transiente del tratto ST.
  - inversione dell'onda T.

  in circa la metà dei pazienti o poco meno. La emersione nel corso di analisi di una angina instabile di deviazioni del tratto ST rende la prognosi molto peggiore.
  Nel paziente con NSTEMI chiaramente non si dimostra la presenza di alterazioni elettrocardiografiche evidenti.
- BIOMARCATORI CARDIACI la cui presenza a dosi significative consente di distinguere tra un infarto del miocardio senza elevazione del tratto ST e una angina instabile, ricordiamo che c'è una relazione diretta tra la quantità di troponine rinvenute nel sangue dopo un evento anginoso di questo tipo e il danno effettivamente provocato dalla ischemia (aspetto che non vale invece per lo STEMI).



CC BY NC SA

DIAGNOSI E PROGNOSI:
è fondamentale impostare una corretta diagnosi nel momento in cui si abbia a che fare con pazienti che sono soggetti a angina instabile e NSTEMI, determinare la causa prima della patologia è fondamentale nell'impostazione della terapia e nella stratificazione dei pazienti nelle diverse fasce a rischio. Quattro principali metodi diagnostici possono essere utilizzati:

1. anamnesi.
2. Elettrocardiogramma.
3. Enzimi cardiaci.
4. Test sotto sforzo o sotto stimolazione farmacologica.

L'obiettivo è quello di distinguere uno NSTEMI da una angina instabile e di determinare la gravità della ischemia coronarica.
PROGNOSI:
il rischio di morte è abbastanza elevato nei giorni immediatamente successivi al primo evento: la mortalità è intorno all'1-10% e la incidenza di nuovi eventi intorno al 3-10%; tra i metodi più utilizzati per stratificare il paziente sulla base dei suoi fattori di rischio sicuramente ricordiamo quello introdotto da uno studio relativo alla trombolisi nell'infarto del miocardio (TIMI TRIALS scaricabile in pdf):

- età maggiore di 65 anni.
- Tre o più fattori di rischio per ischemia coronarica.
- Presenza di ischemia coronarica identificata al cateterismo cardiaco.
- Sviluppo di una angina instabile o di uno NSTEMI durante terapia con cardioaspirina.
- Più di due episodi di angina nelle 24 ore.
- Deviazione del tratto ST maggiore di 0.5mm.
- Enzimi cardiaci aumentati.

A quanto identificato come attendibile dallo studio in questione vanno aggiunti sicuramente altri cinque fattori di rischio riconosciuti quali:

- Diabete mellito.
- Disfunzione ventricolare sinistra.
- Elevati livelli di creatinina.
- Elevati livelli di ANP e BNP.
- Elevati livelli di PCR.

Un immediata valutazione del quadro clinico è fondamentale nel decidere la aggressività della terapia anticogulante che verrà utilizzata in seguito.
TRATTAMENTO:
il trattamento prevede sicuramente la presenza di un attento monitoraggio del paziente tramite ECG e diversi altri test, la terapia medica si basa su due punti fondamentali:

- TRATTAMENTO ANTI ISCHEMICO che prevede l'utilizzo di:
  - riduzione dello sforzo fisico con l'allettamento eventualmente.
  - Nitrati: fondamentali sia a breve che a lungo termine.
  - Beta bloccanti che come accennato a proposito della angina stabile, hanno effetti positivi molto importanti: soprattutto nel paziente infartuato, vanno usati con attenzione al fine di non ridurre eccessivamente la funzione ventricolare.
- TRATTAMENTO DEL RISCHIO TROMBOTICO fondamentale nel paziente a rischio,

CC BY NC SA

fondamentalmente si possono utilizzare:
- cardioaspirina, preferita sicuramente per la prima terapia.
- Clopidogrel, essenziale in caso di intolleranza alla aspirina.

La combinazione dei due agenti ha dimostrato una notevole capacità aggiuntiva, del 20% circa, di prevenire complicazioni fatali ed è raccomandata per tutti i pazienti che non sono ad alto rischio per fenomeni emorragici eccessivi.
Oltre agli antiaggreganti, possono essere utilizzati degli anticoagulanti quali:
- eparina non frazionata.
- Eparina a basso peso molecolare.
- Fondaparinux, inibitore del fattore X della coagulazione.
- Bivalirudina, inibitore diretto della trombina.
- Inibitori del recettore piastrinico GPIIb/IIIa.

Nel trattamento acuto generalmente i fibrinolitici non vengono utilizzati.
Il trattamento aggressivo, eseguito fondamentalmente con tecniche di riperfusione descritte in precedenza, si dimostra efficace nei pazienti ad alto rischio, ma nei pazienti a rischio medio basso non è consigliato. Il trattamento a lungo termine, basato sugli stessi presidi del trattamento a breve termine, si deve accompagnare per essere efficace, alla presenza di UNA MODIFICAZIONE DELLO STILE DI VITA DEL PAZIENTE. Dal punto di vista farmacologico si utilizzano:
- beta bloccanti.
- ACE inibitori, utili anche nel trattamento delle conseguenze e di altri fattori di rischio correlati.
- Aspirina e clopidogrel, almeno per 12 mesi.

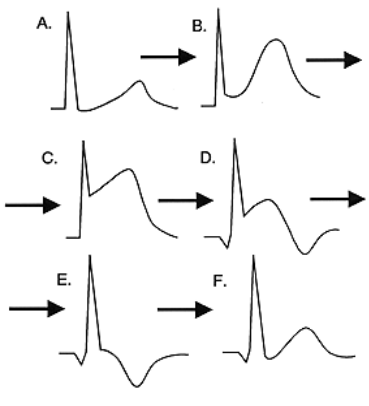
<u>TRATTAMENTO DELLA ANGINA DI PRIZMENTAL:</u>
la angina di prizmental viene trattata:
- ACUTAMENTE con NITRATI soprattutto che aboliscono l'episodio anginoso.
- ACUTAMENTE E CRONICAMENTE CON CALCIO INIBITORI essenziali in quanto prevengono la formazione di spasmi coronarici.

L'utilità dei beta bloccanti è molto variabile da paziente a paziente.

<u>STEMI:</u>

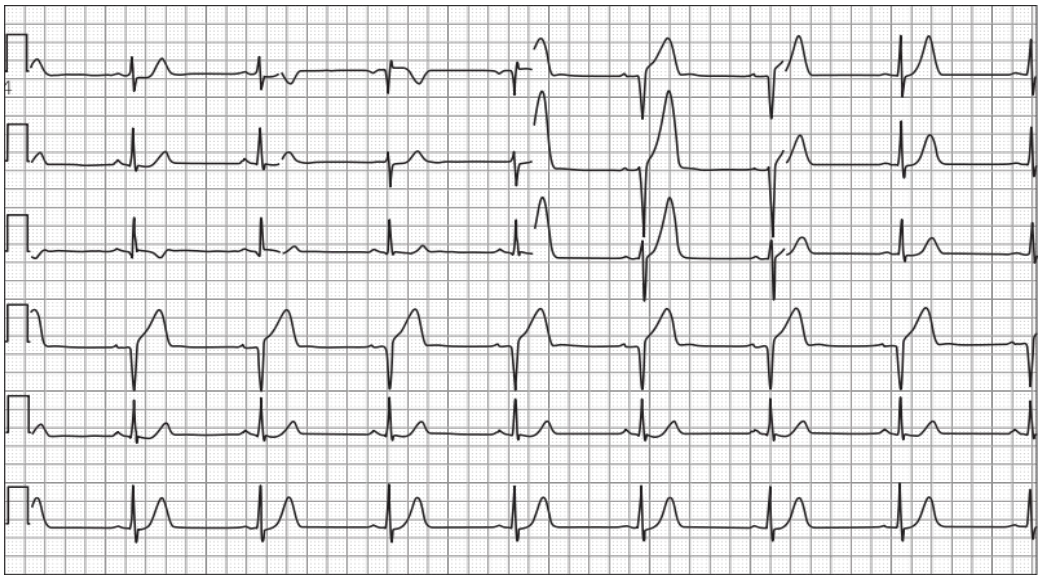
l'infarto miocardico acuto è una delle patologie in assoluto più diffuse nei paesi industrializzati e presenta, nonostante i numerosi miglioramenti nel trattamento, una mortalità:
- abbastanza alta, circa 1 paziente su 25 muore entro un anno dall'evento infartuante.
- Molto precoce: la maggior parte delle morti avviene entro 30 giorni dall'evento infartuante.
- Molto importante soprattutto nel paziente anziano, sopra i 75 anni.

Nel complesso anche questa patologia può essere clinicamente confusa con una angina instabile o con uno NSTEMI, ma presenta una gravità generalmente maggiore, a distinguere tra queste tre condizioni aiutano sicuramente:



Evolution of Acute MI

- ELETTROCARDIOGRAMMA che evidenzia in questi casi uno slivellamento del tratto ST.



- BIOMARKERS CARDIACI che si innalzano in modo consistente.

FISIOPATOLOGIA:

uno STEMI si verifica nel momento in cui vi sia un BRUSCO ED IMPROVVISO CALO DELLA PERFUSIONE DEL TESSUTO MIOCARDICO generalmente a causa di una repentina complicazione di una placca aterosclerotica che può essere:

- una ulcerazione improvvisa che porta alla formazione di un trombo murale a rapido ingrandimento che provoca la occlusione della arteria.
- Una emorragia intraplacca che provoca una rapida estrusione della placca stessa che occlude il lume.

Nel complesso la ulcerazione sicuramente è l'evenienza più comune e risponde alla storia naturale della malattia. Le placche maggiormente soggette a fenomeni di ulcerazione sono sicuramente le cosiddette placche soft dotate di:

- un centro poltaceo lipidico e ad alto contenuto in cristalli di colesterolo.
- Una cappa fibrosa fine e rigida.

Oltre alla complicazione classica di una placca aterosclerotica, un infarto acuto miocardico può avvenire in presenza di:

- emboli coronarici, molto rari.
- Anomalie congenite.
- Spasmo coronarico.
- Malattie infiammatorie sistemiche.

<u>IL DANNO MIOCARDICO:</u>

il danno miocardico provocato dalla occlusione dipende da:

1. territorio supplito dal vaso affetto dalla ostruzione.
2. L'entità della occlusione che può essere totale o parziale.
3. La durata della occlusione.

CC BY NC SA

4. La presenza di circoli collaterali e la loro capacità.
5. La richiesta di ossigeno del tessuto sottoposto ad ischemizzazione.
6. La presenza di fattori costitutivi del paziente che possono provocare la lisi spontanea del trombo.
7. L'adeguatezza del flusso miocardico nel momento in cui l'ostacolo si risolva.

Chiaramente sono a rischio oltre che i pazienti che presentano fattori di rischio per la aterosclerosi coronarica, anche pazienti che presentano fenomeni di:

- ipercoagulabilità.
- Patologie del collagene e dei vasi.
- Dipendenza dalla cocaina.
- Masse coagulate intracardiache che possono dare vita ad emboli coronarici.

PRESENTAZIONE CLINICA:

anche in questo caso l'evento è preceduto da un fattore scatenante:

- esercizio fisico importante.
- Stress emozionale.
- Patologia clinicamente rilevante.

SINTOMATOLOGIA:

la sintomatologia caratteristica è chiaramente quella del DOLORE, dolore che si presenta:

- profondo e viscerale.
- Spesso descritto come compressivo, oppressivo, un peso; raramente può essere bruciante.
- Localizzato alla parte centrale dello sterno o nella parte alte dell'epigastrio.
- Si irradia al braccio sinistro o a entrambe le braccia; raramente può irradiarsi ad addome, schiena, mandibola, collo. Non si irradia:
  - mai al di sotto dell'ombelico.
  - Mai alla regione del trapezio, aspetto che consente di distinguere questo dolore dal dolore tipico della pericardite.
- Si accompagna spesso a sintomi di irritazione viscerale come:
  - debolezza.
  - Nausea.
  - Vomito.
  - Ansia.
  - Sudorazione fredda.

  Il paziente soffre una sensazione di morte imminente.
- Questo dolore non si risolve chiaramente con il riposo.

Dal punto di vista pratico è simile a quello di una angina pectoris. La patologia dolorosa può in alcuni casi essere SILENTE o MOLTO MENO IMPORTANTE DI QUANTO CI SI ASPETTEREBBE, anche in questo caso la presentazione anomala è tipica di pazienti:

- anziani.
- Malati di diabete mellito.

Presentazioni anomale possono verificarsi con:

- dispnea improvvisa che può evolvere ad edema polmonare.
- Perdita di coscienza.

- Stato confusionale.
- Debolezza.
- Emersione di aritmie.
- Formazione di emboli periferici.
- Caduta improvvisa della pressione arteriosa.

ESAME OBIETTIVO:

in linea generale il paziente è spesso agitato, cerca di rigirarsi nel letto per alleviare un dolore che non trova sollievo, può essere inoltre pallido e freddo. Una buona parte di questi pazienti presenta:

- dolore substernale di durata maggiore a 30 minuti.
- Iperattività del sistema nervoso autonomo che può essere variabile da caso a caso:
  - IN CASO DI INFARTO DELLA PARETE ANTERIORE si manifesta con IPERATTIVAZIONE SIMPATICA quindi:
    - vasocostrizione periferica e sudorazione fredda.
    - Tachicaria.
  - IN CASO DI INFARTO DELLA PARETE POSTERIORE si manifesta con IPERATTIVAZIONE PARASIMPATICA quindi:
    - bradicardia.
    - Ipotensione.
- L'itto della punta può essere difficilmente palpabile.
- Disfunzione ventricolare.
- Terzo e quarto tono possono divenire udibili.
- Può comparire un soffio da insufficienza mitralica in caso di interessamento del muscolo papillare.
- Un rumore da frizione pericardico può essere percepito in caso di infarto a tutto spessore di parete.
- Chiaramente il polso può risultare ridotto in intensità per la riduzione della gittata cardiaca.
- La pressione arteriosa è variabile in intensità.

ESAMI DI LABORATORIO:

anche in questo caso si possono richiedere:

- ELETTROCARDIOGRAMMA dove il punto di riferimento fondamentale è il sovralivellamento del tratto ST, altre alterazioni presenti possono essere:
  - l'onda Q al di sopra della zona infartuale può variare in intensità, si tratta di un reperto variabile con il tempo in ogni caso.
  - Alcuni possono presentare delle onde Q anomale ma, almeno inizialmente, non un sopralivellamento del tratto ST.
- ENZIMI CARDIACI cioè enzimi rilasciati dal muscolo cardiaco in caso di lisi cellulare, sono percepibili nel sangue periferico nel momento in cui il danno si tale da non poter essere compensato dai vasi linfatici, quindi:
  - normalmente dopo un certo periodo di tempo, quanto l'essudato proteico derivato dalla lisi cellulare supera in volume le capacità di drenaggio linfatico.
  - In caso di riperfusione l'innalzamento degli enzimi cardiaci diviene molto più

precoce proprio in quanto il sangue passando attraverso il tessuto leso, viene arricchito di questi fattori. Gli enzimi maggiormente utilizzati sono sicuramente:

- TROPONINE CARDIO SPECIFICHE che sono le troponine cardiache:
  - I, libera nel citosol per il 3%.
  - T, libera nel citosol per il 6%.

  questi markers:
  - emergono dopo circa 3 ore dall'evento e salgono in maniera significativa nelle ore successive.
  - Permangono elevate per alcuni giorni, 7-10gg la troponina I, 10-14gg la troponina T.

  le troponine cardiospecifiche possono aumentare anche di 20 volte la loro concentrazione di base in corso di STEMI.
- CPK E CPK-MB la cretina fosfochinasi è un enzima altamente presente nel tessuto muscolare ed essenziale in termini pratici per la conservazione dell'energia in forma alternativa all'ATP; nel complesso si possono dosare:
  - CPK TOTALE composta dalle CPK muscolare (MM), muscolare cardiaca (MB) e nervosa (BB).
  - CPK-MB specifica per il muscolo cardiaco.

  La cinetica dei due enzimi è abbastanza simile, la CPK-MB presenta una variazione di concentrazione di questo tipo:
  - comincia a crescere a 2-3 ore dall'evento.
  - Raggiunge un picco a 17 ore dall'evento.
  - Comincia a calare lentamente e fino a 36 ore dall'evento resta in ogni caso significativamente aumentata.

  La CPK totale incrementa in caso di infarto ma con una cinetica lievemente più lenta.

Altri markers utilizzabili sono sicuramente:

- mioglobina: scarsamente specifica perché presente in qualsiasi tipo di tessuto, ma molto precoce.
- Lattico deidrogenasi: non utilizzata in quanto molto poco specifica, presente in numerosissimi tessuti.

In linea generale ricordiamo che il picco di concentrazione di questi enzimi cardiaci è correlato in maniera poco precisa alla entità dell'area interessata.

- INDICI GENERALI DI INFIAMMAZIONE come:
  - PCR.
  - LEUCOCITOSI.
  - AUMENTO DELLA VES.

  Sono tipici in pazienti infartuati.
- IMAGING CARDIACO dove si possono utilizzare:
  - ECOCARDIOGRAFIA che dimostra nella stragrande maggioranza dei casi delle alterazioni importanti: purtroppo questa tecnica non consente di distinguere una zona recentemente infartuata da una cicatrice di vecchia data, tuttavia per la sua efficacia nell'accertare la funzione ventricolare e nel valutare la presenza di altre

lesioni (infarto ventricolare destro, aneurismi ventricolari, trombi del ventricolo sinistro, insufficienza mitralica e alterazioni del setto ventricolare), è molto utilizzata.
    - IMMAGING CARDIACO TRAMITE RADIOISOTOPI che presenta gli stessi difetti dell'ecocardiografo: non è possibile distinguere facilmente tra una cicatrice di vecchia data e un infarto recente. Solo la risonanza magnetica, per alterazioni del contrasto nella forma acuta di infarto, può aiutare in questo tipo di diagnosi.

POSSIBILI CAUSE DI MORTE:

gli eventi letali che possono conseguire ad un infarto del miocardio sono sicuramente:

- NECROSI MIOCARDICA TANTO ESTESA DA INDURRE UNA INSUFFICIENZA CARDIACA, o MORTE PER DEFICIT DI POMPA DA ESTESA CICATRICE INFARTUANTE.
- DISOMOGENEITÀ ELETTRICA E CONSEGUENTE FIBRILLAZIONE VENTRICOLARE.
- ROTTURA DI STRUTTURE CARDIACHE quali:
    - muscolo papillare, generalmente si rompe la testa del muscolo papillare posteriore della tricuspide: la conseguenza è un edema polmonare acuto. L'insufficienza mitralica è tale da portare rapidamente alla morte.
    - Setto interventicolare: in questo caso il sangue shunta tra i due ventricoli destro e sinistro, in particolare una grande massa ematica passa dal ventricolo sinistro a quello destro provocando una congestione polmonare e una insufficiente perfusione periferica.
    - Rotttura di parete libera che provoca chiaramente un emopericardio e morte per tamponamento cardiaco.

La causa effettiva della morte può essere quindi nella maggior parte dei casi:

- DISSOCIAZIONE ELETTROMECCANICA: impulsi elettrici non vengono assecondati da adeguata contrazione, per esempio in presenza di un infarto di grossa entità. La conduzione è presente, il QRS percepibile, ma non c'è contrazione: il ritmo è spesso alterato ma la risposta alla cardioversione è fondamentalmente nulla (ritmo non shockabile).
- EDEMA POLMONARE ACUTO dovuto generalmente alla rottura del muscolo papillare.
- ARRESTO CARDIACO IPERCINETICO O IPOCINETICO: a seguito di una fibrillazione importante il cuore va in arresto completo.

TERAPIA NEL PAZIENTE OSPEDALIZZATO:

la gestione del paziente in emergenza è piuttosto complessa e richiede la presenza di attrezzature adegauta, soprattutto fibrinolitici e mezzi di trasporto utili a raggiungere rapidamente un centro di assistenza. A livello ospedaliero la terapia farmacologica prevede:

- TERAPIA ATTA AD IMPEDIRE LA FORMAZIONE DI TROMBI:
    - TERAPIA ANTIAGGREGANTE che anche in questo caso prevede l'utilizzo di:
        - aspirina, sicuramente terapia standard per il paziente infartuato.
        - Clopidogrel.
    - TERAPIA ANTICOAGULANTE basata su:
        - eparina frazinata.
        - Eparina a basso peso molecolare.

cc BY NC SA

Sono ottimali durante la ospedalizzazione, vengono seguite generalmente da tre mesi di terapia anticoagulante con warfarina.

È dimostrato che una terapia aggressiva che diminuisca il rischio di formazione di trombi ha molteplici effetti positivi sul paziente:

- riduce il rischio di sviluppare ulteriori trombi a livello coronarico.
- Riduce il rischio di formazione di trombi atriali, ventricolari e venosi che possono provocare gravi embolie polmonari.

- BETA BLOCCANTI utilizzati:
  - acutamente per migliorare la perfusione del miocardio e diminuire il dolore e ridurre l'area infartuata.
  - Cronicamente vegnono utilizzati per migliorare la funzione cardiaca, ma non vengono consigliati per pazienti:
    - che presentano una insufficienza cardiaca importante.
    - Che presentano una prognosi molto buona nei quali il rapporto costo beneficio non è favorevole.
- ACE INIBITORI che si sono dimostrati utilissimi nel trattamento soprattutto delle forme con prognosi pessima ma emodinamicamente stabili, questi farmaci:
  - riducono l'afterload cardiaco abbassando la pressione.
  - Riducono il rischio di remodeling.

  In pazienti che non presentano una disfunzione renale, è possibile somministrare inibitori della attività dell'aldosterone.
- NITRATI, utili nel controllo del precarico.

COMPLICAZIONI E LORO GESTIONE:

a seguito di un infarto del miocardio, il cuore in toto va incontro ad una serie di modificazioni importanti. Tra le complicanze principali ricordiamo:

- DISFUNZIONE VENTRICOLARE dovuta alle modificazioni di forma e dimensione del ventricolo sinistro nella fase post infarto, si parla di REMODELING VENTRICOLARE come accennato in precedenza. Il remodeling ventricolare può manfestarsi clinicamente anche anni dopo evento iniziale e può avere conseguenze molto molto gravi come uno scompenso e la morte. Nel complesso la probabilità di complicazioni di questo tipo è strettamente correlata all'area interessata dalla lesione.



- INSUFFICIENZA VENTRICOLARE: un controllo della emodinamica del paziente è

fondamentale nelle ore dopo l'infarto e a lungo termine. Una insufficienza ventricolare sinistra si manifesta generalmente all'esame obiettivo con:

- emersione dei toni S3 ed S4.
- Crepitii polmonari da congestione.

Ed eventualmente può trasformarsi in un vero e proprio asma cardiaco. Generalmente i pazienti vengono suddivisi in quattro classi:

- I assenza di segni di congestione polmonare.
- II lieve disfunzione e insufficienza, si evidenzia con:
  - rumori polmonari suggestivi.
  - S3 o tono di galoppo.
  - Tachipnea.
  - Congestione venosa ed epatica.
- III grave scompenso cardiaco con edema polmonare acuto.
- IV shock cardiogeno con pressione sistolica sotto i 90mmHg ed evidenti segni di schock.

Segni di disfunzione ventricolare si registrano nel 20-25% dei pazienti, quando l'infarto arriva ad interessare il 40% del ventricolo sinistro, la conseguenza è lo shock cardiogeno.

L'assesment emodinamico è FONDAMENTALE, la risposta del paziente può essere infatti molto differente:

- alcuni pazienti possono presentare pressioni di riempimento aumentate e indici cardiaci normali e rispondono bene ad una terapia DIURETICA.
- Alcuni pazienti possono presentare pressioni di riempimento basse e indici cardiaci alterati e rispondono bene quindi ad una terapia DI ESPANSIONE DI VOLUMI.

IL CONTROLLO DEI FLUIDI PUÒ ESSERE QUINDI UN PROBLEMA MOLTO IMPORTANTE NELLA GESTIONE DEL PAZIENTE INFARTUATO ed eccessive deplezioni volumetriche vanno evitate il più possibile.

Il trattamento della insufficienza secondaria ad uno STEMI è simile a quello di una insufficienza cardiaca primitiva, fa eccezione:

- l'uso dei beta bloccanti che è generalmente inefficace in questi pazienti.
- L'uso dei diuretici che può essere in alcuni pazienti problematico.
- L'uso di una terapia antipertensiva che può portare ad ipotensioni notevoli.

- SHOCK CARDIOGENO che si verifica come accennato per infarti di parete ventricolare sinistra superiori in estensione al 40%.
- INFARTO VENTRICOLARE DESTRO raramente si tratta di una condizione primitiva, ma può essere la conseguenza di un infarto del ventricolo sinistro che interessi anche la parete destra. Maggiore è il grado di interessamento del ventricolo destro, maggiore è la gravità del quadro patologico. Spesso il paziente si presenta ipoteso. È indispensabile:
  - controllare il riempimento ventricolare destro ed eventualmente incrementare il preload.
  - Evitare un eccessivo calo della pressione arteriosa polmonare.
- ARITMIE che sono molto comuni nel post infarto a causa di:

CC BY NC SA

- ischemia che come accennato in precedenza è aritmogena.
- Iperattivazione del sistema simpatico spesso presente.
- Disturbi elettrolitici.
- Riduzione della rapidità di conduzione nel miocardio ischemico.

Le aritmie cardiache secondarie a questo tipo di patologia possono diventare letali nel breve termine, ma superate le prime ore dall'evento si risolvono senza problemi. I quadri possono variare in gravità in modo molto importante:

- BATTITI PREMATURI sono abbastanza comuni nel post infarto e non sono preoccupanti, una terapia antiaritmica preventiva non è consigliata in questo caso e anzi ha un effetto peggiorativo.
- TACHICARDIA VENTRICOLARE E FIBRILLAZIONE nelle 24 ore successive ad uno STEMI, tachicardia e fibrillazione ventricolari possono avvenire senza nessun specifico preavviso, una terapia antiaritmica profilattica non è in ogni caso consigliata visto l'accesso rapido a defibrillatori e beta bloccanti.
- RITMO VENTRICOLARE ACCELERATO: si tratta di una tachiaritmia benigna che instaura un ritmo di contrazione ventricolare di 60-100 battiti al minuto.
- ARITMIE SOPRAVENTRICOLARI generalmente si tratta di una tachiaritmia sinusale, trattabile con beta bloccanti e dovuta specificamente alla iperattivazione simpatica. Si possono registrare in alcuni casi:
  - fibrillazione ventricolare.
  - Flutter atriale.

  Nel caso in cui non sia possibile utilizzare beta bloccanti o altri farmaci antiaritmici, il farmaco di elezione è la digossina.
- BRADICARDIA SINUSALE che viene trattata unicamente se inficia emodinamicamente la perfusione periferica, nel complesso si possono utilizzare:
  - ATROPINA.
  - EVENTUALMENTE POSIZIONAMENTO DI UN PACEMAKER.

  Non si tratta di una condizione generalmente preoccupante.
- DISTURBI DELLA CONDUZIONE ATRIOVENTRICOLARE E INTRAVENTRICOLARE: il blocco della conduzione atrioventricolare può risultare letale nel paziente ospedalizzato o al di fuori dell'ospedale. La gravità del quadro è molto differente a seconda che l'infarto sia anteriore o posteriore:
  - INFARTO ANTERIORE DI PARETE dove il blocco atrioventricolare ha eziologia ischemica ed è dovuto probabilmente alla necrosi di elementi del miocardio specifico.
  - INFARTO INFERIORE DI PARETE dove il blocco spesso, ma non sempre, ha eziologia vagale, cioè è dovuto ad una iperstimolazione del vago che induce un blocco transiente della conduzione atrioventricolare.

  Un incremento della frequenza può essere in alcuni casi utile, ma spesso non lo è.

- ANGINA PECTORIS che si registra nel 25% dei pazienti dopo la ospedalizzazione.
- PERICARDITE che tipicamente si manifesta nel paziente con infarto che coinvolga la parete epicardica, è importante riconoscere questo tipo di patologia in quanto confonderla con una patologia ischemica porta spesso ad agire inducendo una

fibrinolisi e una scoagulazione non necessaria. Di nuovo utile sintomo da prendere in considerazione è la irradiazione del dolore che interessa molto spesso la regione del muscolo trapezio.

- TROMBOEMBOLIE complicazione molto comune:
  - complica lo STEMI nel 10% dei casi in senso acuto.
  - Si rinvengono segni di tromboembolia periferica nel 20% dei pazienti alla autopsia, si tratta di eventi spesso silenti.
  - Contribuisce al 25% delle morti extraospedaliere dopo uno STEMI.

  Maggiore è la disfunzione del ventricolo e maggiore è la stasi ematica, più probabile è la formazione di trombi intracardiaci.
  L'uso di una terapia anticoagulante sistemica è fondamentale.
- ANEURISMA DEL VENTRICOLO SINISTRO cioè la formazione di una sacca dilatata in corrispondenza generalmente delle regioni infartuate, cicatriziali. Il rischio di rottura è assente, ma insufficienza cardiaca, formazione di trombi e aritmie ventricolari sono conseguenze possibili. La patologia dovrebbe essere trattata chirurgicamente se possibile.

CC BY NC SA

LE MALATTIE DEL PERICARDIO

il pericardio è una sacca costituita di due foglietti:

- un foglietto viscerale a contatto con la parete esterna del cuore.
- Un foglietto esterno, a contatto con i visceri mediastinici e con la parete toracica.

All'intero dei due foglietti è racchiusa una piccola quantità, intorno ai 15-20mL, di liquido pericardico derivato per ultrafiltrazione dal plasma. Le funzioni di questa sacca sono molto importanti:

- impedisce la eccessiva dilatazione delle camere cardiache offrendo resistenza alla loro espansione.
- Fissa la posizione anatomica del cuore.
- Riduce al minimo la frizione esercitata dal cuore sulle strutture circostanti.
- Previene il disposizionamento del cuore stesso.
- Offre una protezione contro la invasione di processi infettivi dalle regioni prossime al cuore.

CLASSIFICAZIONE DELLE PERICARDITI:

le pericarditi possono essere classificate in tre grandi categorie:

- PERICARDITI ACUTE di durata inferiore a sei settimane, sulla base della natura del processo infiammatorio e infettivo si definiscono:
  - fibrinose.
  - Essudative dove l'essudato può essere sieroso o ematico.
- PERICARDITI SUBACUTE di durata compresa tra sei settimane e sei mesi, possono essere definite:
  - effusivo costrittive.
  - Costrittive.
- PERICARDITI CRONICHE di durata superiore a 6 mesi, possono essere definite:
  - costrittive.
  - Effusive.



Pericardite fibrinosa si nota molto bene la formazione di aggregati di fibrina in una superficie che normalmente dovrebbe essere liscia.

immagine tratta da HEAL

CC BY NC SA

LE PERICARDITI ACUTE:

si tratta sicuramente delle pericarditi più comuni, si manifestano con una batteria di segni e sintomi abbastanza suggestivi:

- DOLORE sintomo importante, può essere:
  - particolarmente accentuato nei casi di pericardite infettiva, infiammatoria, autoimmune.
  - Meno presente, eventualmente assente, nelle forme a lento sviluppo come quella tubercolare, attinica, neoplastica e uremica.

  Il dolore tipico della pericardite è un dolore:
  - acuto.
  - A localizzazione retrosternale e precordiale.
  - Riferito al collo, al baccio e alla spalla sinistra.

  Spesso si accompagna ad un dolore pleurico che quindi si sovrappone alterando il quadro clinico. Al contrario del dolore anginoso, il dolore da pericardite si attenua:
  - a paziente seduto.
  - A paziente piegato in avanti.

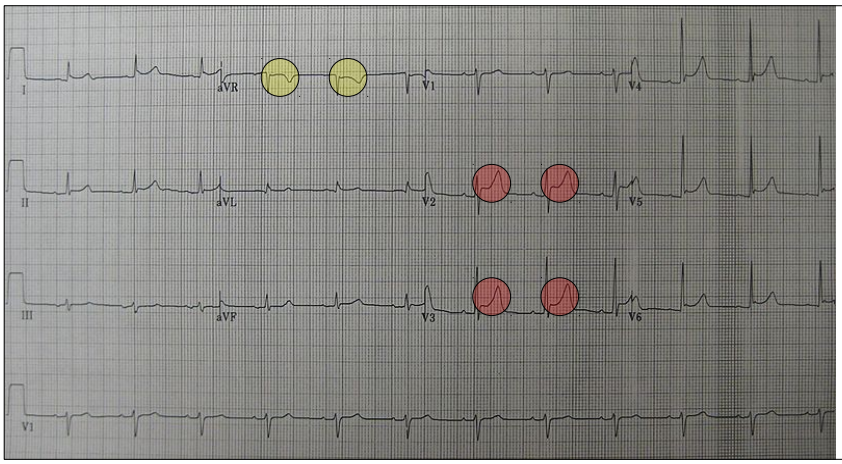
  Ed intensificato dallo stare sdraiato supino.
- RUMORE DA SFREGAMENTO PERICARDICO caratteristico, udibile in circa l'85% dei casi, si presenta:
  - ad alta frequenza.
  - Raspante graffiante.
  - Può presentare tre componenti per ciclo cardiaco.
  - È maggiormente udibile a termine espirazione e a paziente piegato in avanti.

  Questo suono può anche scomparire nel corso della giornata ma generalmente ricompare al mattino successivo.
- MODIFICAZIONI ELETTROCARDIOGRAFICHE secondarie al coinvolgimento del miocardio sottostante il pericardio infiammato, si tratta di un quadro abbastanza suggestivo caratterizzato da quattro stadi successivi:
  - STADIO 1 dove si registrano:
    - importante sopralivellamento del tratto ST, molto alto, spesso con una concavità rivolta verso l'alto.
    - Assenza di variazioni del complesso QRS, aspetto che aiuta a differenziare il tutto da un quadro di STEMI dove spesso sono presenti onde Q alterate.
  - STADIO 2 dove si registra un ritorno alla normalità del tratto ST.
  - STADIO 3 dove si assiste ad una inversione dell'onda T.
  - STADIO 4 dove si assiste, dopo settimane o mesi, ad un ritorno dell'ECG alla completa normalità.

  ECG sequenziali sono essenziali per distinguere quindi un infarto del miocardio da una pericardite acuta, inoltre, nonostante si registri in effetti spesso un incremento degli enzimi cardiaci, tale incremento non è abbastanza importante da giustificare la evidente e consistente alterazione del tratto ST. altre anomali elettrocardiografiche presenti sono:
  - caduta del rapporto ST/T.

CC BY NC SA

Depressione del tratto PR.



IN ROSSO il sopralivellamento del tratto ST, si nota in V2 e V3 soprattutto ma anche in altre derivazioni, IN GIALLO la corrispondente depressione del tratto ST nella derivazione aVR.

immagine tratta da wikipedia

- ESSUDAZIONE PERICARDICA EVENTUALMENTE FINO AL TAMPONAMENTO: la essudazione pericardica è tipica di questi fenomeni e se molto importante può portare al tamponamento cardiaco. Generalmente si manifesta con:
  - allargamento della silouette cardiaca alla RX toracica.
  - Spesso la base del polmone di sinistra può essere coinvolta nel versamento e mostrare quindi una ottusità alla percussione e un incremento della percezione del fremito.
  - I suoni cardiaci possono risultare lontani e difficili da percepire.
- POLSO PARADOSSO si tratta di una alterazione del polso arterioso che risulta diminuito in intensità durante la fase inspiratoria. Fisiologicamente una certa variazione inspiratoria della gittata cardiaca è normale ma non è percepibile perché la variazione di pressione arteriosa nel paziente normale è minima, qualche millimetro di mercurio. In presenza di un essudato importante, eventualmente concomitante ad un tamponamento cardiaco come avviene nella stragrande maggioranza dei casi, si verifica un quadro di questo tipo:
  - atrio e ventricolo destri ricevono un incremento del flusso in fase inspiratoria.
  - La dilatazione della parte destra del cuore in un sacco pericardico chiuso e rigido, provoca una compressione sul ventricolo sinistro.
  - La frazione di eiezione del ventricolo sinistro, già ridotta per la presenza dell'essudato, diminuisce in modo ancora più consistente.

  Lo sbalzo pressorio che si viene a creare in questa condizione è tale da portare ad un netto calo della pressione arteriosa in fase inspiratoria, percepibile come un polso paradosso.

DIAGNOSI:

sicuramente la diagnostica per immagini aiuta molto:

- ECOCARDIOGRAFIA è in assoluto la più utile, sensibile, specifica, poco invasiva e facilmente eseguibile in ogni condizione, può identificare inoltre anche delle complicanze importanti come il tamponamento cardiaco. Mostra generalmente:
  - spazio libero tra la superficie epicardica e la parte interna del pericardio posteriore se l'essudato o trasudato è di piccole dimensioni.

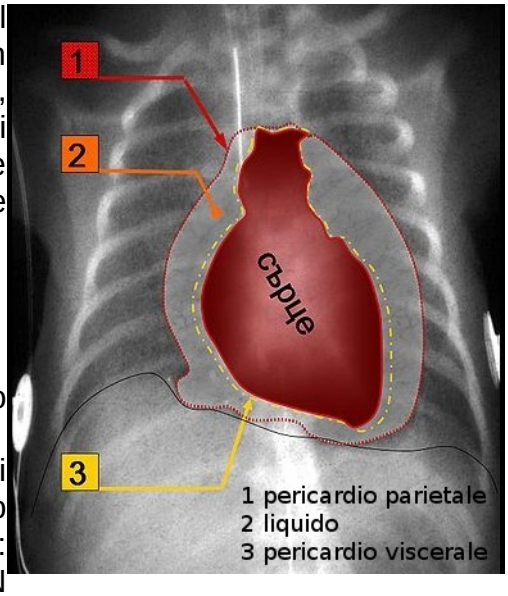
CC BY NC SA

    - Uno spazio vuoto nel quale il ventricolo destro fluttua tra la parte anteriore del ventricolo stesso e il pericardio parietale, se il liquido accumulatosi è importante in termini di volume.

  L'ecocardiografia aiuta chiaramente a definire la entità del versamento.
- RISONANZA MAGNETICA E TC possono aiutare nel definire la diagnosi e identificano molto bene l'ispessimento pericardico togliendo ogni dubbio relativamente ad un coinvolgimento ischemico del miocardio.

IL TAMPONAMENTO CARDIACO:

il tamponamento cardiaco è una complicanza tipica della pericardite acuta: si tratta di una condizione nella quale il fluido che si accumula nel pericardio è tanto voluminoso da provocare un impedimento alla funzione diastolica di riempimento e, conseguentemente, sistolica di svuotamento. Si tratta di una patologia che va trattata più rapidamente il possibile in quanto diviene rapidamente fatale. Le principali cause possono essere:



- patologie neoplastiche.
- Pericardite idiopatica.
- Effusione pericardica da uremia.
- Sanguinamento nello spazio pericardico secondario a traumi cardiaci, operazioni o tubercolosi.

È indispensabile prestare molta attenzione prima di istituire un trattamento con anticoagulanti per un infarto del miocardio, ad escludere la presenza di una pericardite: la somministrazione di ANTICOAGULANTI IN UN PAZIENTE CON PERICARDITE PUÒ RISULTARE FATALE IN QUANTO INDUCE UN SANGUINAMENTO PERICARDICO CHE PORTA AL TAMPONAMENTO.

<u>SINTOMATOLOGIA:</u>

la sintomatologia può essere riassunta come segue:

- ipotensione.
- Scomparsa dei suoni cardiaci o loro attenuazione.
- Distensione venosa giugulare con:
    - con onda x prominente e negativa.
    - Con onda y assente.

La quantità di fluido capace di provocare un quadro di questo tipo è molto variabile: se il versamento avviene rapidamente sono sufficienti 200ml, se il versamento avviene lentamente, 2000ml possono tranquillamente essere contenuti nel pericardio grazie a misure di adattamento messe in atto dal cuore.

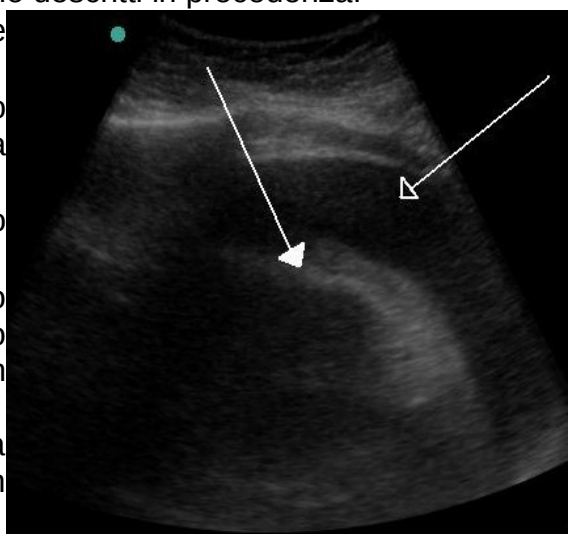
In caso di sviluppo lento nel tempo, i sintomi possono risultare estremamente simili a quelli di una insufficienza cardiaca con dispnea e congestione sistmica.

Anche in questo caso è presente il POLSO PARADOSSO descritto in precedenza, in questo caso possiamo dire che l'effetto risulta particolarmente evidente.

<u>DIAGNOSI:</u>

strumento fondamentale in questo caso è l'ecocardiografo, può mostrare:

- segni di effusione ed ispessimento del pericardio descritti in precedenza.
- Alterazioni della dinamica delle valvole cardiache:
  - il flusso polmonare e tricuspidale è molto aumentato in velocità durante la inspirazione.
  - Parallelamente i flussi aortico e mitralico risultano diminuiti.
- Il volume della cavità ventricolare destra può risultare evidentemente diminuito e si può osservare nella tarda fase diastolica un collasso di questa camera.



In presenza di una emorragia, la localizzazione della lesione può a volte essere definita unicamente con ecocardiografia transesofagea.

TRATTAMENTO:

l'ideale è nel paziente ospedalizzato ridurre al minimo con una terapia preventiva la formazione di un essudato tale da portare al tamponamento, ove questo si verifichi si potrà ricorrere alla pericardiocentesi ecocardiograficamente guidata:

- le vie di accesso possono essere:
  - apicale.
  - Parasternale.
  - Subxifoidea.
- Consente la misurazione della pressione intrapericardica.
- È possibile lasciare in sede un piccolo catetere essenziale per il drenaggio nelle ore successive o nei giorni successivi.

In caso di tamponamento ricorrente si può eseguire una toracotomia minimamente invasiva dalla regione sottoxifoidea,

la analisi del liquido drenato può essere fondamentale, ricordiamo che:

- nella stragrande maggioranza dei casi è essudatizio, è possibile quindi cercare il germe eventualmente presente.
- È trasudatizio in rari casi, per esempio in presenza di insufficienza cardiaca.

PARTICOLARI TIPI DI PERICARDITE ACUTA:

la pericardite acuta può presentare eziologie molto molto differenti, ricordiamo infatti:

- PERICARDITE ACUTA IDIOPATICA o VIRALE: molto spesso la pericardite è preceduta dalla presenza di una patologia virale, non è chiara completamente le relazione tra i due quadri, ma si pensa che anche molto pericarditi idiopatiche siano di fatto da imputarsi a virus. Tra i virus maggiormente coinvolti ricordiamo:
  - coxsaeckie virus A e B.
  - virus dell'influenza.
  - Ecovirus.
  - Morbillivirus.
  - Herpes simplex.

CC BY NC SA

  - Virus della parotite.
  - Adenovirus.
  - Citomegalovirus.
  - Epsteinn barr virus.
  - HIV.

  Si tratta di patologie che possono verificarsi ad ogni età, ma spesso colpiscono il paziente giovane e si accompagnano a polmoniti. Ricordiamo che la febbre che accompagna questa patologia è immediata, cioè insorge con il dolore retrosternale, in caso di infarto del miocardio, si osserva spesso una febbre ma che insorge più tardi, nel corso dei giorni successivi. La diagnosi differenziale insomma si basa prevalentemente sulla presenza di una differenza temporale nella distribuzione dei sintomi oltre che nel differente quadro ecocardiografico.
- SINDROME PERICARDITICA POSTRAUMATICA: si tratta di una sindrome similpericarditica preceduta sistematicamente da un evento traumatico che provochi un passaggio di sangue all'interno della cavità pericardica. La sindrome in questione può seguire a traumi di varia natura:
  - dopo un trauma cardiaco.
  - Dopo una chirurgia cardiaca.
  - Dopo la perforazione del cuore con un catetere.

  Mima dal punto di vista pratico una pericardite virale o idiopatica, ma si presenta caratteristicamente dopo 4 settimane da uno degli eventi sopra descritti. Può insorgere anche dopo qualche giorno da un infarto del miocardio. Si manifesta con:
  - febbre.
  - Pericardite fibrinosa con essudato sieroematico, raramente tanto rapido e voluminoso da provocare un tamponamento.
  - Pleurite.
  - Polmonite
  - incremento degli indici infiammatori.

  La causa è ignota ma si pensa sia da attribuire a fenomeni di ipersensibilità.
- PERICARDITE DA COLLAGENOPATIE causata spesso da:
  - lupus eritematoso sistemico.
  - Razioni lupiche da farmaci.

  In questo caso sono fondamentali i controlli relativi alla presenza di anticorpi autoreattivi e alla somministrazione di farmaci associati a reazioni di questo tipo.
  Altre collagenopatie che possono provocare fenomeni pericarditici sono:
  - artrite reumatoide.
  - Sclerodermia.
  - Poliarterite nodosa.

  Anche la malattia reumatica può provocare questo tipo di patologia, ma generalmente si manifesta in modo molto più acuto e interessa anche il miocardio e le strutture valvolari.
- PERICARDITE PURULENTA che si caratterizza per un liquido da versamento francamente purulento, la prognosi non è affatto buona, soprattutto se le

manifestazioni sistemiche sono molto importanti.

- PERICARDITE DA INSUFFICIENZA RENALE: un terzo dei pazienti con insufficienza renale va incontro a pericardite.
- PERICARDITE NEOPLASTICA che generalmente si associa ad una sindrome da irritazione mediastinica dovuta ad infiltrazioni neoplastiche da organi vicini, spesso il mesotelioma pleurico si allarga alla regione pericardica ma anche neoplasie polmonari e mammarie possono risultare, tardivamente, capaci di provocare quadri di questo tipo.
- PERICARDITI INFETTIVE NON VIRALI possono essere associate a tubercolosi, diverse infezioni da funghi e da parassiti.

EFFUSIONE PERICARDICA CRONICA:

si tratta di una effusione cronica nello spazio pericardico che risulta generalmente asintomatica, può essere causata da diverse patologie:

- TUBERCOLOSI è sicuramente la causa prinicipale.
- MIXEDEMA, in presenza di ipotiroidismo, si possono avere anche versamenti pericardici di questo tipo: anche l'accumulo di fluidi tra i due foglietti risponde alla terapia ormonale sostitutiva.
- NEOPLASIE.
- Cause più rare sono sicuramente: lupus eritematoso sistemico, infezioni micotiche, radiazioni, infezioni da piogeni.

PERICARDITE CRONICA OSTRUTTIVA:

si tratta di una condizione cronica che si può verificare a seguito di:

- riassorbimento di materiale fibrinoso successivo alla formazione di una pericardite acuta.
- Riassorbimento di materiale sierofibrinoso successivo alla formazione di una pericardite acuta.
- Riassorbimento di materiale depositato in caso di pericardite cronica.

Nel complesso si forma un tessuto di granulazione a livello dello spazio pericardico che lentamente porta alla formazione di cicatrici che con la loro contrazione si oppongono alla dilatazione cardiaca necessaria al riempimento diastolico. Una pericardite cronica ostruttiva può seguire fenomeni di:

- pericardite acuta virale o idiopatica, anche ricorrente.
- Trauma con la formazione di un coagulo.
- Chirurgia cardiaca.
- Irradiazione pericardica.
- Infezioni purulente.
- Istoplasmosi.
- Patologie neoplastiche.
- Artrite reumatoide.
- Lupus eritematoso sistemico.
- Insufficienza renale cronica.

In molti casi la patologia resta di eziologia ignota. Nel complesso possiamo dire che le conseguenze sono:

cc BY NC SA

- un difetto di riempimento dovuto alla presenza di una cappa fibrosa che circonda il cuore e che si manifesta soprattutto nella FASE FINALE DELLA DIASTOLE quando la pressione all'intero della cavità aumenta e viene raggiunto il limite elastico del pericardio.
- La ripercussione di tale difetto a livello sistemico con ovvie:
  - riduzione della gittata ventricolare e pressione di perfusione.
  - Aumento della congestione polmonare e ipertensione del circolo polmonare.

È possibile distinguere tra un tamponamento cardiaco e una pericardite costrittiva in quanto:

- in caso di pericardite costrittiva abbiamo un netto incremento della entità delle onde x e y che spesso scompaiono nel temponamento.
- Le modificazioni della attività contrattile atriale e ventricolare diventano evidenti.

ASPETTI CLINICI:

dal punto di vista clinico riconosciamo la presenza dei seguenti sintomi:

- debolezza e affaticamento.
- Incremento di peso e aumento della circonferenza addominale.
- Addome globoso.
- Edema.

Il paziente appare malato e congesto, se la patologia avanza molto nel tempo, si passa ad uno stadio di cachessia, perdita di massa muscolare e scheletrica.

ESAME OBIETTIVO:

- la pressione può risultare normale o ridotta.
- In un terzo dei casi possiamo individuare un polso paradosso o di Kussmault.
- Epatomegalia congestizia che può portare ad ittero ed ascite eventualmente.
- Edema.
- Scomparsa dell'itto della punta.
- Suoni cardiaci distanti.
- Comparsa del terzo tono.

ESAMI DI LABORATORIO:

- ELETTROCARDIOGRAMMA che può presentare:
  - perdita di voltaggio del complesso QRS.
  - Appiattimento o inversione dell'onda T.
  - fibrillazione atriale, presente in un terzo dei pazienti.
- RX TORACE che dimostra:
  - allargamento del profilo cardiaco.
  - Calcificazioni.
- CT ED MRI che possono essere essenziali per definire con maggiore precisione l'ispessimento e la fibrosi del pericardio ed eventualmente la sua calcificazione.
- ECOCARDIOGRAFIA che manifesta la presenza di alterazioni morfologiche di atrio e ventricolo e la presenza di alterazioni dei flussi cardiaci.

Una certa attenzione alla congestione giugulare e alla presenza di anomalie cardiache può consentire di distinguere tra una patologia epatica e una pericardite costrittiva.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE:

la diagnosi differenziale può risultare difficoltosa rispetto a:

CC BY NC SA

- COR PULMONALE che può presentare quadri di congestione sistemica molto importanti, ma generalmente si accompagna ad una patologia polmonare conclamata che consente agevolmente una diagnosi differenziale.
- STENOSI DELLA TRICUSPIDE che presenta un quadro di congestione sistemica, ma generalmente:
  - manifesta un evidente soffio sistolico.
  - Non presenta il polso paradosso di kussmault e non presenta alterazioni dell'onda y.
- CARDIOMIOPATIA RESTRITTIVA dalla quale è indispensabile distinguere la pericardite costrittiva in quanto quest'ultima si tratta chirurgicamente senza problemi, nel complesso una cardiomiopatia restrittiva è probabile in presenza di:
  - itto della punta ben palpabile.
  - Incremento della dimensione del cuore, soprattutto del ventricolo sinistro.
  - Ortopnea.
  - Disfunzione acuta del ventricolo sinistro.
  - Tono di galoppo.

  Naturalmente la analisi ecocardiografica, con risonanza magnetica e con TC aiuta in modo molto importante a distinguere tra le due patologie.

TERAPIA:
la terapia è fondamentalmente chirurgica e prevede la pericardiocentesi, la risoluzione della patologia è abbastanza rapida: la mortalità è abbastanza alta, 5-10%, in questi pazienti, ma soprattutto i pazienti ad alto rischio beneficiano dell'intervento.
La correzione della dieta, soprattutto per quanto riguarda il sodio, è fondamentale.

ALTRE PATOLOGIE DEL PERICARDIO:

si tratta di patologie rare:

- CISTI PERICARDICA assolutamente benigna che può essere scambiata per una neoplasia e si forma generalmente a livello dell'angolo cardiofrenico.
- TUMORI generalmente il mesotelioma, ma tutti i tumori invasivi all'interno del mediastino, possono invadere il pericardio.

CC BY NC SA

SINDROMI AORTICHE ACUTE E LA DISSECAZIONE AORTICA

la dissecazione aortica è una patologia caratterizzata dalla separazione delle due tonache intima e media tra le quali si frappone un ostacolo rappresentato, generalmente ma non solo, dal sangue. La dissecazione aortica è un evento nella stragrande maggioranza dei casi ACUTO che segue generalmente ma non solo, alla formazione di un aneurisma

GLI ANEURISMI AORTICI:

l'aneurisma è una dilatazione permanente di una arteria che aumenti di almeno il 50% il suo diametro origina.

Gli aneurismi aortici possono essere classificati in due grandi categorie:

- aneurisma della aorta toracica, a sua volta distinguibile in aneurisma:
  - della aorta ascendente.
  - Dell'arco aortico.
  - Dell'aorta discendente.
- Aneurismi toraco addominale, relativamente rari, rappresentano il 5% degli aneurismi aortici.
- Aneurismi della aorta addominale a loro volta distinguibili in aneurismi:
  - sopra renali.
  - Sotto renali.
  - Juxta renali.

Distinguiamo inoltre due tipologie di aneurisma:

- ANEURISMA VERO quando si mantiene la struttura istologica della arteria.
- PSEUDOANEURISMA O ANEURISMA SPURIO quando la struttura della parete muta radicalmente. Molto spesso l'eziologia è traumatica e la parete è compromessa dal danno ricevuto dall'esterno.



TC scan di un aneurisma della aorta addominale: l'aneurisma è sottorenale.
immagine tratta da wikipedia

EPIDEMIOLOGIA:

dal punto di vista epidemiologico ricordiamo che:

- l'incidenza incrementa ovviamente con l'età.
- L'incidenza è maggiore nei maschi che nelle femmine.

I fattori di rischio associati a questa patologia sono:

- ARTERIOPATIE a carattere soprattutto obliterante ma non solo.
- FUMO sicuramente strettamente associato.
- IPERTENSIONE.
- FAMILIARITÀ: estremamente importante, il rischio incrementa di circa 11,6 volte per parentela di primo grado. Gli aneurismi a carattere familiare colpiscono:
  - pazienti giovani generalmente.
  - Molto spesso donne, al contrario di quanto si registra

CC BY NC SA

invece a livello generale.

Dal punto di vista pratico possiamo dire che aneurismi della aorta addominale e della aorta toracica condividono la maggior parte dei fattori di rischio, è importante ricordare il fatto che gli aneurismi a carattere micotico e post traumatico sono più comuni nel torace.

STRUTTURA DELL'ANEURISMA:

l'aneurisma nel suo complesso può presentare forma:

- FUSIFORME molto spesso, sicuramente si tratta della conformazione più comune: interessa tutta la circonferenza della arteria.
- SACCIFORME più raro, spesso ad eziologia traumatica con indebolimento circoscritto della parete.

Il 90% di questi aneurismi è situato AL DI SOTTO DELLA ARTERIA RENALE, solo il 10% colpisce anche la aorta soprarenale: questo aspetto è estremamente IMPORTANTE DAL PUNTO DI VISTA CHIRURGICO dove la irrorazione renale deve essere mantenuta in modo continuo. Un aneurisma può poi essere:

- juxtarenale in prossimità della arteria renale, poco al di sotto.
- Soprarenale, al di sopra della diramazione renale.
- Sottorenali al si dotto della diramazione renale.

la dilatazione della arteria può interessare solo l'aorta, o allargarsi alle arterie iliache in modo diffuso o parziale.

EZIOPATOGENESI:

le patologie comunemente associate alla formazione di aneurismi sono sicuramente patologie a carattere:

- DEGENERATIVO che danno aneurismi non specificamente localizzati.
- DA MALATTIE CONGENITE soprattutto malattie del collagene come la sindrome di Marfan e la sindrome di Ehler Danlos.
- MICOTICO sono aneurismi di natura INFETTIVA, non solo provocati da funghi, ma anche da batteri come le salmonelle.
- TRAUMATICO: estremamente rari, più frequenti nella aorta toracica che nella aorta addominale.
- ANEURISMI INFIAMMATORI: si tratta di quadri poco frequenti ma tragici, intorno alla aorta si sviluppa una forte patologia infiammatoria che porta gli aneurismi ad inglobare ureteri e duodeno. Questi quadri si associano a:
  - febbre.
  - Insufficienza renale da strozzamento dell'uretere.

ANEURISMI A CARATTERE DEGENERATIVO:

comunissimi, spesso dovuti ad aterosclerosi. Notiamo sicuramente:

- riduzione della parete in termini di spessore.
- Riduzione della struttura elastica del vaso che spiega il cedimento.
- Linfociti e plasmacellule in sede extravasale.

Nel complesso AUMENTA LA ATTIVITÀ DELLE ELASTASI che DEGRADANO LA PARETE DEL VASO: FONDAMENTALMENTE VIENE PERSO IL BILANCIO TRA LE FIBRE DISTRUTTE E QUELLE FORMATE. La eziologia molecolare di tutto questo non è chiara, è stata ipotizzata una partecipazione di metalloproteasi tra cui soprattutto MMP9.

CC BY NC SA

FAMILIARITÀ PER ANEURISMI A CARATTERE DEGENERATIVO:
il 15-20% di fratelli maschi di un paziente affetto da aneurisma, possono sviluppare aneurismi: si pensa che vi sia una predisposizione a carattere cromosomico, forse localizzata sul braccio lungo del cromosoma 16. In termini pratici a seguito della scoperta di un aneurisma è sempre importante controllare i fratelli del paziente.

SINDROMI AORTICHE ACUTE:

le sindromi aortiche acute sono delle patologie molto gravi che coinvolgono acutamente la aorta, possiamo distinguere:

- dissezione aortica.
- Ematoma intramurale.
- Ulcera aterosclerotica penetrante.

LA DISSEZIONE AORTICA:
la dissezione aortica è una patologia causata dalla presenza di una breccia a livello della tonaca intima della aorta, i siti in cui si verifica con maggiore frequenza sono:

- la parete laterale destra della aorta ascendente, maggiormente soggetta a shear stress.
- La parte iniziale della aorta discendente toracica.

Fondamentalmente si forma un secondo lume, parallelo a quello reale, delimitato medialmente dal versante esterno della tonaca intima e lateralmente dal versante interno della tonaca media, la dissecazione creatasi può poi propagarsi:

- distalmente come avviene nella stragrande maggioranza dei casi.
- Prossimalmente come avviene invece raramente.

In alcuni casi una seconda interruzione della continuità dell'intima può provocare la formazione di un canale di rientro del sangue nel lume vero, senza ulteriori conseguenze.

EMATOMA INTRAMURALE ACUTO:
si tratta del risultato della rottura di uno dei vasa vasorum della aorta all'intero della parete della aorta stessa, provocando un quadro simile a quello di una dissecazione, nel complesso:

- si verifica principalmente nella aorta discendente.
- Può aggravarsi a dissecazione e rottura.

ULCERE ATEROSCLEROTICHE PENETRANTI:
si tratta di fenomeni dovuti alla ulcerazione di una placca all'interno della tonaca media della aorta, generalmente si tratta di un fenomeno localizzato e non associato a peggioramento del quadro clinico, non tende cioè a propagarsi alle regioni vicine.

- Si formano principalmente nella aorta discendente nelle sue parti media e distale.
- Si accompagnano quasi sempre ad una patologia aterosclerotica avanzata.

Questi quadri patologici possono evolvere a pseudoaneurismi.

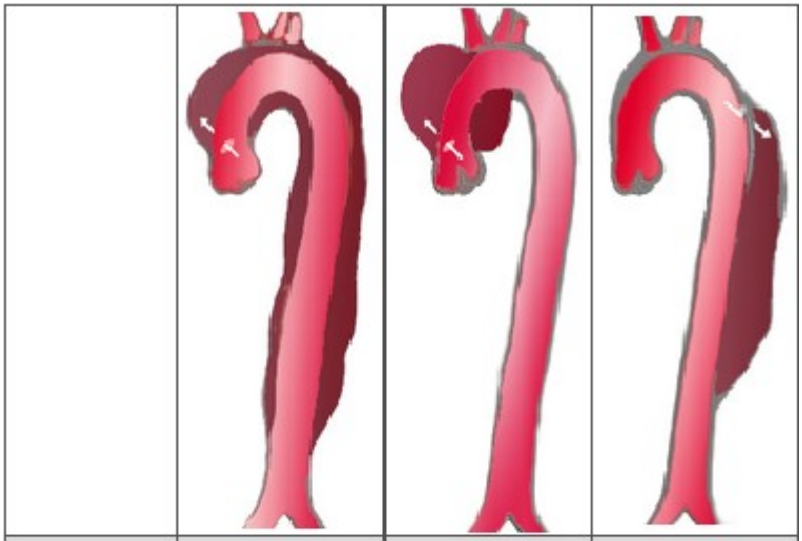
CLINICA DELLA DISSECAZIONE AORTICA:

nel complesso due esistono due classificazioni della dissecazione aortica:

- CLASSIFICAZIONE DI DE BAKEY che prevede la presenza di tre diversi stadi:
  - TIPO I: la dissecazione inizia a livello della aorta ascendente e coinvolge anche la aorta discendente.
  - TIPO II: la dissecazione è limitata alla aorta ascendente.
  - TIPO III: la dissecazione è limitata alla discendente e si propaga distalmente.

CC BY NC SA

- CLASSIFICAZIONE DI STANFORD che prevede la presenza di due tipi di dissecazione:
  - TIPO A: dove la dissezione coinvolge l'aorta ascendente e, eventualmente, anche quella discendente, si parla di dissecazione prossimale.
  - TIPO B: dove la dissezione coinvolge l'aorta discendente, si parla di dissecazione distale.



Percentage	60%	10–15%	25–30%
Type	DeBakey I	DeBakey II	DeBakey III
	Stanford A		Stanford B
	Proximal		Distal

Classification of aortic dissection

FATTORI PREDISPONENTI:

i fattori predisponenti lo sviluppo di una dissecazione aortica sono:

1. ipertensione.
2. Necrosi cistica della media.
3. Sindromi del collagene, nella sindrome di Marfan la dissecazione aortica rappresenta la prima causa di morbidità e moralità.
4. Arteriti infiammatorie.
5. Anomalie congenite delle valvole, nello specifico valvola aortica bicuspide.
6. Traumi aortici.
7. L'incidenza è incrementata durante il terzo trimestre di gravidanza.

PRESENTAZIONE CLINICA:

il picco di incidenza è tra i 60 e gli 80 anni e la patologia colpisce soprattutto i maschi. Le conseguenze di questo tipo di evento sono legate o alla dissecazione stessa, o alla occlusione delle diramazioni arteriose della arteria principalmente coinvolta o la compressione dei tessuti circostanti.

I sintomi tipici sono:

- DOLORE a rapida insorgenza e molto forte, spesso accompagnato da sudorazione

fredda. Tale dolore:
    - si localizza sulla parte anteriore o posteriore del torace.
    - Migra con la progressione della dissecazione.
- SINCOPE.
- DISPNEA.
- ASTENIA.

All'esame obiettivo possiamo registrare:

- VARIAZIONI DELLA PRESSIONE ARTERIOSA: il paziente può risultare iperteso o ipoteso.
- SCOMPARSA DEL POLSO ARTERIOSO, soprattutto se unilaterale, si tratta di un segno particolarmente suggestivo.
- EDEMA POLMONARE.
- OSTRUZIONE DELLE ARTERIE CAROTIDI che possono manifestarsi con improvvisi deficit neurologici.
- PIÙ RARAMENTE SI POSSONO REGISTRARE ischemia del tratto gasrtoenterico, ematuria, ischemia miocardica.
- SINTOMI DA COMPRESSIONE delle strutture circostanti possono essere:
    - sindrome di Claude Bernard Horner.
    - Sindrome da compressione della vena cava superiore.
    - Perdita della voce.
    - Disfagia.
    - Compressione delle vie aeree.

Complicazioni abbastanza gravi possono essere:

- tamponamento cardiaco che può avvenire in presenza di una dissecazione prossimale che, sviluppandosi in senso retrogrado, provoca il coinvolgimento del pericardio.
- Insufficienza aortica a causa della dilatazione del primo tratto della aorta.
- Infarto del miocardio a seguito della possibile ostruzione di una coronaria.

<u>DIAGNOSI:</u>

la diagnosi è guidata fondamentalmente da imaging cardiaco, nello specifico si utilizzano:

- RX TORACE che dimostra la presenza di una dilatazione dell'aorta, a seconda che la dilatazione si di tipo A o B.
- ELETTROCARDIOGRAMMA che consente di determinare la assenza di una ischemia coronarica evidente.
- ECOCARDIOGRAFIA, TC E MRI possono dimostrare la presenza della dilatazione.
- ARTERIOGRAFIA viene poco utilizzata a causa della sua invasività.
- ECOCARDIOGRAFIA TRANSESOFAGEA: che presenta una sensibilità estremamente elevata, si tratta sicuramente del metodo diagnostico migliore.

TERAPIA:

la terapia può essere anche in questo caso trattata:

- MEDICALMENTE, la terapia va iniziata immediatamente, appena viene ipotizzata la possibilità che vi sia una dissecazione aortica, un monitoraggio emodinamico è fondamentale. Il trattamento ha la finalità di:
    - RIDURRE LA PRESSIONE ARTERIOSA attraverso:

CC BY NC SA

        - β bloccanti: propanolo, metapropanololo e labetalolo possono essere utilizzati.
        - Bloccanti dei canali del calcio: sono utilizzati fondamentalmente in caso di intolleranza verso i beta bloccanti.
        - L'utilizzo di vasodilatatori ad azione diretta non è consigliato in quanto incrementa lo stress sulla dissecazione.
- CHIRURGICAMENTE; il trattamento chirurgico è sicuramente il trattamento preferenziale:
    - per tutte le dissecazioni di tipo A.
    - per tutte le dissecazioni di tipo B complicate.

  L'intervento chirurgico comprende la apertura della arteria, la obliterazione del lume, e il posizionamento di una protesi. In caso di incontinenza della valvola aortica, è possibile sostituire contemporaneamente anche quella. La mortalità dopo l'intervento è circa del 15-25%, per pazienti quindi con una dissecazione di tipo B, distale e non complicata, il trattamento medico è il trattamento di scelta e la mortalità intraospedaliera è del 10-20%.

fondamentale nel trattamento cronico della dissecazione di tipo B è la terapia medica a lungo termine che prevede:

- controllo della ipertensione tramite β bloccanti e ACE inibitori.
- Controllo della contrattilità cardiaca.

PATOLOGIE CONGENITE DEL CUORE

le patologie cardiache congenite accompagnano circa l'1% delle nascite, nel complesso la maggioranza dei pazienti che soffre di questo tipo di patologia raggiunge l'età adulta grazie alle cure offerte dal sistema sanitario.
La causa di queste patologie è fondamentalmente un deficit embrionale o fetale di crescita che provoca una anomalia strutturale, la causa di queste malformazioni è fondamentalmente ad eziologia MULTIFATTORIALE. Molto spesso difetti cardiaci si accompagnano a patologie genetiche di una certa gravità come la sindrome di Down, la sindrome di Turner e altre patologie genetiche.

FISIOPATOLOGIA:

la maggior parte delle patologie congenite del cuore non si presenta in modo statico: molto spesso il bambino nasce asintomatico e la patologia si sviluppa progressivamente fino all'età adulta dove può divenire effettivamente problematica. Sono diversi i fattori che possono portare a modificazioni della struttura cardiaca o della emodinamica del sistema cardiocircolatorio, nel tempo queste patologie possono quindi presentarsi come:

- IPERTENSIONE POLMONARE: l'aumento della pressione polmonare è una delle principali determinanti del decorso della patologia polmonare. L'incremento della pressione polmonare può risultare da numerosi e diversi difetti legati a:
  - incremento della resistenza dei vasi polmonari.
  - Incremento del flusso nei vasi polmonari.

  Le cause della patologia ostruttiva polmonare non sono del tutto chiare.
- ERITROCITOSI dove a causa di una continua e prolungata ipossiemia dovuta ad un deficit cardiaco, si innesca una forte produzione di eritropoietina che stimola la formazione di una grande quantità di globuli rossi. Nel complesso la eritrocitosi di questi pazienti può presentarsi in associazione a:
  - EMATOCRITO COMPENSATO con un metabolismo del ferro conservato che generalmente non hanno grossi problemi dal punto di vista della sintomatologia.
  - EMATOCRITO NON COMPENSATO che può risultare in:
    - una alterazione del metabolismo del ferro.
    - Una alterazione anche improvvisa della viscosità ematica.

    Un salasso presenta sicuramente una risposta ad un eccesso di viscosità ematica, ma visto lo scarso equilibrio del ferro può provocare una sideropenia che provoca gravi conseguenze sul paziente: la iperstimolazione alla produzione di globuli rossi permane e si accompagna alla formazione di cellule rosse microcitiche che incrementano ancora di più la densità del plasma oltre a portare ancora meno ossigeno.

  In questi pazienti si possono spesso riscontrare delle problematiche di coagulazione.
- COMPLICAZIONI LEGATE ALLA GRAVIDANZA: la gravidanza impone all'organismo femminile una notevole trasformazione fisiologica che in presenza di una anomalia cardiaca importante può risultare in una sintomatologia anche molto grave. Nel complesso ricordiamo che in presenza di:
  - patologia cardiaca cianogena.

CC BY NC SA

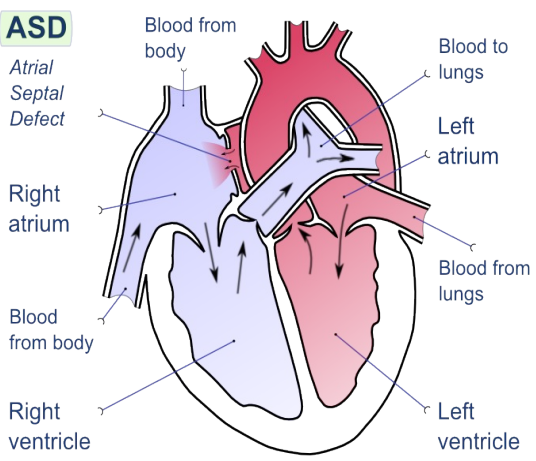
  - Ipertensione polmonare.
  - Sindrome di Marfan.
  - Dilatazione della radice aortica.

  La gravidanza è sconsigliata, la contraccezione quindi, che non può essere condotta tramite contraccettivi orali a causa delle alterazioni della coagulazione che provocano (stimolazione del TAFI), viene seguita con la legatura delle tube.
- ENDOCARDITE INFETTIVA: i pazienti con difetti cardiaci congeniti devono essere trattati sempre e comunque con una profilassi antibiotica, oltre infatti alla presenza di batteri capaci di provocare una endocardite, il secondo fattore predisponente lo sviluppo di questa malattia è un substrato valvolare ed emodinamico compromesso.
- COMPLICANZE DELL'ESERCIZIO FISICO: i pazienti con patologie cardiache congenite dovrebbero sempre tenere sotto controllo l'esercizio fisico, soprattutto in presenza di alterazioni della gittata ventricolare sinistra o della pressione polmonare che possono portare alla morte.

MALATTIE CARDIACHE SPECIFICHE:

le malattie cardiache congenite possono essere classificate in diverse categorie, sia per gravità sia per le caratteristiche del difetto specifico.

- PATOLOGIE CONGENITE DEL CUORE CIANOTICHE CON SHUNT SINISTRO-DESTRO, si tratta di un complesso gruppo di malattie:
  - DIFETTI DEL SETTO ATRIALE che provocano la comunicazione tra i due atri, riconosciamo diversi fenotipi:
    - SINUS VENOSUS dove il difetto si colloca nel setto atriale vicino alla vena cava superiore.
    - OSTIUM PRIMUM dove il difetto si colloca vicino alla valvola ventricolare; abbastanza comune nella sindrome di Down.
    - OSTIUM SECONDUM dove il difetto si colloca in corrispondenza del forame ovale.

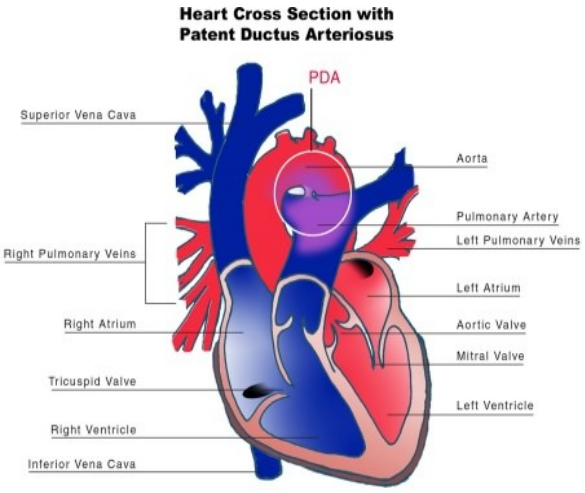
    La conseguenza è fondamentalmente un sovraccarico diastolico del ventricolo destro e un incremento del flusso polmonare.
  - DIFETTI DEL SETTO VENTRICOLARE che possono essere singoli o presentarsi assieme ad altre anomalie, la anomalia funzionale dipende dalla dimensione e dallo stato del circolo polmonare. Il difetto si colloca generalmente nella parte membranosa del setto.

    Il rischio per questi pazienti è quello di sviluppare patologie del circolo polmonare a carattere ostruttivo: se il difetto è di piccole dimensioni, si può chiudere da solo, se di grandi dimensioni, va trattato chirurgicamente prima il possibile, in caso contrario lo shunt destro-sinistro che si crea provoca cianosi, eritrocitosi ed ipossiemia.

CC BY NC SA

- PERVIETÀ DEL DOTTO ARTERIOSO: questa patologia si caratterizza per la persistenza della apertura del dotto arterioso di Botallo che normalmente nella vita prenatale consente la comunicazione tra la arteria polmonare e la aorta. Complessivamente si registra il passaggio del sangue dalla arteria polmonare verso l'aorta con conseguente flusso di sangue non ossigenato verso la circolazione sistemica e altre conseguenze importanti:
  - cianosi: una cianosi particolare, detta cianosi differenziale, si verifica a livello del piede ma non delle dita.
  - Insufficienza cardiaca.
  - Ostruzione vascolare polmonare.

  Il dotto naturalmente può calcificare, rompersi o dare vita ad aneurismi.



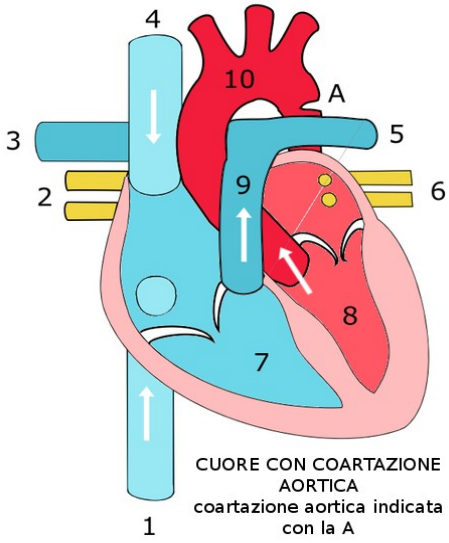
- SHUNT TRA LA RADICE DELLA AORTA E CUORE DESTRO, questa anomalia può essere causata da:
  - aneurisma congenito di un seno di valsalva con la formazione di una fistola.
  - Fistole coronariche arterovenose che generalmente interessano il seno coronarico.
  - Anomala origine della coronaria sinistra dal tronco polmonare: generalmente il paziente muore di infarto nel primo anno di vita.

- PATOLOGIE CONGENITE DEL CUORE ACIANOTICHE SENZA SHUNT, a questa categorie appartengono:
  - STENOSI AORTICA CONGENITA che può essere dovuta a:
    - stenosi congenita della valvola aortica, generalmente la valvola si presenta BICUSPIDE:
      - una buona parte dei pazienti non giunge alla attenzione medica.
      - Si possono sviluppare stenosi o insufficienze valvolari.
      - Può essere più probabilmente sito di endocardite.
      - Si possono avere delle dilatazioni importanti della radice aortica.
    - Stenosi subaortica: la forma clinicamente rilevante di stenosi subaortica, oltre alla cardiomiopatia ipertrofica nell'adulto, è rappresentata dalla presenza di un diaframma o di una anello fibromuscolare posto al di sotto della valvola aortica. Si possono sviluppare fenomeni di:
      - fibrosi valvolare.
      - Insufficienza valvolare.
    - Stenosi sopraortica cioè la presenza di una ostruzione muscolofibrosa poco al di sopra della origine della aorta. Oltre al deficit di espulsione, il problema può interessare anche le coronarie.
    - Cardiomiopatia ostruttiva.

CC BY NC SA

- COARTAZIONE DELLA AORTA cioè restringimento o costrizione della aorta, si tratta di una patologia che si può verificare in diverse sedi, ma generalmente si presenta distalmente alla origine della arteria succlavia sinistra, in prossimità del dotto di botallo.
- STENOSI POLMONARE CON SETTO VENTRICOLARE INTEGRO, tale stenosi può anche in questo caso verificarsi a livello:
  - sottovalvolare.
  - Sopravalvolare.
  - Valvolare.

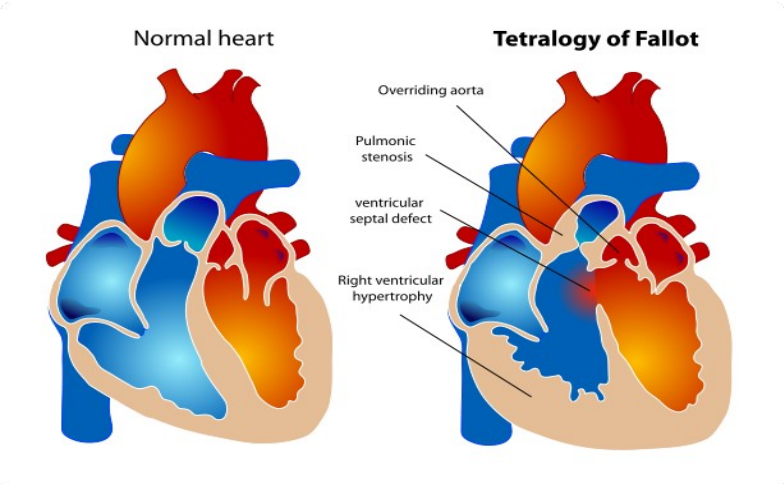
  Una ostruzione in siti multipli è tipica della varicella congenita. Fattore determinante non è tanto la localizzazione quanto la gravità della stenosi: il gradiente di pressione preso come limite è tra 50 e 80 mmHg e definisce una stenosi di medio livello, sotto i 50mmHg la stenosi è lieve, sopra gli 80mmHg è considerata grave.



CUORE CON COARTAZIONE AORTICA
coartazione aortica indicata con la A

- PATOLOGIE CARDIACHE CONGENITE COMPLESSE:
  - TETRALOGIA DI FALLOT che si caratterizza per la presenza di quattro modificazioni:
    - comunicazione interventricolare.
    - Origine biventricolare della aorta, detta anche aorta a cavaliere che si colloca a cavallo tra il difetto interventricolare.
    - Stenosi valvolare e sottovalvolare polmonare.
    - Ipertrofia del ventricolo destro.

    Fattore determinante la sintomatologia è sicuramente la stenosi della polmonare: in assenza di ossigenazione il sangue, già shuntato per la presenza dei difetti settale a aortico, non è in grado di supplire alle necessità dell'organismo. I sintomi di ipossiemia sono sicuramente prominenti in questo caso.



CC BY NC SA

- TRASPOSIZIONE COMPLETA DELLE GRANDI ARTERIE dove:
  - la aorta origina dal ventricolo destro anteriormente.
  - La arteria polmonare origina dal ventricolo sinistro posteriormente.

  Si formano quindi due circoli paralleli e non comunicanti: per sostenere la vita una qualche comunicazione deve essere presente, ma a livello cardiaco, le camere destre e sinistre sono isolate.
- VENTRICOLO UNICO: la mancanza di un ventricolo, e quindi la presenza di un solo ventricolo comune per entrambi gli atri, è una grave anomalia che si accompagna spesso a stenosi valvolari anche gravi.
- ATRESIA DELLA TRICUSPIDE patologia complessa che si caratterizza per:
  - atresia della valvola tricuspide.
  - Comunicazione interatriale.
  - Ipoplasia del ventricolo destro e della arteria polmonare.

  I sintomi di ipossigenazione sono preponderanti.
- ANOMALIA DI EBSTEIN cioè la disposizione errata a causa di una non corretta formazione dello scheletro fibroso del cuore della tricuspide all'intero del ventricolo destro. Questa anomalia provoca chiaramente delle gravi modificazioni della emodinamica cardiaca. Nel complesso la sintomatologia è molto variabile:
  - cianosi progressiva.
  - Insufficienza della tricuspide.
  - Tachiaritmie atriali parossistiche.
- TRASPOSIZIONE CONGENITA CORRETTA cioè la trasposizione controlaterale:
  - dei due grandi vasi arteriosi.
  - Dei due ventricoli.

  Complessivamente i due circoli sono mantenuti, ma invertiti. Nonostante la circolazione sia anatomicamente compatibile con la funzione del cuore, le strutture non sono adeguate a sostenere le pressioni a cui lavorano e le valvole atrioventricolari, in particolare la tricuspide, risentono precocemente di questo problema.
- MALPOSIZIONAMENTO DEL CUORE dove possiamo distinguere:
  - destrocardia: la punta del cuore è posizionata verso destra.
  - Mesocardia: la punta del cuore è posizionata centralmente.
  - levocardia isolata: la punta del cuore è in una posizione normale, ma i visceri intorno ad essa sono distribuiti in modo anomalo.

CC BY NC SA

ELETTROCARDIOGRAMMA ED ARITMIE

L'elettrocardiogramma è la registrazione della attività elettrica del cuore, nella sua forma standard, questo prevede la registrazione di 12 derivazioni suddivise in:

- 6 derivazioni periferiche, poste alla estremità degli arti.
- 6 derivazioni precordiali, poste in prossimità del cuore.

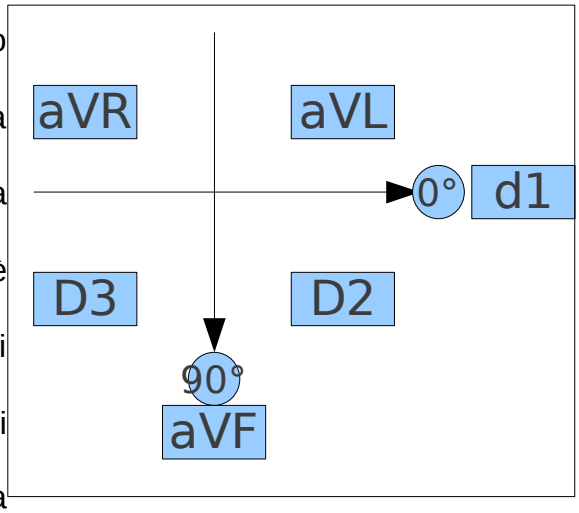
Ciascuna delle quali restituirà un grafico determinato dal rapporto tra il tempo e il voltaggio percepito.

LE DERIVAZIONI PERIFERICHE:

le derivazioni periferiche sono posizionate al fine di osservare il cuore da diversi punti:

- DERIVAZIONI BIPOLARI o D:
  - D1: polo negativo al braccio desto, polo positivo al braccio sinistro.
  - D2: polo negativo al braccio destro, polo positivo alla gamba sinistra.
  - D3: polo negativo al braccio sinistro, polo positivo alla gamba sinistra.
- UNIPOLARI che si basano sulla presenza di un punto ideale di incontro centrale, posto a livello della parte bassa dell'addome, identifichiamo quindi tre poli positivi di percezione:
  - aVR dove l'elettrodo positivo è posto sul braccio destro.
  - aVL dove l'elettrodo positivo è posto sul braccio sinistro.
  - aVF dove l'elettrodo positivo è posto sul piede sinistro.

Queste derivazioni sono quindi orientate rispetto ad un piano cartesiano con assi positivi rivolti a sinistra e verso il basso:



- D1 che va dal braccio destro al braccio sinistro, è orientata a 0 gradi.
- D2 che va dal braccio destro verso la gamba sinistra, è orientata a 45 gradi.
- D3 che va dal braccio sinistro verso la gamba sinistra, è orientata a 120 gradi.
- AVR va verso l'alto e verso destra, quindi è orientato a -150 gradi
- AVL che va verso l'alto e verso sinistra, quindi è orientato a -30 gradi.
- AVF che va verso il basso ed è di conseguenza orientato a 90 gradi.

Ho tanti punti di vista per vedere la attività elettrica de cuore.

LE DERIVAZIONI PRECORDIALI:

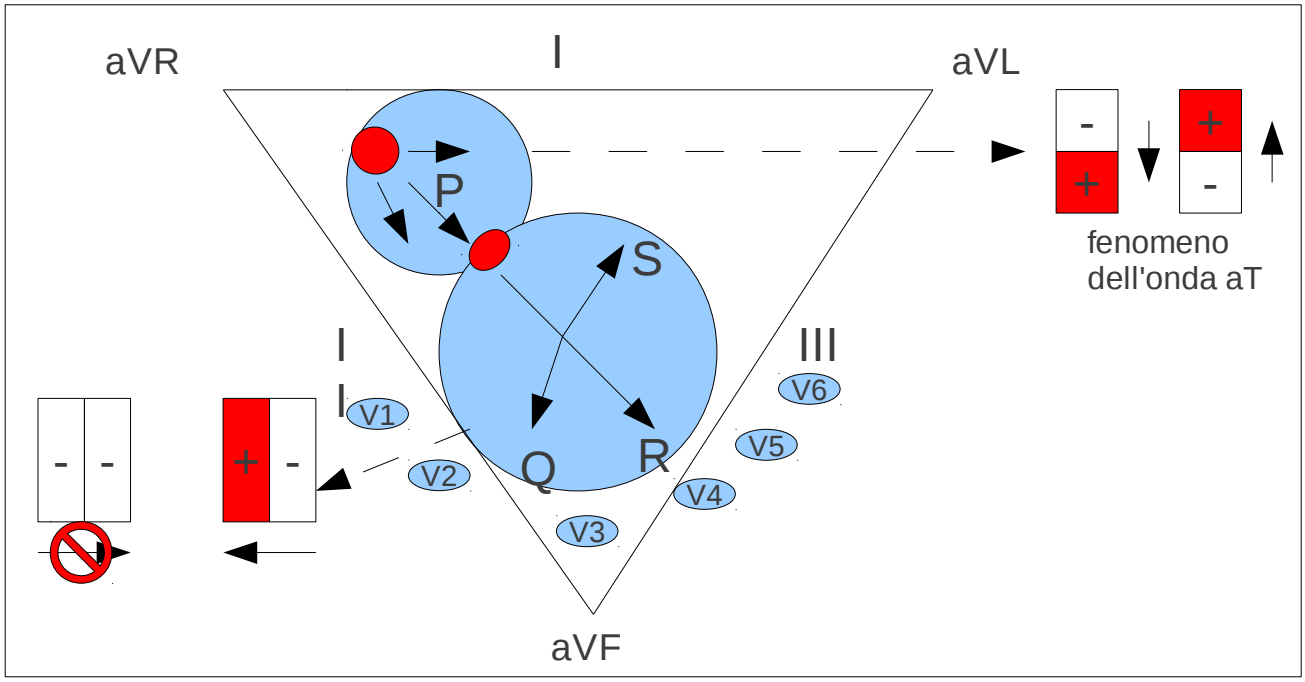
le sei derivazioni precoridali sono poste nella regione precordiale, si tratta di sei elettrodi posizionati come segue:

- V1 sulla linea parasternale destra al IV spazio intercostale.
- V2 sulla linea parasternale sinistra al IV spazio intercostale.
- V3 che si collloca in posizione intermedia tra V2 E V4.

CC BY NC SA

- V4 che si colloca sulla linea emiclaverare al V spazio intercostale.
- V5 che si colloca lungo la linea ascellare anteriore al V spazio intercostale.
- V6 che si colloca sulla linea ascellare media al V spazio intercostale.

è molto importante che gli elettrodi vengano posizionati esattamente dove devono essere messi, in caso contrario si generano importanti problemi di interpretazione del tracciato.



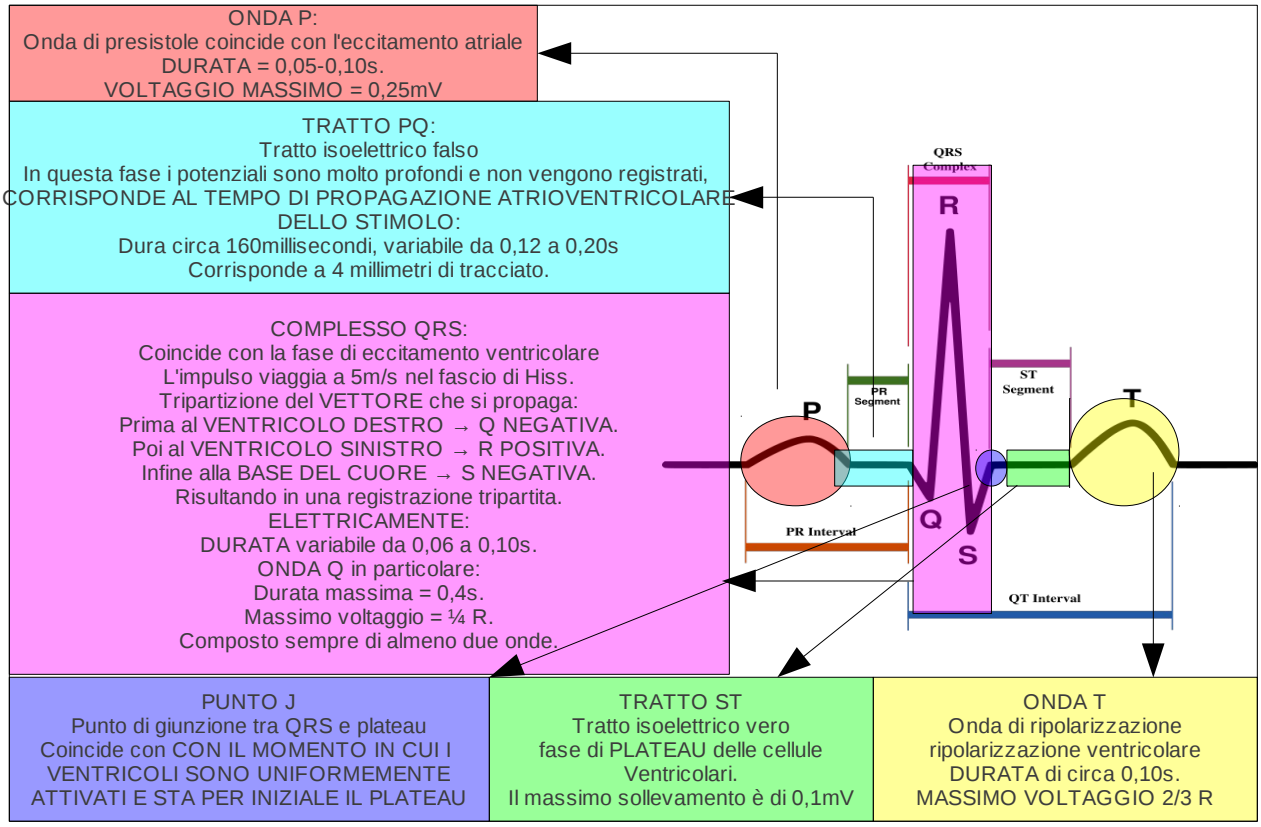
GLI STANDARD DI REGISTRAZIONE:
nella registrazione vengono settati due parametri:

- LA VELOCITÀ DI REGISTRAZIONE che è di 25mm al secondo, ogni quadrato millimetrico corrisponde quindi a 0,2s.
- AMPIEZZA DEL VOLTAGGIO: un milllivolt di corrente corrisponde sul piano verticale a 10mm. Se il paziente presenta voltaggi molto alti, è possibile dimezzarne il valore in termini di millimetri, in questo modo si migliora la leggibilità del grafico.

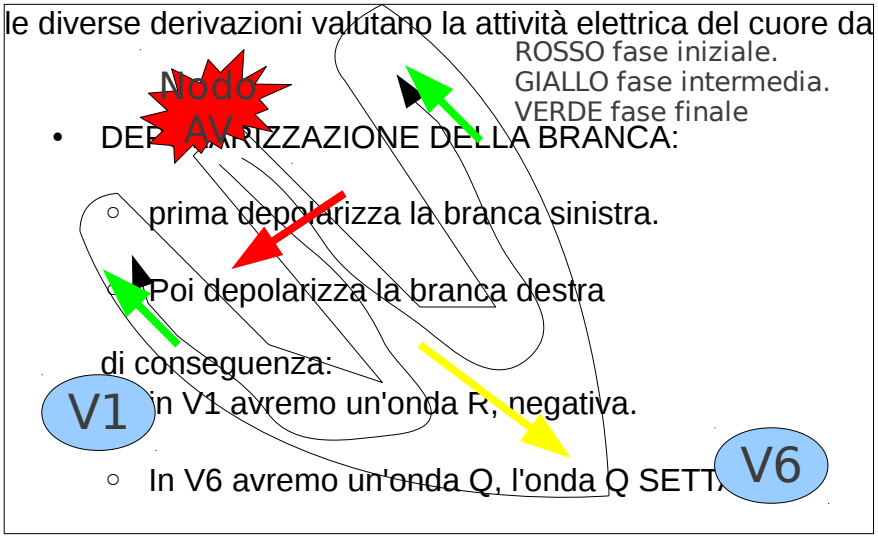
ELETTROCARDIOGRAMMA NORMALE:
normalmente l'elettrocardiogramma è composto di una serie di onde, queste sono:

- P onda di depolarizzazione artiale.
- Q onda negativa non preceduta da un'onda positiva.
- S onda negativa preceduta da un'onda positiva.
- tutte le onde positive del complesso QRS vengono chiamate R. se se ne registra più di una:
  - si parla di onde R e R'.
  - si parla di onde r e R se la differenza di voltaggio è molto importante dove la lettera maiuscola si utilizza per l'onda di voltaggio maggiore.
- T onda di ripolarizzazione ventricolare.

Elementi fondametali da valutare per queste onde sono la durata, il voltaggio e la



PERCEZIONE DELLA DEPOLARIZZAZIONE DALLE DIVERSE DERIVAZIONI:
le diverse derivazioni valutano la attività elettrica del cuore da punti differenti:



- DEPOLARIZZAZIONE DELLA BRANCA:
  - prima depolarizza la branca sinistra.
  - Poi depolarizza la branca destra

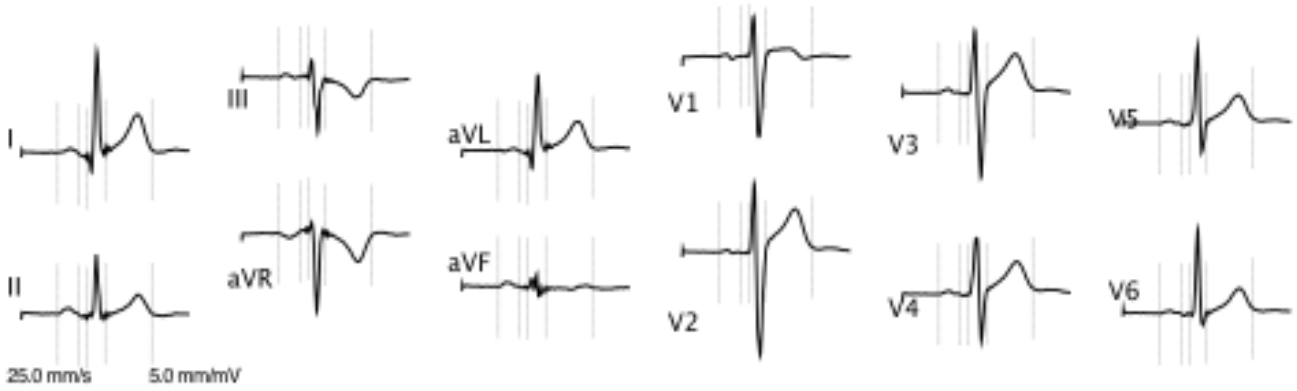
  di conseguenza:
  - in V1 avremo un'onda R, negativa.
  - In V6 avremo un'onda Q, l'onda Q SETTALE

- DEPOLARIZZAZIONE DEI VENTRICOLI, risulta differente nei due casi essendo imponente la massa del ventricolo sinistro, il VETTORE COMPLESSIVO SARÀ QUINDI RUOTATO VERSO SINISTRA E IN BASSO, osserveremo quindi:
  - in V1 un'onda S, in quanto onda negativa preceduta da un'onda positiva dovuta alla depolarizzazione del setto.

CC BY NC SA

    - In V6 un'onda R, onda positiva del complesso QRS.
- DEPOLARIZZAZIONE DELL'ULTIMO TRATTO VENTRICOLARE, in questo caso l'impulso si porta verso le parti superiori del ventricolo, le parti più estreme del miocardio ventricolare, in questo modo l'impulso risulta negativo:
    - in V1 dove l'onda S continua semplicemente.
    - In V6 dove si forma un'onda negativa del QRS seguita da un'onda R che assume quindi il nome di onda S.

naturalmente le derivazioni intermedie percepiscono una serie di onde differenti elettricamente intermedie tra V1 e V6.



<u>VALUTAZIONE DELL'ELETTROCARDIGRAMMA:</u>

- FREQUENZA CARDIACA VENTRICOLARE
- RITMO che va definito come sinusale o meno.
- RAPPORTO ATRIOVENTRICOLARE E CONFORMAZIONE DEL QRS, il rapporto tra la attività atriale e ventricolare che normalmente coincidono, in tal caso il numero delle P è uguale al numero dei QRS.
- ASSE DEL QRS.
- RIPOLARIZZAZIONE VENTRICOLARE, si valutano:
    - tratto ST.
    - onda T.

CALCOLO DELLA FREQUENZA CARDIACA:

la frequenza cardiaca si può valutare con diversi metodi, nel complesso:

- si valuta la distanza in quadrati tra due QRS, cioè si valuta l'intervallo di tempo tra i due QRS, per ciascun quadrato visibile sul grafico tra i due picchi, la frequenza diminuisce in questo ordine:
    - 300/min.
    - 150/min.
    - 100/min.
    - 75/min.
    - 60/min.
    - 50/min,
- è possibile valutare la frequenza media: si valuta il numero dei QRS in 6 secondi e lo si moltiplica per 10.

CC BY NC SA

- si utilizza un REGOLO, un cartoncino con riportata la frequenza sulla base della distanza tra due complessi QRS.

Generalmente si preferisce se il tracciato aritmico, valutare la frequenza media in diversi punti e valutare quindi il valore finale della stessa.

VALUTAZIONE DELLA ATTIVITÀ SINUSALE:

la attività cardiaca può essere definita come:

- sinusale.
- Non sinusale.

L'onda P può presentare natura differente da derivazione a derivazione, le derivazioni migliori in assoluto sono:

- D2 CHE si colloca a 60°, punto corrisponde all'asse dell'onda P: IN QUESTA SEDE SE LA ATTIVITÀ È SINUSALE L'ONDA P È SEMPRE POSITIVA. Tale onda può inoltre teoricamente essere divisa in:
  - una prima parte appartenente all'atrio destro, più piccola.
  - Una seconda parte appartenente all'atrio sinistro, più grande.

  Se dovesse essere presente una ipertrofia atriale, registreremo chiaramente la presenza di una alterazione di quest'onda, alterazione che potrà essere variabile a seconda che la ipertrofia sia destra o sinistra.
- AVF che si colloca inferiormente al cuore, di conseguenza l'onda P in questa sede deve essere positiva.
- V1, derivazione precordiale, quarto spazio intercostale sulla linea parasternale destra, si colloca esattamente sotto l'atrio destro. Anche quest'onda P sarà quindi BIFASICA, si parla infatti di onda P bifasica, tali onde devono essere di:
  - DIMENSIONI.
  - DURATA.

  SIMILI, in caso contrario i due atri produrrebbero una attività elettrica differente. Parleremo quindi di ONDA P:
  - bifasica normalmente.
  - Modificabile sulla base della depolarizzazione atriale.

SE QUESTI TRE ASPETTI SONO RISPETTATI, soprattutto i primi due, si parla di attività SINUSALE.

RAPPORTO ATRIOVENTRICOLARE E STRUTTURA DEL QRS:

il rapporto tra la attività atriale e ventricolare va valutato con attenzione:

- se il rapporto tra P e QRS è uguale, cioè se ad ogni P corrisponde un QRS si parla di sola frequenza cardiaca e polso ritmico.
- Se il rapporto tra frequenza ventricolare e atriale è differente, si possono registrare attività ARITMICHE. Si valutano sempre:
  - asse del QRS.
  - Ritardi di conduzione intraventricolare cioè la durata del QRS che diventa.
  - Morfologia del QRS che può risultare alterata.

DETERMINAZIONE DELL'ASSE DEL QRS SUL PIANO FRONTALE:

nella valutazione dell'asse del QRS andiamo a valutare:

- AVF, si valuta se il QRS sia prevalentemente positivo o negativo:

CC BY NC SA

    - positivo, significa che la corrente va verso il basso di conseguenza l'asse non potrà che essere diretto verso il basso.
    - Negativo, significa che il QRS presenta un asse anomalo.
- D1, si valuta anche in questo caso la morfologia del QRS:
    - se positivo significa che la corrente va verso sinistra.
    - Se negativo significa che la corrente va verso destra.

quindi in presenza di AVF e D1 POSITIVI, l'unico quadrante che soddisfa le due condizioni è il quadrante in basso a destra, fisiologicamente infatti si l'asse si colloca tra 0 90 gradi.
Metodo maggiormente preciso prevede la valutazione della cosiddetta derivazione ISOBIFASICA:

- SI RICERCA LA DERIVAZIONE NELLA QUALE LA CORRENTE DEL QRS È COMPLESSIVAMENTE NULLA, si parla di derivazione ISOBIFASICA.
- Essendo il coseno di 90° nullo, significa che questa derivazione si colloca a 90° rispetto a quello che è l'asse cardiaco, DI CONSEGUENZA L'ASSE È PERPENDICOLARE ALLA ISOBIFASICA.
- Tramite la ricerca dei quadranti si colloca l'asse del QRS nella posizione corretta.

<u>ELETTROCARDIOGRAMMA DELLA ISCHEMIA:</u>
nell'ambito di una ischemia coronarica è essenziale la valutazione dell'ECG:

- consente una diagnosi estremamente precoce.
- Consente di stadiare il paziente.

La presentazione elettrocardiografica dell'infarto del miocardio è essenziale per determinare se il paziente sarà ricoverato in unità coronarica o meno, se andrà incontro ad angioplastica oppure no. Dal punto di vista elettrocardiografico distinguiamo due tipi di ischemia:

- ISCHEMIA TRANSMURALE, generalmente legata alla occlusione di una coronaria di dimensioni notevoli, colpisce una vasta zona del cuore che è irrorata da quella data coronaria. Clinicamente:
    - Bisogna distinguere se il danno sia superiore o inferiore, aspetto importante dal punto di vista prognostico.
    - La angioplastica diventa in questo caso essenziale per ripristinare il flusso.
- ISCHEMIA ENDOCARDICA, generalmente secondaria alla ostruzione di una coronaria di calibro inferiore, si tratta della regione che per prima va in crisi viste le rapide variazioni del suo flusso durante il ciclo cardiaco.

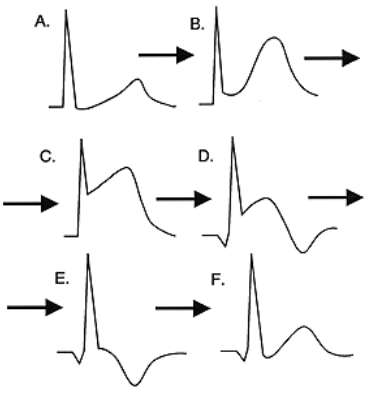
Questi due tipi di ischemia correlano in modo molto netto con connotati elettrocardiografici ben precisi:

- STEMI secondario a ISCHEMIA TRANSMURALE, si caratterizza per il SOPRALIVELLAMENTO DEL TRATTO ST. Se normalmente riscontriamo 4 fasi della eccitazione cardiaca dal punto di vista elettrico, questa attivazione elettrica varia nelle cellule endocardiche ed epicardiche. Normalmente essendo l'endocardio il primo ad essere depolarizzato e l'ultimo ad essere ripolarizzato, l'onda T ha la stessa direzione dell'onda DI ATTIVAZIONE FISIOLOGICAMENTE, nell'infarto:
    - si attivano in sede EPICARDICA dei CANALI AL POTASSIO che tendono a ridurre il tempo di depolarizzazione cellulare NELLE CELLULE EPICARDICHE SOPRATTUTTO, di conseguenza successivamente al passaggio dello stimolo:

cc BY NC SA

        - le parti epicardiche risultano meno depolarizzate.
        - Le parti endocardiche risultano maggiormente depolarizzate.
    - Uno stimolo ANOMALO DI DEPOLARIZZAZIONE origina a questo punto dalle zone ENDOCARDICHE VERSO LE ZONE EPICARDICHE: è una corrente in AVVICINAMENTO CHE INDUCE UN SOPRALIVELLAMENTO DEL TRATTO ST.

  distinguiamo quindi ALCUNE FASI FONDAMENTALI NELLA VALUTAZIONE DELLO STEMI:



Evolution of Acute MI

    - DA QUALCHE MINUTO DALL'EVENTO AD 1 ORA, si parla di FASE IPERACUTA:
        - onda T alta e appuntita.
        - più vicina al complesso QRS.

      Se il dolore dura da meno di un'ora e si accompagna a segni e sintomi di infarto miocardico acuto, all'ECG si può registrare anche solo questa alterazione.
    - DA 1 ORA A 12 ORE si parla di INFARTO ACUTO: dopo la prima ora dall'evento, si registra effettivamente un SOPRALIVELLAMENTO DEL TRATTO ST VERO E PROPRIO accompagnato da una T alta e positiva.
    - DA 12 A 24 ORE si parla di INFARTO SUBACUTO nel corso del quale si registrano:
        - SOPRALIVELLAMENTO DEL TRATTO ST.
        - INVERSIONE DELL'ONDA T.

      generalmente il sopralivellamento è meno importante in questo contesto in termini di voltaggio. In alcuni casi già in questa fase si possono apprezzare delle ONDE Q ANOMALE, si tratta di un segno si necrosi irreversibile
    - GIORNI-SETTIMANE, si parla di INFARTO RECENTE, clinicamente parlando il dolore è regredito, in questa fase possiamo registrare:
        - NEGATIVIZZAZIONE DELL'ONDA T.
        - COMPARSA DI ONDE Q ANOMALE.
    - A DISTANZA DI ANNI l'unico segno di un infarto pregresso può essere la presenza di un'onda Q anomala.
- ISCHEMIA ENDOCARDICA si parla di STEMI o infarto miocardico in assenza di sopralivellamento del tratto ST, molto spesso in questo caso si osserva un SOTTOLIVELLAMENTO del tratto ST: NON È CHIARO PERCHÉ QUESTO SI VERIFICHI, ma si pensa che se le zone superficiali mantengono una normale capacità di attivazione, a depolarizzarsi precocemente siano in questo caso le regioni endocardiche, di conseguenze si genererebbe un'onda diretta da epicardio ad endocardio, in allontanamento.

IL SOTTOLIVELLAMENTO ST:

il sottolivellamento del tratto ST è un fenomeno che si può osservare in modi molto differenti:

- PIATTO, si parla anche di ST RIGIDO, rappresenta uno stiramento del tratto ST, indicativo in caso di quadro clinico suggestivo, di infarto miocardico in alcuni casi.
- ST ASCENDENTE normalmente non ha nessun significativo.

CC BY NC SA

- ST DISCENDENTE.

ONDA Q NECROTICA:

l'onda Q è normalmente presente in alcune derivazioni:

- D3 e D1.
- V5-6 .

IN TUTTE LE ALTRE DERIVAZIONI LA SUA PRESENZA È ANOMALA. Normalmente l'onda Q necrotica è un'onda che si colloca in una sede dove non è attesa la sua presenza ed È MAGGIORE IN LUNGHEZZA DI 1 QUADRATO O 40ms.

VALUTAZIONE DELLA POSIZIONE DELL'INFARTO:

sulla base della posizione tipica delle alterazioni elettrocardiografiche possiamo identificare in qualche misura la posizione dell'evento ischemico:

- INFARTO INFERIORE, le alterazioni risulteranno particolarmente evidenti in:
  - D2.
  - D3.
  - AVF.

  Poste verso il basso.
- INFARTO ANTERIORE, le alterazioni risulteranno particolarmente evidenti in:
  - V1-3 in caso di infarto anteriore.
  - V1-5 in caso di infarto anterosettale, V4-5 valutano infatti la attività del setto.
- INFARTO LATERALE, le alterazioni risulteranno particolarmente evidenti in:
  - V5-6 .
  - D1 e AVL.
- INFARTO ANTERIORE SINISTRO, le alterazioni risulteranno particolarmente evidenti in:
  - V1-6.
  - DI e AVL.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE DEL SOPRALIVELLAMENTO DEL TRATTO ST:

altre cause di sopralivellamento del tratto ST sono:

- PERICARITE, si registra un sopralivellamento del tratto ST che si presenta però:
  - A SELLA, dove l'onda tende in una prima fase a scendere e in una seconda a salire.
  - DIFFUSO A TUTE LE DERIVAZIONI, cosa che non si registra invece in caso di infarto del miocardio.
  - SI ACCOMPAGNA AD UN SOTTOLIVELLAMENTO DEL TRATTO PQ, segno ESTREMAMENTE CARATTERISTICO della PERICARDITE.

  Naturalmente anche la distinzione clinica tra le due patologie aiuta molto:
  - in caso di infarto è difficilmente distinguibile la sede del dolore al contrario della pericardite il dolore è più facile da identificare.
  - Il paziente tende a non terminare l'atto respiratorio, il respiro risulta superficiale.
  - Solitamente il paziente è giovane e presenta febbre.
- ANEURISMA VENTRICOLARE.
- RIPOLARIZZAZIONE PRECOCE: l'onda T origina precocemente, appena dopo il QRS tanto da simulare un sopralivellamento del tratto ST, si tratta di una situazione

parafisiologica in alcuni pazienti giovani, e presente nell'80% dei maschi sotto i 30 anni.

- IPERTROFIA VENTRICOLARE SINISTRA, c'è un apparente sopralivellamento del tratto ST.
- BLOCCO DI BRANCA SINISTRA in presenza della quale può essere mascherato un infarto del miocardio.
- IPERCALIEMIA.

IPERTROFIA DELLE STRUTTURE CARDIACHE:

sulla base di una serie di stimoli molto differenti, le camere cardiache possono modificare sensibilmente la loro struttura e divenire molto grandi, tali alterazioni possono divenire effettivamente valutabili all'elettrocardiogramma.

IPERTROFIA ATRIALE SINISTRA:

la ipertrofia atriale sinistra non ha nessun significato in termini prognostici, ma si tratta di un evento possibile, nel complesso possiamo dire che:

- avremo un'onda P allungata, sopra i 3mm o 120ms.
- L'onda P assume una MORFOLOGIA A GOBBA DI CAMMELLO, HA UNA DOPPIA CUSPIDE, si parla spesso di P MITRALICA vista la principale causa di questo evento.
- A livello di V1 potremmo registrare una attività atriale in allontanamento, in V1 avremo quindi un'onda P prevalentemente negativa.

IPERTROFIA VENTRICOLARE SINISTRA:

un aumento di volume del ventricolo sinistro ci aspettiamo induca un aumento DI VOLTAGGIO, la attivazione della muscolatura avviene tramite vie preferenziali nel ventricolo, NON CAMBIA QUINDI LA DURATA del complesso QRS ma si registra la presenza di una grossa massa ventricolare, la caratteristica principale di questo cuore è:

- quello di avere voltaggi ampi soprattutto nelle derivazioni precordiali. La valutazione di questo aspetto può essere eseguita in molti modi, ma quella maggiormente utilizzata sfrutta i CRITERI DI SOKOLOW:
  - si misura L'ONDA PIÙ POSITIVA TRA:
    - V5
    - V6
  - si somma la prima onda individuata alla PIÙ NEGATIVA TRA:
    - V1.
    - V2.

  se la somma SUPERA I 35mm ALLORA IL CRITERIO È RISPETTATO e si parla di ipertrofia ventricolare.

Sono numerose le condizioni che possono far aumentare la massa del cuore:

- ipertensione arteriosa, sicuramente la più comune di tutte, il muscolo ipertrofizza anche se in modo anomalo.
- Stenosi aortica.
- Cardiomiopatia ipertrofica.
- Cuore di atleta, generalmente semplicemente ipertrofico, in alcuni casi in modo patologico.
- Nel soggetto molto magro non c'è tessuto adiposo che fa da filtro alla registrazione

CC BY NC SA

dell'ECG, si possono osservare quindi dei complessi incrementati in dimensione anche in assenza di ipertrofia.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE:

distinguere le ipertrofie di tipo patologico e quelle di tipo fisiologico può essere difficoltoso, nei soggetti sportivi quasi sempre i criteri di SOKOLOV sono soddisfatti, oltre ai criteri di voltaggio si osservano:

- ASSE DEL QRS: un asse spostato a livello di 0° in presenza di criteri di voltaggio positivi, fa pensare ad una patologia, indica infatti una ipertrofia anomala, non bilanciata. Nel paziente magro la deviazione dell'asse si verifica in direzione opposta.
- ALTERAZIONI DELLA RIPOLARIZZAZIONE che nel cuore ipertrofico per ragioni patologiche generalmente sono presenti, in molti casi si osserva un'onda T negativa.

IPERTROFIA VENTRICOLARE DESTRA:

si tratta di un processo che si verifica in caso di ipertensioni polmonari importanti:

- si registra un'onda R molto più grande del normale in V1 e V2, la attivazione è normalmente in queste sedi negativa perché prevale il cuore sinistro, in questo caso è il contrario.
- Ingrandimento atriale destro concomitante, generalmente SI ASSOCIA NON AD UN ALLUNGAMENTO DELL'ONDA P MA AD UN AUMENTO DELLA SUA AMPIEZZA: l'onda diventa ALTA, si parla di P POLMONARE, tipica degli enfisematosi e broncopatici cronici.

ALTERAZIONI DELLA CONDUZIONE ATRIOVENTRICOLARE:

le alterazioni della conduzione atrioventricolare sono estremamente comuni, GENERALMENTE SI PARLA DI TRE GRANDI FENOMENI:

- INSUFFICIENZA CRONOTROPA, incapacità del nodo del seno di raggiungere certi valori di frequenza, durante lo sforzo in alcuni casi il paziente sincopa perché non si raggiunge una portata adeguata.
- BRADICARDIA SINUSALE, cioè un ritmo sinusale sotto i 60 battiti al minuto, generalmente sotto i 40 battiti sono necessari degli approfondimenti ben precisi.
- BLOCCO DEL SENO ATRIALE che non conduce adeguatamente il segnale al ventricolo: scompare la attività sinusale e in alcuni casi la contrazione atriale e quella ventricolare si dissociano.

In alcuni casi si possono verificare delle alternante tra:

- tachicardie.
- Bradicardie.

Si tratta di una situazione abbastanza frequente, si parla spesso di sindrome BRADI TACHI nel corso della quale il paziente presenta una tachiaritmia alternata al ritmo sinusale, nella pausa tra questi due eventi si verifica un arresto provvisorio del battito che induce una sincope.

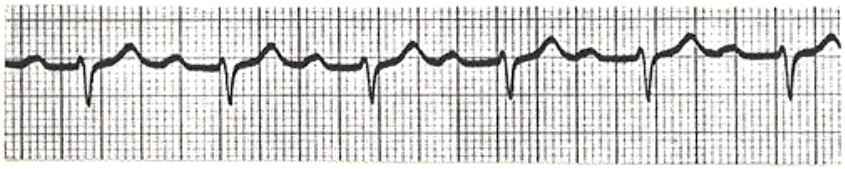
IL BLOCCO ATRIOVENTRICOLARE:

i blocchi atrioventricolari sono classificati in tre gradi:

- GRADO I:
  - tutte le P sono condotte nello stesso modo ed è sempre presente un QRS.
  - IL PQ PRESENTA LUNGHEZZA MAGGIORE DI 0,20s (5mm).

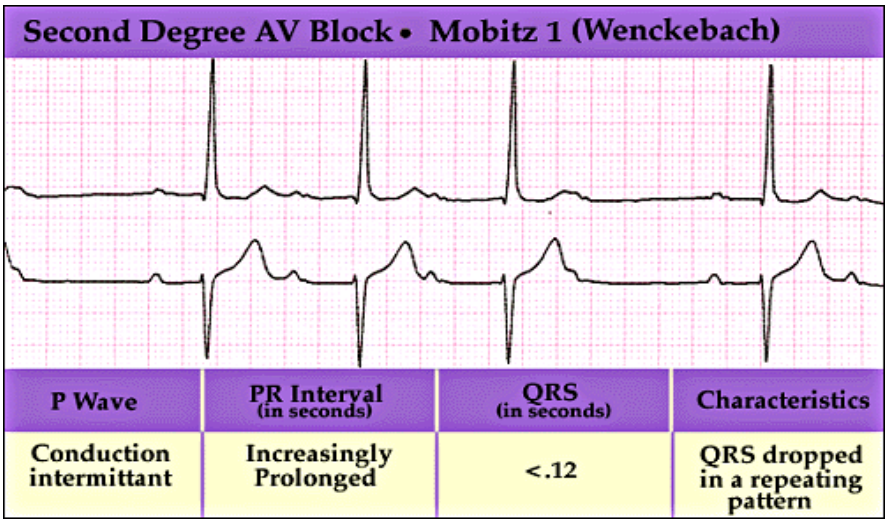
CC BY NC SA

La attività atriale continua ad essere condotta anche se lentamente.

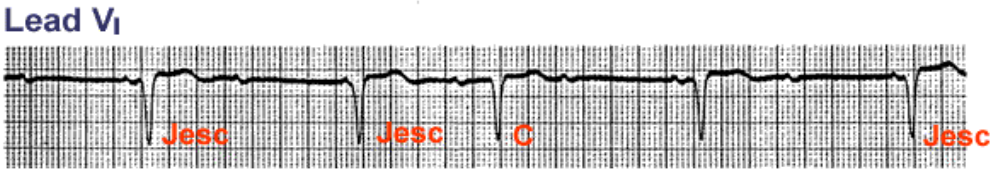


1st degree AV block (PR = 280 ms)

- GRADO II, ALCUNE P NON VENGONO CONDOTTE. In questo contesto si registrano poi diversi sottogruppi:
  - MOBITZ 1 o BLOCCO LUCIANI WENCKEBACK:
    - si registra una serie di battiti a conduzione normale.
    - Il tratto PQ tra i diversi battiti tende ad allungarsi.
    - Dopo un certo periodo una P non viene condotta a livello ventricolare, scompare semplicemente un QRS.
    - Il ritmo riprende in modo analogo al precedente.



  - MOBITZ 2:
    - gli intervalli PQ sono uguali e costanti.
    - In modo del tutto casuale i QRS non vengono condotti.



2nd degree AV block with junctional escapes and captures

CC BY NC SA

    - SECONDO GRADO AVANZATO quando il rapporto tra P condotte e P non condotte è 0,5 o meno, cioè quando la metà o meno della metà delle P sono condotte.
- GRADO III, NESSUNA P VIENE CONDOTTA, in questo caso la attività non deriva più dal nodo senoatriale, ma dal nodo atrioventricolare, all''ECG quindi non ci sarà rapporto tra onda P e QRS:
    - la frequenza delle onde P sarà la frequenza atriale.
    - la frequenza del QRS sarà la frequenza ventricolare.

  Si parla di DISSOCIAZIONE ATRIOVENTRICOLARE: in alcuni casi il ritmo ventricolare, che si identifica con la frequenza cardiaca efficace, è piuttosto basso, si parla di ritmo di scappamento, tanto basso da poter condurre a sincope.
  Il blocco atrioventricolare di TERZO GRADO O BAV III può poi presentarsi:
    - SOPRAHISSIANO o ALTO, al di sopra cioè del NODO ATRIOVENTRICOLARE, in questo caso la attività di tale nodo garantisce una frequenza di 40 battiti al minuto.
    - SOTTOHISSIANO o BASSO, al di sotto del nodo ATRIOVENTRICOLARE, si innesca quindi un ritmo IDIOVENTRICOLARE indotto dal fascio di HISS che garantisce una frequenza di 25 battiti al minuto.



Identificare la patologia in questione è importante per definire l'intervento verrà eseguito:

- un blocco di terzo grado soprattutto sottohissiano va sempre trattato con impianto di un pacemaker.
- Un blocco di secondo grado di tipo MOBIZ 2 o di grado avanzato, viene generalmente trattato con un pacemaker visto il rischio di evoluzione a blocco atrioventricolare completo.

LE ARITMIE:

le aritmie sono eventi molto comuni nel cuore umano, alcune possono essere assolutamente non preoccupanti, altre sono estremamente gravi e potenzialmente mortali.

TURBE DELLA CINETICA ATRIALE:

eventi estremamente comuni.

FLUTTER ATRIALE:

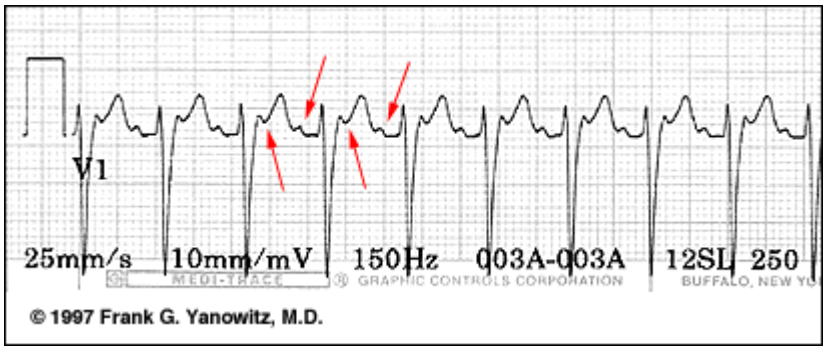
altro tipo di patologia aritmica, si tratta di una aritmia da rientro, non è focale come le tachicardie atriali, ma interessa l'intero atrio e solo esso. La tipica caratteristica di questa aritmia è:

- attività atriale ad alta frequenza, tra 200 e 250.
- CONDUZIONE VARIABILE generalmente corrispondente a 2 a 1, in caso di controllo farmacologico si arriva fino a 4 a 1.

CC BY NC SA

- l'attività elettrica in atrio è sinusoidale, si manifesta cioè come una sinusoide, una serie di onde che salgono e scendono in modo regolare.
- Caratteristica che la distingue IL FLUTTER ATRIALE È CHE LA ATTIVITÀ ELETTRICA È REGOLARE, è sufficiente che vi sia una deviazione dell'onda P o della regolarità della sua frequenza, NON SI PARLA DI FLUTTER.

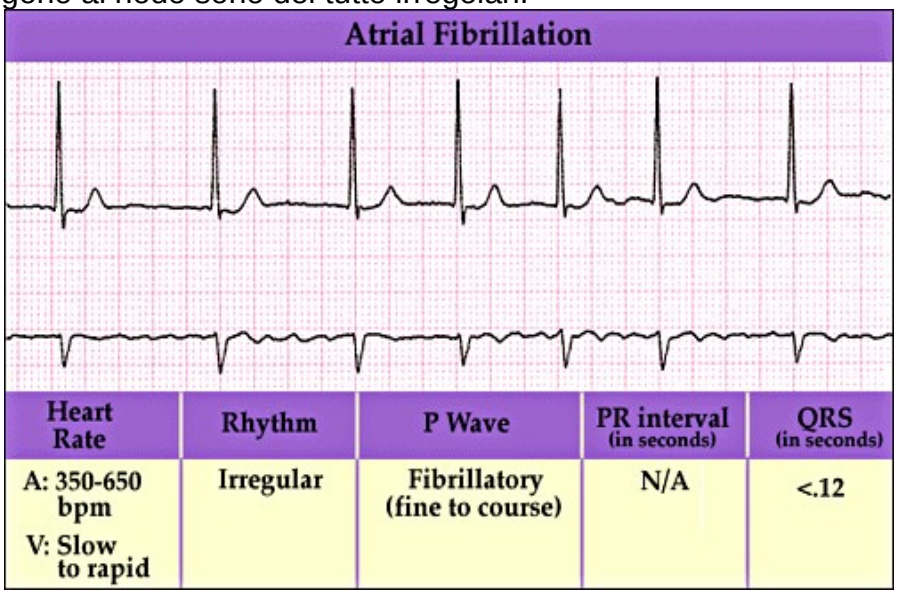
Generalmente si registra una certa regolarità nella attività atrioventricolare oltre che in quella atriale.



LA FIBRILLAZIONE ATRIALE:

aritmia sostenuta di gran lunga più frequente, presente circa nel 15% della popolazione oltre gli 80 anni: questa aritmia si verifica anche nel paziente giovane, ma generalmente non risulta sostenuta. Dal punto di vista elettrocardiografico si registrano CARATTERISTICHE OPPOSTE RISPETTO AL FLUTTER:

- la attività è irregolare, osservare una attività atriale irregolare anche in una sola derivazione è sufficiente a determinare la presenza di un flutter. Generalmente si osserva irregolarità in tutte le derivazioni.
- La conduzione atrioventricolare risulta analogamente a quella atriale, irregolare, anche i cicli cardiaci risultano irregolari, la aritmia al polso è presente e percepibile: gli impulsi che giungono al nodo sono del tutto irregolari.



La fibrillazione atriale si può classificare in:

- PAROSSISTICA a risoluzione spontanea, generalmente si risolve entro 24 ore, talora perdura fino a 7 giorni. In questo caso non necessita di intervento, passa da sola.
- PERSISTENTE: l'intervento è necessario e indispensabile in questo caso.
- CRONICA o permanente: anche in presenza di una cardioversione, la aritmia si ripresenta immediatamente.

Dal punto di vista fisiopatologico non è chiaro quale sia la eziologia di questi eventi elettrici: la maggior parte delle fibrillazioni atriali, soprattutto parossistiche, non è legata ad anomalie anatomiche del cuore, ma a delle extrasistoli atriali che nascono nelle vene polmonari, zone particolarmente aritmogene del cuore.

LE TACHIARITMIE:

si tratta di aritmie ipercinetiche, si parla di tachicardia se la frequenza arriva sopra i 100 battiti al minuto, questo può avvenire poi in modo fisiologico o patologico. Dal punto di vista clinico distinguiamo due capitoli di base per la insorgenza delle aritmie ipercinetiche:

- ARITMIE DA ALTERATO AUTOMATISMO alcune cellule cardiache hanno la capacità di ripolarizzarsi e di contrarsi in modo più rapido rispetto a quanto dovrebbe succedere, generalmente si manifesta in forma di EXTRASISTOLIA, in alcuni casi si innescano invece problemi più consistenti.
- CIRCUITI DA RIENTRO, che sono invece alla base di numerose tachiaritmie; i meccanismi da circuito da rientro si basano su due fenomeni:
  - fisiologicamente le strade che l'impulso può prendere nel suo scorrere sono predeterminate e coordinate per garantire una adeguata contrazione cardiaca.
  - In linea generale le diverse zone del cuore, a velocità differente, hanno la capacità di condurre l'impulso cardiaco.

  Nel complesso quindi:
  - si può verificare un complesso atriale prematuro o extrasistole, l'impulso propagato può trovare quindi:
    - una zona in parte refrattaria che blocca l'impulso e non attraversarla in quanto elettricamente refrattaria.
    - una zona invece dove la conduzione è possibile, per esempio perché il periodo refrattario è più breve e la velocità di conduzione più lenta.
  - Lo stimolo passa lentamente, arrivato al punto di ricongiunzione tra le due strade, la zona che prima era refrattaria e non poteva essere percorsa, diviene percorribile.
  - Lo stimolo si incanala verso questa direzione, verso l'alto, anche piuttosto rapidamente.
  - Giunto al punto di origine, l'impulso si propaga lungo la via inizialmente percorsa che è nel frattempo tornata depolarizzata.

  Inizia quindi tra i due capi di una cicatrice o una qualsiasi zona isolata, UN CIRCUITO DI RIENTRO CONTINUO, se questo si presenta abbastanza ampio e significativo, si possono generare degli impulsi atriali e ventricolari ciclicamente. Molto spesso il circuito di rientro è rappresentato dal nodo atrioventricolare, a volte la conduzione atrioventricolare è tanto rapida che l'onda P risulta nascosta all'interno del complesso QRS.

CC BY NC SA

EXTRASISTOLIA SOPRAVENTRICOLARE O ATRIALE:
la extrasistolia sopraventricolare o atriale è una aritmia priva di qualsiasi significato prognostico, dal punto di vista elettrocardiografico si manifesta con:

- un'onda P CHE RISULTA ANOMALA:
  - anticipata.
  - Differente dal punto di vista morfologico rispetto alle altre.
- Un complesso QRS che può essere presente o non presente a seconda che la extrasistole sia condotta o meno, quando sia presente in ogni caso risulta semplicemente normale.

Si differenzia nettamente dalle extrasistolie di altra sede per la presenza dell'onda P e la conformazione del QRS:

- se la extrasistolia nascesse del ventricolo dove la durata del QRS sarebbe maggiore: l'impulso origina da tessuto di lavoro, non tessuto di conduzione, di conseguenza viene ad essere propagato inevitabilmente in modo più lento.
- Se la extrasistolia nascesse dal nodo atrioventricolare, evento rarissimo, mancherebbe anche in questo caso l'onda P, ma il complesso QRS sarebbe di dimensioni normali.

Questa condizione è fondamentalmente quindi:

- benigna, generalmente non associata a cardiopatia.
- se associata a a CPR non correla con la prognosi
- è emodinamicamente non rilevante.
- In assenza di sintomi, non è necessaria alcuna terapia.

SINDROME DI WOLF PARKINSON WRIGHT:
si tratta di una sindrome nel contesto della quale troviamo in una regione differente a quella normalmente preposta, un flusso di conduzione privilegiato tra atrio e ventricolo, si tratta di conduzioni congenite dovute alla assenza di formazione di tessuto fibroso in zone lontane dal nodo (fascio di Kent). Se questo tessuto di conduzione permette il passaggio di un ritmo sinusale, la attivazione del ventricolo non avverrà solo attraverso le normali vie di conduzione, ma anche attraverso questa via anomala CHE NON PRESENTA ATTIVITÀ DI FILTRO e di conseguenza non rallenta lo stimolo cardiaco. Generalmente si parla di PREECCITAZIONE, il ventricolo è eccitato prima di quanto non lo sia normalmente, quindi:

- SI MODIFICA L'INTERVALLO PQ, che scende sotto i 0,12 ms.
- L'onda QRS viene definita in questo caso onda DELTA ed è tipica della sindrome in questione.

I sintomi sono:

- tachicardia.
- Palpitaizoni.

In assenza di sintomi si parla di sindrome da preeccitaizone:

- Il cuore si contrae in modo abbastanza efficace, non ci sono problemi da questo punto di vista.
- Questa anomalia di conduzione può dare problemi significativi:
  - L'impulso scende attraverso il nodo atrioventricolare e risale poi per il fascio di kent, tornando al nodo atrioventricolare, si instaura una tachicardia. In alcuni casi la conduzione si alterna tra le vie normali e il fascio di Kent.

CC BY NC SA

    - Se si verificano delle aritmie molto veloci in atrio, come una fibrillazione atriale, queste possono essere adeguatamente filtrate dal nodo atrioventricolare, ma non dal fascio di kent che le conduce di conseguenza:
        - si possono avere frequenze di 300 atti al minuto in atrio.
        - Frequenze condotte in ventricolo estremamente alte, a volte equivalenti a quelle dell'atrio, tanto alte in ogni caso da NON RISULTARE IN UNA CONTRAZIONE EFFICACE.

      Si arriva all'arresto cardiaco.

IL RUOLO DEL NODO ATRIOVENTRICOLARE:

caratteristica comune di queste tachicardie che sfruttano il nodo in un modo o nell'altro, il nodo atrioventricolare è una struttura che è sensibile a stimolazioni e inibizioni provenienti dall'esterno, questo aspetto risulta particolarmente utile in questo contesto, possiamo infatti indurre uno STIMOLO VAGALE che:

- riduce il ritmo sinusale.
- Riduce la conduzione ventricolare.

Si possono sfruttare quindi delle manovre vagovagali:

- valsalva che il paziente è in grado in alcuni casi di fare autonomamente se preparato.
- Massaggio del seno carotideo, significa andare a stimolare il glomo carotideo, si tratta di una pratica:
    - molto efficace.
    - Pericolosa in alcuni casi: nel paziente che presenti delle placche carotidee, il rischio è di mobilizzarle.
    - Aiuta a fare diagnosi, nel senso che se si risolve la tachicardia, l'evento sarà di natura ATRIALE, DI CONSEGUENZA ci potranno essere degli venti di natura atriale ma questi non saranno condotti.

Altra possibilità è quella di somministrare ADENOSINA, è un VAGOMIMETICO con effetto ESTREMAMENTE RAPIDO: da uno stimolo vagale molto forte della durata di pochi secondi, 10-15 secondi, la esecuzione di un BOLO RAPIDO è sufficiente a risolvere il problema:

- impiega 3 secondi per agire.
- In circa 10 secondi scompare la patologia.

Se la scomparsa della patologia avviene con l'uso della adenosina, allora la patologia è di pertinenza atriale.

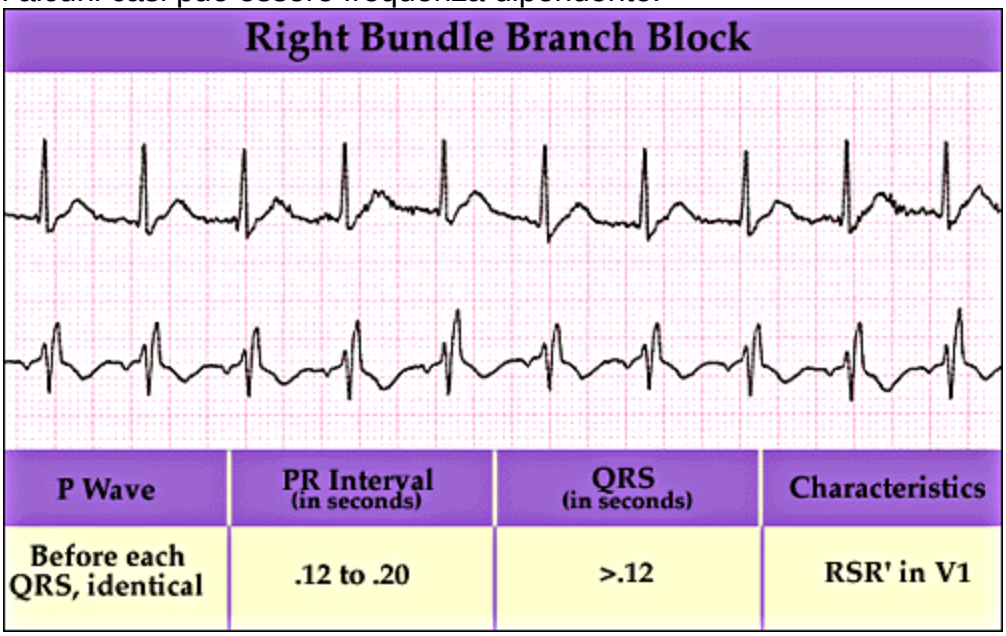
BLOCCHI ED EMIBLOCCHI DI BRANCA:

nell'ambito di una singola branca di conduzione possiamo registrare diversi blocchi di conduzione:

- BRANCA DESTRA:
    - normalmente la prima parte che si depolarizza nel ventricolo, è il setto, prima la parte sinistra, la branca destra contribuisce in modo minimo vista la dimensione del miocardio che depolarizza, di conseguenza il vettore resta normale e si registrano.
        - R in V1.
        - Q settale in V6.
    - la branca sinistra funziona normalmente, quindi il ventricolo sinistro si depolarizza da DESTRA verso SINISTRA:

        - in V1 si registra una normale onda S, quindi un normale complesso RS.
        - In V6 si registra un'onda R, quindi un normale complesso QR.
    - A questo punto il miocardio comune depolarizza il ventricolo destro, ma questa depolarizzazione, non essendo attiva la branca destra, è lenta, nella sua azione: SI VERIFICA QUINDI UNA CORRENTE DIRETTA VERSO DESTRA, si tratta di un VETTORE GRANDE, registreremo:
        - in V1 un'onda positiva, un'onda R, registrata come un complesso RSR'.
        - in V6 un'onda negativa, un'onda S ma di GROSSE DIMENSIONI, QRS, in questo contesto inoltre la S diventa lunga e profonda, tanto da poter far pensare ad un quadro di sottolivellamento.
    - Il QRS PRESENTA DURATA MAGGIORE, si parla quindi di due tipi di blocco sulla base di questo parametro:
        - tra 0,10 e 0,12ms SI PARLA DI BLOCCO INCOMPLETO.
        - Se il QRS presenta durata maggiore a 0,12ms SI PARLA DI BLOCCO COMPLETO.

  Il blocco di banca destra:
    - si può riscontrare in persone giovani e del tutto sane, senza nessun problema di sorta, può essere congenito.
    - In alcuni casi può essere frequenza dipendente.



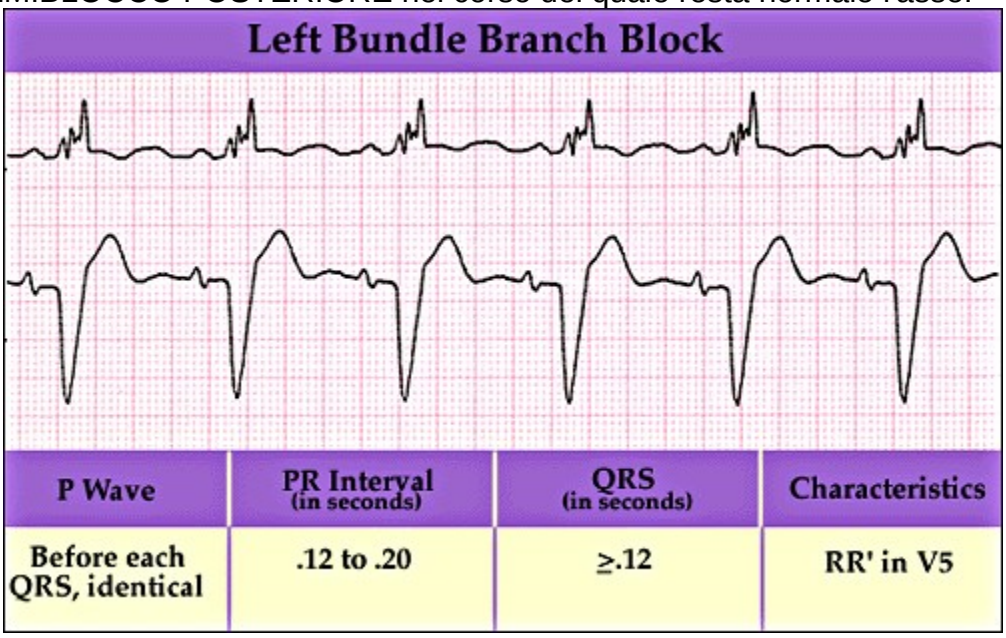
- BRANCA SINISTRA:
    - il setto sarà depolarizzato dalla branca destra, di conseguenza il primo vettore VA VERSO SINISTRA NON VERSO DESTRA, di conseguenza:
        - In V1 il complesso diviene negativo, registriamo un'onda Q.
        - In V6 scompare la Q SETTALE e si sviluppa un'onda positiva, un'onda R.
    - il cuore si depolarizza comunque con un vettore che va principalmente verso

sinistra, quindi:

- in V1 avrò un complesso completamente negativo.
- In V6 avrò un complesso completamente positivo, che risale in modo lento eventualmente può essere bifasico.

Si sviluppa quindi UN COMPLESSO LARGO, che a sinistra è del tutto negativo e a destra del tutto positivo. Il blocco di banca sinistra, è sempre e comunque indice di una patologia cardiaca, eventualmente di un pregresso infarto. Il blocco di banca sinistra può poi essere interessare solo una delle due PARTI DELLA BRANCA STESSA:

- EMIBLOCCO ANTERIORE, maggiormente frequente:
  - si registrano QRS prevalentemente positivi nella derivazioni inferiori.
  - L'asse cardiaco ruota verso l'alto e a sinistra.
- EMIBLOCCO POSTERIORE nel corso del quale resta normale l'asse.



In alcuni casi diversi tipi di blocco possono coesistere e soprattutto possono manifestarsi in forma FUNZIONALE, cioè nel momento per esempio in cui aumenti la frequenza cardiaca.

ARITMIE VENTRICOLARI:

le aritmie ventricolari possono presentare significato estremamente differente, riconosciamo infatti:

- aritmie singole, extrasisoli che non hanno nessun significato particolare.
- Tachicardie ventricolari.
- Tachicardie ventricolari sostenute.
- Fibrillazione ventricolare, condizione a rischio vita.

Le aritmie in questione nascono dal miocardio di lavoro del ventricolo e si propagano al restante tessuto attraverso il normale tessuto muscolare, che presenta conduzione rallentata rispetto al miocardio di lavoro, di conseguenza caratteristiche di queste aritmie sono:

- Durata del QRS aumentata rispetto al battito normale.
- Poiché nascono da diverse parti del ventricolo L'ASSE DEL QRS È DIFFERENTE

rispetto a quello normale.

EXTRASISTOLE VENTRICOLARE:

dal punto di vista elettrocardiografico questa anomalia si caratterizza per:

- forma abnorme.
- Generalmente si presenta anticipata.
- A volte ricorda un blocco di branca:
  - se nasce dal ventricolo destro avrà una morfologia simile ad un blocco di branca sinistra.
  - Se nasce dal ventricolo sinistro, avrà una morfologia simile ad un blocco di branca destra.

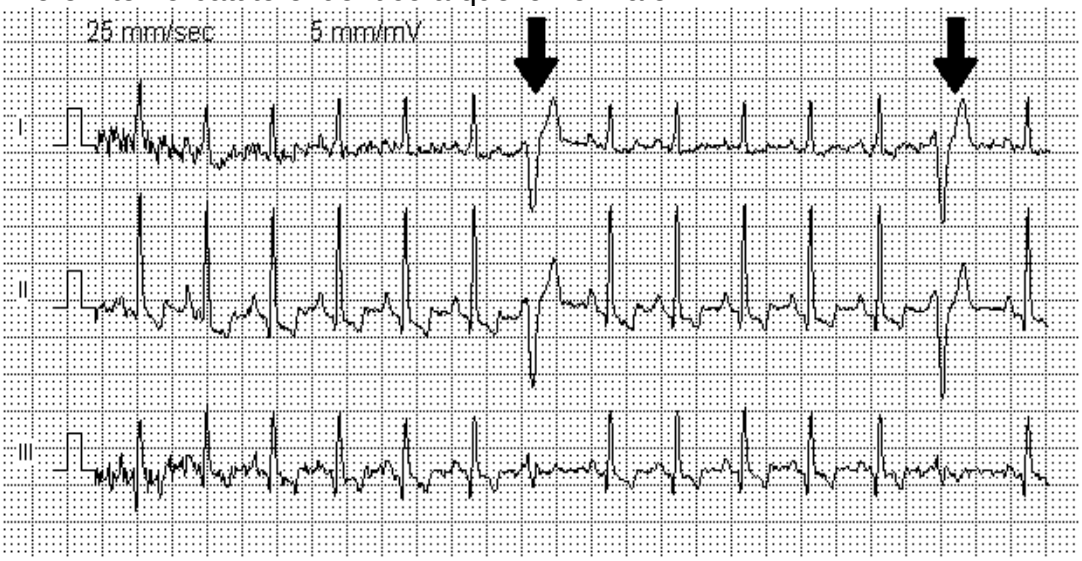
  Non si tratta di una regola, ma è possibile.

Le extrasistolie che nascono dal ventricolo destro, solitamente sono ARITMIE BENIGNE E FREQUENTI, anche nell'individuo sano.

Il meccanismo di insorgenza è il seguente:

- nasce un focus ectopico, una ZONA VENTRICOLARE ECCITABILE che per motivi non noti, da degli stimoli supplementari rispetto a quelli normali.
- Nella maggior parte dei casi le aritmie, soprattutto quelle benigne del cuore sano, nascono dalle zone vicino all'efflusso del ventricolo destro, vicino al cono della arteria polmonare, per questo motivo nascono dall'alto verso il basso, con un asse diretto verso il basso, analogo alla attivazione fisiologica del cuore.
- Si innesca una pausa compensatoria: l'extrasistole ventricolare dopo la attivazione del ventricolo blocca il nodo atrioventricolare, di conseguenza il SUCCESSIVO BATTITO FISIOLOGICAMENTE PRESENTE NON OLTREPASSA IL NODO ATRIOVENTRICOLARE, registriamo quindi complessivamente:
  - un battito sinusale.
  - Una extrasistole anticipata.
  - Una pausa lunga legata al blocco dell'impulso successivo.

  Si parla di pausa POST EXTRASISTOLICA O COMPENSATORIA. L'intervallo tra il primo e il terzo battito è identico a quello normale.



CC BY NC SA

Clinicamente il fenomeno viene percepito:

- con la presenza di una pausa prolungata, percepita dal paziente.
- Con la nascita di un battito più importante legato al maggior riempimento che si viene a generare durante la pausa più prolungata.

TACHICARDIA VENTRICOLARE NON SOSTENUTA:

si parla di:

- tachicardia a più di tre battiti ventricolari consecutivi con frequenza superiore a 100 battiti al minuto.
- Durata minore di 30s o effetto emodinamicamente molto ben tollerato:
  - Se il paziente sviene o diviene lipotimico, non si parla di tachicardia non sostenuta.
  - Se dura di più di 30s, non si parla di non sostenuta.
- Se non associata a CPT il significato prognostico è scarso o nullo: in presenza di tachicardie non sostenute frequenti in ogni caso sono necessarie delle valutazioni.

TACHICARDIE VENTRICOLARI SOSTENUTE:

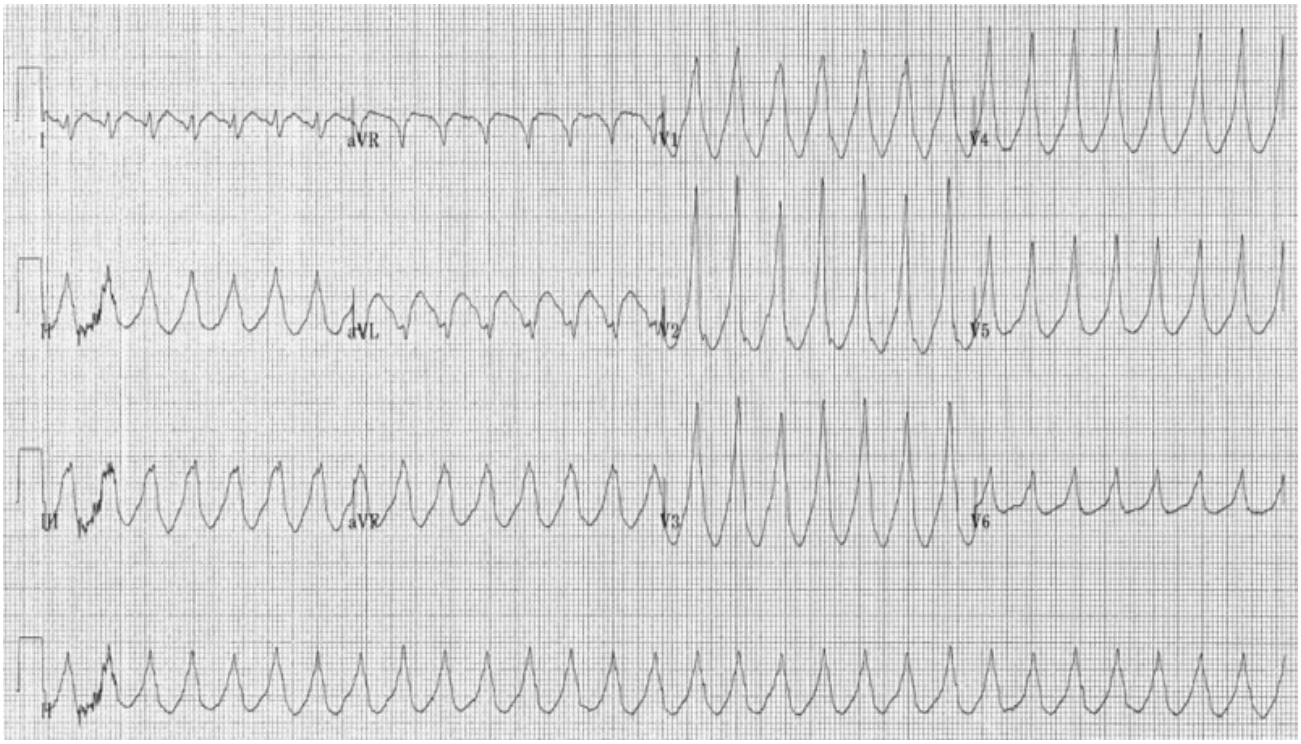
si tratta di tachicardie importanti associate a diversi meccanismi fisiopatologici, tra questi sicuramente IL MECCANISMO DA RIENTRO È IL PIÙ IMPORTANTE. Si definisce:

- tachicardia di durata maggiore a 30 secondi o emodinamicamente importante.
- Se non associata al CPT il significato resta scarso, al contrario se associata a CPT in particolare si associa ad una netta ridotta frazione di eiezione ventricolare, la prognosi è infausta di conseguenza.

Questa anomalia va distinta in modo attento dalla morfologia del blocco di branca che in alcuni casi vi somiglia molto, in alcuni casi può essere difficile distinguere tra:

- una aritmia ventricolare.
- Una aritmia sopraventricolare associata a perdita della funzione di branca:
  - o precedentemente presente.
  - O funzionale, conduzione anomala.

CC BY NC SA



Tachicardia ventricolare monomorfa

TORSIONE DI PUNTA:
si parla di tachicardie POLIMORFE caratterizzate cioè dal fatto che OGNI QRS SI PRESENTA DIFFERENTE DALL'ALTRO. Si tratta di una tachicardia TIPICA PER ESEMPIO DI FENOMENI DI IPOPOTASSIEMIA. Generalmente il paziente predisposto presenta:

- QT LUNGO.
- ANOMALIE DELL'ONDA T.

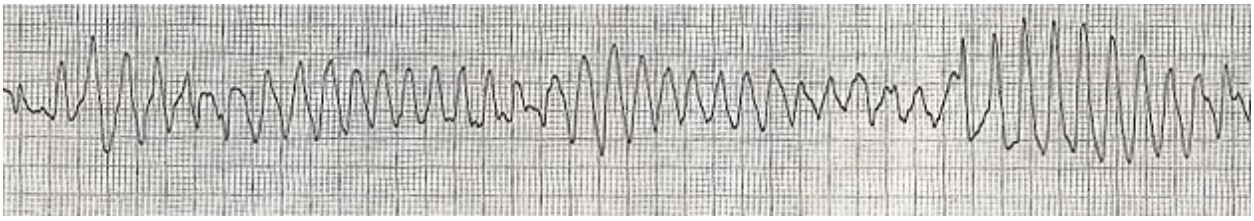
lo sviluppo di una extrasistolia in un contesto di questo tipo PUÒ SCATENARE QUESTO TIPO DI ARITMIA, condizioni predisponenti sono:

- ALTERAZIONI IONICHE sopratutto di:
  - magnesio.
  - Potassio.

  il trattamento è la regolarizzazione degli ioni in particolare IL MAGNESIO.
- Tutti i fattori che provocano un allungamento del tratto QT possono indurre questo tipo di problema:
  - antibiotici, soprattutto cefalosporine.
  - Antiaritmici.
  - Antidepressivi soprattutto triciclici.

  La sovrapposizione soprattutto di più farmaci di questo tipo può provocare problemi molto seri.

Il paziente sincopa chiaramente.

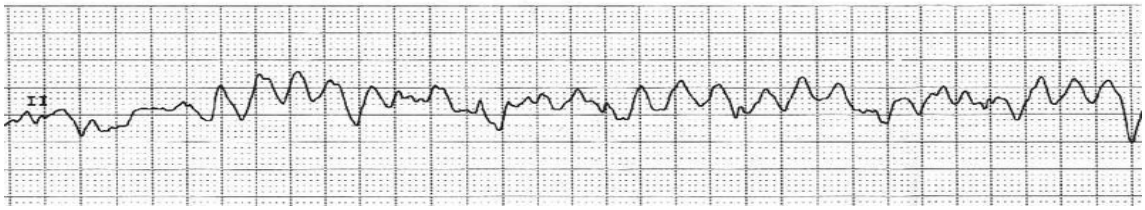


FIBRILLAZIONE VENTRICOLARE:

aritmia principale causa di arresto cardiaco: SI TRATTA DI UNA FIBRILLAZIONE DELLA ATTIVITÀ ELETTRICA VENTRICOLARE CHE SI TRADUCE IN UNA CONTRAZIONE DEL TUTTO INEFFICACE. Il pazient:

- sincopa.
- Va incontro ad arresto cardiaco, perde completamente la funzione di pompa.

Se non si esegue immediatamente una rianimazione cardiopolmonare o una defibrillazione, il paziente muore.



IL PACEMAKER:

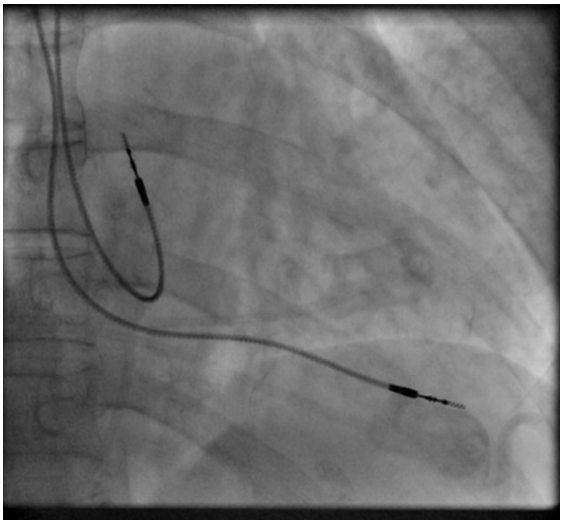
il pacemaker è un device estremamente diffuso essenziale al fin di stimolare il cuore evitando che la sua pulsazione scenda sotto una certa frequenza o nel momento in cui venga individuato un intervallo eccessivamente lungo tra due contrazioni. Questo strumento eroga uno stimolo atriale o ventricolare o atrioventricolare a seconda delle necessità.

L'impianto del pacemaker viene tipicamente utilizzato per il trattamento di:

- bradicardia sinusale.
- Blocchi della conduzione, totali o di secondo grado avanzato.

Si tratta di uno strumento composto di una piccola struttura posta nel sottocute sotto la clavicola sinistra generalmente, collegato al cuore tramite elettrodi o elettrocateteri. Il posizionamento avviene in questo modo:

- gli elettrodi vengono collegati ad un catetere.
- Si accede al cuore tramite la vena cefalica o succlavia.
- Si valuta il decorso fino a portarli a livello del cuore per posizionarli generalmente:
  - IN SEDE VENTRICOLARE all'apice del ventricolo destro o nel setto interventricolare.
  - IN SEDE ATRIALE nella auricola dell'atrio



Elettrodi di un pacemaker posizionati

destro.

ELETTROCARDIOGRAMMA IN RITMO DA PACEMAKER:

l'impulso elettrico ha una certa durata e intensità normalmente:

- durata di 0,5-1ms.
- Intensità variabile da 2 a 4 volt.

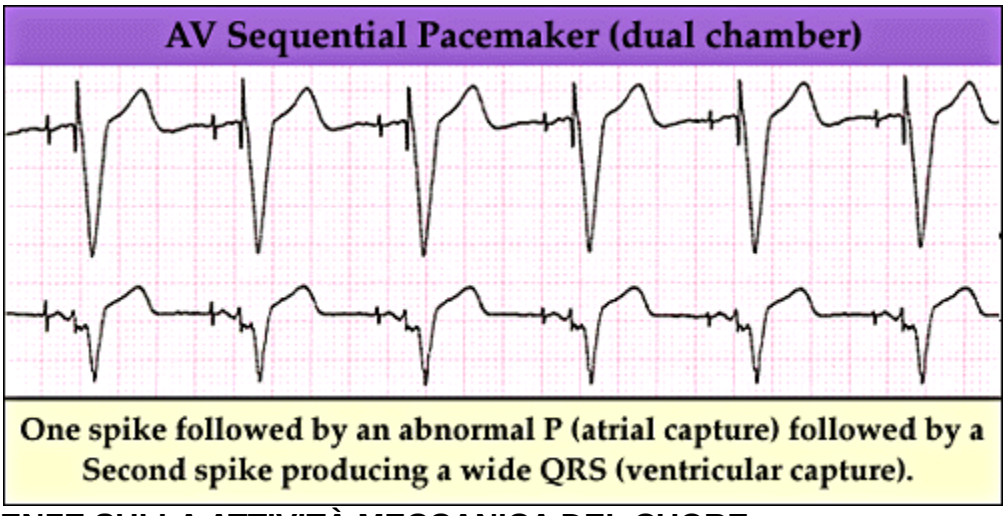
Il paziente non percepisce nulla, ma la corrente è sufficiente a depolarizzare il tessuto cardiaco e quindi tutto il cuore. Innescato tale stimolo deve attivarsi una attività cardiaca ben precisa, nello specifico:

- in D2 deve essere presente un'onda P post stimolazione.
- Il QRS che consegue alla stimolazione risulta differente:
  - sarà largo in quanto di derivazione dal tessuto non di conduzione.
  - Presenterà un asse di attivazione completamente differente, a partire dall'apice verso l'alto.
  - Sarà preceduto da uno spike dovuto al pacemaker.

L'obiettivo del pacemaker è di stimolare l'attività cardiaca meno il possibile, di conseguenza se c'è una adeguata conduzione atrioventricolare, lo stimolo indotto sarà unicamente atriale, non ventricolare, e il QRS sarà normale.

Il rischio è.

- Stimolo il destro.
- Poi si attiva il setto
- poi si attiva il ventricolo sinistro alteralmente.



CONSEGUENZE SULLA ATTIVITÀ MECCANICA DEL CUORE:

le conseguenze sulla attività meccanica del cuore sono piuttosto significative, nel complesso ricordiamo infatti che la attività di stimolazione è rovesciata, non sincrona di conseguenza:

- viene stimolato il ventricolo destro.
- Si attiva il setto interventricolare.
- Si attiva il ventricolo sinistro tardivamente.

Questa anomala attivazione INDUCE UNA MODIFICAZIONE DELLA DINAMICA CARDIACA, soprattutto a livello del setto. In un cuore compromesso o andato incontro a processi di remodeling, questa alterazione dinamica può risultare effettivamente deleteria.

CC BY NC SA

Per risolvere questo problema un terzo elettrodo può essere posto nel seno coronarico tramite LE VENE REFLUE DEL VENTRICOLO SINISTRO, in questo modo si ottiene una sincronia ottimale di contrazione, si esegue in caso di:

- paziente con blocco di branca SINISTRA o necessità continua di stimolazione.
- Paziente con disfunzione ventricolare.

cc BY NC SA

INDICI EMATOLOGICI DI LABORATORIO

La anemia è una RIDUZIONE DEL CONTENUTO DI EMOGLOBINA NELL'ORGANISMO, generalmente valutato in termini di emoglobina nel sangue periferico.
Non tutte le malattie ematologiche determinano anemia, ma in linea di massima L'ANEMIA È UNA DELLE CARATTERISTICHE CLINICHE PIÙ IMPORTANTI DELLE PATOLOGIE EMATOLOGICHE: si tratta di un problema che il paziente avverte in modo significativo in quanto la ridotta ossigenazione dei tessuti riduce le performance in ogni ambito. Naturalmente una anemia può essere associata a cause molto differenti anche non ematologiche: a prescindere da questo sintomi e segni sono simili tra loro a prescindere dalla causa.
LA VALUTAZIONE DELLA CONCENTRAZIONE DI EMOGLOBINA:
come accennato l'EMOGLOBINA viene normalmente valutata in termini di CONCENTRAZIONE nel SANGUE PERIFERICO, tuttavia non sempre concentrazione e quantità di emoglobina coincidono:

- un tipico caso è quello della EMORRAGIA: una emorragia acuta provoca una perdita significativa di GLOBULI ROSSI E VOLUME EMATICO COMPLESSIVO in modo tale da mantenere inalterato inizialmente il rapporto tra i due, solo con il tempo, qualche ora generalmente, si stabilisce, grazie al riprestino del volume ematico, una vera e propria anemia.
- DURANTE LA GRAVIDANZA il sangue della donna, diluito nella superficie della placenta, soprattutto dal terzo mese quando questa assume dimensioni considerevoli, risulta meno disponibile e di conseguenza la paziente può accusare sintomi di lieve anemizzazione nonostante la concentrazione della emoglobina ematica sia invariata. Si tratta in ogni caso di una situazione parafisiologica, non preoccupante.

A prescindere da questo, nella maggior parte dei casi la concentrazione di emoglobina risulta, nelle anemie, diminuita.
VARIAZIONE DEI LIVELLI DI EMOGLOBINA NELLO SVILUPPO:
con lo sviluppo dell'individuo variano considerevolmente nel tempo i livelli di emoglobina fisiologicamente presenti, nello specifico ricordiamo che:

- risulta generalmente elevata nel bambino: alla nascita presenta livelli di 16,5g/dl e sale nei primi giorni fino a 18,5g/dl.
- Si abbassa con lo sviluppo: al primo mese di vita la concentrazione risulta già ridotta a 14mg/dl, dal secondo mese di vita ai 6 anni la concentrazione si assesta intorno agli 11,5-12,5 g/dl.
- si rialza con l'adolescenza e l'età adulta: dai 6 anni si arriva a circa a 13,5 e si mantiene intorno ai 14-10 g/dl. Nello specifico ricordiamo che per un individuo adulto i valori normali sono:
  - nella donna 14 g/dl variabili tra 12,5 e 16g/dl.
  - Nell'uomo 14,5 g/dl variabili tra 13,5 e 17g/dl.

Le concentrazioni di emoglobina, così come quelle di numerosi altri fattori correlati, variano considerevolmente nel tempo.
GRADING DELLE ANEMIE:
dal punto di vista clinico si possono distinguere quattro gradi di anemizzazione:

- ANEMIA LIEVE tra 10 e 12g/dl.
- ANEMIA MODERATA tra 8 e 10 g/dl.

CC BY NC SA

- ANEMIA SEVERA tra 5 e 8 g/dl.
- ANEMIA MOLTO SEVERA sotto 5g/dl.

si tratta di cut off arbitrari ed è indispensabile ricordare che LA SINTOMATOLOGIA NON È TANTO CORRELATA ALLA QUANTITÀ NETTA DEL CALO DELLA EMOGLOBINA, QUANTO PIUTTOSTO ALLA RAPIDITÀ CON CUI LA ANEMIA SI VERIFICA:

- un paziente che perde emoglobina fino a 10g/dl improvvisamente, manifesta segni di affaticamento evidenti e molto forti.
- un paziente invece che presenta cali di emoglobina lenti nel tempo anche fino a 4-5g/dl, può risultare asintomatico.

L'ossigenazione in termini assoluti dei tessuti NEI DUE CASI È LA STESSA MA L'ORGANISMO HA LA CAPACITÀ DI METTERE IN ATTO MECCANISMI DI COMPENSO:

- vengono ischemizzate le regioni meno importanti quali intestino e cute, allo scopo di preservare ossigeno per gli organi vitali quali cuore ed encefalo.
- Vengono messi in atto meccanismi per incrementare perfusione e ossigenazione incrementando le frequenze:
  - cardiaca.
  - Respiratoria.

  Migliorando notevolmente la ossigenazione periferica. Se il fenomeno si sviluppa rapidamente, il paziente non accusa sintomi e difficilmente si rende conto dell'incremento della frequenza respiratoria. Fanno eccezione i casi di vera e propria dispnea da anemia che si verifica tipicamente sotto sforzo.
- Varia la attività di dissociazione della emoglobina:
  - SPONTANEAMENTE per l'effetto bohr indotto dalla acidificazione tissutale e dall'aumento della CO_2 residua.
  - PER MECCANISMI DI COMPENSO come l'incremento della sintesi di 2,3DPG.

Tramite questi tre meccanismi fondamentali il corpo riesce a reagire in modo ottimale a quelli che possono essere i danni correlati al calo della emoglobina.

VALUTAZIONE DELLO STATO DI ANEMIZZAZIONE:

al fine di valutare correttamente lo stato di anemizzazione di un paziente vengono calcolati generalmente diversi parametri oltre alla semplice valutazione della concentrazione di emoglobina. Anzitutto è importante ricordare che come accennato in precedenza il livello di globuli rossi NON È STRETTAMENTE CORRELATO AL LIVELLO DI EMOGLOBINA PRESENTE NELL'ORGANISMO: i globuli rossi possono essere presenti in quantità molto elevata nel sangue, ma possono essere incapaci di veicolare adeguati livelli di emoglobina ed ossigeno ai tessuti.

Parametri abitualmente valutati in questi casi sono:

- conta dei globuli rossi.
- ematocrito: il volume occupato dai globuli rossi nel sangue non coagulato.
- volume eritrocitario medio o MCV (medium corpuscolar volume) è il volume occupato da un singolo globulo rosso:
  - espresso in fl.
  - si calcola dal rapporto tra:
    - il volume totale occupato dai globuli rossi o ematocrito.
    - il numero dei globuli rossi.

  Consente di determinare se i globuli rossi in esame siano:
  - NORMOCITICI con una dimensione variabile tra 80 e 95 fl.
  - MICOCITICI, di dimensione inferiore a 80fl.
  - MACROCITICI, di dimensione superiore a 95 fl.

CC BY NC SA

Variazioni fisiologiche della dimensione dei globuli rossi sono fisiologiche per quanto riguarda I RETICOLOCITI: si tratta di globuli rossi neoformati di dimensioni maggiori e caratterizzati dalla presenza di un reticolo basofilo costituito da residui di diversi organelli cellulari non ancora eliminati dalla completa maturazione. Normalmente:

- SONO POCHISSIMI, circa lo 0,5-2% dei globuli rossi totali.
- Un loro aumento tende ad incrementare l'MCV.

RDW o ampiezza della distribuzione eritrocitaria:
come accennato il volume globulare medio è calcolato sulla base dell'ematocrito e del numero dei globuli rossi, ma può anche essere determinato tramite una analisi DELLE CARATTERISTICHE FISICHE del globulo rosso: la valutazione DIRETTA DELLA POPOLAZIONE ERITROCITARIA È FONDAMENTALE dal punto di vista clinico, il valore medio infatti non esprime LA VARIABILITÀ DELLA DIMENSIONE DEI DIVERSI GLOBULI ROSSI, aspetto che invece la RDW esprime. Fisiologicamente i globuli rossi sono distribuiti per dimensioni su una gaussiana dove la maggior parte si colloca nello spazio compreso tra 60 e 120 fl (90 ± 30): nel momento in cui un paziente presenti due popolazioni eritrocitarie, una micro e una normo citica, al calcolo della MCV avremo un risultato fisiologico, mentre in realtà è presente una popolazione patologica, la valutazione dell'RDW sarà quindi fondamentale. Dal punto di vista pratico questa grandezza è variabile tra:

- 11,5 %.
- 14,5 %.

per valori intorno a 20 si sospetta l'esistenza di una popolazione unica a carattere alterato, per valori intorno a 30 o superiori si sospetta l'esistenza di due popolazioni cellulari.

- contenuto medio di emoglobina o MCH (median corpuscolar hemoglobin): indica la quantità di emoglobina presente nel globulo rosso in pg.
  Viene calcolata matematicamente come il rapporto tra emoglobina e numero di globuli rossi, complessivamente varia tra:
  - 27pg.
  - 34pg.

  Questo indice eritrocitario non può subire fisiologicamente grandi variazioni in quanto l'emoglobina:
  - non può incrementare eccessivamente in concentrazione essendo vicina all'equilibrio fisiologico nel globulo rosso: un suo aumento si traduce in PRECIPITAZIONE E CRISTALLIZZAZIONE.
  - Non può decrementare troppo, in caso contrario SI BLOCCA LO SVILUPPO DEL GLOBULO ROSSO.
- concentarzione media di emoglobina o MCHC (median corpuscolar haemoglobin concentration): indica la concentrazione percentuale di emoglobina presente nel globulo rosso.
  Questa grandezza viene calcolata dal rapporto tra concentrazione di emoglobina ed ematocrito e, di fatto, rappresenta la quantità di emoglobina presente in un pacco di 100ml di globuli rossi. Come rapporto tra una grandezza in g/dl e una grandezza percentuale si esprime generalmente in g/dl e varia tra:
  - 30g/dl.
  - 35g/dl.

  HDV o ampiezza della distribuzione di emoglobina:

CC BY NC SA

analogamente al caso precedente, è possibile calcolare fisicamente tramite un contaglobuli questo indice eritrocitario e quindi valutare la DISTRIBUZIONE DELLA CONCENTRAZIONE DI EMOGLOBINA CORPUSCOLARE MEDIA NEI DIVERSI GLOBULI ROSSI: analogamente al caso precedente possiamo identificare tramite qusta grandezza la variabilità della concentrazione della emoglobina nei diversi globuli rossi e diagnosticare la eventuale presenza di due popolazioni eritrocitarie. La HDV si considera fisiologica se variabile tra 28 e 41g/dl (34,5±6,5).

- conta dei globuli bianchi e conta differenziale dei globuli bianchi: un aumento delle cellule bianche nel sangue non da variazioni sensibili dell'EMATOCRITO se non per livelli ESTREMI DI PROLIFERAZIONE LEUCOCITARIA che, anche quando presenti, danno variazioni minime di tale grandezza; per questo motivo i globuli bianchi vanno valutati DIRETTAMENTE e SEPARATAMENTE. Valori normali di concentrazione dei globuli bianchi sono circa 5-6000/mm^3, vengono clinicamente tollerati valori tra 4000 e 9000 generalmente.
  - l'aumento di questo valore viene definito LEUCOCITOSI e indica un AUMENTO ASPECIFICO DEL NUMERO DI GLOBULI BIANCHI.
  - il calo dei questo valore viene definito LEUCOPENIA e indica un CALO ASPECIFICO DEL NUMERO DI GLOBULI BIANCHI.

  LA CONTA DIFFERENZIALE è un esame di laboratorio che con tecniche relativamente semplici CONSENTE DI DISTINGUERE TRA LE DIVERSE SOTTOPOPOLAZIONI CELLULARI.
  - NEUTROFILI 65-70% o 2,5-7,5*10^9/l.
  - EOSINOFILI 2-5% o 0,04-0,44*10^9/l.
  - BASOFILI 0,1-1% o 0,01-0,1*10^9/l.
  - LINFOCITI 25-30% o 1,5-3,5 *10^9/l, la maggior parte dei quali sono di tipo T.
  - MONOCITI 5-10% o 0,2-0,8 *10^9/l.

  È possibile quindi individuata la classe che risulta incrementata o diminuita in numero definire:
  - neutrofilia e neutropenia.
  - Basofilia o basofilopenia.
  - Eosinofilia o eosinofilopenia.
  - Linfocitosi o linofpenia.
  - Monocitosi o monocitopenia.

  È importante distinguere in ogni caso tra due tipi di leucocitosi per ciascuna categoria presa in considerazione:
  - LEUCOCITOSI DA RIPARTIZIONE dove a variare non è il numero assoluto dei leucociti, ma la percentuale delle specie presenti nel sangue.
  - LEUCOCITOSI DA PRODUZIONE dove ad aumentare è il numero assoluto dei globuli bianchi e, generalmente, di una specie, mentre possono risultare minimamente variati i valori percentuali.
- conta delle piastrine: si tratta di una operazione complessa, si tratta infatti di frammenti di citoplasma liberati dai megacariociti a livello midollare. Le piastrine inoltre fisiologicamente sono coinvolte nei processi della coagulazione, quindi:
  - aderiscono alle superfici.
  - si aggregano ad altre piastrine attivandosi.

  fino a formare un trombo.

  Per discriminare queste particelle si sfrutta il loro VOLUME: sotto i 5μ^3 si parla di PIASTRINE, sopra di GLOBULI ROSSI; IN OGNI CASO NON ESISTE NESSUNA

CC BY NC SA

METODICA PER VALUTARE CON PRECISIONE IL NUMERO DELLE PIASTRINE se non contare le piastrine presenti IN UNO STRISCIO DI SANGUE. Dal punto di vista tecnico i problemi ancora irrisolti sono:

- il fatto la macchina tende a sottostimare il numero delle piastrine in quanto queste tendono fisiologicamente ad aggregarsi tra loro.
- il tempo tra il prelievo e le analisi il laboratorio deve essere massimo di5-6 ore e in ogni caso a causa della aggregazione che avviene durante il trasporto, IL VALORE È SEMPRE UNA SOTTOSTIMA: per valori bassi o borderline si valuta sempre lo striscio di sangue.
- una piccola percentuale di persone, l'1% circa della popolazione, presenta piastrine normali e funzionanti ma che TENDONO AD AGGRAGARSI IN PRESENZA EDTA anticoagulante presente nelle fiale da prelievo: la conta piastrinica risulta quindi estremamente bassa e si parla di PSEUDOPIASTRINOPENIA. Questi pazienti non presentano alterazioni del tempo di coagulazione o simili e il bias è risolvibile eseguendo la conta in presenza di altri anticoagulanti o immediatamente dopo il prelievo.

VALORI EMATOLOGICI DI INTERESSE		
indice		valore
EMOGLOBINA	maschi	13,5-17,5 g/dl
	femmine	11,5-15,5g/dl
GLOBULI ROSSI	maschi	4,5-6,5*1012/L
	femmine	3,9-5,610^{12}/L
EMATOCRITO	maschi	40-52%
	femmine	36-48%
VOLUME GLOBULARE MEDIO (MCV)		80-95fl
EMOGLOBINA CORPUSCOLARE MEDIA (MCH)		27-34pg
CONCENTRAZIONE DI EMOGLOBINA CORPUSCOLARE MEDIA (MCHC)		30-35g/dl
RETICOLOCITI		0,5-2%
GLOBULI BIANCHI		4,0-11,0*10^{9}
neutrofili		65-70%
eosinofili		2-5%
basofili		0,1-1%
monociti		5-10%
linfociti		25-30%
PIASTRINE		150-400*10^{9}

BY NC SA

CLASSIFICAZIONE DELLE ANEMIE

Le anemie sono classificabili fondamentalmente in due grandi categorie:

- ANEMIE DA RIDOTTA PRODUZIONE DEI GLOBULI ROSSI.
- ANEMIE DA ECCESSIVA DISTRUZIONE DEI GLOBULI ROSSI.

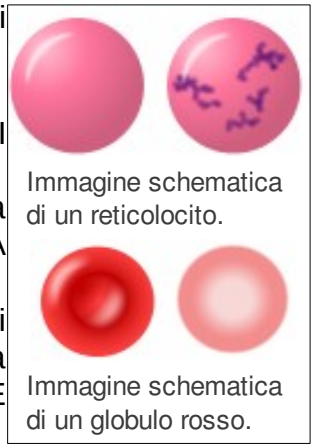
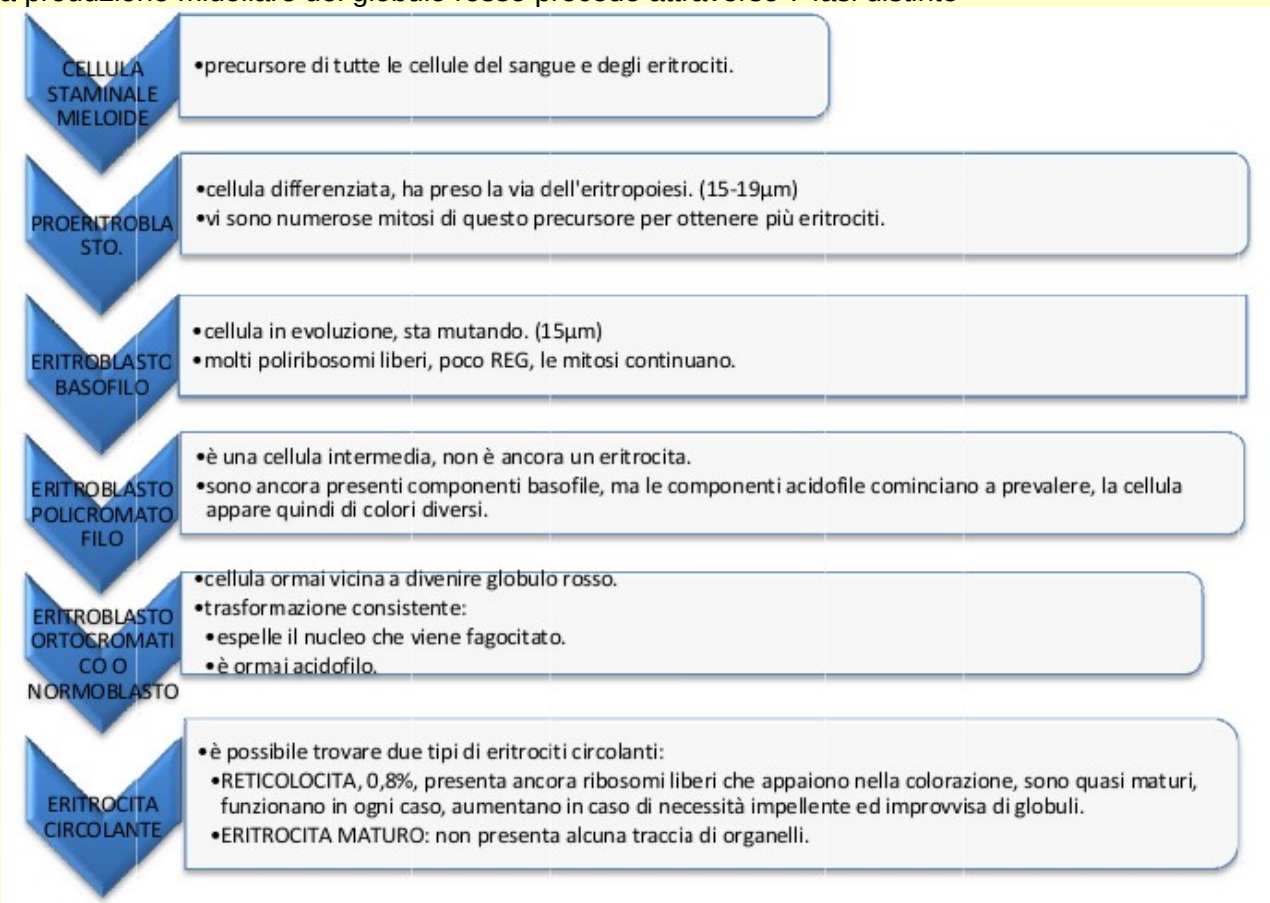

Immagine schematica di un reticolocito.

Immagine schematica di un globulo rosso.

Dal punto di vista clinico, a prescindere dalla causa specifica della anemia, le due categorie di anemia si differenziano per LA CONTA DEI RETICOLOCITI:

- una anemia accompagnata da una conta dei reticolociti inferiore al 2% o una conta assoluta di reticolociti inferiore a 100.000/µl indica una RIDOTTA O ALTERATA PRODUZIONE DI GLOBULI ROSSI.
- Una anemia accompagnata da una conta assoluta dei reticolociti superiore o uguale al 2% o una conta assoluta dei reticolociti superiore alle 100.000 unità per µl indica una ECCESSIVA DISTRUZIONE DEI GLOBULI ROSSI.

LA PRODUZIONE MIDOLLARE DEL GLOBULO ROSSO:
la produzione midollare del globulo rosso procede attraverso 7 fasi distinte



ANEMIE DA ALTERATA PRODUZIONE DI GLOBULI ROSSI:

CC BY NC SA

come accennato queste anemie sono caratterizzate dalla presenza di una conta eritrocitaria diminuita e un numero basso di reticolociti; possiamo distinguere alcune cause:

- ALTERATA PROLIFERAZIONE E DIFFERENZIAZIONE DELLE CELLULE STAMINALI: in questo caso abbiamo un calo della produzione di tutte le linee cellulari presenti a livello del midollo, dai globuli rossi ai globuli bianchi alle piastrine. Si manifesta con:
  - anemia.
  - Piastrinopenia.
  - leucopenia.

  SI TRATTA PRINCIPALMENTE DI APLASIE MIDOLLARI: generalmente queste manifestazioni sono dovute ad una patologia autoimmune, ma non solo, per cui le cellule staminali midollari non sono in grado di proliferare e tendono a morire.
- ALTERATA PROLIFERAZIONE E DIFFERENZIAZIONE DEI PRECURSORI ERITROIDI: in questo caso la patologia colpisce solo i globuli rossi e si manifesta quindi come una ANEMIA ISOLATA cioè accompagnata da una conta piastrinica e leucocitaria NORMALE. Causa caratteristica di questo tipo di anemia è una riduzione della produzione di EPO, fondamentale a garantire una corretta funzionalità dei processi di emopoiesi. Questo ormone prodotto a livello renale in risposta ad un calo della pressione di ossigeno locale, può venir meno per cause correlate a:
  - riduzione della funzionalità renale.
  - Riduzione dello stimolo alla produzione di EPO da parte di stimoli infiammatori, soprattutto la interleuchina 1.
  - riduzione delle necessità di ossigeno tissutali determinata da patologie come l'ipotiroidismo che riduce l'utilizzo tissutale del gas.
- ALTERATA SINTESI DI DNA: in questo caso non viene prodotto DNA, essenziale per la proliferazione dei tessuti ad elevato turnover. La patologia in questione colpisce tutte le linee cellulari ad alta proliferazione e abbiamo:
  - ridotta produzione di GLOBULI ROSSI.
  - ridotta produzione di PIASTRINE E GLOBULI BIANCHI, soprattutto i polimorfonucleati che assumono un aspetto ancor più lobato e presentano fino a 9 lobi.
  - ridotta produzione delle cellule DI TUTTE LE LINEE CELLULARI IN FASE DI PROLIFERAZIONE, si manifesta soprattutto a livello cutaneo e intestinale.

  La causa principale è rappresentata da deficit di B12 o FOLATI che da una ANEMIA MEGALOBLASTICA, altra caratteristica di questo quadro patologico.
- ALTERATA SINTESI DI EMOGLOBINA: un difetto acquisito o congenito riduce la efficienza della produzione di emoglobina, i globuli rossi di conseguenza NON VENGONO PRODOTTI in quanto MUOIONO PRECOCEMENTE. Questo quadro si registra per:
  - patologie congenite della sintesi della emoglobina.
  - patologie acquisite come la anemia sideropenica.

  in questo caso non abbiamo quindi una pancitopenia ma una ANEMIA ISOLATA, senza alterazione dei globuli bianchi e delle piastrine. Generalmente i globuli rossi prodotti sono MICROCITICI.
- ALTERATO ECOSISTEMA MIDOLLARE, si tratta di una patologia ESTREMAMENTE COMUNE, si tratta della condizione che si verifica infatti spesso

CC BY NC SA

per tumori ematologici in cui le cellule NEOPLASTICHE:
- OCCUPANO LO SPAZIO MIDOLLARE.
- BLOCCANO LA PRODUZIONE DI GLOBULI ROSSI generalmente ed eventualmente GLOBULI BIANCHI E PIASTRINE tramite meccanismi legati a citochine.

la sintomatologia è molto differente, a volte la piastrinopenia non è osservabile, altre volte è estremamente consistente.

ANEMIE DA ECCESSIVA DISTRUZIONE DEI GLOBULI ROSSI:

come accennato in precedenza in questo caso abbiamo generalmente un ELEVATO NUMERO DI RETICOLOCITI che presentando un volume maggiore della media eritrocitaria, tendono a dare quadri di macrocitosi. Clinicamente distinguiamo:

- CAUSE INTRINSECHE dove i globuli rossi presentano alterazioni che danno loro una vita più breve. Il globulo rosso è una struttura MOLTO SEMPLICE, priva di nucleo e mitocondri, di conseguenza le alterazioni possono essere legate a:
  - MEMBRANA CELLULARE che può essere fragile o alterata in diversi modi.
  - DEFICIT ENZIMATICI a trasmissione solitamente classica mendeliana, colpiscono lo SHUNT DEI PENTOSI o la GLICOLISI, uniche vie metaboliche presenti.
  - ANOMALIE DELLA EMOGLOBINA.
  - EMOGLOBINURIA PAROSSISTICA NOTTURNA: malattia particolare e molto rara, a carattere congenito o acquisito, dove le strutture cellulari eritrocitarie sono particolarmente sensibili, per diverse mutazioni, alla azione del complemento.

  sono malattie che compaiono, ad eccezione della emoglobinuria parossistica, in età giovanile: SI MANIFESTANO GENERALMENTE TRA I 16 E I 20 anni, quando ci si sottopone ad indagini mediche approfondite.
- CAUSE ESTRINSECHE dove i globuli rossi sono prodotti in modo normale, ma una volta entrati in circolo incontrano un ambiente ostile che ne accorcia notevolmente la vita media. La distruzione può essere mediata da:
  - ANTICORPI si tratta di una forma ESTREMAMENTE COMUNE, la più comune in questo caso.
  - CAUSE MECCANICHE tra cui:
    - VASCULITI: si tratta di patologie autoimmuni che colpiscono i vasi sanguigni. Possiamo dire che:
      - se il vaso coinvolto è CAPILLARE allora non si hanno problemi per la particolare lentezza del flusso.
      - se il vaso colpito è invece UNA ARTERIOLA O ARTERIA, le conseguenze possono essere importanti IN QUANTO IL GLOBULO ROSSO SCORRENDO RAPIDAMENTE e IMPATTANDO SULLA PARETE PUÒ ROMPERSI FACILMENTE.
    - elementi estranei all'organismo sui quali i globuli rossi impattano e si distruggono:
      - le protesi valvolari meccaniche soprattutto: non è tanto preoccupante la valvola mitralica a livello della quale il sangue scorre a bassa pressione e velocità, quanto piuttosto quella AORTICHE dove il sangue scorre VELOCE e AD ALTA PRESSIONE. La conseguenza di questo tipo di fenomeno è spesso una emolisi cronica che a volte richiede addirittura la SOSTITUZIONE DELLA VALVOLA.

CC BY NC SA

- protesi a livello dei vasi il cui effetto dipende, come per le vasculiti, dal tipo di vaso coinvolto:
  - vasi a scorrimento lento non danno generalmente problemi.
  - vasi a scorrimento rapido, come le arterie iliache molto spesso, possono dare problemi.

- PORPORA TROMBOTICA TROMBOCITOPENICA o MORBO DI MOSKOVITZ: si tratta di una patologia relativamente rara ma grave, generalmente recidivizzante.
  Il paziente produce anticorpi contro la proteina ADAMS13, enzima della superficie dell'eritrocita: questo enzima fisiologicamente recide il fattore di Von Willebrand, prodotto in lunghe catene, rendendolo disponibile alle piastrine. L'enzima bloccato dall'anticorpo non agisce e di conseguenza si formano dei polimeri di fattore di Von Willebrand:
  - di peso molecolare molto alto.
  - A forma di filamento che protrude, incastrandosi, dall'endotelio vasale.

  Come conseguenza alla esposizione di tali masse di fattore di Von Willebrand:
  - si aggregano le piastrine in loco.
  - Fenomeni coagulativi colpiscono molto vasi, in modo più o meno grave.
  - tralci di fibrina FORMANO UNA RETE SU CUI I GLOBULI ROSSI IMPATTANO E:
    - si rompono.
    - si dividono in due parti irregolari: queste parti sono dette SCHISTOCITI.

  Nel complesso quindi si hanno:
  - riduzione del numero delle piastrine a causa della formazione dei coaguli.
  - sindrome trombotica con eventi tromboembolici che colpiscono il distretto cerebrale.
  - Riduzione dei fattori di coagulazione fino alla formazione di porpore cutanee.

  DIAGNOSI:
  la diagnosi è generalmente clinica, i dosaggi molecolari dei fattori coinvolti sono molto complessi e alla portata di pochi laboratori. È importante ricordare che:
  - si tratta di una diagnosi di emergenza per pazienti giovani (30-50 anni) con sintomi generalmente neurologi,
  - la diagnosi si esegue:
    - tramite dimostrazione del processo emolitico intravascolare.
    - Con la ricerca degli schistociti nel sangue periferico.

  È fondamentale quindi in forma di conferma la valutazione dello striscio di sangue.

- INFETTIVE come la MALARIA soprattutto ma anche:
  - virus di epsteinn barr: si tratta di una anemia non diretta ma mediata dalla cross reattività con antigeni del globulo rosso.
  - Mycoplasmi: questi microorganismi stimolano la formazione emoagglutinine a freddo dirette contro antigeni del gruppo sanguigno Ii.
- DA AGENTI CHIMICI O FISICI come ustioni gravi o radiazioni.

In questi casi la produzione di globuli rossi può aumentare anche di 10 volte prima che il

paziente SVILUPPI UNA ANEMIA VERA E PROPRIA: i livelli di reticolociti possono salire anche di 10-100 volte e compensare la perdita di globuli rossi in modo ottimale, alla manifestazione della anemia si arriva quando la compromissione della popolazione eritrocitaria è piuttosto avanzata.

CARATTERI CLINICI DELLE ANEMIE DA DISTRUZIONE ERITROCITARIA:

queste patologie presentano generalmente dei caratteri comuni:

- RETICOLOCITI molto AUMENTATI.
- METABOLISMO DELLA EMOGLOBINA MOLTO ACCELERATO: incrementa quindi la BILIRUBINA INDIRETTA, coniugata.
- queste anemie tendono ad essere LIEVEMENTE MACROCITICHE, dove generalmente LA GAUSSIANA DEL VOLUME CORPUSCOLARE MEDIO PRESENTA DUE PICCHI:
  - normale.
  - Macrocitico, dei reticolociti.
- variazione ematica della LDH: la lattico deidrogenasi è un enzima presente in numerosissime cellule, aumenta nel caso specifico la isoforma eritrocitaria. Nel complesso possiamo dire che:
  - nella EMOLISI INTRAVASCOLARE si ha un aumento molto consistente della LDH.
  - Nella EMOLISI EXTRAVASCOLARE si registra un aumento meno importante di tale fattore.
- ELEVATO METABOLISMO DEL FERRO, per una serie di meccanismi mediati da ormoni come l'epcidina, si registra un incremento dei marcatori del ferro molto importante.

OSSERVAZIONE MICROSCOPICA DELLO STRISCIO DI SANGUE:

L'osservazione dello striscio di sangue periferico ancora oggi rappresenta, in ematologia e in altre discipline, un importantissimo mezzo diagnostico. Per quanto riguarda le anemie la osservazione dello striscio di sangue è l'unico metodo che consente di individuare:

- SFEROCITI che alla analisi dell'emocromo non sono definibili.
- CELLULE SPORA.
- PLASMODI DELLA MALARIA.
- TUTTE LE DEFORMAZIONI DELLA FORMA DEI GLOBULI ROSSI.
- CORPI DI HEINZ che rappresentano emoglobina denaturata precipitata, si registrano in caso di deficit enzimatici di produzione della emoglobina.
- INTOSSICAZIONE DA PIOMBO che da una anemia legata probabilmente alla carenza di antiossidanti.
- ELLISSO E OVALOCITOSI che sono comuni in popolazioni di provenienza orientale.

PRESENTAZIONE CLINICA GENERALE DELLE ANEMIE:

nella stragrande maggioranza dei casi una anemia viene diagnosticata a livello laboratoristico, difficilmente un paziente accusa sintomi tali da consentire una diagnosi clinica della malattia. In ogni caso possiamo distinguere:

- ANEMIE ACUTE con sintomatologia acuta e immediata, sono generalmente determinate da:
  - EMORRAGIE ACUTE: in questo caso la priorità dell'organismo è sempre quella di ripristinare il volume circolante effettivo. Il paziente:
    - per perdite inferiori al 10-15% del volume ematico, il paziente è in grado, con meccanismi di compenso, di riportare generalmente la situazione alla

CC BY NC SA

normalità.
        - Per perdite di volume intorno al 30%, il paziente non è in grado di compensare con la attivazione simpatica e la ritenzione idrica, si manifestano quindi segni di ipovolemia, ipotensione e tachicardia.
        - Per perdite di volume superiori ai 2 litri, intorno al 40% del volume totale, si hanno i caratteristi segni dello shock IPOVOLEMICO fino alla morte improvvisa.
    - EMOLISI ACUTE che possono manifestarsi in modo differente:
        - una forte emolisi intravascolare che si presenta generalmente con dolore alla schiena, elevati livelli di emoglobina libera e insufficienza renale.
        - Una emolisi acuta, ma più progressiva, si presenta con affaticamento, dispnea e tachicardia.
- ANEMIE CRONICHE: se la patologia anemica si sviluppa lentamente nel tempo, generalmente grazie ai meccanismi di compenso citati in precedenza, il paziente non accusa sintomi particolarmente evidenti. Gli unici sintomi che si possono registrare sono:
    - dispnea da sforzo: dispnea accompagnata tipicamente da palpitazioni che si presenta a seguito di sforzi fisici significativi.
    - pallore.

CC BY NC SA

ANEMIA APLASTICA E APLASIA SELETTIVA DELLA SERIE ROSSA

Anemia aplastica e aplasia selettiva della serie rossa sono due patologie ematologiche correlate ad alterazioni importanti della struttura della cellula staminale midollare: le due patologie differiscono in quanto la prima interessa la cellula staminale totipotente, la seconda la cellula staminale differenziata a precursore eritroide.

ANEMIA APLASTICA:

si tratta di una anemia associata a disfunzioni della cellula germinale staminale midollare caratterizzata da:

- PANCITOPENIA PERIFERICA: diminuzione complessiva delle componenti cellulari ematiche.
- TRASFORMAZIONE LIPIDICA DEL MIDOLLO OSSEO: il midollo emopoietico si trasforma in tessuto adiposo fondamentalmente ipocellulare o acellulare.

Dal punto di vista eziologico si distinguono:

- FORME CONGENITE che emergono in ambito pediatrico.
- FORME ACQUISITE che possono essere:
  - idiopatiche la cui natura non è esattamente nota: rappresentano i 95% delle anemie aplastiche.
  - Secondarie.

ANEMIE APLASTICHE CONGENITE:

si tratta di una serie di malattie molto differenti, determinate da diverse cause, nello specifico riconosciamo:

- ANEMIA APLASTICA DI FANCONI.
- ANEMIA APLASTICA NON FANCONI.
- ANEMIA APLASTICA ASSOCIATA A CHERATOSI CONGENITA.
- SHWACHMAN DIAMOND SYNDROME.
- DISGENESIA RETICOLARE.
- TROMBOCITOPENIA AMEGACARIOCITICA.
- ANEMIE APLASTICHE FAMILIARI.

ANEMIA DI FANCONI:

ANEMIA a trasmissione MENDELIANA, si tratta di una patologia autosomica recessiva, associata ad un quadro correlato allo sviluppo di patologie dello scheletro e del rene: si tratta di una patologia complessa e molto rara.

Dal punto di vista eziologico si tratta di una INSTABILITÀ CROMOSOMICA DIFFUSA determinata da una IPERSENSIBILITÀ AD AGENTI CHE STIMOLANO IL CROSS LINK.

Dal punto di vista clinico riconosciamo per questi pazienti:

- FENOTIPO CLINICO:
  - bassa statura.
  - Macchie cafè au lait.
  - Alterazioni che coinvolgono soprattutto il radio e l'apparato genitale.
- PREDISPOSIZIONE A PATOLOGIE NEOPLASTICHE quali:
  - leucemia mieloide acuta.
  - Neoplasie epatiche.
  - Neoplasie gastrointestinali.
  - Neoplasie ginecologiche.

In generale la anemia di fanconi predispone a mutazioni importanti che alterano il corredo

CC BY NC SA

genico e cromosomico del paziente provocando queste importanti anomalie. Non è ancora chiaro quale sia il danno genetico specificamente coinvolto, ma si pensa che SI TRATTI DI UN COMPLESSO GRUPPO DI GENI AD ESSERE ALTERATO: sono state individuate almeno 12 mutazioni possibilmente coinvolte nella patogenesi della malattia.

DISCHERATOSI CONGENITA:

si tratta di una malattia caratterizzata da

- leucoplachia delle mucose.
- Iperpigmentazione reticolare.
- Anemia aplastica che emerge generalmente nell'infanzia.

Esiste nel complesso in due forme:

- AUTOSOMICA DOMINANTE molto rara.
- X LINKED più frequente.

ANEMIE APLASTICHE ACQUISITE:

le cause di anemia aplastica possono essere molto differenti, di fatto riconosciamo alcune cause fondamentali:

- FARMACI, nello specifico si possono avere reazioni:
  - attese fisiologicamente: si tratta di farmaci utilizzati nel controllo della proliferazione cellulare utilizzati per molte patologie ematologiche e neoplastiche; generalmente la patologia viene tenuta sotto controllo senza problemi.
  - Reazioni idiosincratiche: reazioni imprevedibili in termini di gravità e non dose dipendenti.
- AGENTI CHIMICI che possono intervenire in questo processo: tra gli agenti chimici che possono provocare questo tipo di problema sicuramente ricordiamo il BENZENE, associato ad alte dosi anche con altre patologie a carattere ematologico come la leucemia acuta e anomalie midollari. Per quanto riguarda altri agenti chimici le associazioni sono meno chiare.
- RADIAZIONI.
- INFEZIONI:
  - virus di epsteinn barr.
  - Epatiti di tipo non A non B non C: si tratta di epatiti SIERO NEGATIVE, il cui agente virale eziologico probabilmente non è ancora stato scoperto, e che accontano circa per il 5% delle aplasie midollari.
  - parvovirus B19: questo virus attacca direttamente i precursori eritroidi causando una CRISI APLASTICA TRANSITORIA, raramente diviene causa di una vera e propria aplasia midollare.
  - HIV-1.
- SOSTANZE ENDOGENE.
- PATOLOGIE AUTOIMMUNI O A SFONDO IMMUNOLOGICO:
  - fascite eosinofilica.
  - Ipoimmunoglobulniemia.
  - Timoma e carcinoma timico.
  - Graft-versus-host.
  - Emoglobinuria parossistica notturna.
- GRAVIDANZA: generalmente la patologia si risolve con il parto o con l'aborto.

FARMACI:

qualunque farmaco può, sulla base di reazioni idiosincratiche, determinare una aplasia midollare, a partire dagli antipiretici fino agli antibiotici: si tratta in ogni caso di EVENTI

CC BY NC SA

RARISSIMI e la causalità è estremamente difficile da dimostrare in questo caso. La sintomatologia è sempre e comunque correlata alla aplasia midollare e si manifesta con:

- FEBBRE.
- ASTENIA.
- EMORRAGIE.

Il collegamento tra il farmaco e l'evento non è spesso chiaro o diretto: a mediare tale rapporto si presume ci sia uno sfondo di reattività immunitaria che il farmaco in qualche modo incentiva.

IL CLORANFENICOLO:

il cloranfenicolo è un antibiotico potentissimo somministrato per via orale la cui struttura chimica fa si che venga metabolizzato ad una struttura analoga ad una PURINA: incorporato nel DNA blocca la replicazione dello stesso e uccide la cellula, un farmaco di questo tipo funziona quindi come un citostatico e antiblastico e agisce su tutti i tipi cellulari, pro ed eucarioti.

EFFETTO ANTIPROLIFERATIVO SUL MIDOLLO:

ci si aspetta fisiologicamente un abbassamento della proliferazione midollare e della produzione di cellule, in ogni caso alla cessazione della patologia e della terapia i livelli di produzione dovrebbero ritornare a livelli normali, per alcuni pazienti, tuttavia, si REGISTRANO DELLE APLASIE MIDOLLARI IRREVERSIBILI anche mortali.

- I casi registrati non superano in ogni caso, nonostante le milioni di dosi somministrate, i 200 in tutto il mondo.
- Il farmaco è stato eliminato dal mercato, viene utilizzato solo in Africa in quanto facile da somministrare e maneggevole e si conserva bene anche ad alte temperature.

EZIOLOGIA DELLE APLASIE MIDOLLARI DA FARMACI:

il diverso effetto registrato per i diversi pazienti al medesimo farmaco è legato chiaramente alla predisposizione GENETICA eventualmente presente che porta ad un incremento o decremento o comunque una alterazione del metabolismo del farmaco; questa alterazione, a seconda del farmaco preso in considerazione, può avere effetti deleteri:

- se il metabolita del farmaco è tossico, allora una metabolizzazione rapida provoca danni importanti.
- se il farmaco è tossico, allora una metabolizzazione rallentata provoca danni seri.

Inoltre in alcuni pazienti dotati di un pool di cellule staminali inferiore rispetto alla norma, una riduzione del pool in questione potrebbe avere conseguenze MOLTO GRAVI fino alla aplasia irreversibile: È NOTO CHE UN SOGGETTO PUÒ SOPRAVVIVERE ANCHE CON IL 5% DEL POOL NORMALE DI CELLULE STAMINALI, ma se per qualsiasi ragione si scende sotto questa soglia, si ha una aplasia.

<u>RADIAZIONI:</u>

chiaramente le radiazioni sono letali per le cellule in fase di proliferazione, a dosi medicali non danno grossi problemi, mentre dosi differenti possono essere anche letali. Le dosi di radiazioni cui un paziente viene sottoposto sono misurate in Gyger:

- 1 Gy è la dose di radiazioni cui sono esposti i sopravvissuti ad una bomba atomica.
- 10 Gy è una dose molto molto elevata e comporta il 100% di mortalità in presenza di cure mediche normali.

i dosaggi MEDICALI SONO SEMPRE AL DI SOTTO DELLA SOGLIA LEUCEMOGENA E TANTOPIÙ DELLA SOGLIA RELATIVA ALLA APLASIA MIDOLLARE.

Per quanto riguarda le esposizioni croniche, come avviene per esempio per chi lavora con strumentazioni che prevedono l'utilizzo di materiale radioattivo, la dose massima è

CC BY NC SA

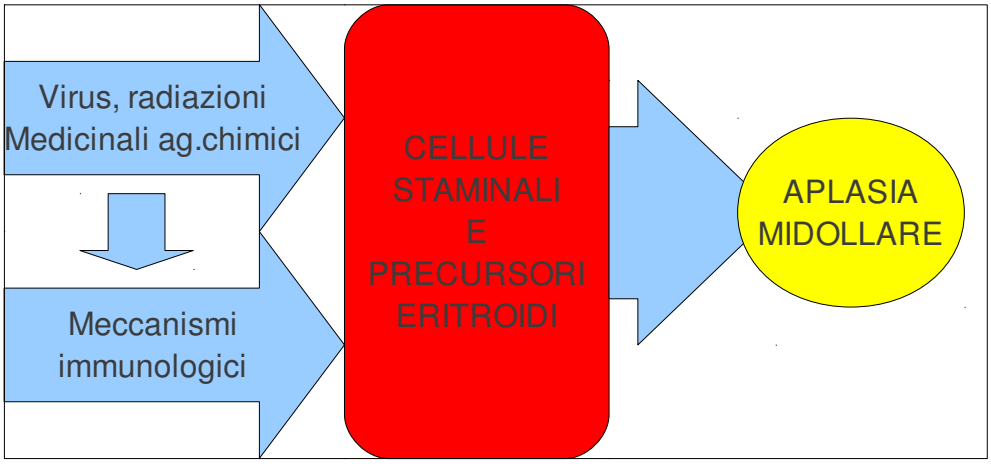
inferiore a 0,01 Gy di esposizione per anno.

IPOTESI EZIOLOGICHE RELATIVE ALLE ANEMIE APLASTICHE SECONDARIE:

le anemie aplastiche secondarie sono delle evenienze molto rare rispetto alla frequenza con cui si verificano invece gli eventi, provati o presunti, alla base della loro eziologia: la presenza di una tale discrepanza si pensa sia dovuta fondamentalmente alla COMBINAZIONE DI UNA SERIE DI FATTORI A CARATTERE GENETICO E A CARATTERE AMBIENTALE. I fattori coinvolti sarebbero appartenenti a due categorie fondamentalmente:

- DIRETTI cioè fattori virali, farmacologici, chimici eccetera che direttamente possono danneggiare il midollo.
- INDIRETTI cioè fattori che possono stimolare una reazione del sistema immunitario contro il midollo osseo.

Questi fattori potrebbero poi effettivamente scatenare una aplasia midollare con perdita notevole del pool cellulare SOLO IN PRESENZA DI UNA PREDISPOSIZIONE GENETICA PER TALE CONDIZIONE.



ANEMIE APLASTICHE IDIOPATICHE:

si tratta delle forme più comuni in assoluto, generalmente:

- colpiscono soggetti giovani.
- colpiscono principalmente donne.

La forma idiopatica di questa patologia viene generalmente considerata a SFONDO AUTOIMMUNE, ricordiamo che:

- anticorpi specifici sono stati cercati ma non sono stati rinvenuti.
- Soprattutto le forme giovani, RISPONDONO MOLTO BENE A TERAPIE CON FARMACI IMMUNOSOPRRESIVI

Si pensa si tratti quindi di un MECCANISMO A CARATTERE CELLULO MEDIATO: CTL attivate contro epitopi di superficie uccidono cellule staminali midollari.

LA TERAPIA:

LA TERAPIA STEROIDEA CLASSICA, basata sul cortisone, NON AGISCE IN MANIERA EFFICACE RISPETTO ALLE APLASIE MIDOLLARI: la terapia coinvolge inevitabilmente anticorpi diretti contro i LINFOCITI T, NELLO SPECIFICO SONO MOLTO UTILIZZATE DELLE Ig ANTILINFOCITARIE. Si utilizzano generalmente:

- anticorpi di coniglio o di cavallo.
- anticorpi monoclonali che vengono utilizzati principalmente in caso di reattività.

Se la terapia è efficace, in 10-15 giorni il midollo si ripopola, è importante ricordare tuttavia che il 20-30% dei pazienti NON RISPONDE A QUESTO TIPO DI TERAPIA.

IL TRAPIANTO:

nel caso in cui la terapia a base immunogenica non sia efficace, il trapianto allogenico di midollo è l'unica soluzione praticabile, è importante ricordare però che se non viene eseguita prima del trapianto una DISTRUZIONE COMPLETA DEL SISTEMA IMMUNITARIO DELL'OSPITE il MECCANISMO AUTOIMMUNE SI PRESENTA ANCHE NEI CONFRONTI DEL DONATORE PERFETTAMENTE COMPATIBILE (il fenomeno si osservato nel trapianto di midollo tra due gemelli).

DIAGNOSI:

la diagnosi generalmente non è particolarmente difficile, si osservano:

- ALLA ANALISI DEL SANGUE:
  - riduzione numerica di tutte le specie cellulari presenti nel sangue:
    - soprattutto globuli rossi, quelli presenti sono in ogni caso normocromici e normocitici.
    - Tra i globuli bianchi il calo più sensibile interessa i neutrofili e gli altri granulociti, i linfociti restano generalmente elevati per un tempo abbastanza prolungato.
    - Piastrine, molto basse.
  - MCV a volte aumentato lievemente.
  - Assenza di reticolociti.
- ALLA ANALISI BIOPTICA DEL MIDOLLO che richiede un prelievo, generalmente dalla cresta iliaca, di un campione di midollo di almeno 1cm di lunghezza, dimostra chiaramente:
  - tessuto adiposo nel campione.
  - Riduzione della cellularità dove lo spazio occupato dalle cellule va dal 30% allo 0% nei casi più gravi.

  Non c'è relazione diretta tra la cellularità del midollo e la gravità della malattia: in presenza di alcuni hot spots di attività si può avere un quadro clinico più grave di quello relativo ad aplasie midollari franche.

  Le cellule presenti sono ovviamente normoconformate, semplicemente molto inferiori in numero.

Dati laboratoristici che definiscono una aplasia midollare grave sono:

- cellularità del midollo ridotta al di sotto del 30%.
- due o tre criteri correlati alle analisi ematiche:
  - contra assoluta dei neutrofili inferiore a 500/mm^3.
  - Conta delle piastrine inferiore a 40.000/mm^3.
  - conta dei reticolociti inferiore a 40.000/mm^3.

  in assenza di altre patologie ematologiche ovviamente.

<u>MANIFESTAZIONI CLINICHE:</u>

le manifestazioni cliniche sono tipicamente correlate alla pancitopenia:

- infezioni soprattutto spesso resistenti alla terapia antibiotica.
- anemia.
- emorragie.

Generalmente contemporaneamente presenti: in ordine ti tempo generalmente si manifestano anemia ed emorragie.

<u>ESAME OBIETTIVO:</u>

l'esame obiettivo è generalmente silente:

- sono assenti epato e spleno megalia.
- sono assenti linfoadenopatie.
- Possono emergere segni clinici di specifiche infezioni.

CC BY NC SA

In assenza di obiettività con sintomi come quelli sopra descritti si pensa ad una aplasia midollare.

APLASIA SELETTIVA DELLA SERIE ROSSA:

altra evenienza estremamente rara, si tratta di una patologia correlata al danneggiamento della cellula staminale midollare precursore della serie rossa. I quadri eziologici sono simili a quelli della aplasia midollare:

- FENOMENI TRANSIENTI correlati a:
  - eritroblastopenia transitoria del bambino.
  - Crisi transitoria di emolisi indotta da parvovirus B19.
- APLASIA FETALE DELLA SERIE ROSSA determianta da infezione intrauterina da parvovirus B19.
- APLASIA EREDITARIA DELLA SERIE ROSSA associata alla sindrome di Dyamond Blackfan.
- FORME ACQUISITE:
  - NEOPLASIE: timoma, linfomi e altri tumori solidi.
  - CONNETTIVITI: lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide, insufficienza ghiandolare multipla.
  - INFEZIONI VIRALI: infezioni croniche da parvovirus B19, virus dell'epatite, T cell leukemia virus, virus di epsteinn barr.
  - GRAVIDANZA.
  - MEDICINALI: fenotiazine, azotioprina, cloranfenicolo, procainamide, isoniazide, eritropoietina.
- FORME IDIOPATICHE.

Analogamente alla aplasia midollare, questa patologia scaturisce da una combinazione di fattori differenti a sfondo genetico, ambientale e immunitario concomitanti.

CC BY NC SA

ANEMIA MEGALOBLASTICA

La anemia megaloblastica è una ANEMIA DETERMINATA DA UN DEFICIT CORRELATO ALLA SINTESI DEL DNA: la assenza di metaboliti utili alla sintesi di determinate basi azotate provoca una mancata mitosi dei precursori eritroidi che non riescono a produrre eritrociti funzionanti in quantità sufficiente. Lo sviluppo delle componenti cellulari che precede normalmente la mitosi, che non può in questo caso avvenire, aumenta notevolmente il volume delle strutture eritroicitarie prodotte che divengono quindi molto grandi; si parla di MEGALOBLASTI.

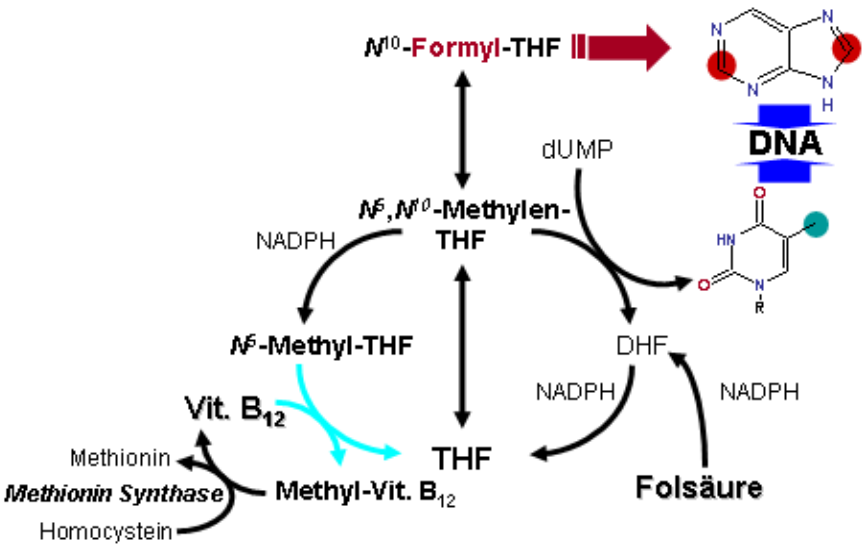
BASI BIOCHIMICHE DELLA ANEMIA MEGALOBLASTICA:

la anemia megaloblastica è determinata fondamentalmente da deficit di due fattori vitaminici:

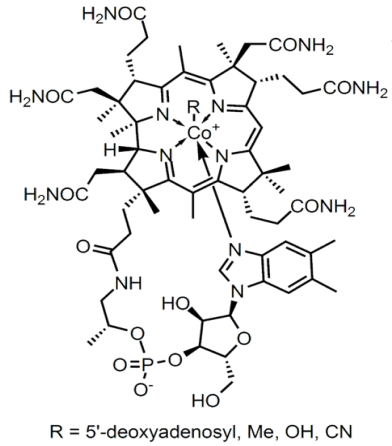
- la COBALAMINA o vitamina B12.
- Il FOLATO o vitamina M.

entrambi fondamentali per la genesi dell'acido DESOSSITIMIDINICO.

Nell'immagine è illustrato il meccanismo di sintesi di questo precursore del TTP, essenziale per la sintesi del DNA:



LA VITAMINA B12:



R = 5'-deoxyadenosyl, Me, OH, CN

la vitamina B12 è un coenzima fondamentale per la reazione di trasferimento di un metile tra il METIL TETRAIDROFOLATO e la OMOCISTEINA e consente quindi la produzione di:

- TETRAIDROFOLATO forma biologicamente attiva della vitamina e precursore del metilen tetraidrofolato, essenziale per la sintesi dell'acido desossitimidinico.
- METIONINA amminoacido fondamentale e coinvolto nel ciclo dei metili.

Questa reazione, inoltre, elimina attivamente omocisteina i cui livelli sono associati ad un incremento netto del rischio cardiovascolare.

METABOLISMO DELLA VITAMINA B12:

la vitamina B12 si ritrova in tutte le fonti alimentari animali come carne, pesce e uova, ed è assente nelle fonti vegetali (eccezion fatta per le

CC BY NC SA

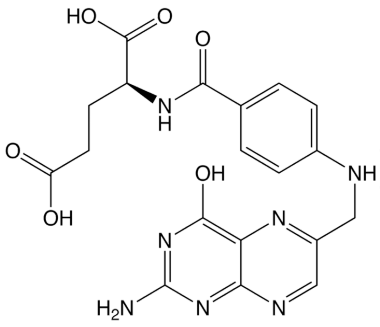
colonizzazioni batteriche in grado di produrre tale vitamina). Dal punto di vista chimico si tratta di una vitamina LIPOSOLUBILE.

- ASSORBIMENTO avviene in due modi:
  - DIRETTO che avviene in tutto il complesso dell'apparato gastroenterico, a partire dal cavo orale fino all'intestino: si tratta di un sistema inefficace, riesce ad assorbire infatti solo l'1% di quanto assunto.
  - MEDIATO DAL FATTORE INTRINSECO: sistema estremamente efficace e mediato da carriers. Il processo si svolge in questo modo:
    - separazione della vitamina B12 dalla sua fonte alimentare.
    - Associazione della stessa ad una proteina carrier provvisoria, prodotta a livello del cavo orale, l'APTOCORRINA.
    - A livello intestinale la APTOCORRINA viene separata dalla cobalamina che si associa al FATTORE INTRINSECO: si tratta di un fattore proteico fondamentale che viene prodotto a livello delle cellule parietali dello stomaco.
    - Il FATTORE INTRINSECO si associa ad un recettore specifico detto CUBILINA che ne media l'assorbimento a livello ileale: una volta assorbito il fattore intrinseco viene distrutto.

    Dopo circa 6 ore è possibile rinvenire nel sangue portale la cobalamina assunta con la dieta.
- TRASPORTO EMATICO che avviene per la presenza di due proteine:
  - TRANSCOBALAMINA I associata ad un meccanismo di escrezione-ricircolo biliare della vitamina in questione e prevalentemente utilizzata per l'uptake epatico: 0,5-5 µg di transcobalamina vengono ogni giorno secreti con la bile e riassorbiti direttamente.
  - TRANSCOBALAMINA II che invece circola nel sangue, prodotta dal fegato, macrofagi, ileo ed endotelio, e veicola la vitamina in questione ai diversi tessuti tramite una endocitosi mediata da recettore.

Il fegato è capace di conservare una enorme quantità di vitamina B12: il passaggio da una dieta normale ad una astensione completa dalla assunzione di vitamina B12 non provoca una anemia megaloblastica prima di 3-4 anni.

I FOLATI:



i folati sono fondamentali, come accennato tramite il ciclo dei metili, per la sintesi di diversi nucleotidi tra cui sicuramente il più importante la timidina: la forma biologicamente attiva di questo composto è tuttavia l'N^5 N^{10} METILEN TETRAIDROFOLATO, e non il METIL TETRAIDROFOLATO o il TETRAIDROFOLATO, forme tipicamente presenti negli alimenti assunti con la dieta.

IL METABOLISMO DEI FOLATI:

i folati sono, al contrario della vitamina B12, molto più disponibili in natura, sono contenuti infatti praticamente in ogni fonte alimentare (soprattutto carne, uova e frutta e verdura fresche), ma risultano maggiormente termosensibli e meno conservabili dal nostro organismo.

- ASSORBIMENTO: i folati si trovano in natura in forma di POLIGLUTAMMATI E MONOGLUTAMMATI. Normalmente:
  - i poliglutammati sono poco assorbibili.

CC BY NC SA

    - I monoglutammati sono maggiormente assorbibili.

  I poligluttamati vengono generalmente idrolizzati a monoglutammati nel lume intestinale o a livello della mucosa stessa.

  Normalmente il nostro organismo riesce ad assorbire circa il 50% dei folati che vengono assunti con la dieta.
- TRASPORTO, il tetraidrofolato circola nel nostro organismo principalmente in forma di 5 metil tetraidrofolato:
  - per 1/3 associato alla albumina in modo non stabile.
  - Per 2/3 libero nel plasma.

  L'assorbimento cellulare di questo composto coinvolge due proteine: un recettore ad alta affinità, esclusivo per il folato, ed uno a bassa affinità, sensibile anche al metatrexato.

È importante ricordare che LA RICHIESTA DI FOLATI per il nostro organismo è MOLTO PIÙ ELEVATA RISPETTO A QUELLA PER LA VITAMINA B12, inoltre questi composti NON POSSONO ESSERE IMMAGAZINATI: LE SCORTE EPATICHE durano circa due-tre mesi e poco dopo il loro esaurimento compare una anemia megaloblastica.

CAUSE DI ANEMIA MEGALOBLASTICA:

le cause di anemia megaloblastica possono essere fondamentalmente correlate ai due fattori descritti.

DEFICIT DI VITAMINA B12:

un deficit di vitamina B12 può essere determinato da numerose diverse cause, tra queste sicuramente ricordiamo deficit di assorbimento e deficit di assunzione alimentare.

DEFICIT DI ASSUNZIONE ALIMENTARE:

si possono distinguere in due grandi categorie:

- NELL'ADULTO sono determinati generalmente dalla dieta VEGANA che provoca di fatto una riduzione netta dei livelli di assunzione di cobalamina. In questi casi se si tratta di un passaggio da una dieta normale ad una vegana, come accennato, i sintomi saranno visibili unicamente 3-4 anni dopo.
- NELL'INFANTE: si tratta di bambini nati da madri con deficienze di cobalamina molto gravi, manifestano già a 3-6 mesi una anemia megaloblastica accompagnata da ritardo mentale.

ANEMIA PERNICIOSA:

la anemia perniciosa è una grave mancanza di attività del fattore intrinseco determinata da una atrofia gastrica. Si tratta di una patologia a sfondo AUTOIMMUNE determinata da una reazione anticorpale complessa:

- ANTICORPI DIRETTI CONTRO IL FATTORE INTRINSECO sono di due tipi:
  - tipo I che inficia il legame tra fattore intrinseco e vitamina B12.
  - tipo II che inficia il legame tra fattore intrinseco e mucosa ileale.

  Presenti indifferentemente nei pazienti affetti da questo tipo di patologia e presenti nell'80% delle secrezioni gastriche analizzate.
- ANTICORPI DIRETTI CONTRO LA MUCOSA GASTRICA presenti nel 90% dei pazienti affetti da anemia perniciosa e diretti generalmente contro la pompa protonica ad ATP.

Questo tipo di patologia si manifesta preferenzialmente:

- in pazienti con anamnesi familiare positiva per questo tipo di patologia.
- In pazienti che presentano un quadro di autoimmunità già presente:
  - tiroiditi.

CC BY NC SA

    - Vitiligo.
    - Ipoparatiroidismo.
    - Morbo di addison.

DEFICIT DI FOLATI:

un deficit di folati può essere correlato a:

- AUMENTATO FABBISOGNO DI FOLATI come avviene in caso di:
    - anemia emolitica di qualsiasi tipo, anche di scarsa gravità.
    - gravidanza: l'acido folico va supplementato in termini di assunzione già ai primi mesi di gravidanza.
    - Malattie desquamative della cute come:
        - pemfigo
        - psoriasi.
- DEFICIT DI ASSUNZIONE: i cibi freschi suppliscono benissimo al fabbisogno di folati, eventualmente si possono avere:
    - alcolismo o impostazione errata della dieta.
    - i folati sono termolabili e molto sensibili alle variazioni di temperatura, di conseguenza:
        - verdure cotte a lungo.
        - cibi surgelati.

      Non contengono folati utili.
- MALATTIE DA ASSORBIMENTO: in questo caso generalmente SOLO LA CELIACHIA provoca un danno tanto esteso alla mucosa intestinale da portare al mancato assorbimento di folati. Come intolleranza al glutine viene risolta dalla eliminazione delle fonti di questo elemento dalla dieta (grano, farro, orzo, segale, avena).

<u>DIAGNOSI DI CARENZA DI ACIDO FOLICO:</u>

le conseguenze della carenza di acido folico sono sostanzialmente le medesime della carenza di vitamina B12, dal punto di vista morfologico e ematolgoico non SI DISTINGUONO. L'unico modo per distinguere queste due patologie:

- un tempo si somministrava vitamina B12 e si valutava l'evoluzione del quadro clinico.
- dal punto di vista laboratoristico si valutano le concentrazioni di vitamina B12 e di FOLATI.

il surplus di acido folico è anche utile per altre vie metaoliche, la metil tetraidrofolato reduttasi, che forma il THF, PRODUCE LA FORMA UTILIZZABILE DEL THF che viene utilizzata a livello:

- cerebrale dove da incremento della serotonina.
- metabolismo della omocisteina che aumenta e con il suo aumento provoca un incremento del RISCHIO TROMBOTICO ED EMBOLICO.

un supplemento di acido folico quindi fa sempre bene, DEFICIT ENZIMATICI DI QUESTO TIPO DI ENZIMA POSSONO DIVENTARE MORTALI RAPIDAMENTE.

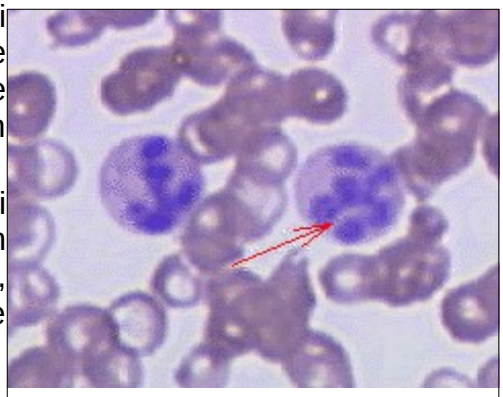
<u>QUADRO CLINICO:</u>

il quadro clinico può essere molto preoccupante per quanto riguarda queste patologie:

- EFFETTO SUL SANGUE PERIFERICO:

CC BY NC SA

- generalmente si riscontrano dei macrociti ovali con elevato grado di anisocitosi e poichilocitosi. Se non accompagnata da altre cause di microcitosi, la patologia comporta un MCV maggiore di 100fl.
- Neutrofili ipersegmentati: il nucleo dei neutrofili in questi pazienti presenta un numero di lobi decisamente incrementato, anche fino a 9 lobi contro i 5 fisiologicamente presenti.



Anemia megaloblastica caratterizzata dalla presenza di GLOBULI ROSSI INGROSSATI e POLIMORFONUCLEATI DOTATI DI NUMEROSI LOBI, aspetto particolarmente visibile nel neutrofilo indicato.
immagine tratta da wikipedia

- MIDOLLO OSSEO:
  - ipercellularità con precursori eritroidi grandi e incremento del numero di cellule indifferenziate: le forme mature tendono infatti a morire per le anomalie strutturali presenti.
  - Metamielociti e megacariociti iperpoliploidi ingranditi si possono trovare facilmente nell'ambiente midollare.

  Alterazioni cromosomiche delle cellule in questione sono caratteristicamente presenti.
- EFFETTO GENERICO SUI TESSUTI: chiaramente un deficit di sintesi del DNA interessa, oltre al midollo osseo, diversi tessuti ad elevato turnover.
  - SUPERFICI EPITELIALI dove si individuano macrocitosi e alterazioni nucleari, spesso accompagnate da morte cellulare. Le mucose maggiormente interessate sono:
    - cavo orale.
    - Stomaco.
    - Intestino tenue.
    - Tratti genitali, soprattutto femminili.
  - GONADI: soprattutto nella donna, deficit alimentari sono associati ad infertilità.
  - DIFETTI DEL TUBO NEURALE NELL'EMBRIONE: la assunzione nelle prime 12 settimane di gravidanza riduce del 70% l'incidenza di danni al tubo neurale. La associazione tra folati e riduzione del rischio non è chiara, ma si pensa sia associata ad un difetto di metabolismo dei folati della madre.
  - RISCHIO CARDIOVASCOLARE: il rischio cardiovascolare è in questo caso correlato alla alterazione dei livelli di OMOCISTEINA. Normalmente l'omocisteina viene eliminata tramite due vie metaboliche:
    - CISTATIONINA BETA SINTASI che garantisce la sintesi del composto antiossidante GLUTATIONE.
    - METIL TETRAIDROFOLATO REDUTTASI che garantisce la formazione del tetraidrofolato necessario alla sintesi, come visto, delle basi azotate.

    Un incremento delle concentrazioni di OMOCISTEINA si associa tipicamente ad un DISMETABOLISMO DEI PROCESSI ANTIOSSIDANTI e provoca un NETTO INCREMENTO DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE.
  - MANIFESTAZIONI NEUROLOGICHE soprattutto per quanto riguarda le deficienze di cobalamina, possiamo avere:

CC BY NC SA

        - neuropatia bilaterale periferica o demielinizzazione di:
            - tratto piramidale.
            - Cordone posteriore.

          A livello del midollo spinale.
        - Atrofia ottica e segni di neuropatia cerebrale, meno di frequente.

      Il paziente, statisticamente molto più spesso maschio, riferisce parestesie, astenia, difficoltà a camminare, demenza, disturbi psicotici e difetti di visione.

      L'eziologia della neuropatia da deficit di cobalamina non è ancora completamente chiara, ma si sa che esistono delle forme di neuropatia di questo tipo accompagnate da valori borderline di B12 e non accompagnati da anemia megaloblastica.
- SEGNI DI ERITROPOIESI INEFFICACE:
    - incremento della bilirubina non coniugata per la morte delle cellule rosse: la produzione di eme non è in questo caso inficiata.
    - Incremento alla analisi delle urine dell'urobilinogeno, non è infatti alterato il catabolismo dell'eme.
    - Riduzione della aptoglobina.
    - Incremento della emosiderina nelle urine.
    - Incremento della lattico deidrogenasi.

CC BY NC SA

ANEMIA SIDEROPENICA

La anemia sideropenica è probabilmente la anemia più comune in assoluto: il 50% delle anemie sono attribuibili ad una deficienza di ferro e nel complesso si parla di circa 841.000 morti all'anno nel mondo. Il ferro è uno ione metallico dal metabolismo molto complesso: carenze ed eccessi di assorbimento sono deleteri per l'organismo e il bilancio del ferro deve essere regolato con molta attenzione.

FABBISOGNO E METABOLISMO:

1-2mg DI FERRO DEVONO ESSERE ASSUNTI CON LA DIETA QUOTIDIANAMENTE: solo il 10% del ferro che assunto con gli alimenti viene assorbito, di conseguenza le necessità di assunzione reali sono intorno ai 10-20 milligrammi al giorno. Una volta assorbito il ferro viene immagazzinato fondamentalmente:

- A LIVELLO EPATICO dove si accumula fino ad 1g.
- NELLA MIOGLOBINA, proteina tissutale.
- NEL SISTEMA RETIOLO ENDOTELIALE che ospita circa 0,6g di ferro.
- LA SIDEREMIA CIOÈ IL FERRO LEGATO ALLA TRANSFERRINA: generalmente si tratta di 3mg, molto poco.
- LA MASSA ERITROCITARIA CIRCOLANTE che comprende di 1,8g circa di ferro.

IL FABBISOGNO DI FERRO risulta:

- NELLA DONNA IN PERDITA O BILANCIATO in quanto il fabbisogno risulta FISIOLOGICAMENTE AUMENTATO NELLA FASE MESTRUALE DEL CICLO: durante il periodo mestruale il fabbisogno di ferro passa dai 10mg normali ai 20mg al giorno.
- NEL MASCHIO IN ACCUMULO: eccetto per le piccole deplezioni fisiologiche di ferro, il maschio non perde significative quantità di ferro e quanto assorbito a livello intestinale si assomma al pool precedentemente presente.

Nel complesso infatti l'organismo umano perde parte del ferro che contiene:

- tramite una piccola percentuale di ferro che non viene riciclata per una inefficienza dei meccanismi di emocateresi ed emopoiesi: si tratta di una quantità molto molto piccola, quasi trascurabile.
- Tramite la desquamazione delle cellule epiteliali, soprattutto intestinali: nel maschio si tratta della principale fonte di dispersione del ferro.
- Tramite le perdite ematiche del ciclo mestruale nella donna: il ciclo mestruale incrementa molto il fabbisogno di ferro e di fatto è responsabile della maggiore probabilità per la donna di andare incontro ad una anemia sideropenica.

L'ASSORBIMENTO DEL FERRO:

il ferro alimentare può presentarsi in due forme ben distinte:

- il ferro ALIMENTARE LIBERO viene assorbito tramite dei trasportatori caratteristici per tutti gli ioni bivalenti: tali trasportatori esportano il ferro dall'intestino verso l'interno delle cellule. Il ferro libero si trova in natura generalmente allo stato TRIVALENTE, per poter penetrare le membrane cellulari tramite il canale per gli ioni bivalenti deve quindi essere RIDOTTO A BIVALENTE da un enzima DUODENALE: LA CITOCROMO C DUODENALE.
- il ferro ASSOCIATO AD EME UMANO O NON UMANO viene trasportato in MODO AUTONOMO A LIVELLO INTESTINALE E MODO ESTREMAMENTE EFFICIENTE: la percentuale di ferro assorbito è molto più elevata in questo caso. Questo ferro è già ridotto in forma bivalente.

cc BY NC SA

CONTROLLO DEL FERRO INTRACELLULARE:
come accennato il ferro ha un potere ossidante molto forte, una volta penetrato nella cellula in forma bivalente viene:

- veicolato IMMEDIATAMENTE AD UNA MOLECOLA CON CAPACITÀ CHELANTI LO IONE, la FERRITINA, che può ospitare fino a 24.000 ioni ferro.
- Nel caso in cui la ferritina non sia in grado di chelare tutti gli ioni ferro necessari, QUESTI VENGONO DEPOSITATI A LIVELLO DELLA EMOSIDERINA.

Il ferro legato alla ferritina è IMMEDIATAMENTE DISPONIBILE e viene LIBERATO SULLA BASE DELLE NECESSITÀ, il ferro associato alla EMOSIDERINA è MENO DISPONIBILE. Una piccola quantità di ferro resta LIBERO e risulta molto IMPORTANTE PER LA REGOLAZIONE DEL METABOLISMO CELLULARE.
USCITA DEL FERRO DALLA CELLULA INTESTINALE:
Il ferro esce dalla cellula intestinale grazie ad un trasportatore fondamentale, la FERROPORTINA, che si colloca sul versante vascolare della cellula. Questa proteina rappresenta un punto di controllo fondamentale per il metabolismo del ferro:

- se la ferroportina blocca l'afflusso di ferro al sangue, il ferro resta nella cellula intestinale e viene perso con la sua desquamazione.
- se la ferroportina favorisce il flusso degli ioni all'esterno, allora il ferro assorbito con la dieta penetra nel sangue.

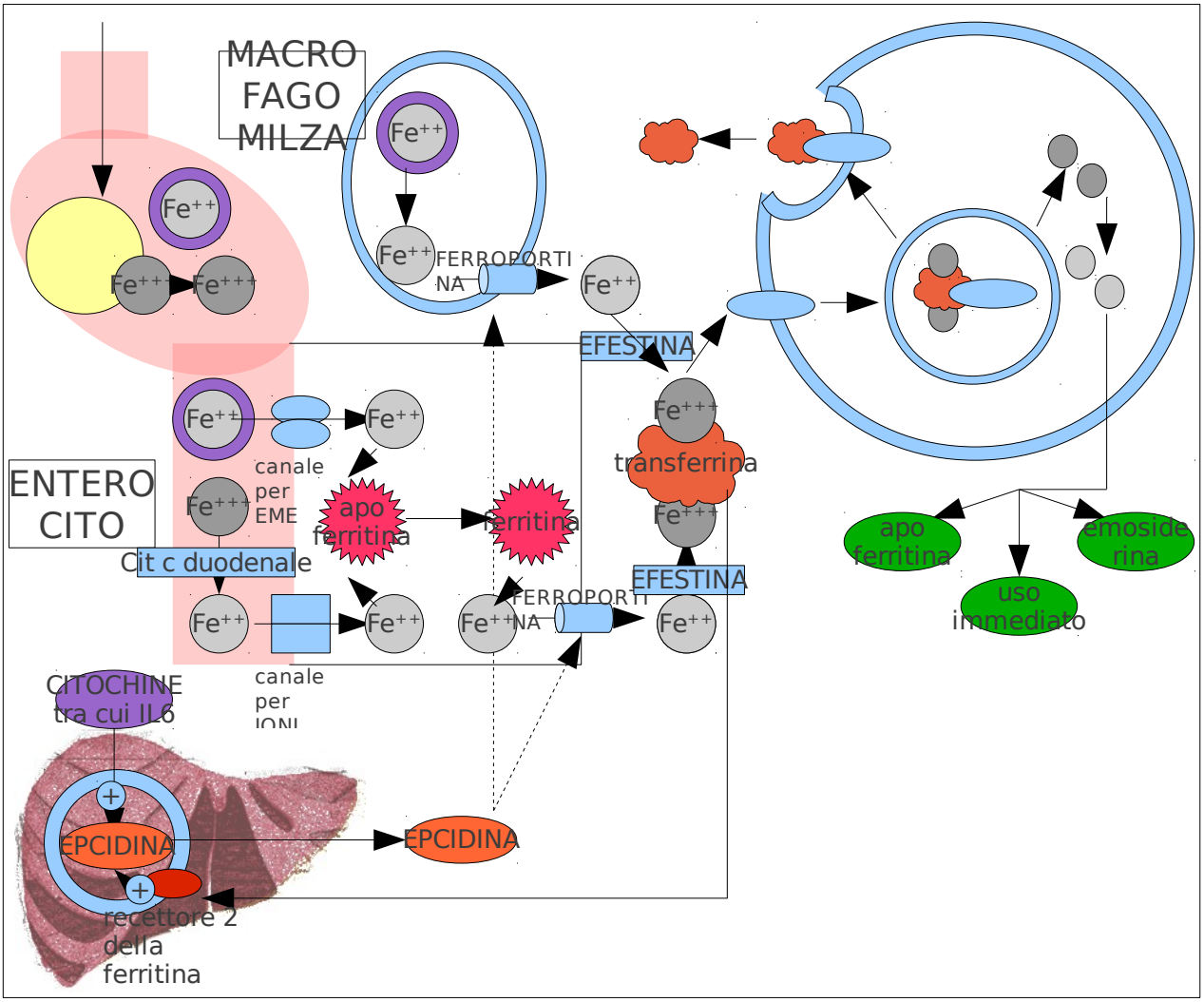
L'attività della FERROPORTINA È STRETTAMENTE REGOLATA DA UN OROMONE FONDAMENANTALE PER IL METABOLISMO DEL FERRO, la EPCIDINA.
Una volta uscito dalla cellula intestinale il ferro BIVALENTE viene immediatamente:

- ossidato a trivalente dalla EFESTINA.
- Associato alla TRANSFERRINA.

LA CAPTAZIONE DELLA TRANSFERRINA:
la transferrina prodotta dal fegato è capace di trasportare due ioni ferro allo stato BIVALENTE, nello specifico questa proteina:

CC BY NC SA

- viene percepita da recettori specifici presenti sulla superficie delle cellule che necessitano di ferro.
- Si forma un endosoma.
- Viene staccato il ferro dalla ferritina grazie alla acidificazione dell'ambiente: il ferro si libera nella cellula e viene ridotto a bivalente per poi essere utilizzato o accumulato.
- l'endosoma si riassocia alla membrana cellulare e recettore e transferrina vengono RICICLATE.



VALUTAZIONE DELLE PROTEINE DEL FERRO:
come accennato le proteine coinvolte nel metabolismo del ferro sono molto numerose e svolgono delle azioni fondamentali, dal punto di vista pratico ricordiamo:

- LA TRANSERRINA risulta facilmente dosabile, dal punto di vista pratico meno ferro è presente, più transferrina viene sintetizzata: in questo modo il poco ferro assorbito viene veicolato dalle regioni intestinali alla periferia con maggiore efficienza.
- LA FERRITINA, presente non solo a livello cellulare ma anche in piccolissime quantità a livello EMATICO, in caso di calo delle quantità di ferro presenti nel sangue CALA NETTAMENTE LA SUA CONCENTRAZIONE: nel momento in cui vi sia una carenza di ferro tutto il ferro cellulare non utilizzato deve essere mobilizzato.

CC BY NC SA

I livelli di ferro stessi sono in grado di INDURRE O DIMINUIRE LA PRODUZIONE DI QUESTE PROTEINE agendo:

- DIRETTAMENTE.
- TRAMITE L'EPCIDINA.

L'EPCIDINA:

l'epcidina è un ormone fondamentale per il controllo del metabolismo del ferro, l'effetto dell'epcidina è quello di:

- bloccare la ferritina e il ferro presente nell'eritrocita.
- Bloccare i meccanismi di trasporto del ferro:
  - blocca la ferroportina intestinale incrementando la perdita di ferro.
  - Blocca la ferroportina macrofagica riducendo il riassorbimento splenico e macrofagico del ferro.

La attività della epcidina è in ogni caso controllata in particolare da un gene, il gene HFE associato alla emocromatosi.

È molto importante ricordare il fatto che un paziente cirrotico, prossimo al trapianto di fegato, presenta generalmente:

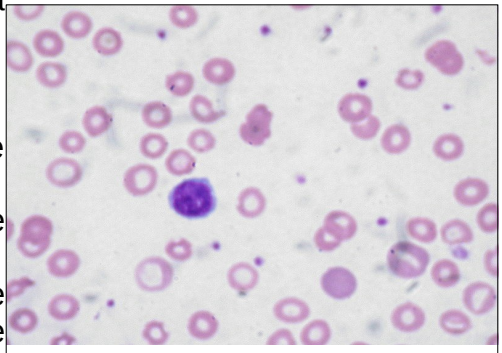
- elevati livelli di ferro.
- elevati livelli di transferrina satura.

In quanto non produce più epcidina: se il problema non viene risolto il paziente può sviluppare una gravissima EMOCROMATOSI.

LA ANEMIA SIDEROPENICA:

la anemia da carenza di ferro è una anemia tipicamente:

- MICROCITICA inferiore ai 70fl.
- IPOCROMICA



Anemia sideropenica, ben visibile la perdita di colorazione dei globuli rossi.
immagine tratta da wikipedia

I parametri utili nella valutazione dello stato delle riserve di ferro sono:

- TRANSFERRINA che è inversamente proporzionale al ferro.
- FERRITINA che seppur in piccola quantità è presente nel torrente circolatorio, le sue concentrazioni sono in equilibrio con quelle cellulari e in caso di livelli di ferro bassi, la ferritina risulterà bassa.
- SIDEREMIA: ferro circolante cioè il LIVELLO DI TRANSFERRINA SATURA.
- TIBC total iron binding capacity: la capacità totale della transferrina di LEGARE IONI FERRO.
- DEPOSITI DI FERRO NEL MIDOLLO: utile per la diagnosi di emocromatosi, risulta di fatto non necessario in quanto la ferritina circolante è ad oggi considerata un indice migliore. La valutazione dello stato del midollo tramite biopsia è però molto utile per altri motivi: tramite la valutazione diretta dello stato dell'eritrone si possono avere conferme relative per esempio a difetti nell'utilizzo del ferro.
- LIVELLI DI PROTOPORFIRINA CELLULARE: in assenza di ferro la protoporfirina, precursore dell'eme, si accumula nella cellula rossa. I valori normali sono generalmente inferiori a 30mg/dl, ma in caso di anemia sideropenica possono arrivare anche a 100mg/dl.
- RECETTORE PLASMATICO PER LA TRANSFERRINA: fisiologicamente una parte

CC BY NC SA

del recettore della transferrina viene rilasciato nel plasma durante il processamento della ferritina. La principale fonte di questa molecola, dosata tramite test immunoenzimatici, è sicuramente l'eritrone: in caso di anemia sideropenica con l'aumento del metabolismo della tranferrina, aumenta anche questo valore.

VALUTAZIONE DEI LIVELLI DI FERRO	
DEPOSITI DI FERRO NEL MIDOLLO	2-3+
TIBC	330±30 µg/dl
FERRITINA PLASMATICA	100±60 µg/L
RECETTORE PLASMATICO DELLA TRASFERRINA	5,5±1,5
FERRO EMATICO	115±50 µg/dl
SATURAZIONE DELLA TRANSFERRINA	35±15 %
SIDEROBLASTI	40-60 %
PROTOPORFIRINA DELLE CELLULE ROSSE	30 µg/dl RBC

BIAS RELATIVI AI VALORI IN ESAME:

Dal punto di vista pratico ricordiamo che sono attendibile quasi sempre TRANSFERRINA e FERRITINA, ma i valori di SIDEREMIA POSSONO ESSERE NON ATTENDIBILI:

- difficilmente si hanno falsi positivi: sideremie basse sono generalmente attendibili quando rilevate.
- si possono avere dei falsi negativi: sideremie rilevate come alte o normali possono nascondere livelli di ferro ematico bassi.

Normalmente, ottenuto il siero, si distacca il ferro dalla transferrina e lo si dosa, ma normalmente in una fase preanalitica di trattamento del campione:

- per una centrifugazione eccessivamente rapida.
- Per alterazioni dovute al maneggiamento del campione e al tempo trascorso.

È NORMALE ASPETTARSI UNA EMOLISI PIÙ O MENO SIGNIFICATIVA e di conseguenza L'USCITA DI FERRO DAL GLOBULO ROSSO che ALTERA INEVITABILMENTE IL RISULTATO DELL'ESAME. Valori normali di sideremia possono in pratica accompagnarsi a livelli di ferritina e trasnferrina alterati: vanno sempre considerati attendibili questi ultimi.

VARIAZIONI DEL FERRO EMATICO E CONSEGUENZE:

La anemia sideropenica si sviluppa in diverse fasi nel corso del tempo, fisiologicamente possiamo dire nel momento in cui il ferro ematico comincia a calare, o per una riduzione dell'introito di ferro o per cali del ferro presente nell'organismo, la prima cosa ad essere intaccata sono I DEPOSITI DI FERRO TISSUTALI:

- LA FERRITINA È IL PRIMO PARAMETRO CHE SI MODIFICA CON LA RIDUZIONE DELLE RISERVE, in questa fase:
  - LA FERRITINA si abbassa.
  - LA TRANSFERINA è normale.
  - L'ERITRONE E IL GLOBULO ROSSO SONO NORMALI.
- CON IL TEMPO COMINCIANA A DIMINUIRE LA TRANSFERRINA CIRCOLANTE:
  - la FERRITINA È MOLTO BASSA
  - LA TRANSFERRINA COMINCIA SENSIBILMENTE A CALARE.
  - L'ERITRONE NON SUBISCE MODIFICAZIONI per il momento.
- INFINE se non viene corretto il deficit:
  - la ferritina risulta bassissima.
  - La transferrina risulta molto bassa.

CC BY NC SA

- L'eritrone comincia effettivamente a perdere ferro.

COMPARE A QUESTO PUNTO LA ANEMIA IPOCROMICA E MICROCITICA

PARAMETRI RELATIVI AL FERRO E ALLA EMOPOIESI							
	sovraccarico di ferro	incremento delle riserve di ferro	normale	decremento delle riserve di ferro	deplezione di ferro	eritropoiesi inefficace da sideopenia	anemia sideopenica
FERRO A LIVELLO MIDOLLARE	4+	3-4+	2-3+	1+	0 o tracce	0	0
TIBC µg/dl	<300	<300	330±30	330-360	360	390	410
FERRITINA PLASMATICA µg/L	>250	>250	100±60	<25	<20	10	<10
RECETTORE PER LA TRANSFERRINA	5,5	5,5	5,5±1,5	5,5	5,5	10	14
SIDEREMIA µg/dl	200	>150	115±50	<115	<115	<60	<40
SATURAZIONE DELLA TRANSFERRINA %	>60	>50	35±15	30	<30	<15	<10
SIDEROBLASTI %	40-60	40-60	40-60	40-60	40-60	<10	<10
PROTOPORFIRINA DELLE RBC	30	30	30	30	30	100	200
ERITROCITI	normali	normali	normali	normali	normali	normali	microcitici ipocromici

LA ANEMIA SIDEROPENICA DI FATTO SI MANIFESTA A SETTIMANE DI DISTANZA SE NON MESI DAL CALO DELLA ASSUNZIONE O DALL'INIZIO DELLA PERDITA e avviene quando IL GRAMMO DI FERRO CONTENUTO NEI MACROFAGI E NEGLI EPATOCITI È STATO CONSUMATO.
È fondamentale quindi agire precocemente al fine di evitare complicazioni che rendono più difficile e prolungato il recupero.

EFFETTI DELLA ANEMIA SIDEROPENICA SULL'ORGANISMO:
il ferro è fondamentale per numerosi enzimi presenti nelle nostre cellule, dalla catalasi alla citocromo ossidasi e non solo, tutti enzimi fondamentali per il corretto funzionamento dell'organismo: appare chiaro che se manca il ferro per la emoglobina, manca il ferro in tutto l'organismo. LA ANEMIA SIDEROPENICA È QUINDI MOLTO DIFFICILE DA GESTIRE PER L'ORGANISMO: i sintomi sono molto evidenti e il danno tissutale molto significativo.

<u>POLICITEMIA E METABOLISMO DEL FERRO:</u>
i soggetti POLICITEMICI sono soggetti che presentano un elevato livello di produzione di globuli rossi e che devono essere salassati per mantenere sotto controllo i livelli di emoglobina. In questi pazienti a seguito di diversi salassi IL FERRO PRESENTE NELL'ORGANISMO CALA SENSIBILMENTE, di fatto in questi pazienti si registrano:

- i livelli di emoglobina che, a causa della patologia, sono NORMALI.
- I livelli di ferro complessivo calano e il soggetto presenta:
  - STANCEZZA.
  - DISPNEA DA SFORZO.
  - CEFALEA.
  - DIFFICOLTÀ DI CONCENTRAZIONE.
  - NERVOSISMO.

L'effetto della carenza di ferro è quindi particolarmente evidente e deleterio di per se stesso, a prescindere dalla anemizzazione.

CC BY NC SA

ESAME OBIETTIVO:
all'esame obiettivo per una anemia sideropenica prolungata nel tempo si possono individuare dei segni caratteristici:

- COILONICHIA: unghie concave.
- UNGHIE CHE SI ROMPONO FACILMENTE.
- CHELITE ANGOLARE.
- ATROFIA DI:
  - lingua.
  - mucose del cavo orale.

  le mucose della cavità orale sono secche e si registrano delle strane difficoltà correlate alla deglutizione: questi soggetti spesso hanno un sintomo patognomonico, la DISFAGIA PARADOSSA o SINDROME DI PLUMMER WINSON. Si tratta di una disfagia per cui i pazienti HANNO DIFFICOLTÀ AD INGOIARE I BOCCONI PICCOLI MA NON HANNO PROBLEMI CON QUELLI GRANDI: a causa della secchezza della mucosa, soprattutto pastiglie e piccoli bocconi restano attaccati al palato.
  Si tratta di un segno caratteristico che NON SI TROVA IN NESSUN'ALTRA ANEMIA.

EFFETTO DELLA ANEMIA SIDEROPENICA SUL GLOBULO ROSSO:
in questo caso i GLOBULI ROSSI RISULTANO, come accennato, MICROCITICI E IPOCROMICI; in questi casi l'emoglobina si concentra unicamente nelle regioni periferiche del globulo rosso che risulta:

- piccolo.
- poco colorato
- si formano a volte globuli rossi a forma di PENNA abbastanza caratteristici.

EMOCROMO:
all'emocromo potremo chiaramente osservare:

- MCV ridotto.
- MCHC poco inferiore alla norma.
- MCH inferiore alla norma.

Il numero dei globuli rossi risulta RELATIVAMENTE DIMINUITO: i globuli rossi sono presenti ma risulta decisamente ridotta la loro capacità di veicolare ossigeno.
Per quanto riguarda altri parametri relativi al globulo rosso, ricordiamo che:

- LA CONTA LEUCOCITARIA RISULTA NORMALE.
- I LIVELLI DI PIASTRINE SONO AUMENTATI: più peggiora l'anemia sideropenica, più aumentano le piastrine, si tratta di un rapporto FISIOLOGICO e PROGRESSIVO. Non è noto il meccanismo molecolare per cui questo fenomeno si verifica, ma si pensa che il calo del ferro porti ad un incremento della affinità della TROMBOPOIETINA PER IL MEGACARIOCITO: dal punto di vista finalistico con l'aumento delle piastrine SI RIDUCE IL RISCHIO DI SANGUINAMENTO E QUINDI IL RISCHIO DI PERDERE ULTERIORE FERRO.
  Le piastrine possono aumentare anche fino a 700.000: con il riprestino dei livelli di ferro i livelli di piastrine circolanti tornano normali.
- PARAMETRI RELATIVI AL FERRO:
  - SIDEREMIA BASSA anche se, come accennato, da spesso falsi negativi.
  - TRANSFERRINA AUMENTATA: meno ferro c'è, più transferrina viene prodotta al fine di veicolare il ferro che restante all'eritrone. Arriva anche a 700mg/dl.
  - FERRITINA DIMINUITA: i livelli sono, come accennato, regolati dal metabolismo

CC BY NC SA

del ferro, se non c'è ferro non viene chiaramente prodotta. Normalmente ci si aspetta un valore inferiore a 10 per un sideropenico, ma si può arrivare anche a 0,1.

ANEMIE DA FLOGOSI CRONICA:
questo è vero quando abbiamo a che fare con una ANEMIA SIDEROPENICA NORMALE, ma presenza di quadri FLOGISTICI E NEOPLASTICI i VALORI POSSONO RISULTARE FORTEMENTE ALTERATI, possiamo avere:

- ANEMIE SIDEROPENICHE CON FERRITINA AUMENTA IN CASO DI FLOGOSI ACUTA O CRONICA.
- ANEMIA SIDEROPENICHE CON SIDEREMIA NON AUMENTATA IN CASO DI PATOLOGIE EPATICHE.

CAUSE DI ANEMIA SIDEROPENICA:

le cause di anemia sideropenica possono essere molto differenti, dal punto di vista pratico ricordiamo che le cause principali sono:

- INTROITO DI FERRO INSUFFICIENTE, il ferro si trova:
  - nella carne.
  - nelle uova.
  - nel sangue.

  principalmente. Dal punto di vista molecolare il ferro si trova anche anche in leguminacee e altre verdure ma NON È BIODISPONIBILE: il ferro all'interno di questi alimenti non viene assorbito in quanto associato a OSSALATI, FITATI E TANNATI che IMPEDISCONO IL SUO ASSORBIMENTO. La biodisponibilità MAGGIORE SI HA UNICAMENTE NEI CIBI CHE CONTENGONO ELEVATI LIVELLI DI EMOGLOBINA come la carne e il sangue grazie al meccanismo autonomo di assorbimento del ferro associato all'eme. La dieta carnea è quindi fondamentale.
- PERDITA DI SANGUE E QUINDI DI FERRO:
  - la causa principale di anemia sideropenica riguarda soprattutto la perdita mestruale nella donna che può essere anche molto elevata.
  - Emorragie di piccolo calibro croniche possono interessare tutto l'organismo:
    - tratto gastroenterico soprattutto: si tratta di emorragie estremamente comuni.
    - tratto respiratorio.
    - tratto genitourinario.

    Anche le donazioni di sangue possono dare questi problemi se non adeguatamente regolate.

    Il principale problema delle emorragie croniche è il TRATTO GASTROENTERICO: si possono perdere 20ml di sangue tramite le feci senza che queste assumano un COLORE, CONSISTENZA E ODORE ALTERATI. Soprattutto in età avanzata TUMORI DI CIECO E COLON DESTRO SONO TRA LE PRINCIPALI CAUSE DI EMORRAGIE OCCULTE INTESTINALI: si tratta di neoplasie silenti che non danno sintomi se non la anemizzazione dovuta alla emorragia cronica.
- CHIRURGIA GASTRICA: l'acidità gastrica, a lungo ritenuta fondamentale per l'assorbimento del ferro, aiuta a tenere il ferro in soluzione, ma un paziente gastrectomizzato non va incontro ad anemie sideropeniche significative. Il problema può essere correlato in questo caso alla produzione di fattore intrinseco che da, come noto, una anemia perniciosa.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE:

CC BY NC SA

la anemia sideropenica può essere in alcuni casi confusa con QUADRI DI TALASSEMIA che nelle forme lievi può dare una anemia:

- microcitica.
- Ipocromica.

tuttavia IN QEUSTI CASI:

- IL METABOLISMO DEL FERRO PRESENTA PARAMETRI ELEVATI:
  - la sideremia risulta elevata: si tratta di una anemia emolitica.
  - la ferritina risulta elevata in quanto il ferro ha un elevato turnover.
  - La trasnferrina, essendo presente molto ferro, risulta chiaramente bassa.
- I RETICOLOCITI RISULTANO GENERALMENTE AUMENTATI mentre nella anemia sideropenica sono NORMALI.

Le analisi dell'emocromo possono essere sovrapponibili, ma il quadro clinico, la anamnesi e l'osservazione dello striscio di sangue non lasciano dubbi.

LA TERAPIA:

il ferro viene normalmente somministrato per VIA ORALE: come visto in precedenza se si è instaurata una anemia sideropenica, tutte le scorte di ferro dell'organismo sono depauperate, LA QUANTITÀ DI FERRO ASSUNTA CON LA DIETA DEVE QUINDI ESSERE MOLTO CONSISTENTE e sufficiente a riportare il livello di emopoiesi alla normalità e a riempire le scorte dell'organismo. Generalmente si somministrano da 1,3 a 1,6 g nel lungo periodo di ferro SULLA BASE DEL peso del paziente, mai di meno: se la terapia viene sottodosata, con la sua interruzione il paziente torna ad essere sideropenico.

PREPARATI DI FERRO:

i preparati disponibili sono molto differenti e nella scelta del preparato da utilizzare si devono valutare:

- peso corporeo.
- quanto ferro viene assorbito dal preparato: dal 50 al 60%.

Dal punto di vista pratico in questi casi è sempre meglio eccedere in quanto il ferro in eccesso viene semplicemente inviato nelle scorte organiche: UNA DOSE DI 1,7g per tutta la terapia è quindi generalmente indicata. La somministrazione prevede quindi:

- 1,7g di ferro in tutto suddivisi in 100-120mg al giorno.
- La terapia dura un mese o un mese e mezzo circa.

UN DOSAGGIO ECCESSIVAMETE ALTO NON È TANTO NOCIVO QUANTO SEMPLICEMENTE INUTILE: il ferro in eccesso viene semplicemente eliminato con le urine.

Con il tempo è stato possibile inoltre elaborare dei preparati assumibili con il cibo: un tempo per le interazioni con componenti presenti negli alimenti il ferro andava preso lontano dai pasti.

FERRO PER VIA ENDOVENOSA:

la terapia con ferro per via endovenosa si fa eventualmente per INTOLLERANTI AL FERRO PER BOCCA o NEI CASI IN CUI IL FERRO NON VIENE ASSORBITO A LIVELLO DUODENALE, si tratta di casi rari. Si tratta di una terapia efficace ma PUÒ DARE REAZIONI ANAFILATTOIDI MOLTO GRAVI anche fino alla morte ANCHE MOLTO DI FREQUENTE. Anche in questo caso di somministrano circa 120 mg al giorno.

FERRO ASSOCIATO A SOSTANZA GLICOPROTEICA:

si parla di ferro GLUCONATO O SACCARATO, la formula in questione presenta dei vantaggi molto importanti, di fatto:

- il ferro viene assorbito direttamente dal macrofago.

CC BY NC SA

- Si somministra una sola dose.

Presenta in ogni caso degli effetti collaterali.

APPROCCIO TERAPEUTICO:

è indispensabile capire quale sia la causa prima della anemia sideropenica, di fatto questa può essere dovuta a:

- alimentazione.
- Eccessivo flusso mestruale.
- Altre cause correlate alla perdita di sangue.

DOPO I 50 ANNI QUASI TUTTE LE ANEMIE SIDEROPENICHE SONO ASSOCIATE A PATOLOGIE IMPORTANTI E MALIGNE.

ANEMIE A CAUSA MISTA:

può succedere per diversi motivi che un paziente presenti due anemie concomitanti:

- anemia da carenza di ACIDO FOLICO O B12.
- Anemia da carenza di FERRO.

Presentano chiaramente due effetti differenti: si parla di ANEMIA DIMORFA, i GLOBULI ROSSI PRESENTANO UN VOLUME NORMALE IN QUANTO LE DUE FORZE, MEGALOBLASTICA E MICROCITICA, SI EQUIVALGONO. Di fatto il globulo rosso risulta fortemente alterato dal punto di vista funzionale.

CC BY NC SA

ANEMIE DA ALTERATO ECOSISTEMA MIDOLLARE

la anemia da alterato ecosistema midollare è una condizione molto frequente ma mal definita: si parla di alterato ecosistema midollare quando l'emopoiesi non risulta affetta da una malattia intrinseca, ma produce POCHI ELEMENTI DELLE DIVERSE SERIE A CAUSA DI ALTERAZIONI DEL MIDOLLO OSSEO. I fattori capaci di alterare l'ecosistema midollare in modo significativo sono fondamentalmente due:

- FLOGOSI CRONICA: tutte le condizioni che determinano uno stato flogistico prolungato nel tempo. Tra le cause più comuni ricordiamo:
  - brucellosi
  - leishmaniosi
  - tubercolosi.
  - Osteomieliti.
  - Tutte le malattie infettive che assumono carattere cronico.
  - pielonefriti ricorrenti.
  - malattie reumatiche: artrite reumatoide, lupus e molte altre.
  - Neoplasie a crescita lenta e metastatiche.

  TUTTE LE CONDIZIONI FLOGISTICHE PROLUNGATE NEL TEMPO SI ASSOCIANO A QUESTO TIPO DI CONDIZIONE.
- INFILTRAZIONE DI CELLULE NOEOPLASTICHE NEL MIDOLLO OSSEO.

FLOGOSI CRONICA E CITOCHINE:

le citochine infiammatorie prodotte in caso di flogosi cronica hanno l'effetto di determinare un RALLENTAMENTO DEL PROCESSO DI PRODUZIONE DEI GLOBULI ROSSI, l'anemia è quindi in questo caso, salvo l'intervento di altri fattori esterni:

- NORMOCROMICA.
- NORMOCITICA.

Si tratta fondamentalmente di un processo di DESENSIBILIZZAZIONE ALLA ERITROPOIETINA dove L'ERITRONE CESSA DI RISPONDERE ALLO STIMOLO PROVENIENTE DALL'ESTERNO.

È importante ricordare che spesso la anemia da infezione cronica, soprattutto da tubercolosi, e la anemia da artrite reumatoide sono ANEMIE A CARATTERE IPOCROMICO MICROCITICO.

Nel complesso collaborano a questo effetto:

- IL6.
- IL1.
- TNF alfa.

Questi fattori influiscono sulla attività di diversi tessuti nel nostro organismo agendo su cellule:

- STAMINALI modificando e rallentando i processi di DIFFERENZIAZIONE.
- ADULTE mutando fondamentalmente il profilo di produzione proteica.

Per quanto riguarda il globulo rosso chiaramente L'AZIONE INTERESSA LA CELLULA STAMINALE piuttosto che la cellula adulta, e di fatto la anemia si inserisce in senso parafisiologico nella patologia infiammatoria.

La anemizzazione è generalmente limitata nelle fasi iniziali della malattia, ma in pazienti che presentino un problema cardiaco preesistente, può manifestarsi come ANGINA, AFFATICAMENTO E ASTENIA.

IL RUOLO DELLA EPCIDINA:

CC BY NC SA

come accennato in precedenza l'epcidina è un fattore umorale ormonale capace di LIMITARE ATTIVAMENTE LA ATTIVITÀ DI MOBILIZZAZIONE E ASSORBIMENTO DEL FERRO: CITOCHINE A CARATTERE INFIAMMATORIO tra cui soprattutto la IL1 hanno la capacità di STIMOLARNE MOLTO LA PRODUZIONE.

ANEMIA E FLOGOSI ACUTA:

anche la flogosi acuta può provocare una ANEMIZZAZIONE RAPIDA con la perdita di 2-3g di emoglobina per decilitro: la ragione di questo calo è da ricercarsi in un incremento della distruzione dei globuli rossi vecchi sottoposti allo stress correlato alla attività di febbre e citochine.

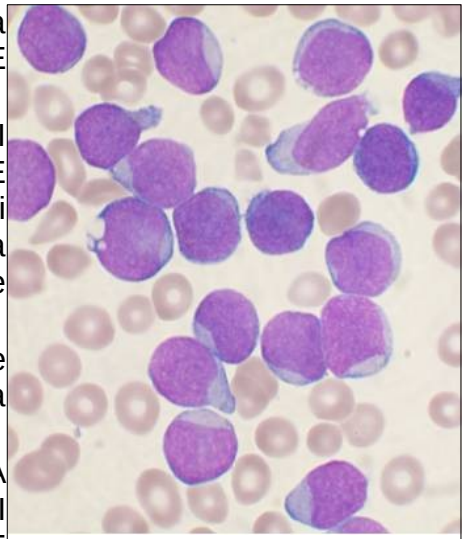
DIAGNOSI DIFFERENZIALE:

è possibile distinguere tra una anemia determinata da uno stato infiammatorio e una determinata da uno stato di sideropenia valutando i VALORI DEL FERRO:

- TRANSFERRINA SATURA: risulterà diminuita in entrambi i casi, da un lato per la carenza di ferro, dall'altro per la attività delle citochine.
- TIBC e SIDEREMIA risulteranno rispettivamente aumentata e diminuita per le medesime ragioni sopra descritte.
- FERRITINA: si tratta del fattore che ci consente di distinguere TRA LE DUE CONDIZIONI PATOLOGICHE. La ferritina conserva il ferro nelle strutture cellulari:
  - in caso di SIDEROPENIA cala MOLTISSIMO fino a valori inferiori a 10µg/dl.
  - In caso di INCREMENTO DELLA ATTIVITÀ INFIAMMATORIA i livelli di ferro cellulare sono NORMALI e di conseguenza LA FERRITINA EMATICA NON CALA.
- ALLA ANALISI DELLE SCORTE DI FERRO MIDOLLARI APPARE CHIARO CHE QUESTE NON RISULTANO DEPLETE.

INFILTRAZIONE NEOPLASTICA DEL MIDOLLO OSSEO:

in corso di malattie neoplastiche ed ematologiche, che determinano una infiammazione secondaria del midollo, spesso registriamo una PANCITOPENIA; questo quadro è caratteristico DELLE LEUCEMIE ACUTE:



Midollo osseo invaso da cellule neoplastiche.
immagine tratta da wikipedia

- È importante ricordare che LA PRESENZA DI CELLULE NEOPLASTICHE IN CIRCOLO NON È SEMPRE INDICATIVA: nel 30%dei casi non si trovano cellule neoplastiche in periferia e la malattia si manifesta solo e principalmente come una anemia
- Dal punto di vista clinico la quantità di cellule neoplastiche presenti nel midollo non è correlata con la gravità della anemia:
  - SI POSSONO AVERE ENORMI INFILTRATI A LIVELLO DEL MIDOLLO SENZA CHE VI SIANO ALTERAZIONI DELLA PRODUZIONE CELLULARE.
  - SI POSSONO OSSERVARE INFILTRATI DI ENTITÀ MINIMA MA AVERE UNA PANCITOPENIA MOLTO CONSISTENTE.

La causa di questa mancata proporzionalità è correlata al fatto che ANCHE IN QUESTO CASO NON È L'INFILTRATO CELLULARE AD INNESCARE IL PROBLEMA, MA LE

CC BY NC SA

Giordano Perin; fisiopatologia medica: ematologia 7: anemie da alterato ecosistema midollare

CITOCHINE CHE PRODUCE.

BY NC SA

CARATTERISTICHE DELLE ANEMIE EMOLITICHE

come accennato in precedenza le anemie emolitiche possono dipendere da:

- ANOMALIE INTRINSECHE DEL GLOBULO ROSSO, si tratta di anemie dovute a:
  - anomalie di membrana.
  - deficit enzimatici.
  - anomalie dell'emoglobina.
  - emoglobinuria parossistica notturna.
- ANOMALIE ESTRINSECHE AL GLOBULO ROSSO, nello specifico:
  - mediate da anticorpi.
  - Meccaniche.
  - Infettive.
  - Da agenti chimici o fisici.

L'emolisi può poi essere suddivisa in due grandi categorie a seconda del luogo in cui si verifica:

- EMOLISI INTRAVASCOLARE dove la distruzione del globulo avviene direttamente nel vaso sanguigno.
- EMOLISI EXTRAVASCOLARE dove la distruzione del globulo avviene all'interno di apposite strutture funzionali alla sua eliminazione come:
  - milza.
  - Fegato.

CARATTERI GENERALI DELLE ANEMIE EMOLITICHE:

le anemie emolitiche si differenziano dalle anemie da mancata o alterata produzione per alcuni aspetti importanti:

- RETICOLOCITOSI ELEVATA: il numero di reticolociti risulta in questi casi elevato, superiore alla norma. In questi casi va sempre valutata la concentrazione assoluta dei reticolociti che arrivano anche sopra i 60/mm^3 in questi casi. Se la reticolocitosi risulta molto marcata, come avviene spesso, possiamo osservare:
  - un incremento dell'MCV.
  - Casi diffusi di policromasia eritrocitaria.
  - La presenza di cellule nucleate.
- aumento di produzione e catabolismo dell'eme che comporta chiaramente un incremento della BILIRUBINA CIRCOLANTE che almeno inizialmente sarà unicamente INDIRETTA. Si tratta di un dato:
  - costante, è presente in tutti i pazienti con patologie emolitiche di questo tipo.
  - non proporzionale al grado di emolisi, il grado di bilirubinemia dipende infatti chiaramente:
    - DALLA CAPACITÀ EPATICA DI ELABORARE LA BILIRUBINA.
    - DALLA CAPACITÀ DELL'ORGANISMO DI SMALTIRE LA BILIRUBINA.
- aumento della LDH: l'LDH è un enzima ubiquitario e presente, ovviamente, anche nei GLOBULI ROSSI. Si tratta di un indice ASPECIFICO e in questi casi AUMENTA DI 10-20 VOLTE fino a valori di 3.500-7.000. In linea generale possiamo dire che:
  - se l'emolisi è intravascolare l'aumento è MOLTO MARCATO.
  - se l'emolisi è extravascolare o intracellulare l'aumento è RELATIVAMENTE MARCATO anche se sempre presente.
- Abbassamento dei livelli di APTOGLOBINA: la aptoglobina, proteina prodotta dal fegato, è capace di CATTURARE L'EMOGLOBINA LIBERA E DI STIMOLARNE LA

CC BY NC SA

ELIMINAZIONE. La aptoglobina forma dei dimeri con la globina libera che vengono inglobati dalle cellule macrofagiche ed eliminati: in caso di ANEMIA EMOLITICA LA APTOGLOBINA SARÀ CONSUMATA RAPIDAMENTE fino eventualmente a divenire INDOSABILE. I valori normali per questa proteina sono tra 70 e 200mg/dl:
    - nelle CRISI EMOLITICHE DIVIENE INDOSABILE.
    - nelle EMOLISI EXTRAVASCOLARI RISULTA DOSABILE, ma in ogni caso diminuita.
- Il metabolismo del ferro risulta ALTERATO: se i globuli rossi vengono distrutti o fagocitati dai macrofagi, il ferro presenterà un metabolismo elevato. Si potranno osservare tipicamente:
    - ipersideremia.
    - Iperferritinemia.
    - Transferrina generalmente normale.
- Inoltre risulta incrementato, probabilmente per l'effetto di stimolazione mediato dalla emolisi stessa, l'assorbimento intestinale di ferro.
- Incremento dei livelli di UROBILINOGENO nelle urine e nelle feci.
- Incremento dei livelli di AST aspartico transaminasi, contenuta nel globulo rosso.

IL TEST DEL CROMO 51:

è possibile eseguire un test specifico per la identificazione di patologie a carattere emolitico: il cromo 51 penetra nel globulo rosso in forma esavalente, viene ridotto a trivalente e si associa alla emoglobina senza modificarne la attività e la funzionalità; tale ione non può uscire dal globulo rosso se non a seguito della sua DISTRUZIONE.
Il test prevede due fasi:

- ISOLAMENTO DEI GLOBULI ROSSI ED ESPOSIZIONE AL CROMO 51: i globuli rossi vengono iniettati nuovamente nel paziente; dopo pochi minuti si valuta la radioattività del sangue come termine di paragone.
- MISURAZIONE DELLA RADIOATTIVITÀ a 25 GIORNI DI DISTANZA.

L'emivita del cromo 51 è di 25 giorni: se il globulo rosso viene distrutto e il cromo 51 liberato ed eliminato con le urine o in altro modo, la radioattività residua dopo 25 giorni sarà inferiore a quella attesa per il normale decadimento dell'isotopo.
È possibile eventualmente iniettare un campione di globuli rossi marcati in un paziente compatibile al fine di valutare se la eziologia della emolisi sia intrinseca o estrinseca al globulo rosso.

QUADRO CLINICO:

Il quadro clinico di un paziente con una emolisi in atto, intarvascolare o extravascolare, può essere molto differente a seconda del grado di emolisi e del livello di compenso che il suo organismo è in grado di garantire. Nel complesso distinguiamo due casi:

- STATO EMOLITICO COMPENSATO dove si verifica una emolisi, ma la risposta midollare con la produzione di RETICOLOCITI e l'incremento dell'EPO sono in grado di GARANTIRE UNA PRODUZIONE DI RETICOLOCITI SUFFICIENTE A NON GENERARE UNA ANEMIZZAZIONE.
- EMOLISI INTRAVASCOLARE: in questo caso l'organismo non ha risorse sufficienti per supplire al fenomeno emolitico e si verifica una vera e propria anemia.

Dal punto di vista clinico è rilevante ricordare che UNO STATO EMOLITICO COMPENSATO può, a causa di FATTORI ESTERNI PIÙ O MENO IMPORTANTI, EVOLVERE AD ANEMIA EMOLITICA.

SEGNI E SINTOMI:

sicuramente l'elemento più rilevante dal punto di vista clinico è L'ITTERO al quale si

possono accompagnare:

- spelenomegalia.
- Epatomegalia.
- Modificazioni scheletriche associate alla iperattività midollare: questo avviene unicamente nei casi caratterizzati da maggiore severità.

A seconda della gravità e natura della patologia si possono avere complicazioni importanti:

- calcoli alla cistifellea determinati generalmente da un incremento della produzione di bilirubina.
- L'incremento del metabolismo del ferro può provocare seri problemi:
  - EMOLISI INTRAVASCOLARE: in questo caso il ferro viene perso con la emoglobina tramite le urine e può essere necessario un riprestino tramite terapia di tale elemento. Si può assiste in questi casi per il riassorbimento renale di emoglobina ed eme ALLA FORMAZIONE DI DEPOSITI DI EMOSIDERINA A LIVELLO DEL TUBULO RENALE.
  - EMOLISI EXTRAVASCOLARE: in questo caso il problema è opposto, il paziente infatti RICICLA ADEGUATAMENTE IL FERRO PRODOTTO DALLA EMOLISI, MA SPESSO NECESSITA DI TRASFUSIONI A CAUSA DELLA ANEMIZZAZIONE, questo porta molto spesso ad un SOVRACCARICO DI FERRO.
    Il sovraccarico di ferro provoca la formazione di depositi di emosiderina che possono portare a:
    - cirrosi epatica.
    - Alterazioni della attività cardiaca fino alla insufficienza.
    - Alterazioni endocrine.

L'EMOGRAMMA:

in tutte le sindromi emolitiche, come accennato, si registra un incremento dei reticolociti CHE PORTA AD UN INCREMENTO DELL'MCV e di conseguenza ad una ANEMIA MACROCITICA. Come noto il volume globulare medio può essere valutato in termini MATEMATICI come rapporto tra volume e numero dei globuli rossi, o in termini FISICI tramite un contaglobuli LASER: con l'ausilio del contaglobuli, come accennato, è possibile valutare in dettaglio l'intera popolazione eritrocitaria. Grazie al contaglobuli possiamo registrare in questi casi:

- UN VOLUME ELEVATO.
- UNA CURVA DI DISTRIBUZIONE CON DUE PICCHI DISTINTI: la popolazione risulta disomogenea e distribuita tra I RETICOLOCITI e i GLOBULI ROSSI NORMALI.

CC BY NC SA

ANEMIE EMOLITICHE DA CAUSA ESTRINSECA

le anemie emolitiche a causa estrinseca sono anemie emolitiche determinate da CAUSE ACQUISITE, si verificano quindi prevalentemente in una POPOLAZIONE ANZIANA, non giovane. Nel complesso le cause di una anemia emolitica acquisita possono essere:

- ANTICORPI che per diverse ragioni possono colpire il globulo rosso.
- TRAUMI MECCANICI.
- AGENTI CHIMICI.
- AGENTI INFETTIVI.

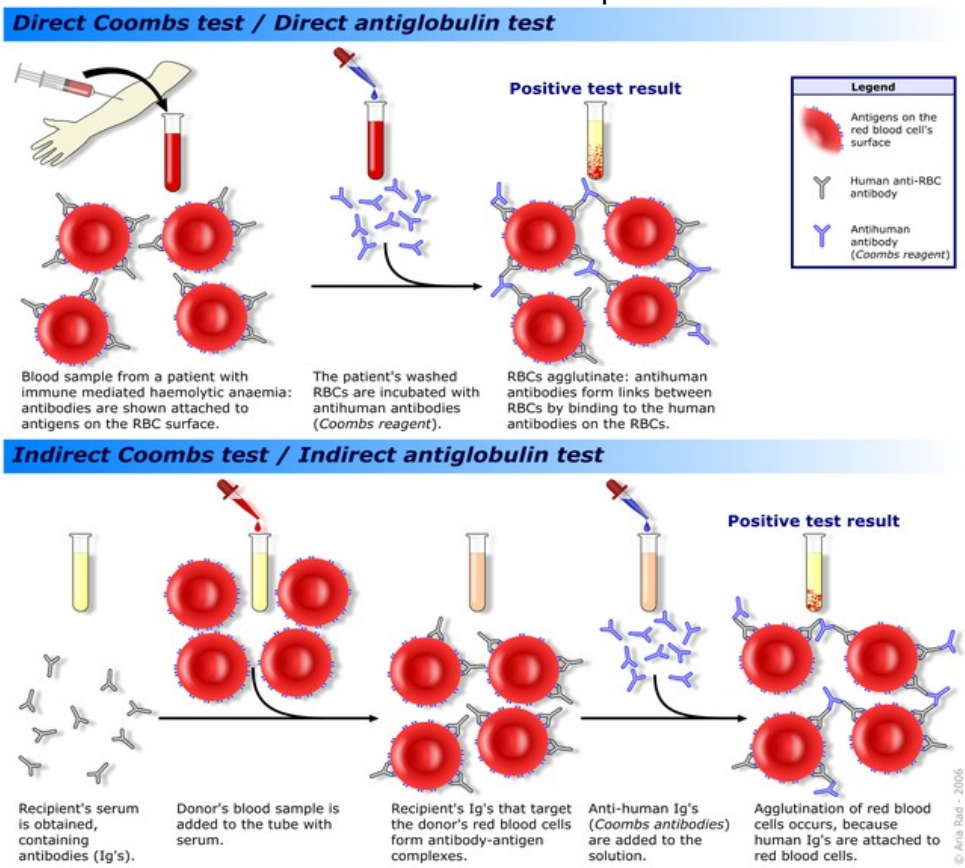
ANEMIA EMOLITICA A CAUSA IMMUNITARIA:

le cause immunitarie di anemia emolitica possono essere molto differenti e sicuramente LA PRODUZIONE DI ANTICORPI CONTRO GLI ERITROCITI È, NEI PAESI IN CUI LA MALARIA NON È ENDEMICA, LA PRINCIPALE CAUSA DI ANEMIA EMOLITICA.

IL TEST DI COOMBS:

si tratta del test di elezione nella valutazione della attività emolitica autoimmune di tipo IgG:

- TEST DIRETTO: se il globulo rosso del paziente risulta ricoperto di anticorpi, con la immissione nel campione di immunoglobuline anti Fc delle IgG, si formeranno dei ponti tra i diversi globuli rossi che genereranno un processo di agglutinazione.
- TEST INDIRETTO: in questo caso si valuta la presenza di anticorpi nel siero del paziente. Il siero del paziente viene fatto reagire con globuli rossi di gruppo $0Rh^-$, una volta messi in contatto siero e globuli rossi, si inseriscono nel campione delle immunoglobuline anti Fc delle IgG e si valuta, analogamente al caso precedente, se al globulo rosso siano associati o meno anticorpi.



CC BY NC SA

Distinguiamo diversi quadri anemia emolitica da anticorpi:

- ANEMIA EMOLITICA AUTOIMMUNE determinata cioè dalla produzione di autoanticorpi diretti contro antigeni della cellula rossa. Il meccanismo tramite cui si verifica l'emolisi dipende dal tipo di immunoglobulina prodotta:
  - EMOLISI EXTRAVASCOLARE è mediata principalmente da IgG che, ricoprendo la superficie della cellula rossa, ne stimolano la emolisi a livello splenico ed epatico.
  - EMOLISI INTRAVASCOLARE mediata principalmente da IgM che hanno la capacità di attivare direttamente il complemento il cui effetto citolitico è, sul globulo rosso, diretto.

  Possiamo distinguere diversi tipi di anemia emolitica autoimmune:
  - EMOGLOBINURIA PAROSSISTICA DA FREDDO: si tratta di una anemia emolitica mediata da anticorpi diretti contro l'antigene P delle cellule rosse. Questi anticorpi:
    - IN VITRO unicamente a 4°C, per questo vengono definiti anticorpi a freddo o anticorpi di Donatan-Ensteiner.
    - IN VIVO sono in grado anche a 37°C di PROVOCARE UNA EMOLISI INTRAVASCOLARE.

    La patologia stimolata generalmente da infezioni virali è autolimitante, non particolarmente grave.
  - MALATTIA DA AGGLUTININE A FREDDO: si tratta di una patologia determinata dalla presenza di anticorpi che IN VIVO SONO IN GRADO DI AGIRE SOLO SE LA TEMPERATURA CORPOREA SCENDE SENSIBILMENTE SOTTO I 37°C. Si tratta di anticorpi:
    - di tipo IgM, capaci quindi di dare una emolisi intravascolare diretta.
    - Generalmente rivolti contro gli antigeni I.
    - presenti ad altissimo titolo, anche 1:100.000.

    molto spesso sono il prodotto di una CROSS REATTIVITÀ DETERMINATA DA UNA INFEZIONE DA MYCOPLASMA.

    Anche se molto spesso il problema si verifica unicamente nelle regioni periferiche del corpo e una volta indossati guanti e calzini pesanti il problema non si verifica se non minimamente, in alcuni pazienti la emolisi risulta tanto consistente da richiedere intervento immediato.
- EMOGLOBINURIA PAROSSISTICA NOTTURNA: patologia determinata da una IPERSENSIBLITÀ DEI GLOBULI ROSSI AL COMPLEMENTO determinata dalla assenza sulla superficie degli stessi di CD55 e CD59. La eziologia della malattia è determinata dalla assenza di GIP, ancora lipidica di membrana, nei globuli rossi ed in altre cellule dell'organismo. Nel complesso il quadro clinico prevede:
  - ANEMIZZAZIONE ACCOMPAGNATA DA EMOGLOBINURIA determinata dalla attivazione notturna del complemento nelle regioni periferica, dovuta al calo del pH, che attacca i globuli rossi privi di CD55 e CD59. La anemizzazione:
    - può variare in modo molto importante in gravità a seconda dei casi.
    - generalmente la anemia è NORMOCROMICA NORMOCITICA, ma può risultare:
      - macrocitica in presenza di grandi quantità di reticolociti.
      - Microcitica ed ipocromica nel caso in cui la perdita di ferro tramite l'emoglobinuria si traduca in una sideropenia.

CC BY NC SA

- INCREMENTO DEL RISCHIO DI TROMBOSI VENOSA determinato probabilmente da UNA ALTERAZIONE DEL METABOLISMO PIASTRINICO dovuta:
  - o ad una alterazione delle molecole di membrana piastriniche che, analogamente a quelle dell'eritrocita, sono associate al GIP.
  - O ad una alterazione della attività della piastrina indotta dalla infiammazione scatenata dalla attività del complemento.
- PIASTRINOPENIA E NEUTROPENIA.

ANEMIA EMOLITICA A CAUSA MECCANICA:

si tratta di anemie determinate dalla presenza di ostacoli fisici al flusso dei globuli rossi nei vasi o nelle camere cardiache: il globulo rosso è perfettamente normale in questi casi.

- OSTACOLI ANOMALI: la causa principale è in questo caso materiale protesico inserito a livello vasale o cardiaco, si tratta di anemie QUINDI IATROGENE LEGATE A MATERIALE POCO BIOCOMPATIBILE GENERALMENTE SITUATO DOVE IL SANGUE SCORRE AD ELEVATE VELOCITÀ PRESSIONI. Le cause principali sono sicuramente:
  - valvole cardiache anomale, soprattutto le valvole AORTICHE, la valvola mitralica generalmente non da questi problemi in quanto il sangue non scorre a velocità molto elevata. Dal punto di vista clinico in caso di emolisi grave:
    - il paziente divine trasfusione dipendente.
    - il paziente deve essere rioperato, la valvola deve essere sostituita con un altro tipo di protesi.
  - protesi vasali, soprattutto a livello di:
    - aorta.
    - biforcazione iliaca.

  Protesi di altro tipo possono provocare una emolisi, ma molto raramente.
- VASCULITI patologie di natura generalmente AUTOIMMUNE dove anticorpi di tipo IgG o IgM o CTL colpiscono le strutture vasali. Le vasculiti sono molto differenti in termini di eziologia e manifestazione, in linea generale però si formano delle ALTERAZIONI MOLTO FORTI DELL'ENDOTELIO CHE PROVOCANO LA FORMAZIONE DI TRALCI DI FIBRINA NEI QUALI IL GLOBULO ROSSO IMPATTA E SI ROMPE. Generalmente si tratta di una conseguenza a carattere ACUTO non tanto cronico di queste patologie..
- SINDROME DI MOSKOVITZ O PORPORA TROMBOTICA TROMBOCITOPENICA: si tratta di una patologia RARA ma non rarissima, a carattere recidivante ed estremamente grave. Dal punto di vista eziologico può presentarsi in due forme:
  - congenita determinata da una ipoproduzione di ADAMS-13 o da una IPOFUNZIONALITÀ CONGENITA dello stesso, generalmente si manifesta intorno ai 12-15 anni.
  - Acquisita: la forma acquisita è legata ad una PATOLOGIA DI TIPO AUTOIMMUNE per cui vengono prodotti ANTICORPI CHE BLOCCANO UN ENZIMA CHE SI TROVA SULLA SUPERFICIE DELL'ENDOTELIO, detto ADAMS 13.

  ADAMS-13 è una DISINTEGRINA, un enzima che degrada il FATTORE DI VON WILLEBRAND prodotto dall'endotelio in polimeri lunghissimi, rendendolo disponibile alle piatrine. La presenza di questi anticorpi INFICIA LA ATTIVITÀ DELLA DISINTEGRINA per cui SI FORMANO DEI POLIMERI LUNGHISSIMI A PESO MOLECOLARE ANCHE DI 400-800.000 UMA che provocano:

CC BY NC SA

- FENOMENI COAGULATIVI SPONTANEI.
- AGGREGAZIONI PIASTRINICHE MOLTO GRANDI.

Si formano quindi DEI TRALCI DI FIBRINA E AGGREGATI PIASTRINICI che protrudono nel vaso e formano una RETE VERA E PRORPRIA sulla quale i globuli rossi impattano distruggendosi:

- in parte emolizzano direttamente.
- in parte si rompono in due parti formando degli SCHISTOCITI.

QUADRO CLINICO:
il quadro clinico è estremamente preoccupante e si registrano:

- FENOMENI EMORRAGICI legati alla ASSENZA DI FATTORI DELLA COAGULAZIONE.
- FENOMENI TROMBOTICI molto GRAVI CHE PREVALGONO soprattutto nella prima fase, sui fenomeni emorragici.

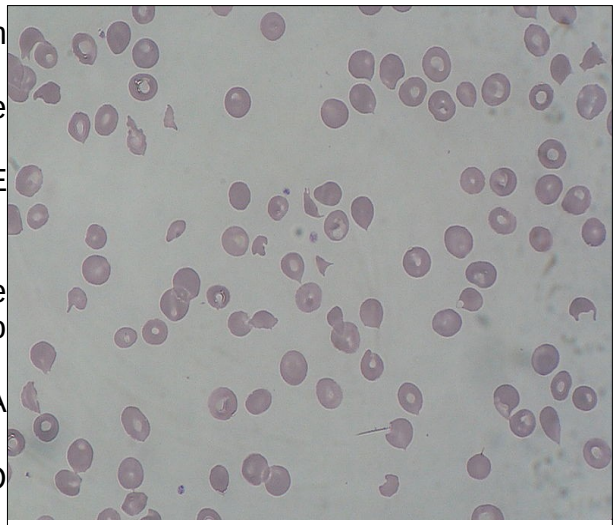
Il fenomeno trombotico interessa SPESSO LE REGIONI CORTICALI provocando danni neurologici gravi, soprattutto in soggetti giovani intorno ai 40 anni di età.
DIAGNOSI:
estremamente importante la diagnosi precoce, la patologia può infatti condurre alla morte del paziente nell'arco di 48 ore. I segni caratteristici sono:

- STISCIO DI SANGUE PERIFERICO che evidenzia la presenza di SCHISTOCITI.
- TUTTI I SEGNI DI UNA ANEMIA EMOLITICA.
- PIASTRINOPENIA.
- CALO DEI FATTORI DELLA COAGULAZIONE.

Il dosaggio di ADAMS-13 o di anticorpi compatibili con esso È A PORTATA DI POCHI LABORATORI e generalmente non viene richiesto.
TERAPIA:
la terapia prevede in questo caso:

- plasmaferesi al fine di ridurre il titolo anticorpale, questo non è previsto, chiaramente, per pazienti affetti dalla forma congenita dove non sono presenti anticorpi.
- sostituzione del fattore di Von Willebrand tramite iniezioni.
- Somministrazione di PLASMA che contiene ovviamente:
  - la disintegrina ADAMS 13 SANA E FUNZIONANTE.
  - fattori della coagulazione.

  Non vengono somministrate piastrine al fine di non peggiorare il quadro clinico.


Striscio di sangue periferico con schistociti.
immagine tratta da wikipedia

Si tratta di una EMERGENZA EMATOLOGICA per cui:

- è indispensabile AGIRE NEL MODO PIÙ VELOCE POSSIBILE.
- È indispensabile tenere sotto controllo il paziente che molto spesso va incontro a meccanismi di RECIDIVIZZAZIONE.

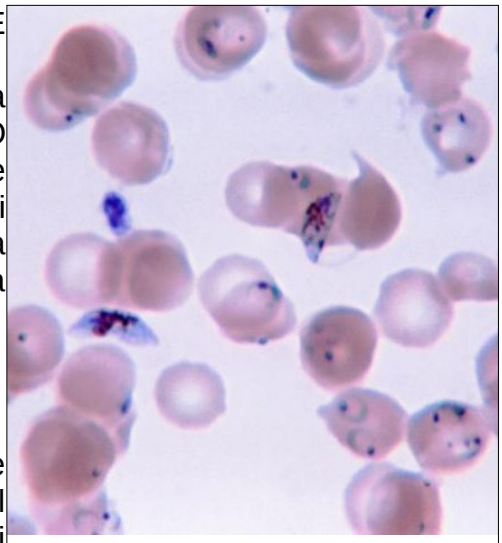
CC BY NC SA

ANEMIA EMOLITICA A CAUSA INFETTIVA:

infezioni BATTERICHE VIRALI E PARASSITARIE possono dare fenomeni emolitici:

- MALARIA, si tratta di una malattia ESTREMAMENTE DIFFUSA SOPRATTUTTO IN ALCUNI PAESI. Lo sviluppo di ceppi sempre maggiormente clorochino resistenti da problemi correlati alla prevenzione della malattia. La diagnosi si pone generalmente per la presenza di:
  - febbre malarica.
  - Splenomegalia.
  - Elementi correlati alla anemia emolitica.

  Sicuramente la malaria ha influito e influisce sulla qualità della vita in numerosi paesi del mondo e a tutt'oggi rappresenta un elemento di pressione evolutiva molto importante.



Striscio di sangue periferico con plasmodium falciparum.
immagine tratta da wikipedia

- BABESIOSI malattia trasmessa da artorpodi, le zecche, che provoca una sindrome emolitica molto spiccata e significativa.
- VIRUS che non danno anemie emolitiche in modo diretto ma possono determinare dei fenomeni di CROSS REATTIVITÀ ANTICORPALE. Il caso più comune è sicuramente quello della MONONUCLEOSI.
- INFEZIONE DA MICOPLASMA: il micoplasma pneumoniae può determinare la produzione di IgM dette EMOAGGLUTININE A FREDDO rivolte contro gli antigeni del gruppo I del globulo rosso. Normalmente queste emoagglutinine sono presenti nel plasma in titoli di 1:5, ma in caso di infezione possono salire fino a 1:30.

ANEMIA EMOLITICA A CAUSA CHIMICA O FISICA:

la anemia rappresenta in questo caso un problema relativamente significativo, la causa della anemizzazione risulta il problema clinico più importante:

- AGENTI FISICI, sicuramente ricordiamo:
  - USTIONI ESTESE: il danno del calore si trasmette alla cute sottostate e ai vasi fino a provocare una emolisi più o meno importante.
  - RADIAZIONI IONIZZANTI in GROSSE DOSI: possono provocare dei danni molto significativi.
- AGENTI CHIMICI anche molto complessi possono provocare danni importanti a carico delle cellule rosse, tra le diverse cause ricordiamo:
  - ESPOSIZIONE A METALLI PESANTI: un tempo era molto comune la intossicazione da piombo[1]. La intossicazione da piombo si manifesta generalmente con:
    - problemi neurologici.
    - dolore addominale da coliche.
    - anemia.

    altri metalli capaci di dare anemie emolitiche sono:
    - tallio: componente fondamentale dello sviluppo delle lastre fotografiche, se

1 Avveniva tipicamente negli addetti alle rotative, è importante ricordare inoltre che un tempo inoltre si utilizzavano dei contenitori a fondo di piombo per far fermentare il vino, il fondo, non imbottigliato, veniva bevuto con succo d'uva ad alte concentrazioni di piombo.

CC BY NC SA

ingerito porta anche alla morte. Risulta fondamentalmente INDOSABILE E INTROVABILE nel sangue. Questo metallo da inoltre DISTURBI ESTREMAMENTE DIFFERENTI:

- sintomi gastroenterici.
- sintomi ossei.
- anemia che può essere lieve o grave.

La anemia da tallio si caratterizza per la presenza di punteggiature basofile nel citoplasma del globulo rosso.

CC BY NC SA

ANEMIE EMOLITICHE DA CAUSA INTRINSECA

come accennato in precedenza le anemie emolitiche da causa intrinseca si suddividono in:

- anemie legate a deficit di membrana del globulo rosso.
- Anemie legate a deficit enzimatici del globulo rosso (eritroenzimopatie).
- Anemie legate a deficit della emoglobina come:
  - anemia falciforme.
  - Talassemie.
- Emoglobinuria parossistica notturna.

ANEMIE DA ALTERAZIONE DELLA MEMBRANA ERITROCITARIA:

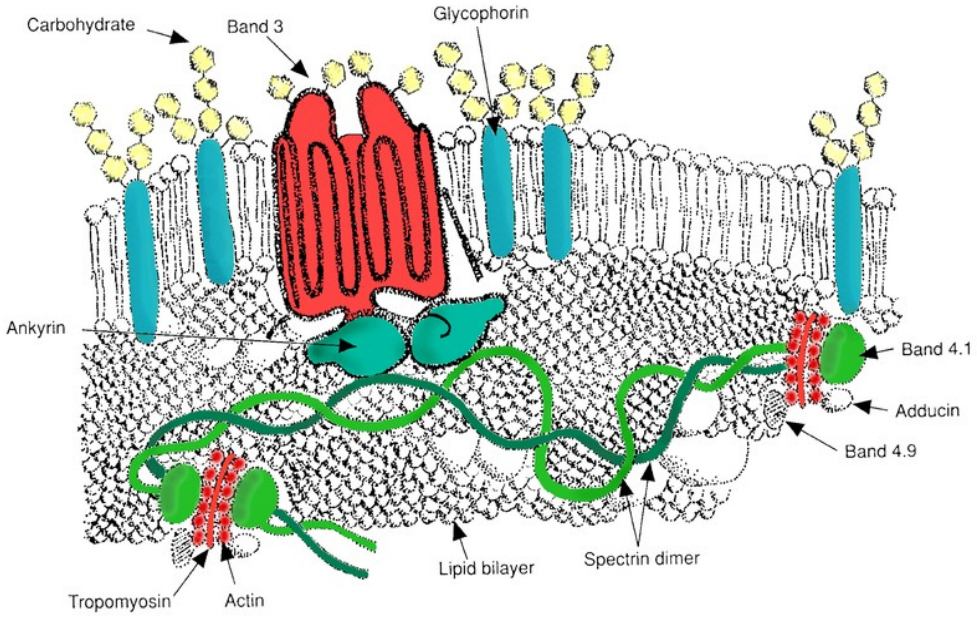
il globulo rosso ha una forma a disco biconcavo il cui mantenimento è essenziale a garantirne un corretto funzionamento. La membrana del globulo rosso presenta le caratteristiche tipiche di tutte le membrane biologiche ma si associa in particolare a proteine strutturali essenziali:

- due proteine integrali:
  - GLICOFORINE.
  - PROTEINA DELLA BANDA TRE.
- Una proteina DEL CITOSCHELETRO cioè la SPECTRINA: questa proteina risulta costituita di due subunità, una alfa e una beta, associate tra loro a formare dei dimeri e quindi complessate a formare dei tetrameri.

DALL'AGGANCIO TRA SPECTRINA, GLICOFORINA E PROTEINA DELLA BANDA TRE DERIVA IL CARATTERE PECULIARE DELLA MEMBRANA DEL GLOBULO ROSSO, questo è reso possibile dalla presenza di proteine ponte:

- La proteina DELLA BANDA 4-1 associa spectrina e glicoforina tra loro.
- ANCHIRINA e proteina DELLA BANDA 4-2 associano la spectrina alla proteina della banda 3.

alterazioni delle quantità relative di queste componenti portano alla distruzione prematura del globulo rosso.



BY NC SA

PATOLOGIE SPECIFICHE:

- SFEROCITOSI EREDITARIA: sono diverse le alterazioni che provocano i quadri patologici caratteristici della SFEROCITOSI EREDITARIA, si tratta di fatto di alterazioni dei rapporti tra:
  - SPECTRINA.
  - PROTEINA DELLA BANDA 3.

  La conseguenza di queste alterazioni è di fatto una INSTABILITÀ DELLA MEMBRANA CHE SI DESQUAMA, parti della membrana del globulo si distaccano e vengono perdute: il globulo rosso tende ad assumere una forma SFERICA E POCO PLASTICA tanto che i macrofagi splenici facilmente li fagocitano.
  QUADRO CLINICO:
  registriamo nella maggior parte dei casi:
  - molto spesso asintomatico.
  - anemia.
  - splenomegalia: a volte per evitare le conseguenze molto gravi della ANEMIA la MILZA VIENE RIMOSSA.
  - Subittero, si verifica generalmente una volta raggiunta la pubertà quando gli ormoni sessuali competono con la bilirubina per lo smaltimento epatico. In alcuni casi può essere difficile da distinguere da una sindrome di Gilbert.

  ASPETTI MORFOLOGICI:
  alla osservazione microscopica IL GLOBULO ROSSO RISULTA:
  - SFERICO.
  - PRIVO DI ALONE CENTRALE.

  ASPETTI MOLECOLARI:
  la ereditarietà si presenta:
  - nel 75% dei casi si registra di tipo AUTOSOMICO DOMINANTE.
  - nel restate 25% dei casi la trasmissione è legata alla presenza di un doppio difetto, si parla di eterozigosi composta.

  Dal punto di vista molecolare:
  - le alterazioni della ANCHIRINA rappresentano l'evenienza più comune, circa il 60% dei casi.
  - Le alterazioni della SPECTRINA rappresenta circa il 15% dei casi.

  Sono mutazioni abbastanza frequenti, anche un caso su 2500.
- ALTRE PATOLOGIE associate a disfunzioni di membrana possono essere:
  - ellissocitosi con produzione di globuli rossi ad ellisse, è dovuta ad alterazioni della espressione della SPECTRINA.
  - stomatocitosi con produzione di globuli rossi a scodella, si caratterizza per la presenza di emazie disidratate che assumono forme particolari.

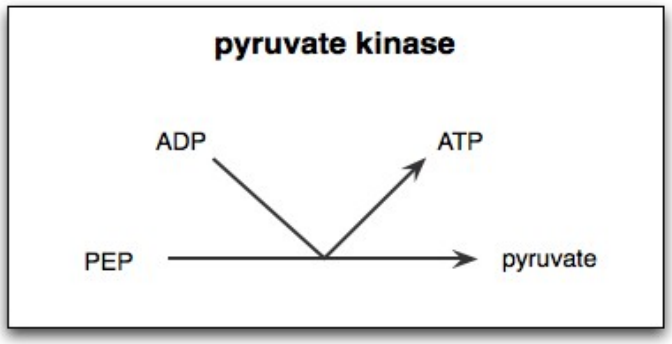
ANEMIE DA ERITROENZIMOPATIE:

i difetti della membrana del globulo rosso sono eventi abbastanza comuni nel contesto delle anemie, ma possono riguardare unicamente le due vie enzimatiche che il globulo rosso presenta, cioè la via dei pentosi e la glocolisi anaerobia. Nel complesso ricordiamo:

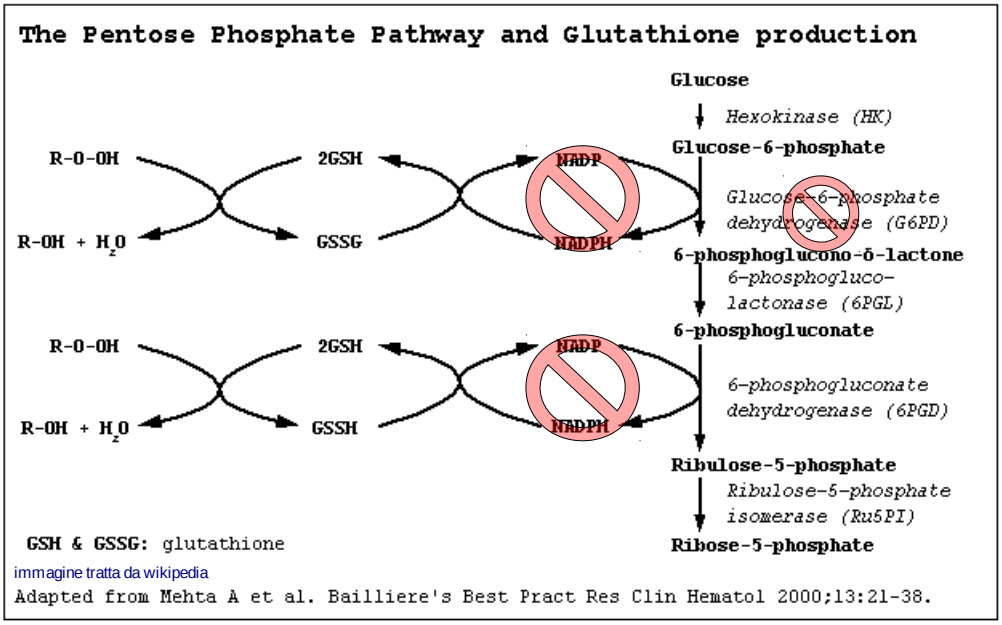
- ALTERAZIONI DELLA PIRUVATO CHINASI: si tratta dell'enzima che catalizza la parte finale della reazione glicolitica, la trasformazione cioè del fosfoenolpiruvato in piruvato, producendo UNA DELLE DUE MOLECOLE DI ATP DERIVATE DA TALE VIA METABOLICA. Una disfunzione di questo enzima nel globulo rosso, dove non sono presenti altre fonti di energia, PORTA AL DIMEZZAMENTO DELLE RISERVE

ENERGETICHE quindi l'eritrocita:

- perde la funzionalità delle pompe.
- può andare incontro a:
  - LISI per perdita del controllo sul metabolismo idrico.
  - IRRIGIDIMENTO DELLA MEMBRANA associato all'INGRESSO DI CALCIO INCONTROLLATO NEL GLOBULO ROSSO, si manifesta con la formazione di SPIKES: si parla DI ECHINOCITI.



- ALTERAZIONI DELLA GLUCOSIO 6P DEIDROGENASI: per difendersi dai radicali liberi il globulo rosso utilizza il sistema del GLUTATIONE, tale composto va incontro a processi di ossidazione ogni qualvolta elimina un radicale e, per poter essere utilizzato nuovamente, deve essere nuovamente ridotto, FONDAMENTALE PER CATALIZZARE QUESTA REAZIONE È L'NADPH. L'NADPH nel globulo rosso soprattutto, deriva dalla VIA DEI PENTOSO FOSFATO grazie in particolare alla attività della GLUCOSIO 6P DEIDROGENASI: questo enzima catalizza la reazione che dal glucosio sei fosfato porta al sei fosfogluconato sfruttando come cofattore il NADP che diviene NADPH.



I difetti della glucosio sei fosfato deidrogenasi noti sono numerosissimi e sappiamo che tale enzima risulta codificato da un gene posto sul cromosoma X.

CC BY NC SA

Fisiologicamente esistono due varianti di questa proteina:
- G6PD A comune tra i bianchi.
- G6PD B comune tra i neri.

Le differenze sono riscontrabili a livello ELETTROFORETICO ma fisiologicamente possiamo dire che l'unica differenza sta nel fatto che la G6PD B presenta una maggiore efficienza anche con l'invecchiamento.

VARIANTI PATOLOGICHE DELLA G6PD:
- A^-: i globuli rossi giovani hanno una attività enzimatica normale che però diminuisce BRUSCAMENTE CON IL PASSARE DEI GIORNI. I globuli rossi giovani sono in grado di difendersi, quelli più vecchi no e vengono semplicemente distrutti. Si parla spesso di variante africana.
- GLUCOSIO SEI FOSFATO DEIDROGENASI DEFICIENZA VARIANTE MEDITERRANEA: in questo caso la deficienza è manifesta direttamente alla nascita del globulo rosso.

AGENTI OSSIDANTI COINVOLTI possono essere:
- FARMACI come gli antimalarici.
- CELLULE INFIAMMATORIE che producono sostanze ossidanti.
- FAVISMO: il catabolismo della fava porta alla produzione di sostanze ossidanti pericolosissime soprattutto per i globuli rossi.

Questi agenti ossidanti possono agire a livello di:
- perossidazione lipidica.
- ossidazione dei gruppi SH a livello delle proteine di membrana.
- l'emolisi è prevalentemente INTRAVASCOLARE ma non esclusivamente, infatti:
  - i globuli rossi colpiti muoiono per lisi.
  - la emoglobina subisce delle trasformazioni:
    - FERRO DA BIVALENTE DIVIENE TRIVALENTE e si forma la METEMOGLOBIA e l'eme diviene EMINA.
    - I GRUPPI SH FORMANO PONTI DISOLFURO.

    L'emoglobina QUINDI PRECIPITA e SI FORMANO I CORPI DI HEINZ: il globulo rosso passa attraverso la milza e i macrofagi STRAPPANO I CORPI DI HEINZ formando GLOBULI ROSSI AD ELMETTO O MORSICATI.

  Questa patologia fornisce di fatto una protezione innata rispetto alla parassitosi malarica: anche il plasmodio, almeno inizialmente, ha difficoltà ad infettare globuli rossi privi di NADPH.

DIAGNOSI E TERAPIA:
- il dosaggio della glucosio 6P deidrogenasi È DIAGNOSTICO.
- La terapia si basa su:
  - controllo della crisi acuta tramite trasfusione e reidratazione.
  - Somministrazione di glutatione ridotto al fine di proteggere i globuli rossi residui.

ANEMIA FALCIFORME

Come noto il globulo rosso è una forma cellulare estremamente semplificata e fondamentalmente priva di vie enzimatiche complesse, la componente proteica in assoluto più rappresentata e importante è la EMOGLOBINA e alterazioni di questo tipo di proteina sono MOLTO GRAVI. La più comune delle alterazioni genetiche della emoglobina è sicuramente la ANEMIA FALCIFORME: si tratta di una patologia che colpisce milioni di persone.

cc BY NC SA

Si tratta di una MALATTIA GENETICA A TRASMISSIONE MENDELIANA AUTOSOMICA RECESSIVA.

LA MUTAZIONE E L'EMOGLOBINA DI TIPO S:

la patologia trae la sua origine dalla mutazione di un singolo nucleotide nella sequenza della catena beta della emoglobina dove la tripletta GAG muta in GTG: la mutazione di questo singolo nucleotide è sufficiente a generare la sostituzione di un GLUTAMMATO con una VALINA provocando conseguenze che interessano non solo l'emoglobina ma tutto l'organismo.

MALARIA:

La zona di origine della mutazione della emoglobina S è l'Africa subsahariana, tale area coincide con la regione di origine e influenza DELLA MALARIA: la malaria è una malattia in tali regioni è tanto diffusa da determinare una PRESSIONE GENETICA TANTO CONSISTENTE DA CONSENTIRE LA CONSERVAZIONE DEL GENE DELLA EMOGLOBINA S. La malaria, soprattutto se contratta in età giovanile, influenza in modo significativo la vita media del paziente: LA ANEMIA FALCIFORME CONFERISCE UNA RESISTENZA ALLA MALARIA INCREMENTANDO I LIVELLI DI SMALTIMENTO DEI GLOBULI ROSSI INFETTI attribuendo alla mutazione un vantaggio evolutivo significativo. Dal punto di vista pratico si pensa che il medesimo fenomeno sia da imputarsi anche ad altre mutazioni quali deficienze della glucosio 6 fosfato deidrogenasi e talassemie.

<u>L'EFFETTO DELLA MUTAZIONE:</u>

l'emoglobina S presenta:

- UN LIVELLO DI TRASPORTO DELL'OSSIGENO NORMALE.
- UNA CURVA DI SATURAZIONE NORMALE.
- UNA SOLUBILITÀ FORTEMENTE ALTERATA.

Questa emoglobina SE OSSIGENATA permane in soluzione, MA NEL MOMENTO IN CUI RISULTI DEOSSIGENATA a causa delle mutazioni strutturali indotte dalla presenza del GLUTAMMATO:

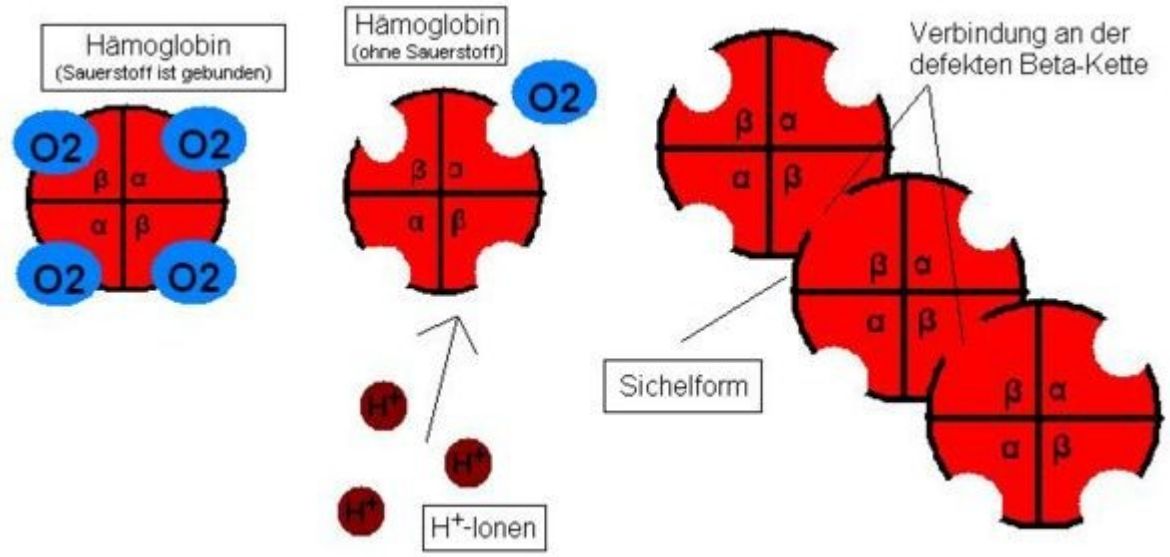
- prima GELLIFICA.
- Quindi PRECIPITA.

Una volta divenuta INSOLUBILE LA EMOGLOBINA TENDE A FORMARE DEGLI AGGREGATI ELICOIDALI costituiti di cordoni molecolari con molecole di globina ravvicinate A DISTANZA DI QUALCHE MICRON TRA LORO.

Le conseguenze del processo di gellificazione dipendono chiaramente dall'ambiente circostante:

- Se la DEOSSIGENAZIONE È SOLO PARZIALE, la emoglobina GELLIFICA IN MODO REVERSIBILE: semplicemente aumenta la densità interna della cellula e, con la riossigenazione polmonare, tutto torna alla normalità.
- se la deossigenazione continua e il globulo rosso non giunge a livello del polmone, LA GELLIFICAZIONE diviene CRISTALLIZZAZIONE e DIVENTA DEFINITIVA: il globulo rosso mantiene al suo interno questo corpo cristallizzato a dispetto dell'aumento di pressione parziale di ossigeno.

CC BY NC SA

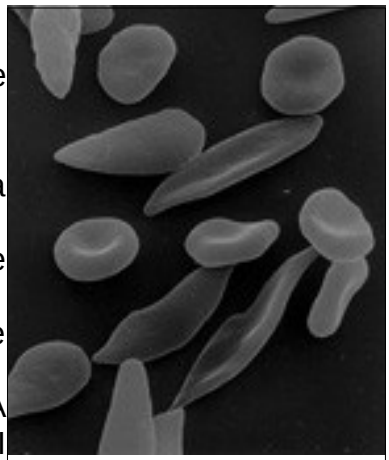


EFFETTO DELLA CRISTALLIZZAZIONE DELLA EMOGLOBINA:
con la cristallizzazione le emazie PERDONO IN ELASTICITÀ e questo CREA SERI PROBLEMI SOPRATTUTTO NEL PASSAGGIO TRA CAPILLARE E VENULA dove normalmente il globulo rosso:

- si appiana e si ripiega.
- oltrepassa il capillare.
- arriva alla venula.
- Eventualmente falcifica per il calo della pressione di ossigeno.

Se si accumulano cellule falciformi a livello del versante CAPILLARE i globuli rossi IRRIGIDITI BLOCCANO IL VASO causando FENOMENI ISCHEMICI.
LA FORMA DEL GLOBULO ROSSO:
il globulo rosso a seguito del fenomeno di gellificazione e cristallizzazione può assumere una forma:

- A FALCE.
- AD ECCHINOCITA cioè dotato di numerose protuberanze esterne.


Globuli rossi caratteristici di anemia falciforme visti al microscopio elettronico.
immagine tratta da wikipedia

IL QUADRO CLINICO:
diversi pazienti presentano differente risposta della emoglobina al processo di deossigenazione, posiamo dire che:

- alcune isoforme di emoglobina deossigenano e cristalizzano immediatamente.
- Alcune forme deossigenano e formano il gel che cristallizza in tempi relativamente lunghi.

La differenza è determinata FONDAMENTALMENTE DALLA PRESENZA DI MUTAZIONI AGGIUNTIVE E POLIMORFISMI GENETICI CHE POSSONO FAVORIRE O MENO LA CRISTALLIZZAZIONE, naturalmente:

- SE IL FLUSSO EMATICO NON È ECCESSIVAMENTE ALTERATO E LA SENSIBILITÀ DELLE CELLULE ALLA DEOSSIGENAZIONE NON È ECCESSIVA le cellule si deformano a livello venulare e giunte al polmone tornano normali.

CC BY NC SA

- SE SI VERIFICA UN INGORGO O UNA STASI PRECAPILLARE, le cellule che SONO RICCHE DI EMOGLOBINA S E SONO PARTICOLARMENTE SENSIBILI AL CALO DELLA PRESSIONE DI OSSIGENO FORMANO UN VERO E PROPRIO BLOCCO e di conseguenza si hanno:
  - ischemia del vaso e conseguente necrosi.
  - Incremento della deossigenazione a monte: i globuli rossi si accumulano e deossigenano rapidamente aggravando il quadro.

A seguito di queste alterazioni i pazienti VANNO INCONTRO A LESIONI DEL MICROCIRCOLO IN VARI ORGANI E TESSUTI; il quadro clinico è quindi ovviamente aggravato da:

- FREDDO: le popolazioni africane soprattutto subsahariane non sono mai soggette ad ondate di freddo e questo ha favorito la sopravvivenza del gene nella popolazione.
- IPOSSIA AEREA, soprattutto in MONTAGNA: oltre i 2500 metri dove la tensione di ossigeno è più bassa, il sangue deossigena molto anche in fase precapillare e questo crea molti problemi.

<u>OMOZIGOSI ED ETEROZIGOSI:</u>

in condizioni fisiologiche l'emoglobina presente nel sangue di un paziente sano è:

- 97% di tipo A1 alfa-beta.
- 2-3% di tipo A2 alfa-delta.
- 0,1-1% di emoglobina fetale alfa-gamma.

Nel malato di anemia falciforme si possono verificare due quadri ben distinti tra loro:

- se la mutazione è a carattere omozigote, il 96-97% della emoglobina è di tipo S.
- se la mutazione è invece a carico di UNO SOLO DEI DUE CROMOSOMI allora, SI VERIFICANO DEI QUADRI DI GRAVITÀ INTERMEDIA:
  - nell'eterozigote normale, l'emoglobina S rappresenta circa il 44% del pool complessivo.
  - A seconda delle diverse mutazioni di accompagnamento e del diverso genotipo del paziente, l'emoglobina S può rappresentare dal 30 al 70% del pool totale con MANIFESTAZIONI CLINICHE MOLTO VARIABILI.

Da paziente a paziente si può passare quindi da un quadro fondamentalmente silente ad un quadro estremamente grave.

<u>SINTOMI:</u>

la sintomatologia è principalmente correlata all'insorgenza di fenomeni ischemici nelle diverse parti del corpo:

- DOLORE a livello della milza soprattutto: l'addome è in ogni caso trattabile, si tratta di fenomeni ischemici con componente infiammatoria isolata.
- ISCHEMIA DIFFUSA A TUTTI I VISCERI: il dolore ischemico è molto forte e risulta lenito unicamente dall'uso di oppiacei.

Il quadro ischemico, se la malattia non viene diagnosticata e trattata in tempo, può diventare rapidamente mortale. Oltre al DOLORE si registrano spesso:

- infezioni
- patologie respiratorie.
- Danni al sistema nervoso centrale.
- Danni renali.
- Ulcere cutanee.
- Infarti splenici.

La gravità delle manifestazioni nei diversi organi dipende fondamentalmente dalla rapidità

CC BY NC SA

con cui il sangue si muove nei vasi e del livello di deossigenazione imposto dal metabolismo:

- A LIVELLO OSSEO dove il circolo è lento sopratutto per la presenza di SINUSOIDI i fenomeni ischemici sono molto gravi, soprattutto nell'infanzia, e si possono avere:
  - algie ossee molto intense.
  - Distruzione ischemica delle cartilagini in fase di crescita, molto spesso ASIMMETRICA: alcuni ARTI NON CRESCONO E ALTRI CHE CRESCONO NORMALMENTE. Patologie ossee malformative sono molto comuni.
  - Le lesioni ossee ischemiche tendono ad INFETTARSI DANDO SPESSO DELLE OSTEOMIELITI gravi e difficili da curare. Tra i patogeni più comuni troviamo l'escherichia coli.
- RENE quasi sempre coinvolto nei processi di falcemizzazione. In questo caso il problema non risiede nella rapidità di circolazione:
  - normalmente soprattutto nella regione corticale si concentrano ioni idrogeno e la curva di dissociazione della emoglobina SI SPOSTA A SINISTRA PERDENDO PIÙ OSSIGENO: la EMOGLOBINA DEOSSIGENA FACILMENTE E TENDE A FALCIZZARE. Generalmente si assiste ad una NECROSI DEL BACINETTO RENALE dove i complessi di globuli rossi e materiale ischemico:
    - passano nel bacinetto.
    - Si portano nell'uretere.
    - provocano coliche fortissime.
  - insufficienza renale più o meno evidente: l'insufficienza renale, non sempre presente, è molto più grave ed ingravescente tanto prima si manifesta.
- SISTEMA NERVOSO CENTRALE: nonostante nelle carotidi ci sia un flusso rapido, a livello dei microcircoli cerebrali si possono avere dei TIA già a 15 anni di età.
- MILZA dove la circolazione è fisiologicamente rallentata: gli episodi di falcemizzazione a livello della milza sono costanti e tanto continuativi che già a 15-20 SI REGISTRA UNA SPLENECTOMIA FUNZIONALE dove la milza perde definitivamente la sua funzione. La splenectomia può essere più o meno positiva:
  - da un lato DECREMENTA I PROCESSI EMOLITICI EXTRAVASCOLARI mediati dalla milza e favorisce quindi la ossigenazione dei tessuti.
  - Dall'altro VIENE MENO LA PROTEZIONE CHE LA MILZA DA CONTRO BATTERI CAPSULATI e la vaccinazione contro PNEUMOCOCCO E MENINGOCOCCO risulta quindi FONDAMENTALE.

  A prescindere dalle vaccinazioni, le infezioni nei pazienti splenectomizzati sono molto più frequenti.
- FEGATO dove, analogamente alla milza, il circolo è molto rallentato: il flusso è particolarmente costante e rallentato nella vana porta, l'unica vena con flusso non pulsato del nostro organismo, dove molto spesso per l'effetto combinato di falcemizzazione e rallentamento si formano dei TROMBI. I trombi portali possono divenire molto pericolosi:
  - originano nella vena porta.
  - Giungono alle sinusoidi epatiche.
  - Ostruiscono i vasi epatici di piccolo calibro.

  Fino a generare una insufficienza epatica acuta.
- PATOLOGIE RESPIRATORIE: dal cuore molto spesso possono generare dei piccoli emboli di cellule falcificate IN MODO PERMANENTE CHE POSSONO DARE DELLE EMBOLIE POLMONARI più o meno gravi:

CC BY NC SA

- sintomatiche.
- Asintomatiche.
- Paucisintomatiche.

A prescindere dalla gravità, SI HA UNA RIDUZIONE DELLA FUNZIONE POLMONARE E UN CONSEGUENTE CALO DELLA OSSIGENAZIONE DEL SANGUE che rende LA PATOLOGIA ANCORA PIÙ GRAVE.

EPIDEMIOLOGIA:

La patologia è nel nostro paese relativamente rara e potremmo dire arginata a determinati cluster di popolazione, mentre nelle popolazioni:

- AFROAMERICANA.
- AFRICANA.

La malattia risulta estremamente comune. Negli USA soprattutto la anemia falciforme è un problema molto serio, si registrano circa 76.000 casi l'anno; il problema è inoltre rafforzato dal fatto che:

- i matrimoni e le unioni sono quasi sistematicamente intrarazziali e le coppie di neri afroamericani, per le ragioni sopra descritte, sono spesso eterozigoti.
- essendo spesso i soggetti a rischio di ceto sociale basso, non accedono ai programmi di prevenzione.

È sufficiente dal punto di vista della diagnosi, eseguire un PROFILO ELETTROFORETICO DELLA EMOGLOBINA, esame a costo bassissimo e alla portata di tutti i laboratori.

Per quanto riguarda la epidemiologia nel resto del mondo:

- le zone ad alta incidenza malarica sono sicuramente le più soggette ancora oggi: molto spesso il problema non viene identificato per la scarsezza delle cure mediche in questi paesi.
- Le zone che un tempo erano particolarmente soggette alla malaria, come nel sud Italia, la anemia falciforme presenta un tasso di incidenza maggiormente significativo.

LA TERAPIA:

i soggetti ETEROZIGOTI generalmente non presentano problemi seri in quanto la gellificazione della emoglobina S e sfavorita dalla presenza della emoglobina normale, generalmente prevalente di 10 punti percentuali: si formeranno dei complessi gelllificati ovviamente, ma la cristallizzazione è un evento estremamente raro. Problematiche importanti si possono verificare in soggetti:

- omozigoti.
- eterozigoti con il 70-80% di emoglobina S.
- eterozigoti con emoglobina non S che favorisce la gellificazione.

<u>TRATTAMENTO DI ETEROZIGOSI RELATIVAMENTE LIEVI:</u>

In queste condizioni si formano relativamente di frequente ammassi di globuline e precipitati.

In ogni caso è indispensabile ricordare che:

- gran parte dei problemi origina da una deossigenazione del sangue anormale, soprattutto in condizioni di stress fisico:
  - evitare tutti gli sport anaerobi.
  - Evitare le condizioni di incremento della acidità ematica, quindi sport aerobi troppo prolungati.
- Gli interventi chirurgici devono essere svolti con MASSIMA ATTENZIONE: la anestesia va eseguita in condizioni controllate evitando intubazioni che riducano la ossigenazione del sangue.

CC BY NC SA

- il parto è un momento MOLTO PERICOLOSI: il travaglio può determinare una acidosi non indifferente. Vanno sempre controllati:
  - acidosi tramite somministrazioni di bicarbonato.
  - livelli di emoglobina tramite, eventualmente, trasfusioni.

TRATTAMENTO DELLA OMOZIGOSI:

in caso di diagnosi di anemia falciforme in forma omozigote risulta fondamentale eseguire:

- controllo del dolore che, come accennato, è domabile unicamente con l'uso di oppiacei.
- controllo delle infezioni che devono essere trattate in modo:
  - rapidamente.
  - Con antibiotici ad ampio spettro: la mancanza della milza e la depressione determinata dalla malattia possono dare problemi molto seri facilitando la formazione di resistenze.
- terapia trasfusionale: a causa della emolisi extravascolare splenica ed epatica, QUESTI PAZIENTI SONO CRONICAMENTE ANEMICI con emoglobina intorno a 8-9g/dl nonostante il FORTE AUMENTO DEI RETICOLOCITI. La terapia trasfusionale viene eseguita anche in quanto la presenza di globuli rossi sani INCREMENTA LA OSSIGENAZIONE DEL SANGUE E SFAVORISCE LA FALCEMIZZAZIONE.
- modulazione della globina: si cerca di abbassare la percentuale di emoglobina S presente nei globuli rossi, di modo da ridurre la probabilità di falcemizzazione. Nel complesso si cerca di incrementare la componente di EMOGLOBINA A2 e di EMOGLOBINA F che sono PRIVE DI CATENA BETA, i metodi utilizzabili sono due:
  - IDROSSIUREA si utilizza nella terapia delle sindromi mieloproliferative croniche, è un alchilante caratterizzato da due effetti collaterali importanti:
    - aumenta la concentrazione di emoglobina A2 ed F.
    - aumenta il volume dei globuli rossi formando macrociti per cui il volume globulare sale a 105-110 fl: l'effetto è quello di diluire la emoglobina all'interno del globulo allontanando le molecole tra loro e riducendo il rischio di falcemizzazione. Questo effetto è ottenuto incrementando la attività delle pompe di membrana ad ATP.
  - ACIDO BUTIRRICO (acido del burro rancido): è stato osservato che le donne diabetiche con diabete di tipo 1 presentano livelli di emoglobina A2 (7-8%, il doppio del normale) più elevati per la presenza di acido butirrico nel sangue. L'acido butirrico assunto per bocca aumenta analogamente la concentrazione di emoglobina A2, l'unico aspetto negativo è relativo alla difficile digeribilità del composto.
- Trapianto di midollo: si fa dopo una certa età in soggetti che presentano quadri clinici particolarmente gravi. La copresenza dei due tipi di midollo non crea nessun problema, semplicemente SI REGISTRA LA PRESENZA DI DUE POPOLAZIONI NETTE DI GLOBULI ROSSI, malati e non malati.
- Terapia genica: sarebbe in questo caso la soluzione ideale ma si tratta di una terapia unicamente sperimentale e che per il momento si è dimostrata ASSOLUTAMENTE INEFFICACE.

La valutazione della efficacia della terapia prevede fondamentalmente la valutazione della DIMINUZIONE DEL DOLORE ISCHEMICO.

LE TALASSEMIE:

come noto l'emoglobina dell'adulto è costituita di due catene α e due catene β, in corso di queste patologie viene meno la produzione di una delle due catene, definiamo:

- α talassemia in caso di deficit delle catene α.
- β talassemia in caso di deficit delle catene β.

LA β TALASSEMIA:

la catena β è codificata da UNA SERIE DI GENI POSTI SUL CROMOSOMA 11, possono quindi verificarsi delle mutazioni molto complesse in questa sede per cui possiamo definire DUE GRUPPI DI PATOLOGIE:

- OMOZIGOSI o β TALASSEMIA MAJOR o MORBO DI COOLEY o ANEMIA MEDITERRANEA, distinguiamo due possibili quadri fenotipici:
  - $\beta^0\beta^0$ fenotipo omozigote privo di catena beta, cause comuni di questa disfunzione sono mutazioni di questo tipo:
    - creazione di un codone di stop che previene la formazione della catena.
    - Frameshift che innesca la produzione di un RNA senza senso.
    - Gravi mutazioni di splicing.
  - $\beta^+\beta^+$ dove la quantità di catene β prodotte risulta dosabile ma insufficiente, cause possibili sono:
    - lievi mutazioni di splicing.
    - Mutazione dei geni promotori.

  QUADRO CLINICO:
  - sono presenti in questo caso solo CATENE ALFA che risultano POCO SOLUBILI e:
    - NON FORMANO TETRAMERI
    - TENDONO A PRECIPITARE soprattutto a seguito della formazione di DIMERI.
  - le catene alfa precipitano generando insufficienze nel precursore eritroide relative a:
    - sintesi proteica
    - membrana plasmatica.
  - MOLTI PRECURSORI ERITROIDI VANNO INCONTRO A MORTE NEL MIDOLLO e si FORMANO POCHI GLOBULI ROSSI:
    - piccoli.
    - poveri di emoglobina
    - dotati di catene alfa precipitate.

    questo li rende MENO PLASTICI e FACILMENTE CAPTABILI DAI MACROFAGI SPLENICI.
  - spesso sono presenti CATENE DI EMOGLOBINA FETALE IN QUESTI GLOBULI ROSSI ad alfa affinità CHE NON RILASCIANO L'OSSIGENO CAPTATO rendendo il quadro ancora più grave.
  - SI INNESCA UNA ANEMIA FORTISSIMA che stimola la produzione di EPO i cui livelli, elevatissimi, generano:
    - una ERITROPOIESI INEFFICACE dove il 75-80% dei globuli rossi viene distrutto.
    - Si riattivano le sedi di eritropoiesi inattivate prima della nascita, si assiste quindi a:
      - FRONTE TURNITA a causa della stimolazione del midollo delle ossa piatte dell'encefalo.
      - Riattivazione di MILZA E FEGATO.

CC BY NC SA

        - l'EPO PRODOTTA Inoltre stimola l'assorbimento di ferro A LIVELLO INTESTINALE INIBENDO LA PRODUZIONE DI EPCIDINA.

    COMPLICAZIONI:
    questi soggetti, ove non sia possibile il trapianto di midollo, sopravvivono unicamente grazie a trasfusioni di sangue che veicolano, inevitabilmente tramite la emoglobina, elevati carichi di ferro E IL PAZIENTE ACCUMULA ENORMI QUANTITÀ DI FERRO che formano DEPOSITI DI EMOSIDERINA fino alla EMOCROMATOSI, si possono avere seri problemi legati a:
    - CIRROSI EPATICA: il ferro stimola un enzima importante per la formazione del collagene e inibisce la collagenasi.
    - insufficienza cardiaca: il ferro interferisce con la trasmissione atrioventricolare.
    - alterazioni endocrine.

    Il quadro è tanto grave che può portare alla morte.
    VALUTAZIONE DELLO STRISCIO DI SANGUE PERIFERICO:
    lo striscio di sangue periferico evidenzia la presenza di:
    - globuli rossi ipocromici e microcitici.
    - globuli rossi a bersaglio: si tratta di forme di deposito delle catene alfa.
    - precursori nucleati dei globuli rossi circolanti: milza e fegato, riattivati, producono globuli rossi nucleati a volte.
      Nel complesso si parla di ANISOPOICHILOCITOSI.

- ETEROZIGOSI O β TALASSEMIA MINOR si tratta di condizioni intermedie in cui la catena β è prodotta in maniera apprezzabile e sufficiente, si manifesta con:
    - anemia microcitica e ipocromica.
    - elevate concentrazioni di emoglobina a2: si tratta di una emoglobina composta di due catene alfa e due catene delta: i livelli percentuali di questa emoglobina salgono anche fino all'8%.
- BETA TALASSEMIA INTERMEDIA caratterizzata da manifestazioni cliniche meno evidenti rispetto alla talassemia major ma significative, questa patologia si associa sia a fenotipi omozigoti β^+ che a fenotipi eterozigoti per diverse forme di talassemia o patologie delle catene globiniche.

LA α TALASSEMIA:
la catena α è codificata da due coppie di geni posti sul cromosoma 16: il grado di gravità della patologia dipende fondamentalmente dal numero di catene coinvolte. Possiamo avere:

- compromissione di un solo allele che è di fatto asintomatica.
- compromissione di due alleli, indipendentemente dalla loro posizione, per cui si possono avere:
    - modesta anemia.
    - Nessun sintomo.
- compromissione di tre alleli, in questo caso si ha UNA MALATTIA DA EMOGLOBINA H: si tratta di una emoglobina formata da quattro catene beta; si tratta di una emoglobina INSTABILE, maggiormente solubile della emoglobina composta di sole subunità alfa, per cui:
    - IL GLOBULO ROSSO ARRIVA A MATURAZIONE.
    - SI FORMANO IN OGNI CASO DEI PRECIPITATI CHE PORTANO ALLA FAGOCITOSI DEL GLOBULO ROSSO.
- quattro alleli sono compromessi: si tratta di una CONDIZIONE INCOMPATIBILE

CC BY NC SA

CON LA VITA e che si manifesta nella vita intrauterina con la sintesi della EMOGLOBINA DI BART costituita di quattro catene γ, la morte del feto:

- avviene precocemente per insufficienza cardiaca.
- Si caratterizza per la presenza di un edema generalizzato.

si parla di IDROPE FETALE. Nel primo periodo di vita intrauterina il bambino produce, oltre alla catena γ, anche una catena ζ che di fatto, formando tetrameri γγζζ, consente provvisoriamente la sopravvivenza.

EMOGLOBINURIA PAROSSISTICA NOTTURNA:

l'emoglobinuria parossistica notturna è una patologia caratterizzata dalla presenza di fenomeni di EMOLISI INTRAVASCOLARE CHE SI PRESENTA:

- notturna.
- Parossistica, non sempre presente.

Clinicamente parlando il paziente si sveglia la mattina e si rende conto di presentare delle urine generalmente a LAVATURA DI CARNE, colorazione dovuta alla presenza di emoglobina nelle urine stesse. Clinicamente parlando la patologia ha risvolti sicuramente molto importanti come:

- EMOLISI.
- TROMBOSI VENOSE IN DISTRETTI ATIPICI come la sindrome di BUDD CHIARI o trombosi delle vene sovraepatiche che può essere la prima manifestazione della malattia.
- ANEMIA APLASTICA.

FISIOPATOLOGIA E RICERCA:

l'aspetto più noto e famoso di questa patologia è legato alla IPERSENSIBILITÀ DI QUESTI GLOBULI ROSSI ALLA AZIONE DEL COMPLEMENTO, aspetto noto da più di 50 anni. La diagnosi un tempo veniva condotta tramite la ACIDIFICAZIONE DEL PLASMA, nello specifico:

- si preleva il sangue del paziente.
- Si acidifica il sangue con poche gocce di acido cloridrico.
- Nel paziente malato questo risulta in una EMOLISI, nel paziente sano non succede NULLA.
- Il plasma del paziente potenzialmente malato viene portato ad alte temperature al fine di annullare la attività complementare e si ripete l'operazione.

Non era in nessun modo chiaro come questo aspetto, legato alla emolisi potesse concordare in qualche misura con l'aspetto trombotico diagnosticato tipicamente in questi pazienti.

LO STUDIO DEL GLOBULO ROSSO:

nel tentativo di identificare quale fosse il problema legato al globulo rosso, si procedette con la analisi delle proteine di superficie dello stesso, e ci si rese conto alcune di queste erano assenti nel paziente malato:

- DAF decay accelerating factor o CD55, proteina che ha la funzione di bloccare la attività complemetare
  - C3b.
  - C3 convertasi.

  Il globulo rosso che manca di DAF non è quindi, teoricamente, in grado di rispondere all'attacco del complemento che fisiologicamente, vista la presenza sempre e comunque di alcuni anticorpi rivolti contro di esso, avviene. Studiando la SEQUENZA GENICA del gene che codifica per DAF tuttavia NON SI RISCONTRA

ALCUNA MUTAZIONE O ALTERAZIONE, la proteina risulta fondamentalmente normale.

- MIRL o membrane inhitibitor of reactive lysis o CD59, si tratta di un altro inibitore del complemento, dal punto di vista molecolare questo inibitore agisce poco a valle del precedente, sul complesso attivato di membrana C5b9. Anche alla analisi molecolare del gene MIRL in ogni caso NON RISULTA NESSUNA ANOMALIA.

LA SCOPERTA DEL GIP ANCHOR:
non potendo ricondurre la alterazione di queste proteine ad alcuna alterazione molecolare, si ipotizzò che queste stesse proteine avessero UN ELEMENTO BASE CHE LE TENESSE ASSOCIATE ALLA MEMBRANA, e da analisi maggiormente approfondità emerse il ruolo del GPI anchor, elemento essenziale di aggancio di NUMEROSISSIME PROTEINE ALLA SUPERFICIE DEL GLOBULO ROSSO e AD ALTRE CELLULE DELLA LINEA EMOPOIETICA. Questo complesso di ancoraggio, costituito di un foglietto di fosfatidil inositolo è FONDAMENTALE NEL GLOBULO ROSSO PER:

- il sostegno di strutture quali:
  - DAF.
  - MIRL.
- Il sostegno di ALTRI RECETTORI ED ENZIMI CHE MANCANO NEL GLOBULO ROSSO MALATO, tra questi ricordiamo il recettore per I FOLATI ma non solo.
- Questo elemento è fondamentale anche per dare un substrato adatto di aggancio a PARASSITI come il TRIPANOSOMA.

Il sistema di ancoraggio è inoltre tuttaltro che semplice, tanto che le proteine non vengono aggancitae direttamente ad esso, ma vengono ad essere trasportate all'esterno e quindi ancorate all'elemento lipidico.
LA MUTAZIONE SPECIFICAMENTE COINVOLTA:
inizialmente fu molto difficile comprendere quale fosse il problema legato a questa patologia VISTA LA ENORME COMPLESSITIÀ DELLA GPI ANCHOR, ma da analisi molecolari approfondite emerse che il danno è a carico del FOSFATIDIL INSOLITOL ACETILGLUCOSAMINONIL TRANFERASI SUBUNITÀ A, la cui mancanza determina la perdita completa della GPI anchor.
Il gene in questione si trova sul CROMOSOMA X, BRACCIO p IN POSIZIONE 22: si tratta di UN SITO FRAGILE DEL CROMOSOMA X, CARATTERIZZATO DALLA PRESENZA DI UNA INSTABILITÀ GENETICA DI FONDO e che si accompagna spesso a delezioni, traslocazioni, inserzioni e duplicazioni che lo colpiscono.
Alla analisi molecolare nella popolazione si è visto però che questa mutazione, amplificando il gene e guardando le sequenze, risulta mutato:

- in modi diversi nel 100% dei pazienti con emoglobinuria parossistica notturna.
- Anche nel 20-30% dei pazienti che non presentano alcuna patologia.

<u>IPOTESI PATOGENETICA FINALE.</u>
perché questa malattia, rarissima, si associ con la aplasia midollare e alla mutazione di un gene che risulta relativamente comune, non era del tutto chiaro fino alla EMERSIONE DI QUESTA IPOTESI unificante:

- la anemia aplastica è un meccanismo autoimmune T mediato, che si attiva contro le cellule staminali.
- Se queste cellule T reagiscono con un antigene di membrana del globulo rosso e di altre cellule midollari le cellule che lo presentano vanno incontro a LISI o NON SI REPLICANO, di conseguenza.

CC BY NC SA

SE L'ANTIGENE CUI SI ASSOCIA LA APLASIA MIDOLLARE È LA GP anchor o una proteina ad esso legata, come avviene frequentemente, allora:

- il processo autoimmune attacca le cellule che presentano la GP anchor.
- Le cellule colpite muoiono.
- Sopravvive e viene avvantaggiato il CLONE CHE È PRIVO DI QUESTO ANTIGENE,.

QUESTE CELLULE NON SONO NORMALI, e la selezione finisce per interessare anche MEGACARIOCITI E CELLULE BIANCHE CHE IN PRESENZA DI EMOGLOBINURIA PAROSSISTICA NOTTURNA RISULTANO ALTERATE, anomale, ma sono le uniche ad essere prodotte.

ASPETTI CLINICI E TERAPIA:

dal punto di vista clinico il paziente presenterà i classici sintomi della emoglobinuria parossistica notturna, si presenta generalmente dal medico con:

- UNA ANEMIZZAZIONE dovuta alla perdita almeno inizialmente di globuli rossi per lisi.
- UN MIDOLLO IPOREATTIVO e NON RESPONSIVO, non ci sono reticolociti.

TERAPIA**:**

dal punto di vista terapeutico è difficile intervenire precocemente perché la malattia viene diagnosticata tardivamente, le possibilità sono:

- vivere con la malattia.
- Terapia anticoagulante.
- Trattamento della aplasia midollare con:
  - anticorpi anti timociti al fine di contrastare il fenomeno di selezione midollare, sono anticorpi murini che si possono dare una sola volta.
  - Trapianto di midollo che è confinato a persone giovani ed essendo la diagnosi piuttosto difficile, generalmente il paziente è in condizioni tali da non potervi accedere.
- TERAPIA CON ECOLIZUMAB (soliris®), diretto con il C5, elemento fondamentale del complemento, il risultato ottenuto è ottimale, si hanno:
  - UNA INCIDENZA SUPERIORE DI INFEZIONE legata soprattutto a certi tipi di batteri.
  - Una IMPORTANTE RIDUZIONE DELLE CRISI EMOLITICHE.

  Il farmaco va somministrato OGNI TRE SETTIMANE, e in associazione ad eparina per il trattamento della ipercoagulabilità viene somministrato anche in gravidanza consentendo alla donna di avere un figlio anche in presenza di tale patologia. Nel complesso la terapia costa 250.000 euro all'anno per paziente e non sono possibili riduzioni della dose, a fronte di un costo di questo tipo in ogni caso il paziente diviene completamente libero dalla necessità trasfusionale.

Permangono in ogni caso fenomeni di:

- TROMBOSI.
- RIDUZIONE DEI GLOBULI BIANCHI.

cc BY NC SA

LE MALATTIE MIELOPROLIFERATIVE CRONICHE

Le malattie ematologiche iperproliferative si dividono complessivamente in due categorie:

- MALATTIE MIELOPROLIFERTIVE che colpiscono le linee di derivazione midollare.
- MALATTIE LINFOPROLIFERATIVE che colpiscono invece la linea cellulare linfocitaria.

Si tratta di patologie molto diffuse e comuni nel mondo e possono essere suddivise dal punto di vista clinico in tre categorie:

- CRONICHE il paziente presenta la malattia ma la sintomatologia si sviluppa in modo cronico e per gran parte della sua vita il paziente è asintomatico.
- ACUTE che insorgono acutamente, il paziente presenta un quadro immediatamente evidente.
- SUBACUTE dotate di un comportamento intermedio.

questa classificazione è puramente clinica, I CORRELATI FISIOPATOLOGICI DI QUESTE MALATTIE, infatti, SONO FORTEMENTE CONDIVISI.

Le sindromi mieloproliferative croniche sono fondamentalmente quattro:

1. LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA.
2. POLICITEMIA PRIMITA.
3. TROMBOCITEMIA PRIMITIVA.
4. MIELOFIBROSI IDIOPATICA.

complessivamente l'incidenza di questo gruppo di malattie è circa 30-35 casi all'anno ogni 100.000 abitanti, le quattro patologie in ogni caso presentano una frequenza molto differente:

- la mielofibrosi è sicuramente la patologia più rara.
- Policitemia e trombocitemia primitive sono le due forme più comuni.
- Leucemia mieloide cronica presenta una incidenza intermedia.

I caratteri comuni alle quattro patologie sono molti e ci spingono spesso a considerare tali malattie come un gruppo particolarmente omogeneo di quadri patologici, a volte sovrapponibili:

- in generale c'è un aumento di dimensioni della milza: anche se questo aspetto si verifica soprattutto nella mielofibrosi idiopatica, anche le altre patologie di questa serie lo presentano.
- Sono sempre presenti cellule mieloidi immature in circolo.
- L'età di insorgenza media è sempre simile per tutte le patologie, circa 50-55 anni.
- Colpiscono più i maschi che le femmine.
- Tutte queste malattie si caratterizzano per la presenza di un midollo:
  - iperplastico, ricco di cellule.
  - Dotato di componente adiposa è ridotta, quasi scomparsa[1].
  - Fibrotico, ricco di fibre collagene che supportano la elevatissima cellularità locale.
- Aumento della LDH circolante, comune a tutte le patologie di questa serie.

È importante inoltre ricordare che seppur ognuna di queste malattia presenti una propria specie cellulare di riferimento, SI REGISTRANO MOLTO SPESSO AUMENTI CONSENSUALI DELLE CONTROPARTI CELLULARI:

1 Fisiologicamente la componente adiposa acconta circa per il 40-45% del volume midollare.

CC BY NC SA

- nella policitemia vera aumentano sia i globuli rossi sia i globuli bianchi e le piastrine.
- Nella trombocitopenia primitiva aumentano anche i globuli bianchi.
- Nella leucemia mieloide cronica aumentano spesso anche i livelli di piastrine.

Si sono spesso registrati, e si vedono ancora oggi, casi di passaggio nel tempo della patologia da una forma ad un'altra.

BASI MOLECOLARI COMUNI ALLE PATOLOGIE MIELOPROLIFERATIVE CRONICHE:

molto spesso l'unico modo per distinguere tra differenti patologie mieloproliferative è utilizzare marker molecolari specifici, tra questi ricordiamo sicuramente il CROMOSOMA PHILADELPHIA, possiamo dire che un tempo individuato tale specifico marker si parlava, a prescindere dal quadro clinico o ematologico del paziente, di una LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA, sappiamo ad oggi tuttavia che esistono:

- LECEMIA MIELOIDE CRONICA PHILADELPHIA POSITIVA.
- LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA PHILADELPHIA NEGATIVA.

È importante quindi ricordare il fatto che si tratta di quadri molto variabili non solo dal punto di vista del fenotipo ma anche dal punto di vista molecolare.

<u>LA CHINASI JAK-2:</u>

complessivamente in diverse occasioni sono state individuate mutazioni specifiche capaci di spiegare singole malattie, a partire dalla leucemia mieloide cronica fino a patologie decisamente più rare e specifiche, tuttavia ancora oggi si è alla ricerca di un marker molecolare capace di spiegare le alterazioni, come accennato tanto comuni in queste patolgie, comuni a questi quadri patologici. QUALCHE ANNO FA È STATA INDIVIDUATA UNA MUTAZIONE PERCENTUALMENTE ABBASTANZA PRESENTE IN UNA SERIE DI MALATTIE MIELOPROLIFERATIVE CRONICHE, in particolare nella policitemia vera ma non solo: si tratta di una MUTAZIONE PUNTIFORME DI UNA TIROSIN CHINASI DETTA JAK2 (janus kinase-2). Possiamo dire fondamentalmente che:

- le cellule che presentano tale mutazione sopravvivono e proliferano anche in assenza di stimoli proliferativi specifici e sono per questo geneticamente avvantaggiate.
- Le cellule che presentano tale mutazione non percepiscono gli stimoli inibitori e continuano anche in loro presenza a proliferare.

Nel tempo il midollo perde la sua capacità tamponante e le cellule mutate divengono sempre più numerose e preponderanti. La mutazione in questione risulta presente:

- nel 73% dei casi di policitemia vera.
- nel 12% dei casi di trombocitemia primitiva.
- nel 44% dei casi di mielofibrosi idiopatica.

<u>IL RUOLO DELLA PERDITA DI ETEROZOGOSI O DISOMIA UNIPARENTALE:</u>

si tratta di un meccanismo molecolare per il quale una cellula eterozigote perde la sua eterozigosi a causa di meccanismi di crossing over durante la mitosi:

- il cromosoma malato viene duplicato.
- I quattro cromosomi si appaiano tra di loro.
- Avviene un crossing over tale per cui:
  - una cellula presenta due copie del gene sano.
  - Una cellula presenta due copie del gene malato.

Si forma quindi un clone cellulare che ha perso la sua eterozigosi ed esprime appieno il fenotipo alterato acquisendo un ulteriore vantaggio biologico che lo rende dominante: considerando che nel nostro corpo in un giorno vengono prodotte 10^{24} cellule per

chilogrammo di peso corporeo, questo tipo di evento può verificarsi.
Delle due popolazioni che si formano a seguito di questo fenomeno:

- UNA VA IN ESPANSIONE CLONALE.
- UNA VA IN REGRESSIONE CLONALE.

Un tipico esempio è relativo alla eritropoietina e alla policitemia vera:

- se i livelli di emoglobina sono normali, viene prodotta una quantità limitata di EPO.
- Le cellule che proliferano liberamente, in modo svincolato da qualsiasi stimolo ormonale come quello dell'EPO, crescono e incrementano i livelli di emoglobina circolante.
- Si spegne completamente la produzione di EPO, con la perdita della produzione di EPO:
  - le cellule EPO sensibili non si riproducono più e vanno in regressione clonale.
  - Le cellule EPO non sensibili continuano a riprodursi e vanno in espansione clonale.

<u>UNA MUTAZIONE PER TRE MALATTIE:</u>
aver individuato la mutazione di JAK purtroppo non ha risolto i numerosi problemi legati alla comprensione di questo tipo di patologie, anzi ne ha sollevati degli altri soprattutto relativamente alla presenza di una sola mutazione correlata a tre malattie che, seppur simili, sono comunque differenti. Sono state elaborate alcune ipotesi importanti relativamente a questo aspetto:

- JAK2 potrebbe non essere la causa della malattia, ma la sua conseguenza: ci sarebbe una mutazione o una alterazione a monte della alterazione di JAK-2 che ne sarebbe la causa.
- IL FENOTIPO DELLA MALATTIA DIPENDE DAL TARGET CELLULARE COLPITO: se la mutazione di JAK colpisce un dato tipo cellulare, per esempio il globulo rosso, il risultato sarà l'evoluzione di quella specifica linea cellulare e quindi lo sviluppo di una data malattia, nel caso specifico la policitemia vera.
- LA MUTAZIONE JAK2, SEMPRE UGUALE, AVREBBE EFFETTI DIFFERENTI A SECONDA DEL BACKGROUND GENETICO in cui si viene ad instaurare: ogni paziente presenta una serie di alterazioni genetiche, recettoriali o di qualsiasi natura, che possono interferire con la espressione del gene alterato in modo più o meno importante.
- LA MALATTIA DIPENDE DAL GRADO DELLA MUTAZIONE E DALLA SUA DIFFUSIONE:
  - i pazienti affetti da mielofibrosi presentano il 100% delle cellule positive e generalmente in omozigosi.
  - I pazienti affetti da policitemia presenta un numero minore di cellule positive per la mutazione e spesso la mutazione è presente in eterozigosi.

  Più la malattia è prolungata nel tempo quindi, più importanti saranno grado e diffusione della mutazione.

Gli obiettivi della ricerca sono quelli di individuare dei target molecolari utilizzabili e facilmente reperibili.

<u>LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA:</u>

la leucemia mieloide cronica è una malattia che si caratterizza per:

- una incidenza relativamente bassa 1,1-1,5/100.000 abitanti per anno.
- L'età media di insorgenza è tra i 40 e i 55 anni, colpisce quindi persone giovani.
- Colpisce prevalentemente i maschi che le femmine.

cc BY NC SA

- Non esistono gruppi etnici preferenzialmente colpiti, si tratta di una malattia diffusa in tutto il mondo.

Questa malattia fino al 1999-2000 era una malattia fondamentalmente incurabile o curabile a prezzi molto alti per il paziente, possiamo dire che:

- solo il 10% dei pazienti sopravviveva alla leucemia mieloide cronica a 7 anni.
- Le terapie previste erano fondamentalmente
  - irradiazione della milza
  - chemioterapia.
  - Interferone.
- A partire dal 2000 sono stati sperimentati i primi farmaci, oggi farmaci salvavita, utili a trattare questa malattia: si tratta di inibitori specifici della attività molecolare della tirosin chinasi prodotta dalla mutazione.

STORIA NATURALE DELLA MALATTIA:

complessivamente la malattia si sviluppa in tre fasi:

- FASE CRONICA di durata media di 4-6 anni, si caratterizza per:
  - aumento del numero dei globuli bianchi in circolo e delle forme immature.
  - Aumento del numero dei trombociti.
  - Livelli di emoglobina normali.

  Si tratta di una fase fondamentalmente asintomatica e spesso la malattia veniva scoperta con la emersione delle complicazioni successive, generalmente legate alla splenomegalia. Ad oggi, grazie alla frequenza con cui vengono eseguiti esami di controllo come emocromo e simili, la diagnosi viene posta molto prima. Complessivamente possiamo individuare due cause di leucocitosi:
  - leucocitosi infettiva, secondaria ad un processo infettivo vero e proprio.
  - Leucocitosi autonoma, legata ad alterazioni dei meccanismi di proliferazione cellulare.

  La distinzione tra i due quadri può essere fatta tramite criteri:
  - clinici.
  - Laboratoristici: l'aumento degli indici di infiammazione, emocolture positive, alterazione di altri parametri eventualmente specifici della malattia infettiva.

  L'eventuale sospetto clinico diviene realtà se vengono individuate cellule IMMATURE DELLA LINEA MIELOIDE, possiamo dire che dopo 2-3 anni dall'inizio del processo cominciano ad aumentare sensibilmente le cellule immature nel sangue, complessivamente nell'ordine compaiono:
  - metamielociti.
  - Promielociti.
  - Mielociti veri e propri.
- FASE AVANZATA dopo 5-6 anni di malattia il quadro clinico evolve in modo molto notevole e repentino dando vita a due nuove fasi della malattia:
  - LA FASE ACCELERATA durante la quale il paziente comincia ad accusare sintomi veri e propri:
    - astenia.
    - Dolori ossei, non articolari e coinvolgenti soprattutto:
      - ossa lunghe.
      - Bacino.
      - Rachide.

Non legati al movimento ma dovuti al fatto che IL MIDOLLO IPERPLASTICO METTE IN TENSIONE LA STRUTTURA OSSEA CHE LO CIRCONDA provocando questo tipo di dolore.

- La milza diventa dolente in quanto molto tesa e ingrossata.
- Anemia: emerge per la prima volta una anemia che è normocitica e normocromica, si tratta di uno dei segni più importanti del passaggio della malattia dalla fase cronica a quella avanzata.

Biologicamente si osservano.

- Anemia.
- Aumento brusco delle LDH.
- Aumento del numero dei blasti indifferenziati.
- Piastrine che cominciano a diminuire.

La malattia cambia radicalmente faccia. Questa fase:

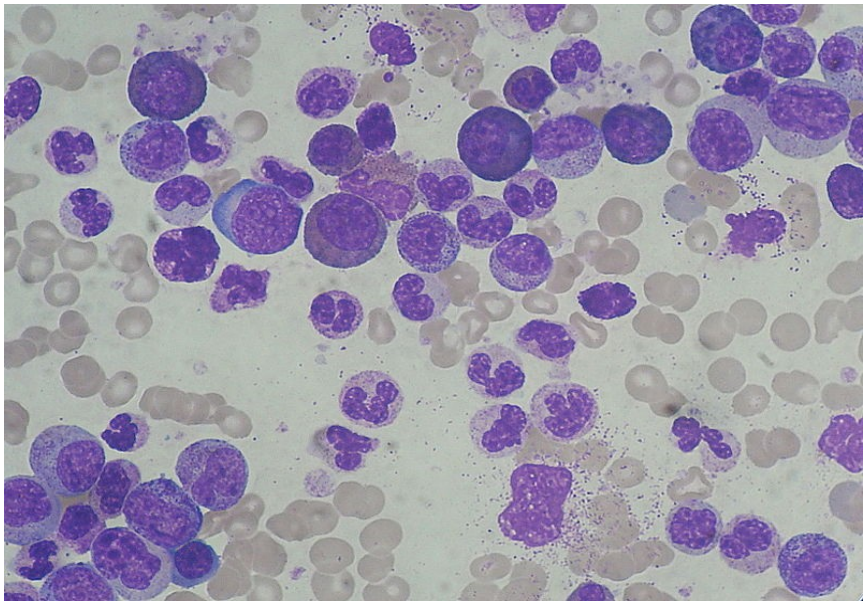
- normalmente dura qualche mese.
- Può arrivare a durare anche un anno.

◦ FASE BLASTICA, fase finale della malattia instauratasi la quale la sopravvivenza, in assenza di cure, è 3-6 mesi. Valutando il quadro ematologico il paziente risulta:

- anemico e trasfusione dipendente.
- Trombocitopenico, spesso ha anche emorragie spontanee.
- Neutropenia, il numero dei globuli bianchi precipita e viene sostituito da cellule completamente immature.

La terapia, prima della scoperata dell'imatinib, era completamente inefficace se non peggiorativa, trattare la malattia come una leucemia acuta aumentava ancora di più la mortalità:

- nel quadro acuto si somministra una potente terapia chemioterapica atta a limitare la proliferazione cellulare confidando nella attività proliferativa del midollo normale che dovrebbe essere capace di produrre leucociti normali.
- Nel quadro cronico questo principio non è valido: il midollo è provato da anni di alterazioni e non è in grado di sopperire ad un aumento della richiesta di produzione cellulare.



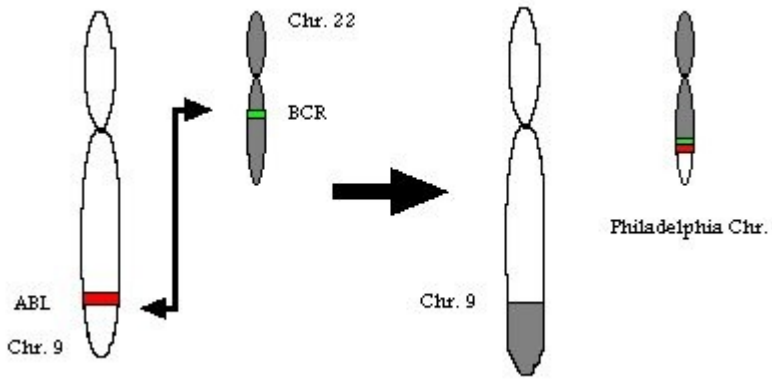
cc BY NC SA

LA SCOPERTA DEL CROMOSOMA PHILADELPHIA E LE BASI MOLECOLARI DELLA MALATTIA:

il cromosoma Philadelphia è stato scoperto nel 1960 da Peter Nowell, ricercatore presso la università della Pennsylvania, fondamentalmente grazie alla osservazione del cariotipo delle cellule tumorali individuate nella leucemia mieloide cronica. Complessivamente:

- Inizialmente si è pensato si trattasse di una delezione: la diagnosi si faceva tramite osservazione del cariotipo, metodo estremamente operatore dipendente e dipendente anche dalla dimensione delle delezione. Inoltre il cromosoma in cui si verifica tipicamente il fenomeno è un cromosoma di per se molto piccolo.
- Con il tempo sono state sviluppate tecniche più precise, soprattutto per quanto concerne i bandeggi cromosomici.
- Con l'evoluzione delle tecniche di osservazione si è arrivati a capire che si trattava non di una delezione ma di una TRASLOCAZIONE BILANCIATA.
- Verso la metà degli anni 70 si cominciarono a comprendere gli effettivi meccanismi molecolari ALLA BASE DELLA MALATTIA, complessivamente:
  - il gene ABL viene perso a livello del cromosoma 9 e traslocato a livello del cromosoma 22.
  - Questo gene, traslocato, assume una funzione biologica differente rispetto a quella originale.

  Si scoprì che viene a formarsi una sequenza genica unica detta BCR-ABL capace di produrre UNA TIROSIN CHINASI ANOMALA ad attività AUTOCATALITICA capace di innescare una serie di eventi essenziali:
  - eventi nucleari tramite la attivazione della catena dei RAS: LA CELLULA ENTRA NEL CICLO CELLULARE E COMINCIA A DIVIDERSI.
  - Modificazione della adesione alle cellule STROMALI: questo comporta la perdita di adesione delle cellule immature dalla loro sede di produzione, il midollo, e il passaggio nel sangue.



Inoltre è noto che il GENE ABENSON o ABL è un gene coinvolto nei meccanismi di riparazione del DNA che, una volta traslocato, diviene ovviamente inattivo: il danno cellulare è duplice, viene a crearsi un oncogene e viene perso un antioncogene.

<u>LA TIROSIN CHINASI BCR-ABL:</u>

come accennato questa tirosin chinasi è dotata di attività autocatalitica, presenta infatti una tasca proteica in grado di captare l'ATP libero nel citosol e di AUTOFOSFORILARSI.

La gravità del fenotipo della malattia correla molto bene con la dimensione della tirosin chinasi, complessivamente ricordiamo che:

- più lunga è la proteina bcr-abl, migliore è il quadro clinico.

- Generalmente la lunghezza è medio alta.

LA PROPAGAZIONE DELLA MUTAZIONE:

in linea generale la patologia a livello molecolare si sviluppa in questo modo:

- un clone acquisisce una mutazione eterozigote e comincia a proliferare.
- Questa stessa cellula:
  - in virtù soprattutto della perdita di funzione di ABL, acquisisce una seconda mutazione che ne provoca una perdita di funzione ulteriore.
  - Può andare incontro ad un processo di perdita di eterozigosi.
- Il clone mutato, fortemente alterato, comincia a sopravanzare.
- Con il tempo l'intero midollo osseo viene ad essere sostituito.
- La patologia continua a sopravanzare fino eventualmente alla crisi blastica.

La compromissione del midollo e progressiva e se non viene arrestata rapidamente riduce notevolmente il margine per una terapia efficace.

LO SVILUPPO DELLE OPZIONI TERAPEUTICHE:

lo sviluppo della terapia per questa patologia neoplastica fino al 2000 era tutt'altro che positivo, ad oggi tuttavia, grazie a recenti scoperte, è possibile trattare la malattia in modo adeguato:

- a partire dal 1982 è stata introdotta la possibilità (per pochissimi casi) di eseguire un trapianto allogenico di midollo che si è rivelato efficace di fatto. I risultati di questa terapia non sono in ogni caso ideali:
  - trattare con un trapianto di midollo un paziente in fase blastica o in fase proliferativa non ha significato terapeutico, circa il 10% mostra un miglioramento della curva di sopravvivenza, gli altri nulla se non un peggioramento in alcuni casi.
  - Trattare con un trapianto di midollo un paziente in fase cronica consente di guarire il 50% dei pazienti trapiantati.

  Si tratta in ogni caso di pazienti in fase CRONICA, si tratta cioè di pazienti la cui prognosi non è del tutto chiara, in questi casi:
  - solo il trapianto di midollo provoca una mortalità del 10%: questo 10% di pazienti molto probabilmente muore prima di quanto non accadrebbe con una normale terapia.
  - Solo una piccola parte dei pazienti riesce ad accedere al trapianto:
    - il limite di età per il trapianto è di 55 anni, al di sopra di tale soglia di età non si può accedere al trattamento.
    - I donatori compatibili sono sempre limitati in numero.
    - In presenza di comorbidità non si esegue il trapianto.
  - Generalmente il paziente operato sopravvive per un tempo prolungato:
    - grazie ad una reazione di tipo graft versus leukemia che limita la malattia.
    - A discapito di una importante graft versus host.

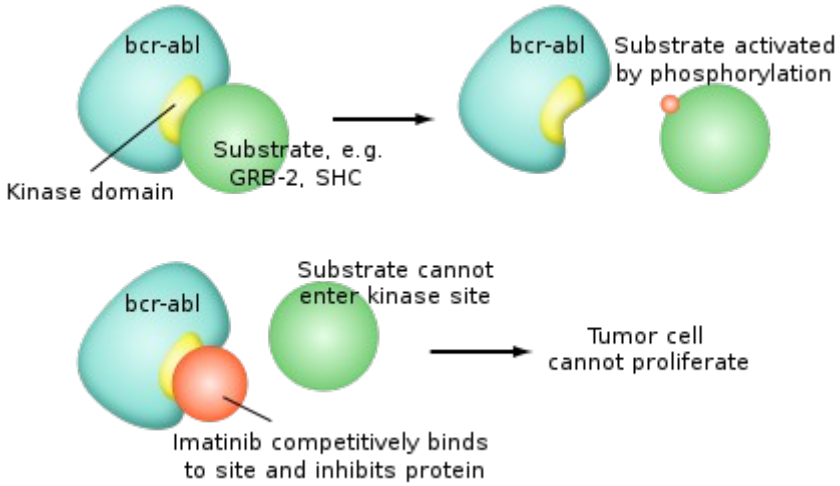
  Complessivamente chi sopravvive e viene curato, perde in qualità della vita in modo MOLTO SIGNIFICATIVO.
- Negli anni '90 si cominciano a trattare questi pazienti con INTERFERONE che ha attività antiproliferative molto importanti rispetto alle cellule del sangue, nello specifico si utilizzava alfa interferone che a dosi estremamente alte (6 milioni di unità 3 volte a settimana[2]). Questa terapia in ogni caso:

2 Questa terapia ha dei costi enormi e una tollerabilità molto bassa, per il trattamento delle epatiti virali le dosi di

- ha effetto solo nella fase cronica della malattia.
- Da delle enormi ricadute in termini di qualità della vita:
  - astenia molto importante.
  - Effetti tossici da interferone.

Nei pazienti responsivi in modo ideale si ottiene un incremento della qualità della vita e un suo prolungamento, ma il costo in termini di pazienti non responsivi è molto molto alto.

- Nel 2000 è finalmente stato scoperto L'IMATINIB, si tratta di un farmaco selezionato accuratamente per la sua attività molecolare:
  - entra nella tasca di fosforilazione della tirosin chinasi PATOLOGICA, e non di altre chinasi fisiologicamente presenti nell'organismo.
  - Disattiva la attività autocatalitica della proteina.



I risultati furono sorprendenti. Questo nuovo farmaco è stato sperimentato anzitutto nei pazienti in fase blastica, come terapia sperimentale: circa il 40% dei pazienti è risultato responsivo e a 30 mesi dalla terapia era ancora in vita. Complessivamente ricordiamo che:

- dal punto di vista citogenetico scompaiono le mitosi philadelphia positive.
- La terapia è estremamente maneggevole e somministrabile anche per OS.

La valutazione definitiva della attività del trattamento venne esplorata tramite un apposito trial detto TRIAL IRIS, partito nel 2000 questo studio randomizzava i pazienti tra due trattamenti:

- Interferone+AraC .
- IMATINIB.

A DISTANZA DI DUE ANNI LA DIFFERENZA IN TERMINI DI CURVE DI SOPRAVVIVENZA ERA TALE CHE LO STUDIO È STATO SOSPESO e tutti i pazienti sono stati trattati con IMATINIB; dei pazienti posti allora sotto osservazione, il 92% sono ancora vivi e se si eliminano morti accidentali e per altra causa non leucemica, la sopravvivenza sale addirittura al 95-96%. I vantaggi della terapia con imatinib sono enormi:

- GLI EFFETTI COLLATERALI SONO PRATICAMENTE ASSENTI ad eccezione

interferone sono molto molto inferiori.

di un edema periorbitario: l'imatinib inibisce la azione dei periciti a livello del tessuto periorbitale e quindi provoca un edema locale. Le conseguenze sono in ogni caso fondamentalmente estetiche.
    - LO SVILUPPO DI RESISTENZE: è possibili che anche piccole mutazioni conformazionali della tirosin chinasi provochino la perdita di efficacia del principio attivo.
- Sono stati scoperti negli ultimi anni, sulla base degli studi eseguiti a patire dall'imainib, nuovi principi attivi ad azione analoga:
    - più efficaci.
    - Più costosi.

  Che possono essere utili in quel 5% di pazienti che non è responsivo all'imatinib:
    - dasatinib.
    - Milotinib: si tratta di un analogo di dimensioni inferiori che penetra nella tasca molecolare in modo più completo. Sembra che questo principio attivo sia in grado di dare:
        - una risposta molecolare del 100% nell'arco di un anno di trattamento.
        - Una risoluzione completa della malattia che elimina quindi la necessità di continuare ad utilizzare il farmaco.

RAPPORTO TRA EFFETTI MOLECOLARI E CLINICI:

è importante ricordare il fatto che la scomparsa della positività CITOGENETICA O MOLECOLARE NON NECESSARIAMENTE INDICA LA ERADICAZIONE DELLA MALATTIA:

- la percentuale di pazienti che presentano una guarigione completa è variabile.
- Anche in caso di ricaduta è sufficiente somministrare nuovamente il farmaco per controllare la malattia.

LA TROMBOCITEMIA PRIMITIVA:

la trombociemia primitiva è una patologia caratterizzata da un aumento del numero delle piastrine, ricordiamo che:

- l'incidenza media va da 0,59 a 2.3 ogni 100.000 pazienti all'anno, in alcune zone dell'Italia settentrionale l'incidenza raggiunge anche i 5 casi su 100.000 all'anno.
- Colpisce con maggiore incidenza le femmine, al contrario della leucemia mieloide cronica.
- La età mediana di diagnosi è tra i 65 e i 70 anni: in questo caso la curva di incidenza per età è molto più ampia al contrario di quanto detto per la leucemia mieloide cronica, possono essere abbastanza frequentemente colpiti pazienti di 25 anni come pazienti di 80 anni.

QUADRO CLINICO:

la malattia di per se stessa provoca un incremento del numero delle piastrine, di conseguenza registriamo:

- un aumento del rischio tromboembolico.
- In alcuni casi delle manifestazioni emorragiche, in alcuni casi il sintomo iniziale di presentazione è proprio un quadro di mancata coagulazione.
- Aumento del rischio materno e fetale in gravidanza: si tratta di una sindrome tipicamente caratterizzata dalla presenza di aborti precoci.

Nella maggior parte dei casi IL QUADRO È ASINTOMATICO e il medico di base chiede un consulto ematologico dopo aver valutato la possibilità che si instaurino delle forme secondarie della malattia.

CC BY NC SA

CRITERI DI DIAGNOSI:
la malattia è generalmente assolutamente negativa all'esame obiettivo, l'unico elemento eventualmente positivo è la SPLENOMEGALIA tipicamente presente in questi malati. I criteri di inclusione sono fondamentalmente legati a:

- piastrinosi, il numero delle piastrine al di sopra del quale il quadro si definisce il quadro patologico è andato diminuendo nel tempo: a partire da 700.000 piastrine si arriva a considerare patologico un paziente quando il numero delle piastrine supera 450.000.
- Presenza di megacariociti aumentati in numero, dimensioni e forma a livello della biopsia del midollo.

Mentre i criteri di positività sono numerosi, i criteri che devono essere esclusi sono veramente molti, nel complesso:

- POLICITEMIA, si esclude in presenza di:
  - emoglobina normale.
  - Ferritina e sideremia.
  - Altri parametri relativi ai globuli rossi, in particolare il volume globulare.

  Normalmente nella anemia sideropenica si verificano dei meccanismi di compenso che inducono una piasrtinosi. Se si sospetta una sovrapposizione tra le due patologie, prima va risolta la anemia sideropenica, poi va rivalutato il paziente.
- Leucemia mieloide cronica che in alcuni casi può assumere i caratteri di una piastrinosi.
- Sindromi mielodisplastiche che si accompagnano a piastrinosi.
- Trombocitosi secondaria a:
  - infezioni, soprattutto brucellosi cronica che può provocare splenomegalia e piastrinosi.
  - Flogosi croniche neoplastiche.
  - Splenectomia: si tratta di un evento che determina un transitorio, ma in alcuni casi prolungato, aumento delle piastrine.

  Queste condizioni vanno valutate spesso anche in termini di indici di infiammazione come PCR, VES, fibrinogeno.

In questo caso la diagnosi, eseguite le adeguate analisi, è di ESCLUSIONE.
LE LINEE GUIDA:
i criteri di diagnosi, aggiornati, sono i seguenti:

- livelli di piastrine elevati, sopra le 450.000 per mm^3.
- dimostrazione della presenza di JAK-2 nella piastrina.
- Biopsia del midollo suggestiva per una patologia di questo tipo.
- Esclusione di altre patologie a carattere ematologico o infiammatorio descritte in precedenza.

Dal punto di vista pratico quando c'è una piastrinosi non giustificata da altri tipi di patologia, si considera la possibilità che si tratti di una piastrinosi.
PAZIENTI AD ALTO RISCHIO:
per definizione nel paziente con trombocitemia primitiva si registrano:

- emoglobina normale.
- Livelli di globuli bianchi elevati, anche 18-20.000, che contribuiscono in qualche modo al rischio trombotico.

L'incremento della trombocitemia, provoca fondamentalmente due eventi:

- il rischio cardiovascolare.

CC BY NC SA

- il rischio emorragico: soprattutto quando le piastrine superano il milione, i motivi sono due:
  - le piastrine sequestrano dal sangue IL FATTORE DI VON WILLEBRAND, fisiopatologicamente la condizione è simile a quella di una malattia di Von Willebrand.
  - queste piastrine sono di per se stesse anomale e il loro comportamento non è sempre prevedibile.

La terapia della piastrinopenia è una terapia molto pericolosa a lungo termine: i principi attivi utilizzati sono degli agenti alchilanti, di conseguenza il loro uso incrementa il rischio di neoplasie. Complessivamente si individuano dei pazienti AD ALTO RISCHIO NEI QUALI È FONDAMENTALE LA TERAPIA:

- età superiore a 60 anni come succede nei 2/3 dei pazienti: ovviamente dopo i 60 anni le comorbidità vascolari rendono successivi eventi trombotici maggiormente pericolosi.
- Anamnesi per eventi trombotici: gli eventi trombotici fanno pensare ad una diatesi trombotica.
- Obesità, colesterolo alto, ipertensione e tutti i fattori che favoriscono la aterosclerosi, compresi iperomocisteinemia e diabete.
- Fattori di rischio specifici: anticoagulante lupico, fattori di tipo trombotico, LES e altri tipi di patologie.

bisogna guardare il paziente nel suo complesso: un paziente obeso anche in assenza di un incremento di considerevole delle piastrine rende il paziente un paziente a rischio.
Al contrario di quanto detto finora, i pazienti a basso rischio sono:

- di età minore a 40 anni.
- Privi di fattori di rischio cardiovascolari aggiuntivi.

GUARDARE IL PAZIENTE NELLA SUA GLOBALITÀ è fondamentale.

LA TERAPIA:

la terapia può essere impostata con due categorie farmacologiche fondantalmente:

- ANTIAGGREGANTI come:
  - ASPIRINA, somministrata a dosi di 100mg di aspirina al giorno, si tratta della terapia standard per i pazienti a rischio mediobasso.
  - TICLOPIDINA, si tratta di un farmaco che agisce come l'aspirina e viene somministrato in caso di intolleranza a quest'ultima, complessivamente:
    - va somministrato due volte al giorno.
    - la inibizione della COX è incompleta.
    - Può dare effetti collaterali insoliti.
  - CLOPIDOGREL che è un importante antiaggregante che agisce a livello del metabolismo dell'ADP: si tratta di un farmaco che può essere prescritto unicamente nel paziente cardiopatico da un cardiologo.
- AGENTI CHE RIDUCONO IL NUMERO DELLE PIASTRINE, si utilizzano nel momento in cui il paziente
  - IDROSSIUREA: alchilante maneggevole e dotato di pochi effetti collaterali, a lungo termine da un numero minore di neoplasie rispetto ad altri alchilanti. Il dosaggio è molto variabile, a partire da due compresse a settimana fino a sei al giorno, dipende da numerosi diversi fattori:
    - il metabolismo del farmaco è estremamente suggestivo.
    - la risposta dei megacariociti è molto variabile.

CC BY NC SA

Come alchilante ovviamente può provocare delle citopenie importanti, soprattutto anemie.

- ANAGRELIDE: nasce come un farmaco non chemioterapico, ma agisce selettivamente sui megacariociti senza influire sulla attività dei globuli bianchi e rossi, bloccando il recettore per la trombopoietina, in realtà ha una serie di effetti collaterali importanti:
  - è un inotropo positivo: tachicardia e ipertensione sono normali, per questo è spesso mal tollerato dai pazienti anziani.
  - Sembra dare a lungo termine una FIBROSI MIDOLLARE IRREVERSIBILE favorendo la evoluzione della malattia verso un quadro di MIELOFIBROSI: diverse ricerche negli ultimi anni sembrano sottolineare questa possibilità.

  D'altro canto in pazienti di giovane età, sotto i 30 anni, la somministrazione di un agente non direttamente alchilante rende la terapia più tollerabile a lungo termine.
- INTERFERONE ALFA: ha una potenziale utilità nella leucemia mieloide cronica come accennato, tale principio attivo ha un effetto antiproliferativo e viene utilizzato a dosaggi relativamente tollerabili. Altro aspetto importante è il fatto che utilizzando un interferone si ottiene una selettiva inibizione delle cellule di tipo JAK-2 positivo, si tratta di una selettività promettente dal punto di vista terapeutico, tuttavia tale principio attivo:
  - è OFF LEBEL, costa molto, soprattutto a lungo termine.
  - Deve essere utilizzato per le donne che sviluppano una trombocitemia in gravidanza: non ha nessun effetto mutageno ne interessa lo sviluppo fetale.
- PIPOBROMAN-BUSULFAN: si utilizzano raramente, generalmente quando il paziente è resistente ad altre terapie.

Molto spesso in caso di gravidanza programmata si comincia la conversione della terapia qualche mese prima.

<u>PROBLEMATICHE LEGATE ALL'APPROCCIO CLINICO:</u>

- Il problema più importante è legato alla terapia trasversale di eventi cardiovascolari, soprattutto nel momento in cui sia necessario scoagulare il paziente.
- Alcuni pazienti rispondono in modo anomalo alla terapia: a volte le piastrine non diminuiscono ma cala l'emoglobina.
- In una condizione standard la malattia è relativamente semplice da gestire, i problemi principali sono legati al rischio di eventi cardiovascolari sovrapposti.

LA PROGRESSIONE DELLA MALATTIA:

la aspettativa di vita resta per queste malattie abbastanza alta:

- la maggior parte dei pazienti dopo un certo numero di anni, sia con che senza terapia, passano ad un quadro di POLICITEMIA.
- La progressione più temibile è quella a MIELOFIBROSI, avviene solitamente dopo 20-25 anni di policitemia. La modificazione del quadro patologico si può intuire sulla base di alcuni criteri:
  - progressivo aumento di dimensione della milza che raggiunge dimensioni gigantesche fino alla fossa iliaca sinistra e destra.
  - Le piastrine diminuiscono il paziente comincia a diventare anemico.

  Anche in questo caso la diagnosi definitiva è eseguita con una biopsia del midollo.
- PROGRESSIONE A LEUCEMIA ACUTA, si tratta di un evento rarissimo, circa l'1% dei pazienti: tale leucemia mieloide acuta è sempre JAK-2 NEGATIVA, la malattia

clonale quando si innesca è già negativa per questo marker, a confermare il fatto che probabilmente la mutazione è secondaria a qualche evento precedente.

LA POLICITEMIA VERA O PRIMITIVA:

la policitemia vera o primitiva è un disordine mieloproliferativo cronico clonale caratterizzato da un aumento assoluto della massa eritrocitaria, generalmente accompagnato da leucocitosi, piastrinosi e splenomegalia. Si distingue da altre patologie mieloproliferative croniche in quanto è l'unica che presenta come manifestazione ematologica un aumento della massa eritrocitaria.
Il termine primitiva o vera è dovuto al fatto che esistono numerose patologiche sovrapponibili dal punto di vista sintomatologico che presentano una radice patologica completamente differente e riconducibile ad una causa prima differente.
L'aumento della massa eritrocitaria in generale rende il sangue:

- PIÙ DENSO.
- MENO SCORREVOLE.

Si registrano quindi principalmente delle complicazioni tromboemboliche accompagnate spesso da una iperattivazione splenica e quindi splenomegalia.
CLASSIFICAZIONE DELLE POLICITEMIE:
le policitemie, intese come patologie caratterizzate da un incremento del numero dei globuli rossi e della loro massa, possono essere suddivise in due grandi categorie:

- CONGENITE come:
  - POLICITEMIA DEL CHUVAS: detta anche policitemia del mezzo Volga, è una policitemia geograficamente confinata nella regione del Chuvas, caratterizzata dalla presenza di un gruppo etnico molto ben definito di religione cattolica circondato da una enclave mussulmana. A causa degli scarsi rapporti con l'esterno, questa popolazione ha sviluppato dei fenomeni di clusterizzazione genica per cui una particolare mutazione del gene di VON HIPPEL LINDAU, coinvolto nel metabolismo dell'EPO, risulta particolarmente presente. Complessivamente questa policitemia si caratterizza per:
    - un aumento dei globuli rossi.
    - Un aumento del rischio di trombosi arteriose e venose, indipendente dalla policitemia.

    Nonostante in omozigosi questa mutazione da una aspettativa di vita piuttosto bassa, anche se viene mantenuta l'emoglobina a livello relativamente bassi, a causa dell'incremento del rischio trombotico, questo gene sopravvive nella popolazione in quanto SEMBRA PROTEGGA LA DONNA IN GRAVIDANZA DALLO SVILUPPO DI UNA SINDROME HELLP E DALLO SVILUPPO DI ECCLAMPSIA.
  - Altre mutazioni del gene di VON HIPPLEL LINDAU.
  - Alterazioni dei geni che codificano per enzimi del globulo rosso capaci di alterare la curva di saturazione della emoglobina: per esempio la mutazione della bifosfoglicerato mutasi provoca una acidificazione dell'emoglobina riducendo la cessione di ossigeno ai tessuti.
  - Mutazioni del recettore per l'EPO.
- ACQUISITE quali:
  - la policitemia vera.
  - La policitemia da ipossia cronica.
  - La policitemia da inappropriata secrezione di EPO.

CC BY NC SA

EPIDEMIOLOGIA:
le statistiche sono molto variabili per quanto concerne la incidenza: generalmente si registrano circa 4,5 casi ogni 100.000 abitanti all'anno, un numero consistente quindi. Grazie alle terapie attuali, la malattia ha una sopravvivenza ottimale nel corso del tempo e di conseguenza i pazienti si accumulano nel tempo.

ASPETTI CLINICI:
il quadro clinico tipico è il seguente:



- maschio, come avviene nel 70% dei casi.
- Pletorico, obeso con collo grosso e vene del collo molto visibili.
- Rubeosico, arrossato.
- Congiuntive ricche di capillari, tutti i capillari dell'occhio si dilatano, anche nel fondo dell'occhio.
- Eritema palmare a mano laccata: tutta la mano diventa di colore rosso accesso, è un segno patognomonico. Emerge molto bene dall'immagine.



- Ipertensione.
- epatomegalia più o meno marcata.
- Splenomegalia.



Ad oggi questo quadro tanto evidente semeiologicamente e clinicamente non si vede praticamente mai, la malattia viene individuata ben prima, il paziente si presenta normale se non per un ematocrito elevato.

L'ESORDIO CLINICO:
la malattia in questione:

- un tempo presentava un esordio clinico tardivo ed impegnativo caratterizzato:
  - evento cardiovascolare cerebrale.
  - infarto del miocardio.
  - Trombosi degli arti inferiori.

  La malattia esordiva con una patologia cardiovascolare.
- Ad oggi la malattia viene generalmente individuata a causa di un incremento non altrimenti giustificato dell'ematocrito che è soprattutto se continuativo nel tempo.

Ancora oggi nel secondo e terzo mondo la patologia emerge come un evento cardiovascolare.

IL DANNO D'ORGANO:
possono essere colpiti fondamentalmente:

- cute e mucose che risultano arrossate.
- sistema cardiovascolare che è in generale a rischio.
- Sistema gastrointestinale: deficit di vascolarizzazione della parete gastrointestinale può provocare problematiche di digestione.
- Sistema respiratorio coinvolto nella policitemia scompensata soprattutto per la presenza di embolie polmonari.
- Splenomegalia.

LA DIAGNOSI:

CC BY NC SA

dal punto di vista laboratoristico registriamo sicuramente dei parametri utili a suscitare un sospetto diagnostico:

- MASSA ERITROCITARIA ASSOLUTA che risulta aumentata, si passa dai fisiologici 30ml/kg di peso corporeo fino a 90 ml/kg. Il test in questione viene eseguito in questo modo:
  - si preleva il sangue del malato.
  - Si pone in incubazione con del fosforo radioattivo.
  - Si calcola la radioattività per millilitro nel sangue prelevato.
  - Si inietta il campione nel paziente stesso.
  - Si esegue un prelievo dopo un certo periodo di tempo.
  - Tramite la valutazione della radioattività residua del campione si valuta la radioattività totale.

  Indipendentemente da dove viene sequestrato il sangue, tipicamente nella milza nel paziente con policitemia vera, il risultato resta comunque attendibile.
- EMATOCRITO che risulta chiaramente incrementato, si ricordano alcuni limiti fondamentali:
  - nella donna sopra il 50%.
  - nel maschio sopra il 55%.

  molti autori considerano il valore dell'ematocrito, molto variabile nel tempo, non sufficiente a determinare un sospetto diagnostico, vanno sempre prese in considerazione alterazioni parafisiologiche di questo valore come per esempio una disidratazione.
- EMOGLOBINA che nel paziente policitemico è aumentata:
  - nella donna arriva sopra i 16,5g/dl.
  - nel maschio arriva sopra i 18,5g/dl.
- Sono attesi inoltre incrementi dei valori di:
  - piastrine.
  - Globuli bianchi che si attestano in questi pazienti intorno ai 12-14.000, in particolare con un aumento percentuale dei granulociti neutrofili.
  - aumento dell'acido urico.
  - Aumento della LDH.
- Alterazioni del midollo osseo che risulta:
  - dotato soprattutto inizialmente di un reticolo maggiormente sviluppato.
  - Iperplastico.

  L'AUMENTO DELLE COMPONENTI È ARMONICO IN QUESTO CASO: sia le componenti eritroidi che quelle mieloidi risultano incrementate in concentrazione. La biopsia del midollo viene eseguita ma raramente si esegue una valutazione delle singole componenti in questi pazienti.
- ERITROPOIETINA che risulta ESTREMAMENTE BASSA IN QUESTI PAZIENTI: i valori normali sono tra 4 e 27 U/L.
- FORMAZIONE ENDOGENA DI CLONI ERITROIDI: si tratta di un test disponibile solo in alcuni centri super specializzati nonostante la sua esecuzione sia relativamente semplice. Il test prevede la coltura di un campione di midollo senza fattori di crescita:
  - le cellule sane senza un adeguato supporto nutritivo muoiono.
  - Le cellule anomale presentando una proliferazione autonoma, sopravvivono

CC BY NC SA

anche in assenza di mezzi adeguati.

IL RUOLO DELLA ERITROPOIETINA:

nella policitemia vera abbiamo un clone di cellule staminali orientate verso la linea eritroide che prolifera in assenza di stimoli e non percepisce stimoli di natura inibitoria: come sappiamo l'ormone regolatore fondamentale nella eritropoiesi è la eritropoietina che, tramite una serie di meccanismi di controllo che regolano la percezione dell'ossigeno ematico, provocano un incremento della produzione di emoglobina. Tramite meccanismi di feedback importantissimi, nel momento in cui i livelli di emoglobina salgano fisiologicamente i livelli di eritropoietina scendono riducendo la proliferazione a livello dell'eritrone. Nella policitemia vera:

- i livelli di eritropoietina diminuiscono ovviamente essendo presenti grandi quantità di emoglobina.
- I globuli rossi non smettono di proliferare:
  - i cloni presenti nel midollo insensibili alla EPO continuano a proliferare.
  - I cloni sensibili alla EPO, cessano di proliferare e divengono ipotrofici ed eventualmente apoptotizzano.
- Con il tempo i cloni anomali prevalgono nettamente su quelli sani e l'intero midollo viene invaso da cellule

i due fenomeni nel corso del tempo si bilanciano: come diminuisce la produzione di globuli rossi nel midollo sano, così aumenta nel midollo malato, quando il numero di cloni sani è praticamente completamente perso, allora la malattia si manifesta apertamente.

CRITERI DIAGNOSTICI DI ESCLUSIONE:

prima della scoperta della mutazione di JAK 2, diffusa all'80% delle policitemie vere, un grande sforzo è stato fatto per distinguere la policitemia primitiva da forme secondarie che danno un quadro sovrapponibile soprattutto in termini di produzione dei globuli rossi e di aumento della massa eritrocitaria. Nei criteri diagnostici originali andavano sempre escluse:

- eritrocitosi familiari, esistono malattie che già nella adolescenza possono provocare degli aumenti del numero dei globuli rossi che non hanno a che fare con malattie metaboliche, ma sono dipendenti da un assetto genetico particolare.
- Aumenti della attività della ERITROPOIETINA determinati da quadri di:
  - IPOSSIA, di qualsiasi causa, principalmente ricordiamo:
    - patologie polmonari, a partire da interventi al polmone a shunt arterovenosi e molto altro.
    - Patologie cardiache, soprattutto congenite, in cui vi sia uno shunt tra cuore destro e sinistro, si verifica per esempio per persistenza del forame ovale: il sangue si ossigena ma si mescola a quello venoso generando una ipossigenazione tissutale. In un individuo ben compensato, il processo può perdurare anni e manifestarsi anche in tarda età.

    Tutte le patologie che diano una ipossia tissutale possono provocare un fenomeno di questo tipo.
  - EMOGLOBINE AD ALTA AFFINITÀ PER L'OSSIGENO: sono generalmente patologie congenite o ereditarie per cui l'emoglobina anomala trattiene ossigeno in maniera più avida, un tipico esempio è quello della emoglobina fetale. Generalmetne queste patologie sono legate a cluster familari.
  - MUTAZIONI DEL RECETTORE DELLA ERITROPOIETINA: in particolare si parla di recettore troncato per la EPO, tale recettore necessita per attivarsi DI

CC BY NC SA

QUANTITÀ DI EPO PICCOLISSIME, di conseguenza la sua attività è praticamente continua nel tempo. Tale condizione è abbastanza benigna clinicamente: questa condizione si osserva in percentuale molto elevata nei maratoneti e nei campioni di fondo e altri tipi di sportivi che fanno sport anerobio.
    - Produzione inappropriata di eritropoietina da parte di tumori: evento rarissimo legato a neoplasie maligne di rene e fegato.
- Va esclusa anche la presenza del cromosoma philadelphia chiaramente.

DIFFICOLTÀ DIAGNOSTICHE:

spesso i quadri patologici non sono così semplici da definire, generalmente possiamo dire che i pazienti più difficili da trattare sono:

- obesi.
- Che prendono diuretici, questi farmaci danno:
    - alterazioni dei volumi corporei.
    - Diminuzioni del'ematocrito.
    - Alterazioni generiche della attività renale.
- Cardiopatici.
- Pazienti con panniculiti ricorrenti che presentano sempre un quadro infiammatorio di fondo.
- Pazienti che soffrono di deplezioni di ferro: a causa del metabolismo del ferro nella donna, sempre in perdita, questa patologia è molto più lenta nel suo sviluppo e meno probabile rispetto a quanto non lo sia nell'uomo il cui metabolismo del ferro è invece sempre in accumulo. Con la menopausa incrementa notevolmente l'incidenza della malattia anche nella donna.

I criteri laboratoristici possono quindi non essere sufficienti per eseguire una diagnosi.

L'INTRODUZIONE DI JAK-2 E I NUOVI CRITERI DIAGNOSTICI.

Grazie alla scoperta della mutazione di JAK-2 e al fatto che tale mutazione risulta registrabile nel 75-80% dei pazienti che presentano tale patologia, i criteri diagnostici sono stati estremamente semplificati, di fatto si definiscono ad oggi criteri:

- MAGGIORI quali:
    - aumento di emoglobina ed ematocrito.
    - positività per la mutazione di JAK2.
- MINORI quali:
    - biopsia del suggestiva, come descritto in precedenza.
    - Livelli bassi di eritropoietina.
    - Formazione endogena di cloni eritroidi.

La diagnosi può essere posta in presenza di due criteri maggiori o di un criterio maggiore e due criteri minori. Il grande pregio della scoperta di JAK-2 è che consente di valutare immediatamente con un margine di incertezza minimo se la patologia si di natura primitiva o secondaria.

LA DIAGNOSI DIFFERENZIALE:

rispetto a tutti i tipi di policitemia descritti inizialmente, acquisiti e congeniti, la POLICITEMIA VERA PRESENTA DEI CARATTERI A SE STANTI quindi:

- è l'unica policitemia che si associa a SPLENOMEGALIA.
- È l'unica policitemia che si associa a TROMBOCITOSI E LEUCOCITOSI.
- Assieme alle alterazioni del recettore per eritropoietina, È L'UNICA POLICITEMIA CHE SI ASSOCIA A BASSI LIVELLI DI ERITROPOIETINA.

cc BY NC SA

CAUSE DI MORTE E PROGNOSI:
le cause di morte possono essere in ordine di frequenza:

- trombosi.
- Complicanze ematologiche.
- Altre malignità.
- Emorragie.
- Sviluppo di una mielofibrosi.

Ad oggi grazie al controllo della attività coagulativa, al controllo del numero dei globuli rossi e alla riduzione della trombocitosi pochi pazienti vanno incontro a patologie cardiovascolari potenzialmente letali e quindi a morte, generalmente la conseguenza più temibile della patologia è l'evoluzione VERSO LA MIELOFIBROSI, tale evoluzione, che si registra generalmente nell'ordine di decenni dalla diagnosi, dipende da due fattori fondamentali:

- alterazioni del DNA presenti nelle cellule del midollo.
- Entità della massa JAK-2 presente nel sangue.

Come la trombocitemia primitiva quindi, anche la policitemia primitiva evolve a mielofibrosi: di fatto quindi le patologie mieloproliferative croniche sembrano essere due, la mielofibrosi, accompagnata da policitemia e trombocitemia primitive, e la leucemia mieloide cronica, sappiamo infatti che i quadri sia clinici che citologico-biochimici sono molto confusi tra loro.

TERAPIA:
l'approccio clinico alla policitemia è quella DEL SALASSO, tale pratica clinica storicamente molto utilizzata risulta in questi pazienti estremamente utile. Il salasso viene eseguito:

- d'urgenza se ematocrito risulta superiore al 60%.
- normalmente per il controllo della malattia.

Rispetto alla policitemia primitiva il salasso ha almeno due vantaggi:

- riduce in maniera immediata la massa eritrocitaria e richiamando liquidi dal tessuto interstiziale provoca una diluizione ematica.
- Riduce i livelli di ferro sistemico:
  - riduce il livello di produzione dei globuli rossi.
  - Induce la produzione di globuli rossi MICROCITICI e ipocromici che sono dal punto di vista trombotico meno pericolosi.

Inizialmente il paziente recupera la sua condizione iniziale ad una settimana o poco più dal salasso, con il tempo e lo sviluppo della sideropenia questo tempo si allunga. Fondamentalmente si procede a salassi fino a quando il paziente non diventa:

- sideropenico
- Con un ematocrito inferiore a 45 e sopra i 33.

<u>LE CONSEGUENZE DEL SALASSO:</u>
le conseguenze del salasso sono fondamentalmente benigne per la prognosi del paziente nel senso che decrementano notevolmente il rischio cardiovascolare, tuttavia:

- IL PAZIENTE DIVENTA SIDEROPENICO: come noto tutto l'organismo necessita di adeguati livelli di ferro per funzionare correttamente e le conseguenze della sideropenia non si limitano ad una alterazione della eritropoiesi. Complessivamente il ferro è essenziale anche per:
  - fosforilazione ossidativa
  - scambi di energia.
  - Eliminazione di radicali.

CC BY NC SA

Nonostante ematocrito ed emoglobina siano normali quindi, il paziente È STANCO IN QUANTO FORTEMENTE E GRAVEMENTE SIDEROPENICO. A prescindere dai sintomi legati alla terapia, a questi pazienti non va MAI somministrato del ferro: l'eritrone è avidissimo di questo metallo che appena messo in circolo aumenta la produzione di globuli rossi e peggiora il quadro clinico del paziente.

- NELLA ANEMIA SIDEROPENICA SI SVILUPPA PRATICAMENTE SEMPRE UNA TROMBOCITOSI: la maggior parte di questi pazienti con l'andare del tempo sarà sottoposta ad una terapia con ALCHILANTI. Molto spesso, come accennato, il paziente è già tromocitemico e va in questo caso trattato immediatamente.

APPROCCIO ALLE POLICITEMIE SECONDARIE:

le policitemie secondarie necessitano di un salasso solo in alcuni casi e vanno sempre bilanciati due effetti per giostrare la terapia:

- ipossia tissutale che si verifica a causa del salasso.
- Iperviscosità che si verifica nel momento in cui il salasso non venga eseguito.

Nella pratica clinica il valore soglia considerato utile è del 50%, nel complesso:

- se l'ematocrito supera il 50% il sangue diventa troppo viscoso e si registrano:
  - un incremento del rischio di trombosi.
  - Un calo della resa della distribuzione di ossigeno che, essendo il circolo ipodinamico, diventa meno efficace.
- Se l'ematocrito scende al di sotto del 50% prevale un fenomeno di ipossia.

Generalmente si tenta di tenere un valore del'ematocrito tra 42 e 50 e la frequenza dei salassi è molto inferiore chiaramente.

MISURE IGIENICHE:

anche in questa patologia è fondamentale che il paziente si renda conto del rischio trombotico ed embolico che corre e che corregga quindi fattori di rischio correggibili quali:

- fumo.
- Obesità.
- Abitudini alimentari.

La policitemia in gravidanza necessita di una particolare attenzione da parte del ginecologo e dell'ematologo a causa delle enormi modificazioni che il sistema coagulativo subisce in queste pazienti.

LA MIELOFIBROSI IDIOPATICA:

la mielofibrosi idiopatica è una sindrome mieloproliferativa cronica caratterizzata da:

- fibrosi del midollo.
- metaplasia spleno epatica: si formano dei processi emopoietici, in grado quindi di dare vita a tutte le linee cellulari del midollo, a livello della milza e del fegato.
- produzione di globuli rossi di forma alterata, si parla di dacriociti, o globuli rossi a lacrima. Dal punto di vista diagnostico è importante distinguere i globuli rossi a lacrima veri e propri dal risultato di un artefatto: eseguendo uno striscio di sangue su vetrino, può essere esercitata nella operazione troppa forza e questo può deformare i globuli rossi. Distinguere tra i due casi è relativamente semplice:
  - nel paziente con mielofibrosi i globuli rossi presentano code rivolte in direzioni molteplici.
  - Nello striscio artefatto le code sono orientate tutte nella medesima direzione.

La fibrosi del midollo osseo non è quindi sufficiente, in termini di definizione e diagnosi, a definire la patologia.

La patogenesi della malattia è abbastanza chiara, ma la eziologia assolutamente no,

CC BY NC SA

ricordiamo che possibili agenti eziologici presi in considerazione sono:

- radiazioni ionizzanti.
- Torotrasto, liquido di contrasto un tempo utilizzato per alcune operazioni radiologiche.

Questi elementi, dotati di potere citotossico, sicuramente danno fenomeni di fibrosi del midollo, ma non è detto diano mielofibrosi e, anche nel momento in cui questa si verifichi, non è chiaro in che modo. Dal punto di vista epidemiologico ricordiamo che:

- L'incidenza è rara, 2 casi all'anno ogni 100.000 abitanti.
- L'età di insorgenza è relativamente avanzata, è una patologia dell'anziano: l'età media di insorgenza è intorno ai 70-72 anni.

FISIOPATOLOGIA:

la cellula coinvolta in questa patologia è fondamentalmente il MEGACARIOCITO, implicato come visto anche nella trombocitopenia. L'unico marker genetico utile in questo caso è una down regulation di un gene, il gene GATA-1, distinto da JAK-2 sia dal punto di vista della incidenza della mutazione sia dal punto di vista della funzione. La riduzione della attività di GATA-1, più che una attività proliferativa aumentata, INDUCE LA PRODUZIONE DI MOLTISSIME CITOCHINE E FATTORI DI CRESCITA, tra questi ricordiamo:

- TPO o TROMBOPOIETINA che stimola le cellule stromali e produce:
  - OSTEOSCLEROSI.
  - ANGIOGENESI.
- ALTRI FATTORI che inducono:
  - un incremento dei livelli di:
    - PDGF pleatlet deriveg growth factor.
    - TGFβ1.
    - bFGF o basic fibroblast growth factor.

    L'azione di questi importantissimi mediatori induce importanti fenomeni di fibrosi del midollo agendo in modo molteplice su numerose cellule.
  - Un incremento dei livelli di ossido nitrico CHE AUMENTANO LA ATTIVITÀ DELLE CELLULE CD34 positive, CIOÈ CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE.
- Non è chiaro su che base molecolare o biologica questo si verifichi, ma si ritrovano nel sangue elevati livelli di CELLULE STAMINALI: più elevato è il loro numero, peggiore è la prognosi del paziente. Non è chiaro se:
  - si tratti di un meccanismo compensatorio dove le cellule staminali in questione cominciano a colonizzare milza e fegato dando vita ad una emopoiesi periferica.
  - Si tratti di un meccanismo casuale legato alla alterazione dei processi proliferativi indotti dalle citochine.

Mentre inizialmente era stato sospettato un coinvolgimento neoplastico dei FIBROBLASTI, ad oggi è noto che questi:

- non presentano alterazioni citologiche e genetiche.
- Non presentano natura monoclonale.

A sostegno della ipotesi che l'origine della malattia non sia dovuta ad una alterazione neoplastica di una cellula ma ad un insieme di alterazioni della attività citochinica.

<u>ALTERAZIONI STRUTTURALI DEL MIDOLLO OSSEO:</u>

normalmente il midollo osseo è una struttura molto delicata dal punto di vista vascolare e caratterizzata dalla presenza di vasi molto delicati strutturalmente, il mantenimento di tale

cc BY NC SA

delicato equilibrio è fondamentale dal punto di vista funzionale. Dal punto di vista molecolare possiamo dire che aumenta in modo importante la vascolarizzazione, quindi:

- aumenta il flusso.
- Aumenta il numero delle cellule endoteliali.
- Si forma uno strato di periciti all'intorno del vaso, normalmente non presente.
- Si formano all'intorno dei periciti, delle cellule muscolari lisce, normalmente chiaramente non presenti.

Il flusso midollare si ARTERIALIZZA e lentamente nel tempo i SINUSOIDI RIDUCONO IN MODO MOLTO MARCATO GLI SCAMBI TRA IL MIDOLLO EMOPOIETICO E IL SANGUE PERIFERICO. Tali alterazioni strutturali:

- si manifestano inizialmente con la formazione dei cosiddetti DACRIOCITI: i globuli rossi cominciano a fare fatica a passare attraverso i vasi ispessiti e di conseguenza si stirano acquisendo una forma a lacrima.
- A lungo andare determinano una cattiva attività delle strutture periferiche: le strutture cellulari permangono intrappolate nel midollo osseo e non possono uscire, questo induce una serie di segnali negativi agli eritroblasti che cessano di proliferare.

Con il tempo gli stralci di fibrosi, come vedremo, tendono ad ossificare e il processo diviene IRREVERSIBILE: DOVE C'ERA UN TESSUTO SPUGNOSO ADATTO ALLA PROLIFERAZIONE CELLULARE, SI FORMA UN TESSUTO ARTERIALIZZATO E DENSO CHE NON È IN GRADO DI SOSTENERE LA EMATOPOIESI.

ALTERAZIONI STRUTTURALI DI MILZA E FEGATO:

I due organi aumentano in volume in modo consistente e acquisiscono una funzione ematopoietica: al contrario del midollo osseo, queste due strutture non sono in grado di sostenere strutturalmente una ematopoiesi adeguata, di conseguenza contribuiscono POCO e MALE all'incremento del pool di cellule circolanti. Questo ha delle conseguenze importanti:

- La splenomegalia è una delle caratteristiche tipiche della mielofibrosi, tanto che NON ESISTE MIELOFIBROSI SENZA SPLENOMEGALIA. La splenomegalia, in alcuni pazienti, può precedere lo sviluppo di qualsiasi altro sintomo.
- Si formano degli ERITROBLASTI CIRCOLANTI: si tratta di un quadro abbastanza caratteristico, si parla nello specifico di LEUCOERITROBLASTO.

GRADAZIONE DEI LIVELLI DI FIBROSI DEL MIDOLLO:

dal punto di vista microscopico si possono individuare quattro gradazioni di fibrosi coincidenti di fatto con lo sviluppo e la progressione della malattia. Si definiscono quindi:

- GRADO 0 caratterizzato da:
  - midollo iperplastico.
  - Fibrosi visibile solo in presenza di COLORAZIONI SPECIFICHE per reticolina e collagene.
- GRADO 1 caratterizzato da:
  - midollo iperplastico.
  - Fibrosi visibile anche tramite EMATOSSILINA EOSINA.
- GRADO 2 caratterizzato da:
  - midollo ipoplastico.
  - Fibrosi a sviluppo tale da generare delle camere interne, isolate.
- GRADO 3 caratterizzato da:
  - midollo ipoplastico.

CC BY NC SA

    - osteosclerosi: il tessuto fibroso diviene calcifico.

Dal punto di vista clinico i quattro gradi sopra descritti possono essere tradotti in due livelli fondamentali:

- nel primo e secondo grado si registra la presenza di un MIDOLLO IPERPLASTICO ACCOMPAGNATO DA FIBROSI, nel sangue periferico registreremo quindi un aumento del numero di:
    - globuli bianchi.
    - Piastrine.

  la malattia è spesso in questa fase indistinguibile da una leucemia mieloide cronica o una trombocitosi dal punto di vista dell'emocromo, sono fondamentali quindi approfondimenti legati a studi genetici e alla valutazione dello striscio di sangue.
- Nei gradi terzo e quarto il midollo diviene IPOPLASTICO:
    - la fibrosi aumenta moltissimo la sua distribuzione a partire dalle travate ossee.
    - Il midollo risulta segregato in camere di fibrosi.

  PREVARRANNO IN QUESTE FASI FENOMENI DI CITOPENIA: si registrerà un calo progressivo della attività midollare fino alla inevitabile piastrinopenia e anemia.

È importante ricordare in ogni caso che il grado di fibrosi correla molto bene con la gravità della malattia.

<u>ALTERAZIONI DELLE STRUTTURE OSSEE:</u>

le alterazioni del microcircolo midollare sono causa e si accompagnano ad importanti alterazioni della struttura dell'OSSO IN CUI IL MIDOLLO STESSO È CONTENUTO: l'osso diviene estremamente denso e a volte quando è necessario eseguire una biopsia ossea, è richiesto l'uso di specifici strumenti.

ASPETTI CLINICI:

la malattia come accennato interessa dal punto di vista molecolare molte linee cellulari, ma dal punto di vista clinico registriamo spesso un quadro inizialmente paucisintomatico:

- SINTOMI:
    - la patologia è asintomatica nel 25% dei casi.
    - Astenia correlata principalmente alla anemia.
    - Peso addominale correlato alla splenomegalia.
- ESAME OBIETTIVO durante il quale si registrano:
    - SPLENOMEGALIA: la splenomegalia non correla in termini di gravità con la malattia, sicuramente:
        - la milza cresce in dimensione.
        - Viene compresso lo stomaco.
        - Il paziente smette di mangiare o mangia poco e spesso.

      La milza presenta in questi casi dimensioni enormi, solo la leishmaniosi viscerale può provocare incrementi del volume splenico tali. In ogni caso, come vedremo, la milza NON VA TOLTA salvo casi rarissimi.
    - EPATOMEGALIA: il fegato comincia ad essere infiltrato di cellule emopoietiche che, come accennato, non sono efficaci. Una importante conseguenza di tutto questo è sicuramente una IPERTENSIONE PORTALE CON INSUFFICIENZA EPATICA, le cellule ematopoietiche infatti:
        - si portano nei sinusoidi epatici.
        - Si infiltrano tra epatocito e sinusoide.

      Quindi:
        - l'epatocito perde il contatto con il sangue, essenziale per lo svolgimento della

CC BY NC SA

sua funzione.
- Si altera moltissimo la architettura tridimensionale del fegato: le cellule epatiche, pur non presentando un danno epatocitario primitivo, non sono in grado di svolgere il loro lavoro.
- Tra le cellule che colonizzano il fegato, troviamo anche dei MEGACARIOCITI che anche in questa sede continuano a produrre fattori di FIBROSI fino a quando anche IL FEGATO PERDE IN FUNZIONALITÀ.

Con il tempo quindi si perde la funzione epatica e si va incontro ad un processo di cirrosi silente, tale insufficienza infatti
- si sovrappone ad un quadro ematologico grave.
- Non si accompagna ad alterazioni dei livelli di ALT E AST: in alcuni casi le ALT possono risultare DIMINUITE RISPETTO ALLA NORMA PERCHÉ NON C'È CONNESSIONE TRA L'EPATOCITA E IL SANGUE e anche le cellule che fisiologicamente vanno incontro a morte, restano incapsulate e non riversano il loro contenuto nel sangue.

Si tratta di una insufficienza epatica molto particolare clinicamente parlando soprattutto se si pensa che i livelli di:
- fosfatasi alcalina.
- gamma GT.

tendono ad aumentare.
- ULCERE DEGLI ARTI INFERIORI e MANIFESTAZIONI DERMATOLOGICHE:
  - PIODERMA GANGRENOSO: si tratta di una alterazione immunuoallergica legata spesso alla eccessiva produzione di citochine tanto che si registra spesso in concomitanza a patologie autoimmuni. L'aspetto BIOPTICO DEL BORDO DELL'ULCERA È ESTREMAMENTE CARATTERISTICO, tanto che spesso il paziente viene inviato dall'ematologo a partire dalla dermatologia.
  - ERITEMA NODOSO.
- SINDROMI EMORRAGICHE eventualmente, soprattutto in fase tardiva.

- ESAMI DI LABORATORIO che possono evidenziare:
  - alterazioni dell'emocromo, variabili in relazione alla fase della malattia come accennato.
  - Alterazioni dei livelli, nelle modalità descritte in precedenza, dei fattori legati alla attività epatica e della via biliare.
  - INCREMENTO DEI LIVELLI DI LDH: i livelli di LDH permangono elevati anche NELLE FASI AVANZATE DELLA MALATTIA, quando la patologia è molto avanzata.

CRITERI DIAGNOSTICI:

la diagnosi scaturisce sempre da un sospetto clinico confermato dall'emocromo e dalla eventuale biopsia midollare. I criteri diagnostici sono stati rivisitati dalla WHO nel 2010:

- CRITERI MAGGIORI:
  - presenza di megacariociti in proliferazione e atipia, accompagnati generalmente da fenomeni di fibrosi nell'ambito di una fase di ipercellularità.
  - Non compatibilità del quadro per criteri diagnostici di policitemia vera, leucemia mieloide cronica e trombocitemia primitiva o altre patologie mieloproliferative.
  - Dimostrazione della presenza di marker genetici, come accennato in precedenza, o dimostrazione della presenza di una fibrosi midollare in assenza di patologie infiammatorie sottostanti.

CC BY NC SA

- CRITERI MINORI:
  - leucoeritroblastosi.
  - Incremento dei livelli di LDH.
  - Anemia.
  - Splenomegalia palpabile.

La diagnosi richiede la combinazione di tre criteri maggiori e due criteri minori.

PROGNOSI:

anche in questo caso si individua una serie di indicatori che possono aiutare a stabilire una prognosi, gli indicatori più importanti sono:

- anemia.
- Leucocitosi.
- Blasti nel sangue periferico.
- Sintomi.
- Età.

Esistono poi numerosi metodi di stadiazione differenti in grado di dare una valutazione più o meno completa della patologia.

TERAPIA:

l'unica terapia potenzialmente curativa è il trapianto allogenico di midollo, ma la percentuale di pazienti che può andare incontro a tale procedura è molto SCARSA. Anche nel momento in cui il paziente possa essere sottoposto a tale intervento, è importante considerare il fatto che la patologia non è solo midollare, ma anche di altre sedi dell'organismo, e di conseguenza il paziente deve essere sottoposto a:

- rimozione della milza.
- Terapia con chemioterapici per ridurre la presenza di cellule ematopoietiche nel fegato.

Il paziente deve essere quindi PRIVO DI COMORBIDITÀ IMPORTANTI e dovrà presentare, vista la radicalità del trattamento, UNA ASPETTATIVA DI VITA BREVE. In questo ambito quindi:

- i pazienti con di età inferiore a 50 anni sono candidati per il trapianto.
- Pazienti tra 50 e 60 anni possono essere considerati candidabili.
- Pazienti sopra i 60 anni, vengono sottoposti ad una terapia farmacologica sperimentale.

L'efficacia del trapianto è molto relativa:

- circa il 30-40% dei soggetti ricade dopo il trapianto.
- Il rischio di morte per le procedure del trapianto e quelle che ne conseguono è alto.
- Circa il 50% dei pazienti sopravvive a 5 anni, tuttavia:
  - probabilmente molti di questi pazienti senza l'intervento potevano aspirare ad una aspettativa di vita paragonabile.
  - Solo coloro che sopravvivono a 5 anni possono essere definiti guariti effettivamente.

<u>LA SPLENECTOMIA:</u>

la splenectomia può essere eseguita unicamente:

- prima del trapianto.
- In caso di emergenza, se va incontro a rottura.
- In presenza di complicanze acute o non gestibili.

Dopo l'intervento il paziente MIGLIORA PER UN BREVISSIMO TEMPO PER QUANTO

RIGUARDA LE NECESSITÀ TRASFUSIONALI, ma RICADE RAPIDAMENTE NEL QUADRO PATOLOGICO PRECEDENTE SE NON ADDIRITTURA IN UNA CONDIZIONE PEGGIORE.

TERAPIA FARMACOLOGICA:

sono moltissime le terapie possibili ma presentano tutte un significato SINTOMATICO:

- STANDARD CARE PER LE FASI INIZIALI DELLA MALATTIA È LA COMBINAZIONE DI:
  - TALIDOMIDE.
  - CORTISONE in forma di metilprednisolone.

  Non è chiaro quale sia la azione specifica della TALIDOMIDE, ma probabilmente svolge un ruolo molteplice:
  - agisce in senso antiangiogenetico.
  - Agisce a livello dei linfociti T.
  - ha molte altre azioni.

  La talidomide è una molecola complessa che viene metabolizzata in una grande quantità di composti differenti la cui azione specifica non è del tutto chiara: una importante difficoltà relativa allo studio del farmaco è legata al fatto che nel ratto non viene assorbito per via orale[3].
- ANDROGENI ED ERITROPOIETINA al fine di aumentare il livello dei GLOBULI ROSSI.
- TERAPIE CITOSTATICHE, non esiste una terapia canonica per questo tipo di problema, i farmaci maggiormente utilizzati sono in ogni caso:
  - IDROSSIUREA.
  - ALKERAN® o MELFALAN.

  Si tratta di due farmaci alchilanti ALCHILANTI ad azione CITOSTATICA:
  - è chiaro che l'indicazione più precisa e accettata per questi farmaci è sicuramente la somministrazione durante la fase FLORIDA DELLA MALATTIA.
  - Durante le fasi CITOPENICHE, sicuramente non va utilizzato il MELFALAN, MA IN QUADRI DI CITOPENIA NON ECCESSIVAMENTE SPINTA, si può utilizzare L'IDROSSIUREA: la funzione in questo caso è quella di inibire la proliferazione dei megacariociti o bloccarne la produzione di citochine, tanto che questi pazienti traggono vantaggio non tanto dalla riduzione di livelli di cellule circolanti, ma della riduzione della dimensione di milza e fegato. Prima di utilizzare l'idrossiurea è comunque necessario prestare massima attenzione alla possibilità di indurre una citopenia grave, non controllabile.

NUOVE TERAPIE:

le nuove terapie si basano fondamentalmente su FARMACI BIOLOGICI e TARGET TERAPY quindi finalizzati a minimizzare l'impatto della terapia su altre cellule. Complessivamente ricordiamo:

- inibitori della JAK-2, almeno il 50% di queste cellule risultano positive di questo marcatore in ogni caso e nessuno degli inibitori è entrato effettivamente in commercio. Dagli studi eseguiti si registra che:
  - la remissione completa è molto rara.

3 Gli studi iniziali, condotti unicamente tramite la somministrazione per OS del composto nel topo, erano rassicuranti, solo con il tempo ci si rese conto del potenziale teratogeno della malattia almeno in Europa. Negli USA il farmaco non venne commercializzato in quanto la commissione di approvazione valutò insufficiente la dimostrazione della sicurezza del farmaco che non era stato sperimentato per somministrazione intraperitoneale nel topo.

    - Si registra un miglioramento clinico a livello della milza soprattutto.
    - C'è un generico miglioramento dei sintomi.

  Tra gli effetti collaterali ricordiamo anemia, piastrinopenia, tossicità gastroenterica, aumento del livello degli indici di sofferenza epatica, in alcuni casi aumenta la necessità trasfusionale. Dal punto di vista fisiopatologico il quadro è differente da quello descritto per altre patologie mieloproliferative croniche, di conseguenza l'utilizzo di questi farmaci è dubbio per quanto riguarda l'efficacia.
- Altri agenti come la pomalidomide, derivato della lenalidomide a sua volta derivata dalla talidomide, agiscono a livello del sistema IMMUNITARIO provocando:
    - un MIGLIORAMENTO DEL QUADRO DI ANEMIZZAZIONE
    - un miglioramento del quadro sintomatologico.
    - Un effetto minimo sulla splenomegalia.
- Inibitori della istone acetilasi, non è chiaro come agiscano.

La presenza di possibilità terapeutiche tanto variegate e allo stesso tempo poco efficaci, dimostra il fatto che MANCA LA COMPRENSIONE DELLA PATOGENESI MOLECOLARE DELLA MALATTIA, manca l'obiettivo da raggiungere.

LA MIELOFIBROSI SECONDARIA:

con il termine mielofibrosi secondaria si indica una mielofibrosi che origina a partire da una:

- una policitemia primivita.
- Una trombocitemia primitiva.

I quadri fisiopatologici possono essere inquadrati in un ambito di evoluzione della malattia da una forma iniziale verso una forma più grave come accennato in precedenza, ma alcuni punti non sono del tutto chiari:

- le fasi definite di policitemia vera e trombocitemia possano essere sovrapponibili a dei quadri di midollo iperplastico iniziali e tipici di questa malattia.
- Si registra spesso la presenza di una fase di “luna di miele” che coincide con il passaggio lento tra la trombocitemia e la policitemia verso la mielofibrosi durante la quale:
    - il paziente non necessita di citostatici.
    - Il paziente non necessita di salassi.

Molti casi per esempio di mielofibrosi nella donna potrebbero essere stati mascherati nella loro fase di iperproliferazione midollare da un ciclo mestruale abbondante e da una sideropenia costante.

CC BY NC SA

LE SINDROMI LINFOPROLIFERATIVE

le sindromi linfoproliferative sono patologie estremamente variabili in termini di presentazione clinica e sono state nel tempo catalogate in modi estremamente differenti. I linfomi sono delle neoplasie linfoidi clonali dotate di caratteristiche ISTOLOGICHE, CLINICHE E BIOLOGICHE molto differenti sia per quanto concerne una variabilità:

- intrinseca alla malattia e alle sue caratteristiche.
- Legata a regioni geografiche più o meno specifiche in cui la patologia si verifica.

EPIDEMIOLOGIA:

i linfomi sono patologie estremamente diffuse, basti ricordare che negli USA ogni anno si registrano circa 7000 casi di linfoma di Hodgkin e 54.000 casi di linfoma non Hodgkin: l'impatto sulla sanità e i costi, diretti e indiretti, di queste patologie sono molto alti. L'incidenza di queste malattie è molto simile a quanto detto per gli USA soprattutto nell'Europa del nord. Dal punto di vista epidemiologico ricordiamo che:

- L'INCIDENZA È RADDOPPIATA NEGLI ULTIMI ANNI, sicuramente sono almeno due i fattori che accontano per questo incremento:
  - invecchiamento della popolazione.
  - Miglioramento delle capacità diagnostiche soprattutto per quanto concerne la anatomia patologica.

  È importate ricordare che:
  - i linfomi di tipo Hodgkin non hanno subito negli anni passati grandi variazioni di incidenza.
  - Ad aumentare molto in termini di incidenza sono i linfomi non Hodgkin.
- L'ITALIA SI COLLOCA ABBASTANZA IN ALTO per quanto concerne la incidenza di questo tipo di patologia, ma, come vedremo, non ci sono correlazioni specifiche tra il livello di industrializzazione di un paese e l'incidenza della patologia.
- L'INCIDENZA AUMENTA CON L'ETÀ: al di sopra dei 75 ANNI L'INCIDENZA AUMENTA MOLTISSIMO. Questo aspetto è:
  - sicuramente particolarmente evidente per quanto riguarda alcuni tipi di linfomi non Hodgkin.
  - Non riscontrabile per quanto riguarda invece linfomi di tipo Hodgkin la cui incidenza, al contrario, cala nelle vecchiaia.
- LA MORTALITÀ in generale sia per i linfomi Hodgkin che non Hodgkin, STA CALANDO: dopo una ascesa importante della mortalità durato fino al 2000, parallelo all'aumento di incidenza, tale trend si è arrestato e la mortalità ha cominciato a CALARE. In linea generale grazie alla evoluzione del trattamento chemioterapico generalmente il paziente vive abbastanza a lungo e muore per altre patologie che si sovrappongono al quadro del linfoma.
- PER QUANTO RIGUARDA LE MALATTIE LINFOPROLIFERATIVE IN ETÀ PEDIATRICA ricordiamo che:
  - le leucemie tendono a presentare un'incidenza piuttosto alta sotto i 5 anni di età, tale incidenza tende poi a scendere nel tempo.

CC BY NC SA

- I linfomi, al contrario, tendono a presentarsi più tardivamente.

In generale per quanto riguarda queste neoplasie in età pediatrica si registra UN TREND IN AUMENTO: non si tratta chiaramente di un fattore legato all'invecchiamento della popolazione, ma di un fattore ancora non del tutto chiarito. Il trend in ogni caso non è netto e importante come quello registrato per i linfomi di tipo non Hodgkin.
Una delle possibili ipotesi, formulate molte volte e approfondite in modo più o meno scientifico è sicuramente correlata ai CAMPI MAGNETICI, soprattutto per quanto riguarda le linee ad alta tensione: tra il 1990 e il 2010 sono stati fatti circa 60 studi in diverse parti del mondo, solo uno studio giapponse del 2006 tuttavia, per condizioni ambientali e di popolazione, effettivamente avvalora tale ipotesi con una certa serietà.
La presenza di fattori genetici in ogni caso, vista la precocità con cui queste patologie si manifestano, è innegabile.
La sopravvivenza in ambito pediatrico è in ogni caso del 90% a 5 anni:

- superati i 5 anni dall'esordio della malattia senza segni di remissione, LA MALATTIA NON SI RIPRESENTA PIÙ.
- La prognosi si gioca nelle prime settimane:
  - la remissione avviene nel 97% dei casi, quasi il totale della popolazione.
  - Circa il 5% della popolazione tende in ogni caso a ricadere e il 90% va incontro a guarigione completa.

<u>EPIDEMIOLOGIA DEI LINFOMI NON HODGKIN:</u>
i linfomi di tipo non hodgkin rappresentano una enorme famiglia di neoplasie molto diverse tra loro, all'interno di questa enorme famiglia, riconosciamo sicuramente tre elementi più frequenti:

- LINFOMI DIFFUSI A GRANDI CELLULE B, si tratta di linfomi aggressivi.
- LINFOMI FOLLICOLARI, appartenenti al gruppo dei linfomi indolenti.
- LINFOMI MANTELLARI appartenenti al gruppo dei linfomi aggressivi.

Questi tre linfomi accontano complessivamente per il 60% di tutti i linfomi. In ambito pediatrico la situazione È COMPLETAMENTE DIFFERENTE:

- non esistono linfomi follicolari, le forme indolenti sono pochissime, 5% circa.
- i linfomi comuni sono quasi tutti molto aggressivi:
  - linfoma di burkitt.
  - Linfoma linfoblastico.
  - Linfomi anaplastici a grandi cellule.

In ambito pediatrico quindi, la maggior parte dei linfomi va trattata più rapidamente e precocemente il possibile.

MALATTIE LINFOPROLIFERATIVE E LORO CARATTERISTICHE GENERALI:

nel corso del tempo sono state proposte numerose e diverse classificazioni delle patologie linfoproliferative:

- nel 1980 è stata proposta la classificazione di Kiel sulla base della distinzione tra linfociti di tipo T e B.
- nel 1985 è stata proposta la classificazione working formulation, basata su criteri sia di tipo prognostico-terapeutico che di tipo morfologico: con l'avvento delle antracicline,

CC BY NC SA

nei primi anni '80 è effettivamente diventato possibile trattare queste patologie e definirne una prognosi clinica, non solo correlata alla storia naturale.

- Nel 1994 è stata proposta la classificazione REAL: un gruppo di istologi di provenienti da diverse parti del mondo si è riunito per cercare di creare una classificazione uniforme di queste patologie.
- Nel 2001 la WHO ha cominciato a pubblicare, impegnandosi di rivisitarla periodicamente, una classificazione delle patologie linfoproliferative: grazie all'uso degli anticorpi monoclonali, utili nell'identificare pattern immunofenotipici delle neoplasie, la classificazione è divenuta nel tempo sempre più precisa e completa.

In pratica la diagnosi definitiva di linfoma spetta fondamentalmente all'anatomopatologo che tramite studi di immunoistochimica è in grado di fornire al clinico informazioni utili dal punto di vista terapeutico e non solo. A prescindere da quella che è stata l'evoluzione tecnica degli utili 30 anni, una classificazione ancora oggi mantenuta distingue i linfomi in due gradi categorie:

- LINFOMI DI HODGKIN.
- LINFOMI NON HODGKIN.

Tale classificazione si basa solamente su ELEMENTI DI TIPO CLINICO E NON BIOLOGICO: pur essendo un linfoma di tipo B, il linfoma di Hodgkin presenta delle caratteristiche cliniche e prognostiche che consentono di classificarlo come una entità nosologica a parte.

CLASSIFICAZIONE CLINICA DEI LINFOMI:

i linfomi si differenziano dal punto di vista clinico in:

- INDOLENTI O A BASSO GRADO:
  - presentano uno sviluppo lento nel tempo.
  - Spesso non è necessaria una terapia immediata: i tempi di sopravvivenza si misurano in anni o eventualmente decenni, la terapia può essere valutata con la evoluzione della malattia.
- AGGRESSIVI O DI MEDIO GRADO:
  - la patologia presenta una velocità di crescita e una capacità di invasione estremamente alta.
  - Nel giro di pochi mesi il paziente può andare incontro a morte per:
    - compressione e conseguente disfunzione di organi prossimi al linfoma.
    - Infiltrazione di organi vicini.

  In questo caso bisogna agire prima il possibile.
- MOLTO AGGRESSIVI O DI ALTO GRADO:
  - la malattia è tanto grave che a volte la terapia viene iniziata prima delle tipizzazione della patologia.
  - Se non si fa qualcosa al momento della diagnosi clinica, il paziente va incontro a morte in qualche settimana a causa di:
    - problemi metabolici legati ai livelli molto alti di acido lattico,LDH e acido urico.
    - Infiltrazione di organi.

EZIOLOGIA:

trattandosi di patologie relative ai linfociti, possono derivare da:

- Linfociti di tipo B.
- Linfociti di tipo T.

CC BY NC SA

a seconda del citotipo interessato ovviamente, essendo differenti le tappe evolutive della maturazione cellulare, l'eziologia potrà essere differente:

- nel nostro organismo vengono prodotti linfociti B ogni giorno in quantità estremamente alta, questi a partire da precursori midollari o linfonodali possono svilupparsi fino a linfociti B naive, questi:
  - se incontrano un antigene specifico, compatibile con l'idiotipo espresso dalla cellula, proliferano a plasmacellule e cellule della memoria.
  - Se non incontrano alcun antigene compatibile, vanno incontro ad apoptosi.
- I linfociti T maturano normalmente nel TIMO che a 25-30 di età diviene atrofico.

È chiaro quindi che i linfomi di tipo B sono MOLTO PIÙ COMUNI dei linfomi di tipo T: questi ultimi rappresentano unicamente il 2% dei casi di linfoma.
La natura specifica della cellula che da origine al linfoma darà poi ad esso delle caratteristiche IMMUNOFENOTIPICHE SPECIFICHE: sia che il linfoma sia di tipo B sia che sia di tipo T, più precoce è la mutazione che lo genera, più precoci saranno, rispetto alla linea evolutiva normale, gli antigeni espressi e meno differenziata sarà la patologia.
PATOGENESI:
dal punto di vista patogenetico LA MAGGIOR PARTE DEI LINFOMI SI CARATTERIZZA PER LA PRESENZA DI UNA TRASLOCAZIONE GENICA:

- i linfomi follicolari sono caratterizzati dalla presenza di una traslocazione di tipo 14-18 che genera una iperespressione del gene BCL2.
- I linfomi di burkitt si caratterizzano per la presenza di una traslocazione di tipo 8-14 e per la formazione conseguente del gene c-MIK.

Si tratta semplicemente di due esempi che dimostrano come la patogenesi del LINFOMA SIA MOLTO CHIARA: SI TRATTA DI FENOMENI DI TRASLOCAZIONE CROMOSOMICA CHE STIMOLANO LA CRESCITA INCONTROLLATA DI CELLULE DI TIPO LINFOIDE. È molto importate ricordare il fatto che è quasi sistematicamente coinvolto il cromosoma 14, SI TRATTA INFATTI DEL GENE PROMOTER FONDAMENTALE PER LA SINTESI DELLE IMMUNOGLOBULINE CHE, traslocato in diverse posizioni, PROVOCA LA INDUZIONE DELLA TRASCRIZIONE DI ALTRI GENI. A seconda poi di quale sia il citotipo colpito, il quadro si caratterizzerà per una aggressività più o meno alta.
FATTORI EZIOLOGICI SPECIFICI:
l'eziologia dei linfomi, soprattutto di tipo non Hodgkin, è molto complessa e il suo studio è fondamentale nel comprendere perché la loro incidenza sia in aumento e perché si verificano proprio nelle persone anziane e perché soprattutto in determinate regioni geografiche. Allo stato dell'arte sono due i fattori RICONOSCIUTI COME POTENZIALMENTE EZIOLOGICI di patologie di questo tipo:

- ALTERAZIONI DELLO STATO IMMUNOLOGICO sia acquisite che congenite, sono capaci di favorire lo sviluppo di tale malattia:
  - tutte le malattie congenite che in qualche modo si correlano con una alterazione della attività del sistema immunitario quali:
    - atassia telengectasia.
    - immunodeficienza comune variabile.

    Danno una incidenza di linfoma nell'adulto doppia rispetto alla popolazione normale: si pensa che tali patologie favoriscano alterazioni cromosomiche a carico

della linea B.

- alcune patologie AUTOIMMUNI ACQUISITE quali:
  - lupus eritematoso sistemico.
  - Artrite reumatoide.
  - Tiroiditi autoimmuni.
  - Psoriasi.

  Si associano ad un incremento della incidenza di patologie neoplastiche della linea linfoide.

Un importante BIAS da tenere in considerazione è legato al fatto che QUESTI PAZIENTI SONO SOTTOPOSTI:

- sicuramente A TERAPIE CORTISONICHE AD ALTE DOSI spesso, e questo RIDUCE IN GENERALE LA SORVEGLIANZA IMMUNITARIA.
- Oggi sempre di più grazie alla evoluzione delle terapie ad anticorpi monoclonali estremamente specifici, soprattutto diretti contro CD20 e TNF (anche se in commercio ve ne sono moltissimi).

Queste patologie sono quindi dei terreni fertili su cui possono crescere neoplasie linfoidi.

- AGENTI INFETTIVI: lo studio della associazione tra linfomi e patologie della linea linfoide inizia con Robert Gallo che studiando il la leucemia linfoma a cellule T tipica di alcune aree del sud del Giappone e dei Caraibi, scoprì che esiste un RETROVIRUS CHE, trasmesso per via materno fetale o sessuale o parenterale, infetta i linfociti T e determinando una espansione clonale degli stessi tale da generare un linfoma. Il virus scoperto a suo tempo da Gallo, è l'HTLV-1: ad oggi sappiamo che i virus correlati a patologie linfoproliferative sono veramente molti.
  - VIRUS DI EPSTEINN BARR: virus tipicamente LINFOTROPO, entra nei linfociti B attraverso l'uso del recettore CD23, immortalizzandoli e stimolandone la proliferazione. Una volta infettato il paziente:
    - il virus provoca una patologia nota come MONONUCLEOSI INFETTIVA, potenzialmente pericolosa.
    - L'infezione viene controllata dalla attività delle CTL che riducono la popolazione di linfociti B infetti.

    Se per qualsiasi ragione la IMMUNITÀ T DIPENDENTE VIENE PERSA, I CLONI INFETTI COMINCIANO AD ESPANDERSI E A FORMARE UN LINFOMA.
  - HTLV-1, come accennato in precedenza responsabile della leucemia linfoma a cellule T.
  - HIV, capace di indurre lo sviluppo di linfomi in due modi:
    - per riduzione della sorveglianza immunitaria di tipo T citotossica che elimina le cellule neoplastiche.
    - Per incapacità di controllare la infezione da EBV.
  - VIRUS DELL'EPATITE C: tale virus non infetta e non si replica nei linfociti, ma i suoi antigeni di superficie, tramite la stimolazione della proteina CD81, POSSONO DETERMINARE UNA STIMOLAZIONE CRONICA DEI LINFOCITI B E ABBASSARNE LA SOGLIA DI ATTIVAZIONE producendo una

CC BY NC SA

CRIOGLOBULINEMIA MISTA, che, se lasciata a se stessa, determina negli anni la comparsa di un linfoma con produzione di IgM. Ad oggi sappiamo che la infezione da HCV può provocare:

- linfomi della zona marginale:
  - splenici.
  - Primitivi nodali.
- Linfomi micorocitici villosi.

Queste patologie linfoproliferative non si trattano con chemioterapia, ma controllando l'infezione da virus dell'epatite C.

- HELYCOBACTER PYLORI: la infiammazione cronica indotta dall'helycobacter sulla parete dello stomaco è in grado di provocare un linfoma del MALT. Si tratta di un processo lento nel tempo:
  - La risposta infiammatoria di tipo B È INIZIALMENTE POLICLONALE.
  - Con il tempo diviene OLIGOCLONALE.
  - Infine si sviluppa una popolazione MONOCLONALE che perde la capacità di controllo della proliferazione dando vita ad un linfoma.

  Anche in questo caso, soprattutto per le forme più precoci, rimuovendo lo stimolo antigenico si rimuove la neoplasia che si risolve da sola.
- HUMAN HERPES VIRUS 6.
- BORRELIA BURGDORFERI: questi linfomi colpiscono prevalentemente l'orbita.

È invece dimostrato che non sono in grado di indurre linfomi fattori quali:

- INQUINAMENTO: è dimostrato che popolazioni esposte a diversi livelli di inquinamento, presentano la stessa incidenza di linfoma.
- RADIAZIONI IONIZZANTI: nonostante l'aumento della incidenza della esposizione a radiazioni ionizzanti, tali radiazioni non sufficienti da giustificare l'incremento della incidenza registrato per queste patologie.

ASPETTI CLINICI:

nel nostro organismo il sistema linfatico è estremamente diffuso e distribuito, complessivamente le sedi in cui risulta maggiormente rappresentato e che sono più spesso coinvolte clinicamente sono:

- linfonodi.
- Milza.

L'esordio si manifesta FREQUENTEMENTE CON UNA PATOLOGIA LINFONODALE, ma statisticamente solo il 60-70% dei linfomi esordisce con una patologia linfonodale.

<u>INTERESSAMENTO LINFONODALE:</u>

in presenza di un linfoma generalmente il linfonodo si presenta:

- DURO, non colliquato o molle come avviene nei processi infiammatori o suppurativi.
- INDOLENTE, al contrario del linfonodo reattivo.
- TONDEGGIANTE, generalmente il linfonodo è ovalare o a forma di fagiolo.
- TENDE A DARE LINFOADENOPATIE DI TIPO BULKY: i linfonodi si avvicinano tra loro e si fondono.

Non ci sono regole ben precise, la malattia può manifestarsi in modi molto molto diversi.

<u>SINTOMI SISTEMICI:</u>

dal punto di vista clinico il paziente può presentare:

- SINTOMI GENERICI quali:
  - febbre.
  - sudorazione notturna.
  - calo di peso.
  - Depauperamento delle masse muscolari.
- SINTOMI SPECIFICI quali:
  - Ulcerazioni legate allo sviluppo della massa linfonodale verso la cute.
  - Prurito che è spesso molto molto forte.
  - Allargamento del mediastino e patologia mediastinica generica.
  - epato e splenomegalia.
  - Alterazioni del midollo emopoietico: si formano spesso dei veri e propri follicoli. Quando non è possibile biopsiare o rimuovere il linfonodo sospetto, a causa generalmente della sua posizione, la osservazione del midollo può essere sufficiente a fare diagnosi.

COMPRENDERE L'ESTENSIONE DELLA MALATTIA:

soprattutto con pazienti con linfomi indolenti o aggressivi, al momento della diagnosi è fondamentale capire quale sia l'entità dell'interessamento linfonodale tramite:

- ESAME OBIETTIVO fondamentale per valutare il coinvolgimento cutaneo e di altre strutture quando questo è evidente.
- ESAMI DI LABORATORIO tra cui ricordiamo:
  - esami ematochimici completi che rivelano l'entità del coinvolgimento del sistema ematopoietico.
  - VES.
  - Valutazione dell'aspirato midollare e biopsia osteomidollare.
  - Test di funzionalità epatica.
  - LDH.
  - proteina C reattiva.
- ESAMI RADIOLOGICI essenziali quali:
  - radiografia del torace che è utile nella valutazione della mediastinopatia.
  - TAC con contrasto di torace, addome, collo e pelvi.
  - Ecografia.
- TEST SPECIFICI QUALI:
  - risonanza magnetica.
  - Linfoangiografia: esame simile ad una arteriografia ma eseguita su vasi linfatici, non si esegue da tempo in quanto è un esame molto impegnativo dal punto di vista procedurale e per il paziente, è inoltre difficile individuare vasi linfatici abbastanza grossi da poter essere incanulati. Se eseguita correttamente in ogni caso da dei risultati ottimali.
  - Scintigrafia ossea.
  - scintigrafia con gallio.
  - PET che SICURAMENTE AD OGGI È L'ESAME IDEALE, se possibile in

combinazione con la TAC, tale tecnica:

- è relativamente utile dal punto di vista diagnostico in quanto identifica semplicemente i linfonodi coinvolti.
- È essenziale nel valutare il successo della terapia, dallo studio sul paziente infatti spesso le cellule circolanti dopo la terapia sono molto poche, ma possono permanere, per fenomeni di fibrosi, delle masse linfonodali importanti, la TC-PET CI CONSENTE DI DISTINGUERE TRA:
  - linfonodi attivi dal punto di vista proliferativo e presumibilmente neoplastici.
  - Linfonodi ingrossati, ma semplicemente fibrotici.

L'uso della TC-PET consente quindi di evitare interventi inutili e dannosi per il paziente come la irradiazione mediastinica per esempio.

LA STADIAZIONE DELLA MALATTIA:

la stadiazione della malattia viene fatta sulla base della classificazione di ANN HARBOR: tutti i linfomi, a prescindere dalla loro natura, vengono classificati tramite questo metodo, piuttosto vecchio ma ancora valido, di natura fondamentalmente TOPOGRAFICA. La stadiazione della malattia si basa fondamentalmente sulla sua diffusione, distinguiamo:

- STADIO I coinvolgimento alternativo di:
  - un solo linfonodo.
  - Un singolo sito extralinfatico.
- STADIO II coinvolgimento di:
  - due o più linfonodi contemporaneamente che si collochino sul medesimo lato del diaframma.
  - Può includere una localizzazione extralinfatica, ma sempre situata dal medesimo lato del diaframma.

  Fondamentalmente il processo è arginato alla sede o sopra o sotto diaframmatica.
- STADIO III:
  - coinvolgimento di regioni linfonodali localizzate su entrambi i lati del diaframma.
  - può includere coinvolgimento splenico o patologia extranodale.

  Non è importante quindi il numero delle localizzazioni, ma la loro sede.
- STADIO IV, cioè malattia diffusa a livello extranodale, sono interessati generalmente:
  - osso, con conseguente interessamento del midollo emopoietico.
  - Fegato.
  - Polmone.

I linfomi di tipo NON HODGKIN, presentano già all'esordio una malattia con localizzazione a livello del midollo emopoietico, e si identificano quindi come già al quarto stadio al loro esordio; i linfomi di HODGKIN invece tendono generalmente a localizzarsi in sede nodale prima di tutto per evolvere lentamente nel tempo coinvolgendo sedi extranodali. Ricordiamo che:

- Questa classificazione è stata validata principalmente per quanto concerne linfomi di HODGKIN, tuttavia con il tempo si è osservato come, anche in presenza di un linfoma non hodgkin di qualsiasi tipo istologico, l'estensione della malattia correli in modo molto importante con la prognosi.
- La stadiazione consente di determinare con sicurezza quale sia l'approccio terapeutico

CC BY NC SA

più adatto per il trattamento di quella data patologia.

LEUCEMIA A CELLULE CAPELLUTE:

questa rara neoplasia B cellulare costituisce circa il 2% di tutte le leucemie, colpisce soprattutto maschi bianchi dai 55 anni in su.

MORFOLOGIA:

il nome di questa patologia deriva dal peculiare aspetto assunto dalle cellule maligne presenti nel sangue: queste cellule sviluppano delle proiezioni citoplasmatiche simili a capelli che si proiettano all'esterno. Oltre a questo caratteristico aspetto le cellule della leucemia a cellule capellute si caratterizzano per:

- nuclei reniformi o circolari di grosse dimensioni.
- Una piccola quantità di citoplasma chiaro tendente all'azzurro.

Il numero delle cellule circolanti è estremamente variabile, ma è praticamente sempre presente un interessamento:

- MIDOLLARE dove le medesime cellule si trovano in una matrice extracellulare di fibre reticolari che ne rende praticamente impossibile la aspirazione, sarà necessaria la esecuzione di una biopsia.
- La polpa rossa splenica è spesso infiltrata e la milza ingrossata.

IMMUNOFENOTIPO:

tipicamente la leucemia a cellule capellute esprime:

- i marker delle cellule B, CD19, CD20, immunoglobuline di superficie.
- Marker maggiormente specifici quali: CD11c, CD25, CD103.

ASPETTI CLINICI:

la patologia si manifesta tipicamente con:

- splenomegalia generalmente il primo sintomo.
- Epatomegalia spesso presente.
- Pancitopenia visibile in più di metà dei casi, spesso un importante conseguenza clinica sono le infezioni.

PROGNOSI:

per ragioni non note, la neoplasia risponde molto bene al trattamento con chemioterapici a regimi ben tollerabili e da vita a remissioni di lunghissima durata.

I LINFOMI DI HODKING:

Hodkgin era un medico che viveva a Londra nella prima metà del 1800, eseguendo delle autopsie individuò delle patologie a carico del sistema linfonodale e linfatico caratterizzate da:

- flogosi di tipo granulomatoso, ma non liquefattivo o caseoso come avviene nella tubercolosi.
- Prive di interessamento polmonare, al contrario di quanto avviene nella tubercolosi.
- Spesso coinvolgenti la milza.

Il medico intuì che non si trattava di una patologia di tipo infettivo e la definì linfoma.

EPIDEMIOLOGIA:

la malattia di hodgkin presenta un quadro di distribuzione nella popolazione piuttosto singolare:

- UN PICCO GIOVANILE ESTREMAMENTE IMPORTANTE intorno ai 20-25 anni.
- Una successiva discesa in termini di incidenza.

CC BY NC SA

- UN SECONDO PICCO IN ETÀ AVANZATA.

Nelle patologie del sistema linfatico è insolito trovare una distribuzione di questo tipo nella popolazione: generalmente il paziente manifesta deficit specifici della attività del sistema linfatico direttamente alla nascita o poco dopo, in questo caso invece il paziente arriva a 20 anni senza nessun tipo di problema. Altri aspetti epidemiologici rilevanti sono sicuramente:

- il fatto che nei paesi industrializzati OCCIDENTALI (e non il Giappone) il picco GIOVANILE È MARCATO, mentre in alcuni altri paesi come India e Giappone appunto, tale picco è molto meno rilevante.
- La classe socioeconomica maggiormente colpita dalla patologia è generalmente appartenente al ceto medio alto. Questo particolare si associa al fatto che i bambini che vivono in zone rurali tendono ad entrare in contatto con fattori infettivi potenzialmente coinvolti nella patogenesi, in particolare l'EBV: una precoce esposizione, tra i 12 mesi e i primi 3 anni di vita, induce una infezione da EBV molto meno evidente e che non da nessun tipo di problema.
- Ci sono dei clusters di popolazione maggiormente colpiti generalmente e la patologia emerge spesso in determinati periodi dell'anno: in ambito clinico si presentano diversi casi in diversi periodi dell'anno.

Tutti questi fattori suggeriscono come la eziopatogenesi sia differente rispetto a quanto invece registrato per linfomi di tipo non Hodgkin.

EZIOPATOGENESI MOLECOLARE E RUOLO DELL'EBV:

un dato suggestivo relativo alla popolazione colpita da linfoma di Hodgkin, è legato al fatto che in tale popolazione l'incidenza di MONONUCLEOSI INFETTIVA RISULTA DECISAMENTE MAGGIORE; molto probabilmente proprio IL VIRUS DI EPSTEINN BARR È CORRELATO ALLO SVILUPPO DI TALE LINFOMA. Possiamo dire che:

- Statisticamente la corrispondenza tra questa ipotesi e i due eventi è abbastanza stretta.
- Le cellule di REED STEMBERG molto spesso presentano il genoma DELL'EBV al loro interno. In passato si è molto discusso relativamente a questo tipo di problema:
  - inizialmente le cellule di Reed Stemberg, vista la loro struttura, sembravano semplicemente degli istiociti.
  - Negli anni 90 è stato possibile coltivare tali cellule e studiarle, scoprendo che si trattava di linfociti B: noto che si trattava di linfociti B, in presenza di infezione da virus di Epsteinn Barr, l'espressione di determinati markers era considerata normale.
  - Con l'avvento della biologia molecolare è stato possibile studiare nello specifico il pattern immunofenotipico di queste cellule e si è scoperto che QUESTE CELLULE ESPRIMONO ANTIGENI CHE NON SONO ESPRESSI DA LINFOCITI NORMALI O ESPOSTI AD EBV.

Noto tutto questo è VEROSIMILE che la causa di tale linfoma sia il virus di Epsteinn Barr, ma in tal caso ci DEVE ESSERE UNA ANOMALIA NEL SISTEMA IMMUNITARIO DELL'OSPITE per cui il virus non viene completamente controllato.

<u>ANTIGENI E PATOLOGIE:</u>

il virus di Epsteinn Barr porta ad importanti alterazioni della struttura cellulare e della espressione genica, complessivamente riconosciamo una serie di antigeni che possono

CC BY NC SA

essere espressi dalla cellula infetta:

- EBNA1.
- EBNA2.
- EBNA3.
- LMP1.
- LMP2.

Gli antigeni qui riportati sono DOTATI DI UN DIFFERENTE LIVELLO DI LATENZA cioè rispetto alla riemersione della patologia, TENDONO A COMPARIRE A DIVERSI LIVELLI DI IMMUNODEFICIENZA: più aumenta la gravità, più aumenta il rischio di comparsa di questi antigeni.
Il grado di latenza viene commisurato sulla base del grado di immunodepressione, complessivamente riconosciamo:

- grado I immunosoppressione severa.
- grado II immunosoppressione di media entità.
- grado III immunosoppressione lieve.

Altro aspetto fondamentale è relativo al fatto che a diversi gradi di latenza immunosoppressiva corrispondono DIVERSE PATOLOGIE: generalmente più è grave la depressione della funzione del sistema immunitario, più grave è la patologia che può svilupparsi concomitantemente ad essa.

LINFOMA	Incidenza di EBV in %	Grado di latenza immunologica
Linfoma di Hodgkin	40	II
Linfoma non Hodgkin	20-95	I
Linfoma a grandi cellule B differenziato.	10-35	II

La ragione quindi per cui il linfoma di Hodgkin è tanto diffuso è legata probabilmente al grado di immunosoppressione necessaria a generarne la emersione.
Nella realtà dei fatti sono moltissimi i fattori che possono influire sulla emersione della patologia, una tipica associazione molto suggestiva è relativa alla INCIDENZA DEL LINFOMA DI BURKITT NELLE ZONE DELL'AFRICA CENTRALE dove:

- l'infezione da EBV è estremamente diffusa.
- L'infezione da plasmodium malariae è estremamente comune.

L'infezione da plasmodium malariae facilita la integrazione del genoma virale nella cellula B e di conseguenza incrementa le probabilità per il paziente di sviluppare una patologia linfoproliferativa.

CARATTERISTICHE CLINICHE:

le caratteristiche istologiche sono estremamente variabili, dal punto di vista istologico, e conseguentemente anche clinico come vedremo, si individuano 4 istotipi classici per il linfoma di Hodgkin:

- FORMA A PREDOMINANZA LINFOCITARIA, che rappresenta sicuramente la forma più benigna: le cellule di Reed Stemberg sono pochissime e posizionate all'interno di una massa di linfociti sani di origine policlonale che costituiscono un infiltrato di tipo

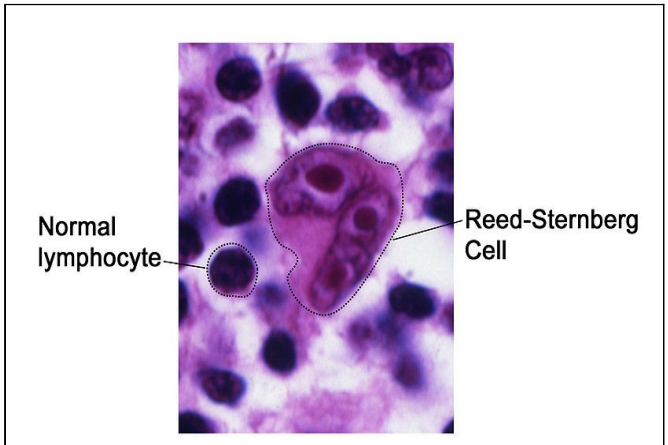
CC BY NC SA

reattivo. Generalmente si presenta:
  - ad uno stadio precoce.
  - in maniera del tutto asintomatica.
- SCLEROSI NODULARE di grado I o II: IL TESSUTO LINFOIDE è attraversato da grossi tralci di tessuto fibroso che suddividono il linfonodo in diversi segmenti. In questo contesto individuiamo moltissime cellule sane e poche cellule di Reed Stemberg. Dal punto di vista clinico la condizione è in questo caso variabile e i pazienti si dividono in due gruppi:
  - sintomatici.
  - Asintomatici se non, naturalmente, per quanto riguarda la linfoadenopatia.
- FORMA A CELLULARITÀ MISTA: si tratta di una patologia dotata di una maggiore aggressività dove l'organismo non reagisce in maniera ottimale alla presenza della neoplasia, nello specifico riconosciamo:
  - linfociti.
  - Eosinofili.
  - Neutrofili.
  - Mastociti.

  Il linfonodo è francamente ingrossato e presenta un carattere infiammatorio estremamente vario. In questo caso la sintomatologia è praticamente sempre presente.
- FORMA A DEPLEZIONE LINFOCITARIA: le cellule anomale sono abbondanti e l'infiltrato infiammatori linfocitario è piuttosto scarso, l'organismo perde il controllo della neoplasia fondamentalmente e per questo motivo la patologia è più grave. I sintomi sistemici sono sempre presenti e sono piuttosto evidenti.

Da quanto emerge da questa classificazione istologica possiamo capire che:

- l'istotipo caratteristico e sempre presente è la cellula di Reed Stemberg, si tratta di un istotipo abbastanza caratteristico:
  - possono presentarsi in percentuali variabili dallo 0,1 al 10% della popolazione cellulare totale.
  - Esistono in due forme:
    - cellule di REED STEMBERG binucleate o bilobate.
    - cellule di HODGKIN mononucleate.
  - Sono cellule di grossa taglia, ben visibili.
  - Presentano citoplasma basofilo.
  - Nella forma delle cellule di Reed-Stemberg, la più comune, si presentano binucleate o bilobate.
  - Esistono naturalmente delle varianti caratterizzate dalla presenza di cellule di reed stemberg a presentazione particolare:



Cellula di Reed-Stemberg

CC BY NC SA

        - cellule mummificate.
        - cellule lacunari tipiche della sclerosi nodulare.
- A variare, ed essere estremamente significativo per quanto concerne la prognosi, è sicuramente il contesto infiammatorio del linfonodo.

SINTOMATOLOGIA:

la patologia può presentarsi in forme con sintomatologia più o meno evidente, complessivamente possiamo ricordare che:

- praticamente sempre la sintomatologia iniziale che porta ad eseguire degli approfondimenti, si manifesta a livello dei linfonodi, difficilmente si presenta in sede extralinfonodale all'esordio. Il linfonodo coinvolto risulta:
    - tumefatto.
    - Indolente.

  Le sedi maggiormente coinvolte sono collo e laterocervicale, ma ogni localizzazione è potenzialmente possibile, soprattutto a livello del mediastino.
- I sintomi sono spesso generici e comuni a diverse patologie neoplastiche:
    - calo di peso.
    - Sudorazione notturna.
    - Astenia.
    - Febbre: non sempre correlata con la sudorazione, si tratta di una febbre sine materia, senza processo infiammatorio, e può persistere per tutta la giornata.
    - Prurito sine materia, senza che sia cioè presente una patologia cutanea o di altra natura che lo provochi direttamente. Il prurito può essere uno dei primi sintomi e precedere di mesi l'esordio linfonodale; quindi in un paziente:
        - non allergico.
        - Privo di patologie dermatologiche.

      Un prurito molto serio, fino eventualmente alla lesione cutanea, deve indurre un sospetto clinico.
    - I lifnonodi tumefatti del linfoma di Hodgkin sono molto spesso dolenti se esposti ad etanolo.
    - La patologia può presentarsi direttamente in forma di mediastinite.

GLI ESAMI EMATOCHIMICI:

gli esami ematochimici generalmente sono relativamente utili, ricordiamo che in questo caso:

- sono incrementati tutti i marker infiammatori: PCR, VES e altri indici aspecifici di infiammazione sono elevati, non in modo tanto importante quanto avviene nelle infezioni batteriche, ma comunque in modo notevole.
- Il linfoma di hodgkin si caratterizza per alterazioni abbastanza specifiche dell'emocromo:
    - leucocitosi.
    - Linfopenia: linfociti inferiori a 1000 in numero assoluto.

  La linfopenia in particolare è una caratteristica di POCHE MALATTIE: ad eccezione dell'HIV, altre patologie spesso registrate come potenzialmente coinvolte nella formazione di una linfopenia generalmente sono molto rare o non danno una linfopenia di tale entità.

CC BY NC SA

- Alti livelli di ceruloplasmina: un tempo considerato un fattore diagnostico importante, ad oggi non viene considerato come significativo, si tratta infatti di un indice aspecifico di attivazione epatica.
- Anemia che è in questo caso legata all'alterato ecosistema midollare: la enorme quantità di citochine prodotte inficia l'emopoiesi. L'infiltrazione midollare è un evento tardivo in questa malattia e generalmente non è la causa della anemizzazione almeno alla diagnosi.

STABILIRE LA PROGNOSI:

grazie ai progressi della chemioterapia nel trattamento delle patologie ematologiche oncologiche, si sono fatti progressi molto importanti. Complessivamente riconosciamo una serie di fattori molto importanti quali:

- albumina sotto 4.0g/dl.
- emoglobina inferiore a 10,5g/dl.
- sesso maschile
- età superiore a 45 anni.
- Malattia allo stadio IV.
- leucociti in numero inferiore a 15.000/mm^3.
- linfociti in numero inferiore a 600mm^3.

Il riscontro di ciascuno di questi punti nel paziente da uno score di 1, la somma dei punteggi ottenuti determina uno score finale che aiuta a definire la prognosi:

- la maggior parte dei pazienti presenta uno score tra 0 e 1: si tratta infatti di giovani nei quali la diagnosi viene posta precocemente; in questi casi la guarigione è abbastanza rapida.
- Una parte dei pazienti presenta uno score più alto: anche in questo caso il trattamento è possibile e la guarigione avviene comunque in una buona percentuale di casi.

TERAPIA:

la terapia è molto cambiata nel corso del tempo: negli anni 60 la mortalità era estremamente importante, a partire dagli anni 80 sono emersi i primi protocolli che sono migliorati via via nel tempo; ad oggi con il protocollo BEACOPP, elaborato tra il 93 e il 97, la sopravvivenza è abbastanza elevata.

Attualmente, una volta stabilizzata la malattia grazie all'effetto combinato di CHEMIOTERAPIA E RADIOTERAPIA, soprattutto su certe zone ad alto rischio del corpo come il mediastino, è indispensabile cercare di minimizzare l'impatto della chemioterapia valutando la minima dose efficace:

- generalmente il paziente viene trattato e, fortunatamente, guarito.
- Si segue un follow up di circa 10 anni.
- Qualche anno dopo la sospensione del follow up, in modo dipendente anche dall'età del paziente, si manifestano delle complicazioni legate alla terapia:
  - vengono molto utilizzate le antracicline che presentano una IMPORTANTE CARDIOTOSSICITÀ che diviene manifesta in questi pazienti intorno ai 50 anni.
  - Viene spesso utilizzata bleomicina che può provocare fenomeni di fibrosi.
  - Terapia radiante diretta al mediastino che provoca:
    - fibrosi.

CC BY NC SA

        - Danneggiamento delle valvole cardiache.
- In linea generale l'utilizzo di farmaci mutageni induce, dopo qualche anno, la comparsa di patologie di vario tipo:
    - l'incidenza di leucemie acute è decisamente superiore a quella della popolazione generale.
    - Altro aspetto importante è legato sicuramente alla CRESCITA: la somministrazione di chemioterapici in un bambino generalmente blocca lo sviluppo delle cartilagini e si traduce in una riduzione della crescita.
    - Spesso il maschio sottoposto a chemio e radio terapia diventa sterile: mentre nella donna l'esposizione alla terapia induce un blocco delle mestruazioni e una protezione dell'ovulo, nel maschio questo non si verifica.

Spesso quindi la patologia che porta alla morte del paziente è una complicanza della chemioterapia: mentre infatti la tossicità a breve termine viene gestita con terapie di compenso e controllo delle infezioni, a lungo termine l'azione medica è molto più difficile.
Con l'attuale protocollo di massima aggressività terapeutica, il BEACOPP:

- dopo 10 anni di controllo le morti correlate alla progressione della malattia sono circa il 3%.
- negli anni successivi una patologia tumorale secondaria causa la morte del paziente in una percentuale variabile tra 7 e 9%.

<u>L'USO DELLA PET NELLA IMPOSTAZIONE DELLA TERAPIA:</u>
nell'ultimo periodo una grande attenzione è stata posta al possibile utilizzo della PET come mezzo diagnostico e di follow up a breve termine, fondamentale nella decisione relativa alla impostazione della terpaia. Sono stati impostati diversi studi a riguardo, ma in generale possiamo dire che dividendo i pazienti in due classi sulla base dello score sopra descritto (a prognosi buona e a prognosi cattiva), e valutando il loro stato di salute tramite PET eseguita alla diagnosi e dopo due cicli di trattamento, otteniamo un quadro di questo tipo:

- nel gruppo con PROGNOSI BUONA otteniamo un risultato del genere alla seconda PET:
    - molti pazienti diventano PET negativi.
    - Alcuni pazienti, pochi, restano PET positivi.
- Nel gruppo con PROGNOSI CATTIVA otteniamo un risultato del genere alla seconda PET:
    - alcuni pazienti, relativamente pochi, diventano PET negativi.
    - una buon parete dei pazienti resta PET positiva.

Andando a valutare la sopravivvivenza e l'efficacia della terapia, scopriamo che tutti i pazienti che al secondo ciclo di chemioterapia presentano ancora una PET positiva, PRESENTANO LA MEDESIMA PROGNOSI, a prescindere dalla stadiazione iniziale: DI CONSEGUENZA LA PET SAREBBE IL METODO MIGLIORE PER VALUTARE L'EFFICACIA DELLA TERAPIA e DECIDERE COME IMPOSTARNE IL PROSEGUIO, se cioè proseguire con dosi elevate o passare a terapie che a lungo termine possono dare una minor incidenza di complicanze.

<u>LINFOMI NON HODGKIN, IL LINFOMA A GRANDI CELLULE B:</u>

i linfomi a grandi cellule B sono linfomi estremamente importanti dal punto di vista epidemiologico, rappresentano infatti circa il 30% di tutti i linfomi e sono considerati, dal punto

CC BY NC SA

di vista clinico, linfomi aggressivi. Il linfoma a grandi cellule B:

- presenta come picco di incidenza la sesta decade, è una patologia dell'anziano quindi.
- È curabile, ad oggi, nel 50% dei casi.
- la sopravvivenza media si misura, come per tutte le forme aggressive e molto aggressive, in termini di settimane eventualmente mesi.
- Istologicamente il linfonodo si presenta ricco di linfociti enormi, molto grandi.
- Si manifesta con tumefazioni che crescono rapidamente e spesso colpiscono gli organi extralinfonodali.
- La crescita è tanto rapida in alcuni casi da poter essere avvertita nell'ordine di ore, il paziente il giorno prima non presenta nulla, il giorno dopo presenta una grossa tumefazione o una grossa lesione riscontrabile alla TC per esempio.

Il linfoma a grandi cellule B è spesso una malattia extralinfonodale, colpisce infatti molto spesso:

- testicolo.
- Cute.
- Stomaco.
- Altri organi dell'organismo.

LA DIAGNOSI:

la diagnosi deve essere più rapida il possibile e purtroppo è una diagnosi di certezza unicamente nel momento in cui si possa eseguire un esame istologico o citologico, nello specifico:

- asportazione completa del linfonodo sicuramente rappresenta il metodo migliore per la diagnosi.
- Biopsia: un'agobiopsia linfonodale generalmente non è sufficiente anche se può inquadrare la malattia.
- Altre tecniche diagnostiche per esempio:
  - citometria a flusso.
  - Tecniche di immunoistochimica.

L'obiettivo è quello di ottenere una diagnosi praticamente certa nell'ambito di una invasività minima, minore possibile quantomeno, la diagnosi istologica è fondamentale in quanto OLTRE ALL'ASPETTO MORFOLOGICO RISULTA ESTREMAMENTE RILEVANTE L'ASPETTO IMMUNOFENOTIPICO che è generalmente ben preciso:

- CD3 negativo, è il marcatore per le cellule T.
- CD20 e CD79a positivo, si tratta di marker per le cellule B.
- CD30 NON VIENE ESPRESSO, si tratta di un marcatore fondamentale nella distinzione del linfoma a grosse cellule B dal linfoma di Hodgkin.

LA STADIAZIONE DELLA MALATTIA TRAMITE IPI O INTERNATIONA PROGNOSTIC INDEX:

l'IPI è un indice di valutazione del rischio impostato per la identificazione della aspettativa di vita di pazienti con linfoma non Hodgkin, complessivamente i fattori presi in considerazione, tutti valevoli per un punto nello score finale, sono:

1. età, se maggiore di 60 anni rappresenta un fattore di rischio importante.
2. Malattia allo stadio III o IV secondo la stadiazione di Ann Harbor.

3. Coinvolgimento di strutture extranodali.
4. Livelli elevati di LDH circolante.
5. Condizioni generali del paziente valutate tramite ECOG PERFORMANCE STATUS, si dividono i pazienti in 6 categorie:
   - 0 normalmente attivo e capace di portare a termine le attività quotidiane e svolte prima dello sviluppo della patologia.
   - 1 limitazioni della attività fisica strenua ma capacità normale di portare avanti attività quotidiane.
   - 2 capace di camminare e indipendente, ma incapace di portare a termine o condurre per tempo sufficiente attività lavorative di qualsiasi tipo.
   - 3 indipendenza limitata, passa più del 50% del tempo a letto o seduto.
   - 4 completamente dipendente, non è in grado di muoversi ed è confinato a letto o sulla sedia.
   - 5 morto.

   In presenza di uno stadio superiore a 2 si attribuisce un punto.

La valutazione di questi cinque punti e il punteggio attribuito al paziente consentono di individuare tre categorie di malati:

- A BASSO RISCHIO da 0 a 1 punti.
- A MEDIO BASSO RISCHIO 2 punti.
- A MEDIO ALTO RISCHIO 3 punti.
- AD ALTO RISCHIO 4-5 punti.

Si passa da una sopravvivenza a 5 anni del 71% ad una sopravvivenza a 5 anni del 26%.

CONSEGUENZE DELL'IPI:

il senso di eseguire una stadiazione di questo tipo è naturalmente quello di impostare una terapia IL PIÙ ADEGUATA IL POSSIBILE AL PAZIENTE, in termini di efficacia ed effetti collaterali:

- nel paziente con IPI basso è generalmente sufficiente una chemioterapia più lieve probabilmente.
- Nel paziente con IPI alto è indispensabile agire in modo significativo sulla malattia.

LE SOPRAVVIVENZE A 5 ANNI non sono in ogni caso soddisfacenti come visto, anche nei pazienti con IPI basso, il 25% muore a 5 anni.

ASPETTI MOLECOLARI E ISTOLOGICI:

nei linfomi di tipo B a grandi cellule NON È POSSIBILE INDIVIDUARE UNA SINGOLA MUTAZIONE, gli studi citogenetici infatti individuano un quadro estremamente variegato, tra le condizioni più tipiche ricordiamo:

- t(14;18)(q32;q21) traslocazione che induce la formazione di BCL-2.
- t(3;Var)(q27;Var) che induce la formazione di BCL-6.
- t(8;14)(q24;q32) che induce la formazione di MYC.
- Combinazioni delle precedenti traslocazioni citate.
- Formazione, rara fortunatamente, della proteina C-MYK, caratteristica del linfoma di Burkitt.

le alterazioni molecolari sono molto diverse spesso si inseriscono in un medesimo paziente:

- il 50% dei pazienti presenta MUTAZIONI MULTIPLE.

CC BY NC SA

- Si apprezza una instabilità cromosomica generica nelle cellule nel 67% dei casi.

è una malattia estremamente diversificata molecolarmente parlando, una vera e propria target therapy è quindi molto difficile.

CLASSIFICAZIONE DEI LINFOMI A GRANDI CELLULE B:

i linfomi diffusi a grandi cellule B possono essere classificati sulla base di numerose categorie classificative, sicuramente si possono sfruttare:

- tipo di cellula coinvolta.
- Localizzazione della malattia.
- Gene profiling.

attualmente si sta conducendo un importante sforzo nel tentativo di CLASSIFICARE IN MODO CONDIVISO QUESTI LINFOMI, ad oggi la classificazione più utilizzata è la seguente:

- LINFOMA A GRANDI CELLULE B PRIMARIO MEDIASTINICO o PMBL che nasce dalle poche cellule B che si collocano all'interno del timo.
- LINFOMA A GRANDI CELLULE B GERMINATIVO GCB-DLBCL.
- LINFOMA A GRANDI CELLULE B A CELLULE B ATTIVATE o ABC-DLBCL.

Questa classificazione assume una importanza ancora maggiore nel momento in cui si valutino le sopravvivenze associate ai tre casi che SONO EFFETTIVAMENTE DIFFERENTI: il linfoma a GRANDI CELLULE B PRIMARIO MEDIASTINICO è sicuramente quello a prognosi migliore, seguono il linfoma a grandi cellule B GERMINATIVO e infine il linfoma a grandi cellule B ATTIVATE che presenta la prognosi migliore.

È importante inoltre sottolineare il fatto che ad un diverso istotipo riconosciuto corrispondono differenti mutazioni geniche, nello specifico, per esempio :

- nella forma germinativa è caratteristica la mutazione di BCL-2.
- NFKB, target molecolare di alcuni tipi di trattamento, è espresso:
  - nel linfoma a grandi cellule B primario del mediastino.
  - Nel linfoma a grandi cellule B attivate.

  Non avrà quindi senso utilizzare tale farmaco nel trattamento del linfoma a grandi cellule B di tipo germinativo.

IL TRATTAMENTO DEI LINFOMI A GRANDI CELLULE B:

al momento della diagnosi la malattia è una malattia diffusa, di conseguenza non può che essere trattata con chemioterapici, chirurgia e radioterapia sono relativamente inutili in questo caso.

LO SCHEMA CHOP:

lo schema di trattamento CHOP è il classico schema di trattamento utilizzato per il linfoma a grandi cellule B, elaborato lungo tempo addietro, tale schema prevede la somministrazione di:

- Cyclophosphamide.
- Hydroxydoxorubicin o doxorubicina.
- Oncovin o vincristina.
- Prednisone.

Si basa quindi su questi quattro farmaci che vengono somministrati al primo giorno in terapia endovenosa e per i 4 giorni successivi per via orale, ripetuto ogni 21 giorni: l'invenzione di questa terapia ha cambiato la storia di questi soggetti, già negli anni 70 era possibile individuare una sopravvivenza a lungo termine intorno al 30%, anche se la sopravvivenza a

lungo termine non era certamente ottimale.

SCHEMI TERAPEUTICI DI SECONDA E TERZA GENERAZIONE:

elaborati nel tentativo di aumentare la resa ottenuta con la CHOP, si tratta di schemi terapeutici molto più aggressivi basati su 6-8 farmaci somministrati periodicamente, alcuni esempi sono:

- chemioterapie sequenziali basate sull'uso di un farmaco differente ogni settimana, dovrebbe ridurre il rischio di resistenza crociata.
- Chemioterapie massicce basate su numerosi farmaci.

Negli anni successivi è nato quindi uno studio comparato finalizzato a valutare l'efficacia di tutti questi approcci terapeutici comprendendo circa 1000 pazienti suddivisi in 4 gruppi sottoposti a terapie differenti: il risultato è che comunque la sopravvivenza in confronto alla terapia CHOP era SOVRAPPONIBILE. Si è avuta fondamentalmente la conferma del fatto che il CHOP RAPPRESENTA ANCORA OGGI UN OTTIMO COMPROMESSO TRA EFFETTI TOSSICI E TERAPEUTICI.

PROTOCOLLI DI NUOVA GENERAZIONE:

sperimentata l'impossibilità di agire in modo maggiormente incisivo tramite gli approcci sperimentati fino a quel momento, si cominciarono ad ipotizzare nuovi tipi di terapia:

- AUTOTRAPIANTO: l'autotrapianto non determina nessun vantaggio clinicamente evidente, i pazienti trapiantati o non trapiantati presentano curve di sopravvivenza sovrapponibili. Tale pratica naturalmente rispetto alla normale CHOP presenta:
  - tossicità.
  - Costi di ricovero.

  Estremamente importanti tanto da non poter essere giustificati.
- INTENSIFICAZIONE DELLA CHEMIOTERAPIA migliorando il protocollo CHOP, per esempio:
  - inserendo un nuovo farmaco, cioè ETOPOSIDE.
  - Riducendo gli intervalli di somministrazione da 21 giorni a 14 giorni.

  Il miglior risultato ottenuto in assoluto si è registrato con l'accorciamento degli intervalli a 14 giorni, l'etoposide non si è dimostrata efficace nel migliorare la terapia.
- STRATEGIE COMPLETAMENTE NUOVE come L'UTILIZZO DI ANTICORPI MONOCLONALI diretti nel caso specifico contro CD20, si tratta del RETUXIMAB:
  - nei casi meno gravi a 7 anni si dimostra un incremento della sopravvivenza del 71% contro il 49% caratteristico del CHOP.
  - Nei casi ad alto rischio le guarigioni salgono al 50% contro il 30% registrato con il CHOP. SALGONO AL 50 % CONRTO IL 30 DEL CHOP.

Dal 2002 QUINDI LA TERAPIA DEL LINFOMA A GRANDI CELLULE B COMPRENDE ANCHE L'USO DEL RITUXIMAB e si parla di R-CHOP.

Una volta individuata l'efficacia del nuovo approccio, si è posto un nuovo problema, quello cioè di modificare l'approccio terapeutico sulla base dell'età principalmente del paziente, sarebbe infatti fondamentale differenziare tra pazienti di età anziana, in cui la terapia può essere anche palliativa quando non può essere curativa, e paziente giovani nei quali un approccio maggiormente invasivo può essere giustificato, si sono elaborati quindi:

- ECHOP, si è tentato cioè di reinserire l'etoposide.
- DOSE DENSE RETUXIMAB E DOSE DENSE CHOP: si somministrano cioè sia CHOP

CC BY NC SA

che retuximab ad alte dosi, inducendo purtroppo un incremento della mortalità per la tossicità della terapia.

- R-ECHOP che prevede l'utilizzo sia del retuximab che della etoposide: si tratta di una terapia in fase di sperimentazione ma che sembrerebbe maggiormente efficace nei pazienti a medio basso rischio.
- INSERIRE IL BORTEZOMIB, anticorpo monoclonale che ha come obbiettivo NFKB, come accennato è valido solo per alcuni tipi di linfoma a grandi cellule B.
- ANTICORPI RADIO CONIUGATI dotati cioè di radioisotopi radioattivi come iodio e ittrio.
- NUOVI ANTICORPI MONOCLONALI come:
  - anti CD22.
  - anti CD40.
- Si sono elaborati poi degli schemi via via più complessi e caratterizzati da:
  - utilizzo di diversi farmaci contemporaneamente.
  - 4 cicli:
    - 2 con aggiunta di MTX, etoposide e ciclofosfamide.
    - 2 con aggiunta di ARA C.

  A 3 ANNI in effetti, cambia significativamente la prognosi, si passa da una sopravvivenza dell'84% a una sopravvivenza del 92%, purtroppo tuttavia gli eventi avversi legati alla terpaia aumentano notevolmente salendo dal 7 al 42%, effetti a lungo termine non naturalmente ancora stati valutati.
- Nel paziente con ricaduta si tende a cambiare la terapia nel tentativo di aggirare le resistenze cellulari eventualmente formatesi nel ciclo precedente.

<u>INTRODUZIONE DELLA BENDAMUSTINA:</u>

farmaco vecchissimo, scoperto dopo la seconda guerra mondiale, nella germania est, è stato immesso nel mercato solo dopo iter di adeguamento e sperimentazioni cliniche, si tratta di un BIALCHILANTE dotato di un profilo di efficacia e tollerabilità estremamente alto. Ad oggi una terapia particolarmente efficace prevede la combinazione di BENDAMUSTINA E RITUXIMAB in 6 cicli distribuiti in 28 giorni, si tratta di farmaci:

- efficaci in modo analogo a R-CHOP.
- Meglio tollerati di R-CHOP.

Molto probabilmente nel corso degli anni diventeranno lo standard care per questo tipo di patologie.

<u>I VANTAGGI DELLA TERAPIA CON RETUXIMAB, ANTI CD20:</u>

l'introduzione in terapia di farmaci diretti contro CD20 è stata fondamentale nel trattamento queste patologie, tali farmaci infatti:

- agiscono su un target molto specifico espresso dalle cellule B.
- funziona in diversi contesti e in diversi modi:
  - semplicemente come tale, venendo internalizzato e inducendo apoptosi cellulare.
  - Nelle cellule linfoidi circolanti dove attivando il complemento provoca la lisi cellulare.
  - nelle cellule linfonodali dove viene indotta la morte cellulare:
    - per ADCC mediato da NK.

CC BY NC SA

        - Attività dei monociti macrofagi.
        - attività dei polimorfonucleati.
- È dotato di una tollerabilità ottimale, gli effetti collaterali:
    - a breve termine possono essere dovuti a somministrazioni massicce per masse tumorali di grosse dimensioni che possono indurre:
        - una reazione anafilattica importante con rash cutaneo, edema della glottide ed eventualmente anafilassi vera e propria.
        - Iperuricemia.

      Si tratta in ogni caso di reazioni prevedibili e prevenibili con antistaminci e altri farmaci.
    - A lungo termine la terapia con retuximab può provocare una riduzione delle IgM policlonali circolanti e fisiologiche, ma GLI EFFETTI SULLA IMMUNITÀ, a meno di non somministrare dosi veramente massicce, non ci sono: i linfociti B non nascono CD20 positivi, di conseguenza se le dosi sono somministrate nei giusti tempi, il sistema immunitario è in grado di compensare in modo ottimale. Questo naturalmente non vale per pool cellulari che si sviluppano più lentamente come i linfociti T o precursori dei linfociti B.

Questi farmaci hanno rappresentato inoltre una svolta nel trattamento di patologie legate ad iperproduzione di anticorpi come:

- PIASTRINOPENIE AUTOIMMUNI.
- ANEMIE EMOLITICHE AUTOIMMUNI.
- LUPUS.

LA LEUCEMIA ACUTA

le leucemie acute sono una entità nosologiche estremamente gravi, come tutte le patologie neoplastiche ematologiche si dividono in:

- LINFOIDI.
- MIELOIDI.

le forme linfoidi sono dette leucemie linfoblastiche, si tratta di patologie di pertinenza praticamente solo pediatrica o neonatale, le forme mieloidi, al contrario, sono una patologie molto poco frequenti che si sviluppano in età giovanile e adulta, la loro incidenza sale molto con l'età tanto da poter essere definite patologie dell'ANZIANO anche se questo non è sempre vero.
Questo tipo di leucemia viene definita ACUTA in quanto:

- i sintomi cominciano bruscamente e rapidamente, senza segni prodromici e in modo molto grave.
- La prognosi si colloca nell'ordine di settimane o mesi, in alcuni casi anche giorni.

La situazione diviene particolarmente grave nel paziente anziano dove non è possibile utilizzare un approccio terapeutico aggressivo vista la debolezza della persona.

PATOGENESI:

la patogenesi, presupposta per il momento, si basa sulla presupposizione dell'esistenza di double hit, complessivamente:

- UNA PRIMA ALTERAZIONE PROVOCA UNA DISPLASIA più o meno marcata, si manifesta come una alterazione lieve della ematopoiesi.
- SI SOVRAPPONE QUINDI UN SECONDO EVENTO che determina la presenza di una mutazione più considerevole.

Le cellule che si sviluppano a seguito del secondo hit, sono cellule NON TOTALMENTE DIFFERENZIATE, in alcuni casi non si capisce di che natura le cellule siano DAL PUNTO DI VISTA MORFOLOGICO, queste cellule possono essere poi differenti da caso a caso.

CLASSIFICAZIONE EZIOLOGICA:

le leucemie acute si suddividono in:

- PRIMITIVE senza alcuna causa apparente, in assenza di patologie di base o esposizioni dirette ad agenti causali o favorenti.
- SECONDARIE che possono essere correlate a:
  - RADIAZIONI: le leucemie acute secondarie a radiazioni sono eventi relativamente attesi, complessivamente si tratta dell'unica causa direttamente riconosciuta.
  - DISPLASIE EMOPOIETICHE, spesso queste malattie si sviluppano secondariamente a patologie della emopoiesi, si parla di CITOPENIE REFRATTARIE che soprattutto nella forma ad ECCESSO DI BLASTI possono evolvere in leucemie acute.
  - ESPOSIZIONE A FARMACI CHEMIOTERAPICI: una serie di sostanze, tipicamente utilizzate per il trattamento di patologie neoplastiche ematologiche, possono indurre lo sviluppo di leucemie mieloidi acute, tra queste ricordiamo:
    - agenti alchilanti come:

CC BY NC SA

    - ciclofosfamide.
    - Busulfano.
    - Clorambucile.
    - Lomustina.

    e molti altri
- inibitori delle topoisomerasi II:
    - etoposide.
    - Doxarubicina.
    - Danurubucina.
- altri agenti farmacologici come:
    - procarbazina.
    - Idrossiurea.
    - Docetaxel.
    - Cloramfenicolo.
    - Azotioprina.

Sono moltissime le patologie neoplastiche trattate, sia solide che non solide, con questi principi attivi e il rischio di sviluppare secondariamente patologie neoplastiche è alto complessivamente.

LO SVILUPPO DELLA MALATTIA E LE SUE MANIFESTAZIONI:

queste patologie si caratterizzano per la presenza di due aspetti paralleli essenzialmente:

- perdita della produzione di cellule normali.
- L'incremento della produzione di elementi anomali.

LA PERDITA DELLA PRODUZIONE DI CELLULE NORMALI:

In presenza di una leucemia mieloide acuta infatti, LE CELLULE NEOPLASTICHE BLOCCANO LA MATURAZIONE DELLE CELLULE MIELOIDI, ERITROIDI E MEGACARIOCITICHE, tanto che il paziente va incontro ad una SINDROME MIDOLLARE, si tratta di uno dei classici esempi di anemia DA ALTERATO ECOSISTEMA MIDOLLARE. Nel complesso si sviluppano nell'ordine leucopenia, trombocitopenia e infine anemia, sono primariamente interessati infatti i centri ad attività più significativa. Questo si manifesta chiaramente con sintomi e segni caratteristici:

- sindrome emorragica.
- Infezioni.
- Insufficienza multiorganica.

L'ACCUMULO DI BLASTI CIRCOLANTI NEOPLASTICI:

L'accumulo dei BLASTI CIRCOLANTI è tanto importante che:

- queste cellule si portano nel sangue periferico inducendo un incremento dell'ematocrito e del rischio di coagulazione con interessamento di circoli altamente sensibili come i circoli:
    - renale.
    - Cerebrale.
    - Cardiaco.
    - Polmonare con parallela riduzione degli scambi gassosi.
- Queste cellule si portano negli organi:

CC BY NC SA

- del reticolo endotelio andando ad infiltrare linfonodi, milza e fegato.
- Solidi, spesso sono interessati anche testicoli, placche intestinali e tessuto osseo.

Si formano molto spesso dei tumori SOLIDI che si manifestano come una massa blastica molto importante in volume tanto da divenire un sintomo preponderante della malattia.

CLASSIFICAZIONE

Le leucemie acute mieloidi possono presentarsi in modo estremamente differente una dall'altra, esse differiscono fondamentalmente per lo stadio evolutivo in cui si presenta il blasto circolante causa della patologia, distinguiamo quindi:

- M0 leucemia mieloide minimamente differenziata.
- M1 leucemia mieloblastica senza maturazione.
- M2 leucemia mieloblastica con maturazione.
- M3 leucemia promielocitica tipica.
- M4 leucemia mielomonoblastica.
- M5 leucemia monoblastica.
- M6 leucemia eritroblastica.
- M7 leucemia megacariocitoblastica.

Type	Name	Cytogenetics
M0	minimally differentiated acute myeloblastic leukemia	
M1	acute myeloblastic leukemia, without maturation	
M2	acute myeloblastic leukemia, with granulocytic maturation	t(8;21)(q22;q22), t(6;9)
M3	promyelocytic, or acute promyelocytic leukemia (APL)	t(15;17)
M4	acute myelomonocytic leukemia	inv(16)(p13q22), del(16q)
M4eo	myelomonocytic together with bone marrow eosinophilia	inv(16), t(16;16)
M5	acute monoblastic leukemia (M5a) or acute monocytic leukemia (M5b)	del (11q), t(9;11), t(11;19)
M6	acute erythroid leukemias, including erythroleukemia (M6a) and very rare pure erythroid leukemia (M6b)	
M7	acute megakaryoblastic leukemia	t(1;22)
M8	acute basophilic leukemia	

Dal punto di vista clinico le forme più comuni sono M0, M1, M2 ed M4 mentre M3 rappresenta una patologia a se stante. Dal punto di vista clinico possiamo dire che:

- le forme M0-M1-M2-M4 hanno caratteri clinici caratteristici e generali.
- La forma M3 detta anche PROMIELOCITICA O APL (acute promyelocitic leukemia), si caratterizza per LA SPONTANEA DEGRANULAZIONE DI QUESTE CELLULE che riversando il loro contenuto nel sangue determinano una ATTIVAZIONE DELLA COAGULAZIONE: LA MALATTIA IN QUESTO CASO ESORDISCE COME UNA CID, una disastrosa sindrome emorragica aggravata da imponente piastrinopenia. Superata tale imponente crisi, come vedremo, la leucemia promielocitica fortunatamente risulta la leucemia dotata di miglior prognosi in assoluto.
- La forma M5 o MONOBLASTICA si caratterizza in quanto le cellule mantengono alcune delle loro caratteristiche biologiche: si tratta di macrofagi tissutali che tenderanno a stravasare a livello della cute dando delle lesioni cutanee di tipo papillomatoso inspiegabili in una paziente anziana. Complessivamente ricordiamo che questa leucemia presenta:

CC BY NC SA

    - UN ESORDIO SUBDOLO, può durare qualche settimana prima di svilupparsi in un quadro ematologico nel sangue periferico.
    - UN ESORDIO CUTANEO: un dermatologo molto acuto può fare diagnosi alla osservazione della biopsia a fresco.
- La forma M6 è una leucemia che quasi sempre presenta natura secondaria, scaturisce cioè praticamente sempre da una DISPLASIA EMOPOIETICA.
- La forma M7 è una malattia molto rara che però esordisce con una gravissima pancitopenia ed una imponente epatosplenomegalia, tanto che spesso viene confusa con una MIELOFIBROSI ACUTA.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE:

la classificazione discussa in precedenza risale agli anni 60 ed è stata elaborata da un gruppo franco.-americano-britannico (da cui l'acronimo FAB) e si BASA FONDAMENTALMENTE SU CRITERI DI NATURA MORFOLOGICA: non solo fornisce un mezzo per differenziare i diversi sottotipi di leucemia acuta, ma risulta estremamente fruibile in quanto necessita di sole ematossilina, eosina e microscopio. Con lo sviluppo delle moderne tecnologie di immunoistochimica è possibile ad oggi distinguere:

- TRA FORME DI LEUCEMIA MIELOIDE E LINFOIDE utilizzando come marcatore la MIELOPEROSSIDASI: disponibile dagli anni 80, questo marcatore viene ancora oggi utilizzato.
- TRA LE DIVERSE FORME DI LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA, tramite l'uso di anticorpi monoclonali è infatti possibile distinguere in modo molto semplice tra diverse forme di maturazione della linea mieloide.

PATOGENESI:

identificare il danno molecolare alla base della leucemia mieloide acuta si è dimostrato purtroppo impossibile:

- nel 50% dei casi il cariotipo delle cellule neoplastiche è NORMALE: non ci sono anomalie cromosomiche grossolane tipiche di un dato tipo di leucemia.
- Soltanto li 20% dei casi presenta un certo tipo di lesione più o meno costante e individuabile. Tra queste possiamo riscontrare:
    - anomalie grossolane come:
        - trisomie del tre.
        - Delezioni importanti.
    - Anomalie di piccolo calibro e maggiormente specifiche, come 5q- o simili.

  Purtroppo non è possibile identificare una associazione un gene-una leucemia, anche se una buona parte dei casi si associa ad una alterazione del cromosoma 17, sia una traslocazione 15-17 o 11-17 o altre alterazioni: in questa sede troviamo infatti un recettore fondamentale cioè il recettore PER L'ACIDO RETINOICO.
- Circa il 20% di queste patologie presenta alterazioni cromosomiche casuali, riscontrabili cioè in un singolo caso o in un numero di casi troppo piccolo per poter essere considerato significativo.

Nonostante quindi dal punto di vista clinico queste patologie siano molto simili tra loro, dal punto di vista biologico molecolare sono completamente differenti.

SOPRAVVIVENZA:

soltanto il 25% del totale dei pazienti con leucemia mieloide acuta sopravvive a tre anni, distinguiamo tuttavia due grandi gruppi:

- leucemie a cariotipo normale che sviluppano una patologia relativamente aggressiva.
- Leucemie a cariotipo fortemente alterato che sviluppano forme altamente aggressive.

LA LEUCEMIA M3:

la leucemia M3 rappresenta in questo contesto una eccezione molto importante, essa presenta infatti caratteristiche particolari legate all'interessamento del CROMOSOMA DICIASSETTE E DEL RECETTORE M3 PER L'ACIDO RETINOICO, tale recettore:

- fisiologicamente induce la maturazione delle cellule della linea mieloide agendo a concentrazioni micromolari.
- Nella leucemia mieloide acuta vi sono delle importanti alterazioni della funzionalità di tale recettore che necessita di dosi millimolari per poter determinare questo effetto maturativo,tali concentrazioni fisiologicamente non possono essere raggiunte.

La terapia di questa particolare leucemia mieloide acuta prevede la somministrazione di ACIDO RETINOICO AD ALTE DOSI e ad oggi risulta essere la leucemia acuta PIÙ FACILE DA CURARE:

- superata la crisi acuta emorragica e coagulativa descritta in precedenza, si somministra acido retinoico per bocca e nel giro di pochi giorni LE CELLULE MATURANO CORRETTAMENTE.
- Stabilizzato il paziente SI PROCEDE CON UNA CHEMIOTERAPIA:
  - nel paziente giovane si cerca di eseguire una terapia efficace e rapida.
  - Nel paziente anziano si esegue una terapia con citostatici che rallentino quantomeno la malattia se una chemioterapia vera e propria non può essere tollerata.

L'acido retinoico, pur non essendo un citostatico o un chemioterapico, da sicuramente almeno due effetti collaterali:

- mucositi.
- Problemi oculari.

Altra possibilità terapeutica è legata all'uso del TRIOSSIDO DI ARSENICO, un tempo utilizzato come veleno, tale triossido è molto utile nel trattamento sembra non solo della forma M3 ma anche di altre forme, l'unico problema è legato ai costi che sono estremamente elevati.

ASPETTI MORFOLOGICI

come accennato la classificazione descritta dal gruppo misto francese, americano e britannico trova la sua radice nelle forti differenze morfologiche tra le forme di leucemia acuta:

- M1 o LEUCEMIA MIELOBLASTICA ACUTA SENZA MATURAZIONE; le cellule sono a tal punto indifferenziate da essere difficilmente definite come MIELOIDI, appaiono al microscopio in questo modo:
  - presentano molti nucleoli, anche 3-4.
  - hanno un citoplasma relativamente abbondante, aspetto che le differenzia dalle M0 nelle quali è praticamente assente.
  - Non sono presenti granuli.
- M2 o LEUCEMIA MIELOBLASTICA ACUTA CON MATURAZIONE

CC BY NC SA

GRANULOCITARIA; si caratterizza per la presenza di cellule:
  - simili a quelle presente nella forma M1.
  - Con caratteri meno displastici.
  - Dotate di un citoplasma in cui compaiono dei GRANULI, si parla quindi effettivamente di MIELOIDE.
- M3 o LEUCEMIA PROMIELOCITICA ACUTA caratterizzata dalla presenza di PROMIELOCITI, si tratta di cellule:
  - grandi.
  - Dotate di citoplasma abbondante.
  - Ricche di cristalli nel citoplasma, si parla dei cosiddetti corpi di Heuer o bastoncini di Hauer o Hauers rods RAPPRESENTANO CUMULI DI PROTEASI CHE LE CELLULE CASUALMENTE PRODUCONO e accumulano: se espulse nel citoplasma danno vita ad una sindrome emorragica estremamente significativa.
  - Queste cellule sono ricche di granuli.
- M4 o LEUCEMIA ACUTA MONOMIELOCITICA, nella quale troviamo sia cellule monocitoidi che cellule mieloidi.
- M5 o LEUCEMIA MONOBLASTICA ACUTA caratterizzata dalla presenza di soli monociti, assomigliano molto ai monociti normali, presentano:
  - aspetto ameboide del citoplasma.
  - Nucleo pallido.

  La singola cellula, tolta dal contesto in cui si trova, potrebbe non essere distinguibile da un monocito normale, tuttavia allo striscio di sangue emerge un enorme tappeto di monociti.
- M6 o LEUCEMIA ERITROIDE ACUTA si parla spesso di eritroleucemia, si caratterizza per:
  - la presenza di cellule della linea mieloide in circolo.
  - Queste cellule presentano sempre UNA CERTA QUANTITÀ DI EMOGLOBINA, di conseguenza rispondono alla colorazione tingendosi di rosso o blu a seconda del colorante utilizzato. Presentano inoltre moltissimi ribosomi.

  Le cellule ricordano moltissimo gli eritroblasti immaturi.
- M7 o LEUCEMIA MEGACARIOCITICA ACUTA, si tratta di una forma estremamente difficile da riconoscere clinicamente parlando, si caratterizza infatti per una iperplasia globale cellulare con fibrosi diffusa del midollo, le cellule circolanti si presentano:
  - a forma di goccia allungata.
  - Morfologicamente difficili da distinguere se non immunoistochimicamente con anticorpi monoclonali.
  - Le cellule circolanti non sono mai abbondanti in circolo.

ASPETTI CLINICI:

tutte le leucemie presentano fattori prognostici favorevoli o sfavorevoli, sia genetici che legati al fenotipo del paziente, ricordiamo che i fattori più rilevanti sono:

- LO STATO DE CARIOTIPO, se alterato fornisce una prognosi decisamente peggiore.
- L'ETÀ del paziente, se superiore a 60 anni fornisce una prognosi decisamente peggiore.

CC BY NC SA

- LA RISPOSTA ALLA TERAPIA: se dopo il primo ciclo di induzione chemioterapiaca i blasti sono scomparsi o si sono ridotti in maniera sostanziale, la prognosi è migliore.

IL QUADRO CLINICO:

come accennato si tratta di una patologia estremamente ACUTA, il quadro si sviluppa e manifesta nell'arco di qualche ora con:

- FEBBRE.
- NEUTROPENIA che si manifesta a causa della riduzione della produzione di granulociti che si instaura molto rapidamente, questo determina sicuramente una lunga serie di infezioni BATTERICHE soprattutto da batteri gram positivi. Si tratta di patologie che normalmente l'organismo controlla senza problemi, ma in questo contesto si sviluppano in modo estremamente rapido:
  - patologie cutanee.
  - lesioni polmonari da aspergillosi, sono caratteristiche tra le infezioni micotiche:
    - aspergillus flavus.
    - Aspergillus niger.

    Sono i due agenti eziologici più comuni che nel paziente normale possono eventualmente dare un'asma simil-allergica.
  - Toxoplasmosi cerebrale.
  - Micosi da candida.
  - Herpes zoster.
- SINDROME EMORRAGICA, molto spesso INCONTROLLABILE.
- PALLORE legato alla anemizzazione.
- ANORESSIA.
- DEBOLEZZA E FATICA.
- SINDROMI EMORRAGICHE che generalmente:
  - colpiscono gli arti inferiori.
  - Nel momento in cui le piastrine scendano sotto le 10.000 le emorragie saranno spontanee e diffuse.
- MANIFESTAZIONI CUTANEE che possono essere sopratutto tipiche della forma M5 MONOBLASTICA, si formano generalmente delle papule rilevate.
- MANIFESTAZIONI OCULARI, i globuli bianchi possono essere tanto numerosi da inserirsi nell'iride.
- DOLORE OSSEO E ARTICOLARE.
- LINFOADENOPATIA.
- SINTOMI GASTROINTESTINALI.
- SEGNI NEUROLOGICI O SINTOMI.
- GENGIVE GONFIE.
- DOLORE TORACICO.

L'esordio è tanto rapido che, eccetto nei casi di pazienti esposti specificamente a fattori causali come le radiazioni, non è in nessun modo prevenibile.

MODIFICAZIONI METABOLICHE:

nonostante l'esordio sia quello di una aplasia midollare, le manifestazioni metaboliche sono estremamente importanti, nello specifico possiamo avere:

CC BY NC SA

- difficoltà coagulative.
- Incrementi repentini e molto importanti dei livelli di acido urico legati al fatto che le cellule neoplastiche in circolo presentano una vita breve e un turnover acceleratissimo.
- Disidratazione.
- LDH generalmente molto alta o altissima, arriva anche a 5000 U/L.
- Acidosi metabolica legata all'aumento del metabolismo anerobio tipico di queste cellule.
- Sopratutto nelle forme monocito-monoblastiche possono essere invasi pleure e polmoni provocando una insufficienza respiratoria.

L'obiettivo è quindi:

- stabilizzare il paziente nel giro di 1-2 giorni.
- Iniziare molto rapidamente una CHEMIOTERAPIA.

LA TERAPIA:

la chemioterapia è la terapia principale e praticamente l'unica disponibile, lo schema terapeutico consolidato è quello del cosiddetto 3-7 composto cioè di:

- tre giorni di antracicline.
- Sette giorni di citosina arabinoside o citarabina.

La chemioterapia è l'unico approccio efficace e va effettuata ad alto dosaggio, provocando effetti collaterali molto evidenti. Tra gli effetti collaterali più rilevanti ricordiamo:

- effetti classici di tutti i chemioterapici, legati alla riduzione del turnover cellulare.
- Imponente effetto mielosoppressore, voluto per abbattere i blasti maligni.
- Importante effetto di incremento della URICEMIA, la lisi cellulare tipica dei PRIMI CICLI DI CHEMIOTERAPIA PUÒ DARE AUMENTI TALI DI ACIDO URICO DA:
  - scatenare una insufficienza renale acuta.
  - Dare una lunghissima serie di manifestazioni metaboliche sistemiche, dalla iperuricemia alla acidosi metabolica.

  La somministrazione di bicarbonati per tamponare questo incremento della acidità è fondamentale.
- Importante aumento della caliemia che può provocare enormi conseguenze cliniche.

Dopo questa chemioterapia MASSIVA I PAZIENTE ENTRA IN UNA FASE DI APLASIA, della durata di 7-15 GIORNI: durante questa fase si gioca l'esito finale della malattia, se le cellule residue e sane sono sufficienti a riportare il midollo alla normalità, il paziente recupera, in caso contrario no.

LA PROSECUZIONE DELLA CHEMIOTERPIA E IL TRAPIANTO:

eseguito questo ciclo di circa una settimana si procede con una serie di controlli:

- dopo 14 giorni dall'inizio della terapia si esegue un controllo tramite CITOMETRIA DELL'ASPIRATO MIDOLLARE:
  - si confrontano le due citometria, quella eseguita al momento della diagnosi e quella attuale.
  - Si valuta la percentuale di blasti residui:
    - se sono SCESI SOTTO IL 3% DEL TOTALE SI PARLA DI REMISSIONE
    - SE SCENDONO SOTTO L'1% DEL TOTALE LA PROGNOSI È DECISAMENTE MIGLIORE.

CC BY NC SA

- dopo 3 settimane dalla terapia iniziale si passa alle fasi di CONSOLIDAMENTO, condotte con la sola CITOSINA ARABINOSIDE.
- Una volta ottenuta una REMISSIONE STABILE DALLA MALATTIA si procede con una terapia che non è stata del tutto codificata, complessivamente:
  - in alcuni casi si attende e si valuta l'evoluzione del quadro.
  - In alcuni casi si eseguono altri cicli di chemioterapia di consolidamento.
  - In alcuni casi si esegue un TRAPIANTO ALLOGENICO, il trapianto non può essere, vista la sua inefficacia, autologo. Questo approccio è consigliato solo per pazienti sotto i 60 anni, statisticamente la sua applicazione varia da caso a caso:
    - in caso di fallimento della chemioterapia, cioè nel momento in cui dopo 15 giorni le cellule neoplastiche siano ancora il 5-10% del pool cellulare midollare:
      - LA PROGNOSI È PESSIMA E SOLO IL 20% SOPRAVVIVE A TRE ANNI, anche indurre una seconda remissione è praticamente impossibile.
      - IL TRAPIANTO SI DIMOSTRA NON UTILE ai fini della sopravvivenza.
    - Malattia ricorrente cioè una malattia che viene mandata in remissione e riemerge più volte, ma non si risolve mai completamente. In questi casi PER QUALSIASI TIPO DI PAZIENTE IN TERMINI DI CARIOTIPO IL TRAPIANTO ALLOGENICO MIGLIORA LA PROGNOSI, infatti:
      - per pazienti ad alto rischio la sopravvivenza migliora dal 5 al 25%.
      - per pazienti a rischio intermedio la sopravvivenza passa dal 20 al 45%.
      - per pazienti a rischio basso, si passa da una sopravvivenza del 33 a una dell'88%.

      Nei pazienti ad alto rischio tuttavia la percentuale di successo è relativamente bassa, di conseguenza generalmente non viene eseguito. Durante la fase di REMISSIONE, quando cioè le cellule neoplastiche arrivano al di sotto dell'1%, IL TRAPIANTO allogenico ha la FUNZIONE DI DARE UN EFFETTIVO CONSOLIDAMENTO AD UNA MALATTIA CHE È GIÀ STATA DEBELLATA CON LA CHEMIOTERPIA.

<u>ASPETTI MOLECOLARI E IL TRAPIANTO:</u>
nell'ambito di questa stessa patologia esistono diverse variabili in termini di genotipo, le cellule staminali infatti possono presentare un genotipo molto variabile:

- cariotipo normale dove il gene KIT non è mutato, presenta una prognosi buona.
- cariotipo con KIT mutato, presenta una prognosi pessima.
- La presenza della mutazione di CEPBA per esempio induce un quadro favorevole.

LE SOTTOCATEGORIE MOLECOLARI DI QUESTI PAZIENTI SONO ENORMEMENTE DIFFERENTI in termini statistici, di conseguenza È INDISPENSABILE ESEGUIRE DELLE INDAGINI GENETICHE e ricordare il fatto che ANCHE NEI PAZIENTI CON CITOGENETICA FAVOREVOLE, IL TRAPIANTO PUÒ GIOVARE IN MANIERA MAGGIORE O MINORE.
<u>DIVERSI TIPI DI TRAPIANTO:</u>
clinicamente parlando possiamo dire che:

- il trapianto autologo non ha nessuna utilità.
- Il trapianto con donatore da registro HLA si attesta ad un livello abbastanza buono.
- Il trapianto da donatore parente rappresenta l'OPZIONE MIGLIORE IN ASSOLUTO.

CC BY NC SA

LE COMPLICANZE:
la complicanza più grave in assoluto è rappresentata sempre e comunque dalla GRAFT VERSUS HOST DISEASE: si tratta di una complicazione estremamente importante che porta a morte dal 15 al 20% dei pazienti trapiantati e dovuta ad un attacco da parte dei linfociti midollari dei tessuti dell'organismo ospite. Questa patologia può presentarsi:

- lieve, solo cutanea.
- Come una patologia autoimmune diffusa, colpisce qualunque organo o distretto.
- Come una alveolite autoimmune.
- Come una vasculite autoimmune.
- Come una diarrea continuativa legata ad una enterite autoimmune.
- Come una cardite autoimmune.
- Come una epatite autoimmune

ottenere una adeguata risposta terapeutica per questi pazienti è estremamente difficile.
Sicuramente è molto alta anche la MORTALITÀ PERITRAPIANTO che riduce molto l'efficacia del trattamento, le cause principali sono:

- chemioterapia che è sovramassimale.
- aplasia midollare prolungata, soprattutto se il trapianto è eterologo, le cellule staminali del donatore devono colonizzare un tessuto estraneo che è profondamente alterato a causa della patologia precedentemente presente e della chemioterapia. In alcuni casi la aplasia dura settimane o mesi, eventualmente può provocare:
  - sepsi.
  - Emorragie.
  - Malattie infettive gravi, sopratutto micosi sistemiche.

La mortalità, come accennato in altra sede è intorno al 10-12%.
LA SCELTA DEL TRAPIANTO E DELLA SOLA CHEMIOTERAPIA.
Come accennato la scelta di trapiantare non è affatto scontata, oltre alle complicazioni enormi sopra descritte infatti ricordiamo che alcuni studi dimostrano come in pazienti con prognosi a seguito di remissione molto buona (meno di 1% di cellule tumorali) ricadute e sopravvivenza RISULTANO SOVRAPPONIBILI, SI SCEGLIE QUINDI MOLTO SPESSO UNA CHEMIOTERAPIA CON ADEGUATO SUPPORTO FARMACOLOGICO antibiotico e antimicotico.
LA GRAT VERSUS LEUKEMIA:
un vantaggio fondamentale del trapianto è la possibilità che si instauri una graft versus leukemia, cioè le cellule bianche del midollo del donatore non solo attaccano i tessuti dell'ospite, ma debellano definitivamente anche la leucemia residua.
LA TARGET THERAPY;
ad eccezione della già discussa leucemia acuta promielocitica, trattabile con acido retinoico ad alte dosi, non esiste una target therapy per queste patologie: unicamente un anticorpo monoclonale ingegnerizzato diretto contro CD33 e associato alla tossina del ricino si è dimostrato in parte efficace. Questo farmaco, il MINOTARG, il vantaggio è che non ha effetti COLLATERALI COME I CHEMIOTERAPICI CLASSICI, ma sicuramente danno:

- UNA APLASIA MOLTO GRAVE SIMILE A QUELLA DATA DAI CHEMIOTERAPICI.
- DA UNA VOD o sindrome venosa occlusiva, da un problema importante legato alla OCCLUSIONE DELLE VENE EPATICHE e un conseguente deficit di funzione delle vie

biliari CON UNA COLESTASI IMPORTANTE.

CC BY NC SA

MIELOMA

il mieloma è una neoplasia maligna delle plasmacellule, elementi terminali della linea cellulare LINFOCITARIA DI TIPO B: queste cellule hanno la funzione fondamentalmente di produrre IMMUNOGLOBULINE. Ogni plasmacellula produce uno specifico tipo di immunoglobulina diretto contro un determinato antigene: coinvolgendo una specie cellulare tanto specializzata, tale patologia mantiene alcuni aspetti fenotipici caratteristici.

EPIDEMIOLOGIA:

si tratta di una patologia abbastanza comune, si registrano:

- negli USA 15.000 casi all'anno e 11.000 decessi all'anno.
- circa 90.000 casi nuovi ogni anno nel mondo.

La caratteristica principale di questa neoplasia è il fatto che si tratta di UNA NEOPLASIA PRATICAMENTE NON CURABILE e anche con i nuovi farmaci a disposizione è possibile solo CONTROLLARE LA PATOLOGIA.

CARATTERISTICHE DELLA MALATTIA:

il mieloma si caratterizza per:

- LA PRESENZA DI UN PICCO DI GAMMA GLOBULINE di tipo MONOCLONALE: ogni clone di plasmacellula produce un sottotipo di immunoglobulina ben specifico, la neoplasia maligna emerge da una singola plasmacellula che va incontro ad un processo di iperproliferazinoe e che assume caratteristiche neoplastiche pur mantenendo la sua capacità di produrre immunoglobuline, queste possono presentare:
  - una catena leggera di tipo kappa o lambda.
  - Una catena pesante che può essere di tipo gamma, alfa, delta o epsilon, la produzione di IgM infatti identifica un altro tipo di patologia.

  Tale iperproduzione di Ig DARÀ COME RISULTATO NEL PROFILO ELETTROFRETICO DELLE PROTEINE SIERICHE UNA BANDA ESTREMAMENTE STRETTA DI GAMMA GLOBULINE: le concentrazioni di gamma globuline possono in questi casi arrivare anche a 10g/dl. Complessivamente ricordiamo che:
  - la probabilità che si sviluppi un mieloma producente una data immuoglobulina è correlata alla normale produzione di Ig nell'organismo, in ordine decrescente quindi.
    - IgG.
    - IgA.
    - IgE ed IgD.
  - La forma di mieloma producente IgM non viene definita mieloma ma macroglobulinemia di Waldestorm, questo per due motivi:
    - il fatto che la cellula che produce le IgM non è una plasmacellula ma un suo immediato precursore.
    - Il fatto che per le loro caratteristiche le IgM danno alla patologia dei caratteri molto particolari.

  Dal punto di vista prettamente pratico sicuramente assisteremo ad un incremento della VES.

CC BY NC SA

- PRESENZA DI PLASMACELLULE ALTERATE NEL MIDOLLO OSSEO, queste plasmacellule possono presentarsi in modo ESTREMAMENTE DIFFERENTE:
  - SIMILI ALLE PLASMACELLULE NORMALI:
    - molto grandi.
    - Dotate di citoplasma ampio, generalmente basofilo perché ricche di ribosomi e proteine.
    - Dotate di 'asse di citoplasma e nucleo perpendicolari.
    - Caratterizzate da un NUCLEO A RUOTA DI CARRO con grosse zolle di cromatina disposte in periferia.
    - Nel citoplasma si osservano vacuoli di secrezione contenenti originariamente le immunoglobuline che devono essere secrete.
  - MOLTO DISPLASTICHE:
    - possono presentare alterazioni del rapporto nucleo citoplasma e del rapporto tra gli assi nucleare e citoplasmatico.
    - Possono presentare nuclei multipli, anche molto numerosi.
    - Possono perdere la conformazione nucleare a ruota di carro.

  Quanto permane sempre e comunque anche nelle forme maggiormente displastiche è:
  - la presenza di vacuoli secretivi.
  - La distribuzione dei ribosomi.

  Un carattere cromatico particolare viene assunto dalle PLASMACELLULE CHE PRODUCONO IgA che assumono una sfumatura di rosso.
- PRESENZA DI CELLULE DI MOTT; sono plasmacellule che producono una enorme quantità di immunoglobuline e presentano per questo dei vacuoli secretivi particolarmente sviluppati. La loro presenza non individua un sottotipo di mieloma particolare.

LE COMPLICANZE DELLA MALATTIA:

il principale problema del mieloma è correlato alle ENORMI COMPLICAZIONI CHE PORTA CON SE, tali complicazioni sono legate a diversi punti fondamentali:

- la produzione monoclonale di immunoglobuline.
- La attivazione degli osteoclasti.
- L'infiltrazione midollare.
- La formazione di infiltrazioni extramidollari.

LA PRODUZIONE DI IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALI:

le conseguenze di questo particolare quadro sono:

- RIDUZIONE DELLA PRODUZIONE DI IMMUNOGLOBULINE NORMALI, la iperproduzione di immunoglobuline da parte delle cellule del mieloma innesca dei meccanismi a feedback di inibizione della risposta immunitaria, si riduce quindi la produzione FUNZIONALE di immunoglobuline in caso di infezione, di conseguenza:
  - si riduce la immunità, soprattutto polmonare.
  - Si perdono immunocompetenze precedentemente acquisite:
    - sia tramite infezioni.
    - Sia tramite vaccinazioni che perdono in efficacia.

CC BY NC SA

- ACCUMULO DELLA COMPONENTE M O MONOCLONALE, aspetto che produce importanti conseguenze:
  - AUMENTO DELLA VISCOSITÀ EMATICA soprattutto per concentrazioni che arrivano sopra i 10 grammi.
  - INTERFERENZA CON LA ATTIVITÀ COAGULATIVA, si possono sviluppare delle sindromi emorragiche aggravate dalla concomitante piastrinopenia.
  - DANNO RENALE: elemento costante in tutti i mielomi, si tratta di un danno di tipo TUBULARE. Come noto la cellula mielomatosa produce enormi quantità di immunoglobuline e soprattutto di catene leggere che vengono patologicamente liberate direttamente nel plasma, queste immunglobuline:
    - producono un immediato blocco della funzione della cellula del tubulo prossimale che normalmente riassorbe gli elementi proteici dalla preurina a causa dell'enorme carico di lavoro.
    - Se permangono nel tubulo, cosa che avviene praticamente sistematicamente vista la loro enorme quantità:
      - gellificano.
      - Precipitano.

    Di conseguenza il tubulo perde in funzionalità e va eventualmente in necrosi. Altre condizioni possono peggiorarlo
    - ipercalcemia: sembra che un incremento del calcio riduca la risposta renale all'ADH e di conseguenza induce un incremento della diuresi. Complessivamente il paziente va incontro a:
      - disidratazione.
      - aumento della creatininemia, segno di perdita di capacità di filtrazione.
      - precipitazione degli elementi nel filtrato, soprattutto proteici, nel tubulo.
      - Insufficienza renale acuta.
    - Amiloidosi renale.

    Spesso il sintomo di esordio è la insufficienza renale acuta.
  - AMILOIDOSI SECONDARIA interessa circa il 20% dei casi, generalmente si associa al deposito di catene leggere lambda.
  - CRIOGLOBULINEMIA SECONDARIA, evento raro.

INFILTRAZIONE DEL MIDOLLO:

l'infiltrazione midollare provoca:

- anemia.
- piastrinopenia.
- Granulocitopenia.

Nel MIELOMA l'aspetto preponderante permane LA ANEMIZZAZIONE: si tratta di un evento estremamente precoce, non correla con il grado di infiltrazione del midollo, si verifica infatti molt prima ed è mediata da soprattutto dalla iperproduzione di IL6, e sarà di tipo NORMOCROMICO NORMOCITICO.

ATTIVAZIONE DEGLI OSTEOCLASTI:

evento che si registra praticamente unicamente nel mieloma:

- molte malattie neoplastiche metastatiche colpiscono l'osso, come il cancro della

prostata o della mammella, ma si tratta di lesioni neoplastiche in cui la cellula colonizza l'osso e induce una importante reazione periostale prima fibrotica e poi calcifica tanto da dare delle forme OSTEOADDENSANTI.
- L'interessamento osseo nel mieloma È COMPLETAMENTE DIFFERENTE: IL MIELOMA È IN GRADO DIRETTAMENTE DI ATTIVARE GLI OSTEOCLASTI SENZA FORMARE NESSUNA REAZIONE PERIOSTALE, non c'è una cellula neoplastica che direttamente erode l'osso, ma la induzione di una attività ostoclastica.

Complessivamente le plasmacellule neoplastiche producono citochine che:
- bloccano gli osteoblasti.
- inducono la attività degli osteoclasti.

Nell'ordine avremo quindi:
- osteoporosi legata a squilibrio del turnover osseo che si verifica DAPPERTUTTO.
- lesioni osteolitiche: si accumulano osteoclasti in date regioni scheletriche e si formano dei veri e propri buchi, delle lesioni massicce importanti fino alla frattura patologica.
- Ipercalcemia, si registrano:
  - grandi quantità di calcio nel sangue.
  - Blocco della attività del PTH.

Spesso la patologia esordisce con una frattura patologica.

<u>INTERAZIONI MOLECOLARI:</u>

fisiologicamente la attività osteoclastica viene indotta tramite la interazione tra:
- RANK, proteina espressa dall'osteoclasto,
- RANKL proteina espressa dalla cellule stromale o liberata nel citoplasma.

La loro interazione genera la attivazione dell'osteoclasto. In questo meccanismo si inserisce il ruolo della OSTEOPROTEGERINA CHE SI LEGA A RANK BLOCCANDONE IL SITO DI LEGAME CON RANKL e impedendo l'attivazione dell'osteoclasto. Il rapporto tra RANK, RANKL E OSTEOPROTEGERINA determina l'equilibrio del turnover osseo. Le cellule del mieloma si inseriscono in questo circuito soprattutto in quanto producono:
- IL6.
- IL11.

che inducono:
- aumento della espressione di RANKL.
- Calo della produzione di OSTEOPROTEGERINA.

queste cellule non producono quindi una attivazione diretta, ma aumentano la attività di queste cellule in modo estremamente importante.

<u>CITOCHINE AD ATTIVITÀ OSTOLITICA:</u>

le citochine prodotte dalle plasmacellule capaci di indurre un incremento della attività ostoclastica sono:
- IL6 sicuramente il principale fattore coinvolto in questo meccanismo, agisce come:
  - fattore di crescita per le cellule del mieloma in senso autocrino.
  - Recluta nuovi osteoclasti e ne accelera la maturazione.
- IL1-beta che agisce come:
  - un potente osteoclast-activating factor.
  - Induce la produzione di IL6.

CC BY NC SA

- IL3 che aumenta la proliferazione degli osteoclasti.
- TNF-alfa che incrementa la attività degli osteoclasti.
- HGF o hepatocyte growth factor che:
  - aumenta la angiogenesi.
  - aumenta la produzione di IL1.
- VEGF che:
  - aumenta la angiogenesi.
  - recluta osteoclasti.
- OSTEOPONTINA o SIALOPROTEINA OSSEA 1 che incrementa l'ancoraggio dell'ostoclasto alla matrice ossea e ne induce la attività.

Le conseguenze sulla struttura ossea sono purtroppo molto spesso gravissime:

- CRANI TARLATI: a livello del cranio si sviluppano delle vere e proprie aree dove l'osso scompare e viene colpito tutto l'osso. Dal punto di vista funzionale non crea enormi problemi, tuttavia si possono sviluppare delle MENINGITI PLASMACELLULARI ANCHE MORTALI nel momento in cui il processo si allarghi alle regioni sottostanti.
- ALTERAZIONI DELLA COLONNA VERTEBRALE dove:
  - viene fortemente ridotta la attività ematopoietica.
  - Si sviluppano delle vere e proprie fratture vertebrali patologiche fino al collasso della vertebra.

  Dal punto di vista della diagnostica per immagini sicuramente:
  - l'RX consente di dare diagnosi tardive, generalmente diviene positiva quando la alterazione ossea interessa già il 40% dell'osso.
  - l'RM CONSENTE DI VALUTARE IL DANNO MOLTO PIÙ PRECOCEMENTE.
  - La PET può essere molto utile.

  Sicuramente le conseguenze possono essere importantissime:
  - dolore alla schiena che necessita di terapia con oppiacei.
  - Compressione dei nervi prossimali con possibile lesione definitiva cioè paraparesi, paraplegia o, se la lesione si verifica a livello cervicale, tetraplegie.

INFILTRAZIONE EXTRAMIDOLLARE:

si sviluppano spesso:

- sindromi spinali.
- sindromi radicolari.

L'infiltrazione dei tessuti circostanti la lesione ossa può avvenire:

- a livello del rachide molto comunemente dove si sviluppano delle radicoliti.
- A livello della costa dove il tessuto neoplastico infiltra il cavo mediastinico fino a provocare un versamento o una mediastinite.

STADIAZIONE E PROGNOSI:

il mieloma può essere stadiato tramite il Durie-Slamon staging system, si definiscono:

- MGUS, monoclonal gammopathy of uncertain significate, al di sotto della soglia di definizione del mieloma, ma al di sopra dei livelli di normalità.
- MIELOMA, suddivisibile in tre gradi.

	STADIO 1	STADIO 2	STADIO3

emoglobina	>10	8,5-10	<8,5
Calcio	<12	<12	>12
Componente monoclonale	IgG<5 IgA<3	IgG 5-7 IgA 3-5	IgG >7 IgA >5
Proteinuria di Bence jones	<4g nelle 24h	4-12g/24h	>12g/24h

Ciascun stadio viene poi definito sulla base del coinvolgimento renale:

- A se il livello di creatininemia è normale.
- B se il livello di creatininemia è superiore al normale.

Tutti gli stadi in ogni caso si traducono in una sopravvivenza piuttosto scarsa e la mortalità a 10 anni è molto alta.
Altro metodo di stadiazione, più recente, è l'INTERNATIONAL STAGING SYSTEM, nello specifico si riconoscono tre stadi:

- STADIO I:
  - beta due macroglobulina < 3,5mg/L.
  - Albumina > 3,5g/dl.
- STADIO II:
  - beta due macroglobulina < 3,5mg/L con albumina > 3,5g/dl.
  - Beta due macroglobulina tra 3,5 e 5,5 mg/L.
- STADIO III: beta due macroglobulina superiore a 5,5 mg/L.

TERAPIA:

dal punto di vista clinico riconosciamo due tipi di mieloma:

- ASINTOMATICO dove il paziente presenta criteri compatibili con la malattia, sia ematici che di infiltrazione midollare, ma non presenta sintomi e complicazioni.
- SINTOMATICO che presenta invece sintomi quali:
  - anemia.
  - insufficienza renale.
  - Ipercalcemia.
  - Lesioni ossee.
  - sindrome da iperviscosità ematica.
  - Amiloidosi.
  - Infezioni batteriche ricorrenti.

  Nello specifico è sufficiente uno dei precedenti sintomi.

In assenza di sintomi LA PATOLOGIA NON VA TRATTATA, infatti:

- diverse evidenze sottolineano come non ci sia nessun vantaggio nel trattare un mieloma asintomatico.
- Eseguire una terapia significa anche indurre conseguenze importanti:
  - sia in termini di follow up clinico.
  - Sia in quanto la terapia ha degli effetti collaterali importanti.

FRONTLINE THERAPY:

i pazienti affetti da mieloma si dividono in quattro categorie:

- sotto i 50 anni si possono eseguire:

CC BY NC SA

    - trapianto di midollo allorgenico per il paziente ad alto rischio.
    - doppio trapianto autologo in caso di paziente a rischio standard.
- tra 50 e 65 anni, si esegue un doppio trapianto autologo.
- tra 65 e 70 si possono eseguire:
    - trapianto autologo in assenza di comorbilitià e performance status perfetto (ECOG 0).
    - chemioterapia.
- sopra i 70 anni l'unica possibilità è la chemioterapia.

IL DOPPIO TRAPIANTO DI MIDOLLO:

procedura complessa eseguita in questo modo:

- si recuperano cellule staminali del paziente.
- Si induce la loro proliferazione.
- Si autoinnestano.
- Si ripete la procedura dopo qualche mese.

Anche in questo caso la malattia VIENE RIDOTTA non scompare:

- scompaiono la componete monoclonale ematica e midollare.
- Non scompare la componente biomolecolare-citometrica.

Il 30% circa dei pazienti resiste a questa terapia.

TRAPIANTO ALLEOGENICO:

da studi recenti emerge il fatto che l'allotrapianto peggiora la sopravvivenza di questi pazienti, è una procedura infatti che:

- presenta un 10% di mortalità peritrapianto per questa patologia.
- Da in circa il 50% dei casi delle ricadute.

Non risolve il problema, lo risolve solo in una percentuale minore, inoltre tra chi presenta delle percentuali di sopravvivenza migliori è chi presenta una GVHD più significativa vista la concomitante graft versus myeloma.

CHEMIOTERAPIA:

classicamente si utilizzano:

- melfalan.
- Prednisone.
- Desametasone.
- Adriamicina.

Ad oggi ESISTONO FARMACI CHE FUNZIONANO MOLTO BENE CONTRO IL MIELOMA:

- talidomide: funziona interrompendo il legame tra plasmacellule e microambiente riducendo la capacità di produrre citochine da parte delle stesse.
- Bortezomib, inibitore di NFKB.
- Lenalinomide, farmaco derivato dalla talidomide che ha due vantaggi:
    - non è neurotossico, la talidomide dopo qualche mese va sospesa a causa la tossicità neurologica importante che presenta.
    - Ha delle proprietà ulteriori, attiva il sistema immunitario di tipo $TCD4^{+}$ e rinforza l'immunità endogena che uccide le plasmacellule.

    La terapia con lenalindomide costa 75.000 dollari all'anno per paziente, nonostante gli scarsissimi costi di produzione.

CC BY NC SA

A prescindere dal farmaco utilizzato, la malattia non può essere curata, ma solo controllata.
LA TERAPIA DELLA OSTEOPOROSI:
come per l'ostoporosi normale, si utilzzano dei BIFOSFONATI, ma si possono utilizzare dei farmaci molto efficaci studiati precipuamente per il mieloma, sono farmaci estremamente potenti che BLOCCANO AL 100% LA ATTIVITÀ OSTEOCLASTICA: tra questi sicuramente il più utile è l'acido zoledronico, capace di mandare in apoptosi gli osteoclasti. L'utilizzo precoce di questi farmaci consente di limitare motlissimo le complicazioni della malattia. Tra gli effetti collaterali principali ricordiamo la OSTEONECROSI DELLA MANDIBOLA, osso dotato di un turnover estremamente elevato.
TARGET THERAPY:
molto di recente sembra sia stato scoperta una integrina espressa specificamente dalle cellule del mieloma e potenzialmente utilizzabile in ambito di target therapy.
LA RESISTENZA DELLE PLASMACELLULE ALLA CHEMIOTERAPIA:
le plasmacellule COINVOLTE SI TROVANO QUASI TUTTE IN FASE G0 di conseguenza, SONO POCO SENSIBILI AD ELEMENTI CHEMIOTERAPICI NORMALI, per questo motivo la terapia è particolarmente ineffficace.

CC BY NC SA

SINDROMI MIELODISPLASTICHE:

con il termine sindrome mielodisplastica ci si riferisce ad una serie di patologie delle cellule staminali caratterizzate da difetti di maturazione che portano ad una ematopoiesi inefficace e generalmente evolvono in una leucemia mieloide acuta.
In queste patologie si individua la presenza di cellule dotate di capacità di differenziazione fortemente alterate che tendono ad occupare il midollo osseo riducendo in modo imponente la ematopoiesi: i sintomi principali saranno sicuramente correlati a citopenie periferiche, ma sicuramente alla analisi del midollo osseo emergeranno importanti alterazioni funzionali.

CLASSIFICAZIONE:

le sindromi mielodisplastiche sono sindromi che possono essere definite:

- PRIMITIVE o IDIOPATICHE.
- SECONDARIE associate generalmente ad esposizione ad agenti citotossici o a radiazioni, generalmente compaiono dopo 2-8 anni dalla esposizione. Sono dette anche t-MDS: questo tipo di patologia ha una maggiore tendenza ad andare incontro alla formazione di una leucemia acuta.

ASPETTI MOLECOLARI:

dal punto di vista molecolare si osservano:

- cellule della linea mieloide con proliferazione alterata e caratteristiche alterazioni dello sviluppo. Esistono delle mutazioni abbastanza caratteristiche identificate in queste cellule:
  - presenza di un solo cromosoma 5 o di un solo cromosoma 7.
  - delezioni nelle regioni 5q, 7q e 20q.
  - Trisomia del cromosoma 8.
- Perdita della popolazione cellulare sana.

MORFOLOGIA:

dal punto di vista morfologico ricordiamo che:

- il midollo è normalmente ipercellulare, in alcuni casi normocellulare, raramente ipocellulare.
- Il referto più comune è una displasia che colpisce:
  - precursori eritroidi, si formano in particolare:
    - eritroblasti ad anello, si tratta di eritroblasti al cui centro troviamo un anello composto di mitocondri ingrossati.
    - Megaloblasti, cellule rosse di grosse dimensioni, simili a quelle visibili in caso di ipovitaminosi da vitamina B12 o deficit di folati.
    - Alterazioni nucleari, spesso nuclei multipli o deformati.
  - Granulociti che spesso presentano:
    - granulazione tossica.
    - Corpi di Dohle.
    - Si possono osservare le pseudo Pelger-Huet cells, neutrofili dotati di nuclei unicamente bilobati.
  - Monociti.

CC BY NC SA

    - Megacariociti che possono divenire “pawn ball magacaryocyte” dotati di nuclei multilobulati o polinucleati.

  Molto spesso nel sangue si possono trovare piastrine giganti, macrociti, pochilociti.

STORIA DELLA MALATTIA:

le due forme primitiva e secondaria si dividono nettamente sul piano della storia clinica, complessivamente riconosciamo:

- principalmente una malattia dell'età anziana, tale patologia può essere individuata:
  - occasionalmente, nella maggior parte dei casi, a seguito di analisi del sangue.
  - In alcuni casi a seguito di sintomi quali:
    - debolezza.
    - Infezioni.
    - Emorragie.

    Sintomi tipici delle pancitopenie,
- sul piano della sopravvivenza è molto importante ricordare che:
  - la forma primitiva ha una sopravvivenza tra 9 e 29 mesi, alcuni pazienti in buone condizioni possono arrivare a 5 anni.
  - La forma secondaria ha una sopravvivenza tra 4 e 8 mesi.
- Le opzioni terapeutiche sono relativamente limitate:
  - nel paziente giovane e sano da altri punti di vista, si può procedere ad un trapianto di midollo.
  - Pazienti più anziani sono trattati con terapie di supporto con antibiotici e trasfusioni.
  - Sembra che farmaci simili alla talidomide o derivati della stessa possano aiutare.

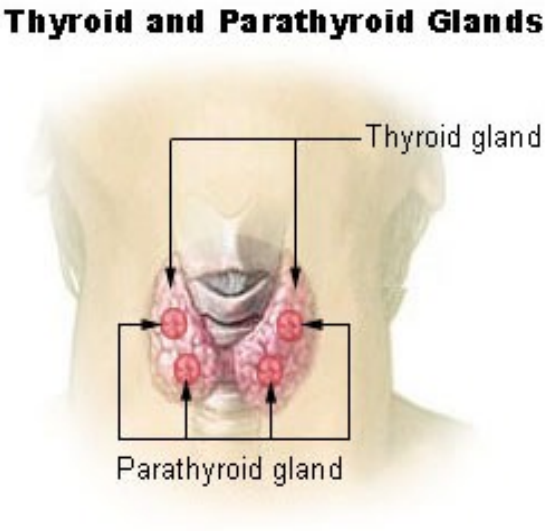
CC BY NC SA

PATOLOGIE DELLA GHIANDOLA TIROIDE

la ghiandola tiroide è probabilmente la ghiandola in assoluto più colpita da patologie di natura molto differente, la frequenza delle patologie della tiroide è sicuramente molto alta in ambito clinico e sicuramente ancora più alta se valutata in ambito anatomopatologico. La diagnosi di patologie della tiroide è molto spesso agevole e relativamente semplice vista la accessibilità clinica della ghiandola stessa.

FISIOLOGIA DELLA GHIANDOLA TIROIDE E ALTERAZIONI CONGENITE DELLA STESSA:

la tiroide è una ghiandola che normalmente si colloca nella parte anteriore del collo, anteriormente alla laringe e superiormente alla trachea, è dotata di un peso di circa 12-20g, altamente vascolarizzata e molle. La ghiandola tiroide presenta un ruolo fondamentale per la regolazione della attività metabolica e di moltissime altre funzioni dell'organismo grazie agli ormoni T3 e T4. La ghiandola tiroide quindi:



- si compone di:
  - due lobi.
  - un istmo che li unisce nella pare inferiore della ghiandola.
- Si colloca caudalmente alle cartilagini laringee.
- è una ghiandola molto vascolarizzata, alla sua irrorazione contribuiscono:
  - arterie tiroidee inferiori.
  - arterie tiroidee superiori.
- può essere presente eventualmente un lobo aggiuntivo, detto piramidale: la sua presenza non ha significato patologico, si ritrova nel 15% della popolazione.
- Dal punto di vista anatomico si colloca in prossimità di organi e strutture molto importanti quali:
  - NERVI RICORRENTI DESTRO E SINISTRO, in caso in ingrossamento della ghiandola o di sua rimozione, è indispensabile prestare molta attenzione alla loro possibile compromissione:
    - l'aumento di dimensioni può coinvolgere ed inglobare il nervo ricorrente e può dare problemi di vocalizzazione, si parla di VOCALIZZAZIONE BITONALE. La malignità della lesione provoca seri problemi dal punto di vista pratico
    - in caso di rimozione della ghiandola è necessario prestare massima attenzione per evitare lesioni del nervo ricorrente, in caso contrario si possono avere danneggiamenti gravi della motilità laringea e, anche in questo caso, VOCALIZZAZIONE BITONALE.
  - PARATIROIDI: quattro piccole ghiandole posterolaterali alla tiroide suddivisibili in superiori ed inferiori, sono ghiandole fondamentali per la loro capacità di produrre PARATORMONE, importantissimo regolatore del metabolismo calcio-fosforo.

CC BY NC SA

Ricordiamo in ogni caso che:
- nella sofferenza tiroidea queste ghiandole non sono generalmente coinvolte.
- Nelle fasi di rimozione della tiroide o di sue parti è importate prestare attenzione a non rimuovere queste strutture, in caso contrario il paziente va incontro a
  - contrazione muscolare fino alla spasmofilia.
  - problemi di eccitabilità cellulare nel complesso, in particolare aritmie.

Il paziente è costretto in questo caso ad assumere calcio e vitamina D esogena per tutta la vita.

- dal punto di vista istologico
  - è l'unica ghiandola follicolare del nostro organismo: all'interno del follicolo costituito dalla cellula si colloca la sostanza colloide, dove vengono formati e depositati gli ormoni tiroidei.
  - contiene poi al suo interno le cellule C o parafollicolari che producono TIREOCALCITONINA. In caso di asportazione della tiroide non ci si preoccupa, in ogni caso, della produzione di TIREOCALCITONINA, infatti il paziente vive benissimo anche in assenza di questo ormone: semplicemente gli eccessi di calcio vengono eliminati tramite la secrezione renale che risulta, a questo proposito, molto efficiente.

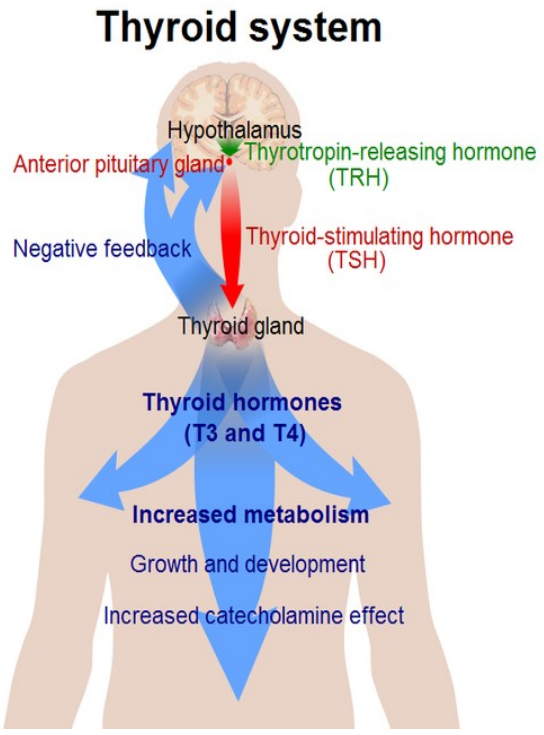
  Ci si preoccupa dei livelli di tireocalcitonina in caso di NEOPLASIE DELLA TIROIDE CHE SECERNONO QUESTO ORMONE e che possono essere molto pericolose.

SVILUPPO E PATOLOGIE AD ESSO CORRELATE:

fisiologicamente la ghiandola migra a partire dalle dal pavimento della faringe primitiva attraverso il dotto tireoglosso fino a raggiungere la sua sede finale. La presenza del dotto tireoglosso e il suo ruolo può influire sullo sviluppo di patologie particolri:

- la permanenza di tessuto tiroideo ectopico in sede sublinguale.
- La formazione di cisti del dotto tireoglosso.

Lo sviluppo normale della ghiandola è supportato da numerosi fattori prodotti localmente e in altre parti dell'organismo in fase di sviluppo.



REGOLAZIONE DELL'ASSE TIROIDEO:

la regolazione della attività della ghiandola tiroide è affidata ad un asse di quattro ormoni o fattori:

- TRF o TSH releasing factor: rilasciato dall'ipotalamo, stimola l'ipofisi a secernere TSH.
- TSH o thyroid stimulating hormone: rilasciato dall'ipofisi, stimola la tiroide a produrre ormoni tiroidei.
- T3 e T4, prodotti dalla ghiandola tiroide, vengono secreti in circolo e sviluppano:
  - una azione periferica attiva importantissima.
  - Una azione di feedback negativo sul

CC BY NC SA

rilascio di TRF e TSH.

Punto di controllo fondamentale è quindi il TSH in questo asse, il rilascio di questo fattore, che avviene dopo 15 minuti dalla somministrazione esogena di TRF, quindi abbastanza rapidamente, è influenzata anche da altri fattori presenti nell'organismo quali:

- dopamina.
- Glucocorticoidi.
- Somatostatina.

Che sono in grado di sopprimerne il rilascio: tale effetto non è significativo a dosi fisiologiche, ma a dosi farmacologiche può diventare rilevante.

Il TSH normalmente:

- viene secreto in maniera pulsatile.
- Presenta delle variazioni di concentrazione minime nel corso del tempo: questo è dovuto al fatto che il TSH presenta un 'emivita abbastanza lunga, intorno ai 50minuti.

Dal punto di vista pratico, una singola misurazione dei valori di TSH sarà quindi sufficiente a determinarne la attività.

LA SINTESI DELL'ORMONE TIROIDEO E SUO RILASCIO:

la ghiandola tiroide presenta una struttura microscopica del tutto peculiare, si tratta infatti di un insieme di unità funzionali dette FOLLICOLI, complessivamente costituite da un unico strato di cellule che tappezzano il follicolo stesso e delimitano una parte centrale dal contenuto gelatinoso chiamata colloide. La cellula tiroidea NON SECERNE DIRETTAMENTE ORMONE TIROIDEO, infatti:

- produce precursori ormonali e li condensa tra loro formando la tireoglobulina.
- La tireoglobulina viene accumulata nel follicolo, in forma di storage.

<u>LA TIREOGLOBULINA E IL METABOLISMO DELLO IODIO:</u>

La sintesi della TIREOGLOBULINA è quindi lo step fondamentale per la produzione di adeguati livelli di ormoni tiroidei, complessivamente la tireoglobulina è un polimero proteico caratterizzato dalla presenza di una elevata concentrazione di IODIO, ione fondamentale per la attività della tiroide.

Il metabolismo tiroideo dello iodio è estremamente importante quindi, esistono diversi trasportatori:

- NIS o Na^+/I^- symporter che si occupa di prelevare lo iodio dal sangue e di farlo entrare nella cellula.
  - Si colloca sul versante basolaterale della cellula.
  - Le sue mutazioni possono essere causa di rarissime forme di ipotiroidismo congenito
- PENDRIN TRANSPORTER che si occupa di trasportare lo iodio all'interno del lume del follicolo.
  - Si colloca sul versante apicale della cellula.
  - Le sue mutazioni possono provocare una rara sindrome detta PENDRED SYNDROME, caratterizzata da:
    - mancata organicazione dello iodio.
    - Gozzo.
    - Alterazioni del sistema nervoso.

CC BY NC SA

Nonostante il metabolismo dello iodio sia estremente dinamico e possa variare sulla base della quantità di iodio stesso presente nel sangue, nelle zone dove tale ione è troppo poco presente, si possono registrare dei fenomeni di:

- IPOTIROIDISMO GRAVE fino al CRETINISMO:
  - ritardo mentale di crescita.
  - Ipotiroidismo.

  Spesso la patologia è aggravata da una concomitante carenza di selenio.
- LIEVE DEFICIENZA DI IODIO che provoca in ogni caso una lieve diminuzione del QI.

Un eccesso di iodio d'altro canto sembra sia associato ad un incremento della incidenza di patologie autoimmuni della tiroide.

ASSUNZIONE DI IODIO CON LA DIETA:

i valori consigliati di assunzione di iodio con la dieta sono:

- 150µg/d nell'adulto.
- 90-120µg/d nel bambino.
- 200µg/d nella donna in gravidanza.

Nel paziente che assume sufficiente iodio, la escrezione urinaria di questo ione è maggiore di 10µg/dL.

La sintesi della tireoglobulina prevede quindi:

- il passaggio dello iodio grazie a meccanismi di trasporto nel lume del follicolo.
- La organicazione dello iodio tramite perossidasi che si occupano di condensare:
  - residui di tirosina, amminoacido fondamentale.
  - Atomi di iodio.

  A formare la tireoglobulina che è un polimero di tirosina iodata.

  Le due perossidasi coinvolge sono:
  - tireoperossidasi, specifica.
  - Idrogeno perossidasi.

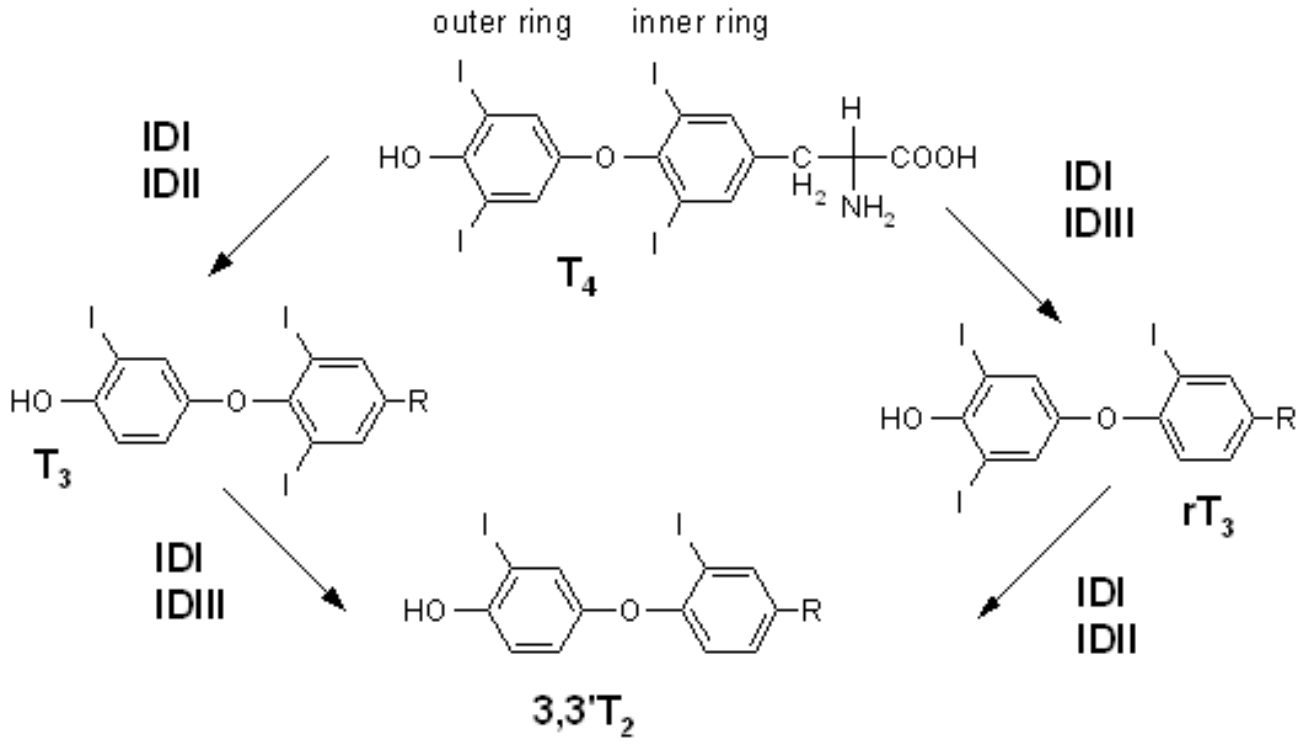
Deficit degli enzimi in grado di eseguire questo tipo di processo, soprattutto le perossidasi, possono essere causa MOLTO RARA DI IPOTIROIDISMO CONGENITO.

<u>RILASCIO DELL'ORMONE TIROIDEO E SUOI MECCANISMI:</u>

il rilascio degli ormoni tiroidei dipende dalla azione del TSH, attraverso il TSHR:

- il TSH rilasciato dalla ipofisi agisce sul suo recettore a 7 segmenti transmembrana attivando:
  - adenilato ciclasi.
  - Via DAG-IP3.
- Lo stimolo indotto in questo modo provoca:
  - demolizione della TIREOGLOBULINA IN MONOMERI, MIT e DIT.
  - Condensazione dei MONOMERI A FORMARE DIMERI, cioè T3 e T4.
  - Rilascio dei dimeri in circolo.

CC BY NC SA



Dal punto di vista clinico ricordiamo quindi che:

- una mutazione recessiva con perdita di funzione del TSHR provoca un ipotiroidismo congenito.
- Una mutazione dominante con acquisizione di funzione del TSHR provoca l'ipertiroidismo sporadico familiare.

Questo particolare meccanismo secretivo da parte della tiroide ha delle conseguenze cliniche importantissime:

- in caso di processi infiammatori della tiroide, il danno cellulare può essere tale da provocare un ipertiroidismo estremamente prolungato nel tempo dovuto al rilascio di tireoglobulina nel sangue.
- Il blocco farmacologico della PEROSSIDASI TIROIDEA, visto l'enorme accumulo di colloide, richiede SETTIMANE PER DIVENIRE EFFETTIVO SE NON MESI.

Altri fattori in grado di controllare o influenzare il rilascio di ormone tiroideo sono numerosi:

- fattori di crescita spesso prodotti in senso paracrino.
- Insulin-like growth factor I.
- epidermal growth factor.
- Transforming growth factor β.
- Alterazioni delle concentrazioni di iodio:
  - un deficit di iodio incrementa la vascolarizzazione della ghiandola e l'uptake dello stesso dal sangue.
  - Un eccesso di iodio inibisce transitoriamente la organicazione dello stesso, si parla di EFFETTO WOLFF-CHAIKOFF. In individui con una tiroide normale, questo

CC BY NC SA

effetto si spegne spontaneamente con il tempo.

TRASPORTO EMATICO DELL'ORMONE TIROIDEO:

come accennato gli ormoni tiroidei vengono rilasciati in circolo in forma di T3 e T4, questi possono poi viaggiare nel sangue:

- in forma libera in PICCOLISSIMA PERCENTUALE.
- In forma LEGATA PER LA MAGGIOR PARTE, esistono tre proteine in grado di legare tali ormoni:
  - TBG thyroxine binding globuline, relativamente poco concentrata (1-2mg/dL), ma dotata di affinità molto alta per questi ormoni tanto che ne veicola l'80%.
  - TTR transtyretin, che da un contributo relativamente limitato e relativo sopratutto a T4.
  - ALBUMINA, altamente concentrata ma dotata di scarsa affinità.

Complessivamente più del 99.5% degli ormoni tiroidei risulta LEGATO NEL PLASMA, le concentrazioni di tali ormoni misurati come liberi quindi sono:

- per fT4 10.3-21.9pmol/L o 0.8-1.7ng/dl.
- Per fT3 3.7-6.5pmol/L o 2.4-4.2pg/ml.

<u>ANOMALIE DEI PROCESSI DI TRASPORTO E LEGAME:</u>

esistono due categorie di patologie legate ad alterazioni dei meccanismi di trasporto:

- alterazioni strutturali delle proteine plasmatiche di trasporto, che possono interessare una qualsiasi delle proteine di trasporto, ma NON INFICIANO O ALTERANO I LIVELLI DI ORMONE LIBERO e di conseguenza NON NE INTACCANO LA FUNZIONE: si parla per esempio di ipertiroixinemia eutiroidea o ipertiroixinemia disalbuminemica familiare.
- Alterazioni delle componenti legate mediate da meccanismi di competizione: salicilati e salsalati possono competere con il sito di legame per l'ormone tiroideo provocando un incremento transitorio dei livelli di ormone stesso. Generalmente viene soppresso il TSH fino al raggiungimento di un nuovo steady state.

AZIONE PERIFERICA DEGLI ORMONI TIROIDEI:

come noto T3 ha un effetto molto più importante rispetto a T4 sulle strutture cellulari e FISIOLOGICAMENTE IN PERIFERIA T4 VIENE DEIODINATO A T3. Fisiologicamente esistono diversi tipi di deiodinasi con effetti differenti:

- deiodinasi I e II che provocano la deiodazione di T4 a T3 rispettivamente con bassa e con alta affinità per T4.
- Deiodinasi III che invece degrada e inattiva T3 ed è la principale fonte di rT3 o T3 reverse, forma inattiva dell'ormone.

I fattori che possono influire sui processi di DEIODAZIONE PERIFERICA INIBENDOLA SONO NUMEROSISSIMI:

- traumi.
- Mezzi di contrasto assunti per via orale.
- Farmaci, quali:
  - amiodarone.
  - Propanololo.
  - Glucocorticoidi.

CC BY NC SA

- Propiltiouracile.

AZIONE CELLULARE:

l'azione cellulare dell'ormone tiroideo si estrinseca a livello NUCLEARE:

- l'ormone penetra nella cellula attraverso un canale apposito.
- Giunge a livello nucleare dove trova il suo recettore.

Una volta attivato il recettore attraverso il legame con l'ormone tiroideo, il complesso formatosi diviene capace di legarsi al DNA in particolare a regioni dette TREs (thyroid response elements) inducendo o inibendo la trascrizione di numerosi e diversi geni.

SINDROME DA RESISTENZA ALL'ORMONE TIROIDEO:

si tratta di un disordine di tipo autosomico dominante caratterizzato da:

- elevati livelli di T3 e T4.
- Elevati livelli di TSH.

Normalmente la resistenza è compensata dalla presenza di elevati livelli di ormoni tiroidei, ma spesso si registra parallelamente una sindrome da ipotiroidismo.

FISIOPATOLOGIA DEGLI ORMONI TIROIDEI:

l'ormone tiroideo non è un ormone dotato di bersagli precisi e ben identificabili e proprio per le sue caratteristiche molecolari, descritte in precedenza, agisce influendo sulla regolazione dell'intero organismo. Due elementi fondamentali da ricordare sono sicuramente correlati ai meccanismi principali di azione:

- aumenta le termogenesi in tutti i tessuti.
- Aumenta il fabbisogno di ossigeno di tutte le cellule dell'organismo.

Molti degli aspetti dell'ipertiroidismo e dell'ipotiroidismo soprattutto a livello cardiovascolare, sono correlati a questa caratteristica fondamentale.

I correlati patologici quindi di iper e ipotiroidismo, saranno estremamente diffusi nell'organismo e saranno sicuramente correlabili tra loro.

CC BY NC SA

CLASSIFICAZIONE DELLE FORME DI IPER E IPOTIROIDISMO:

come accennato la ghiandola tiroide può essere colpita da una enorme quantità di patologie differenti, è indispensabile ricordare quindi come le cause di tireotossicosi o ipotiroidismo possano essere classificate su base eziopatogenetica.

- TIREOTOSSICOSI, la tireotossicosi può essere inquadrata in tre grandi gruppi di cause:
  - IPERTIROIDISMO PRIMITIVO, dipendente da patologie che interessano primitivamente la ghiandola tiroide:
    - morbo di Graves o ipertiroidismo autoimmune.
    - Gozzo tossico multinodulare.
    - Adenoma tossico.
    - Metastasi attive di carcinoma tiroideo.
    - Mutazioni attivatorie del recettore per il TSH.
    - Sindrome di McCune-Albright : si tratta di una complessa sindrome che colpisce ossa e pigmentazione della cute, da tra le altre cose anche un ipertioridismo.
    - Struma ovarico.
    - Farmaci ad alto contenuto di iodio.
  - IPERTIROIDISMO SECONDARIO:
    - adenoma pituitario secernente TSH.
    - Sindrome di resistenza agli ormoni tiroidei (raramente si manifesta in questo modo).
    - Tumori secernenti gonadotropine corioniche, si caratterizzano per la presenza di un TSH basso.
    - Tireotossicosi gestazionale, caratterizzata anche in questo caso da un TSH basso.
  - TIREOTOSSICOSI SENZA IPERTIROIDISMO:
    - tiroidite subacuta.
    - Tiroidite silente.
    - Altre cause di distruzione del parenchima tiroideo come, per esempio, infarti o un carcinoma anaplastico che induca una lisi delle strutture cellulari della tiroide.
    - Tiretossicosi factitia.
- IPOTIROIDISMO:
  - PRIMITIVO:
    - ipotiroidismo autoimmune.
    - Iatrogenico, dovuto a somministrazione di Iodio 131 o tiroidectomia o terapia radiante del collo.
    - Farmaci ad alto contenuto di iodio (amiodarone e liquidi di contrasto), litio, principi attivi antitiroidei, interferon α, altre citochine.
    - Ipotiroidismo congenito:
      - assenza o ectopia della ghiandola tiroide.
      - Disormonogenesi.
      - Mutazioni del recettore per il TSH.

CC BY NC SA

        - Carenza di iodio.
        - Malattia infiltrative come amiloidosi, sarcoidosi, emocromatosi, scleroderma, cistinosi, tiroidite di Ridel.
        - Iperespressione di deiodinasi di tipo III nell'emangioma infantile.
    - SECONDARIO:
        - ipopituitarismo da neoplasie, irradiazione o chirurgia, malattie infiltrative, e molto altro.
        - Deficienza isolata o ipoattività del TSH.
        - Trattamento con Bexarotene.
        - Malattie dell'ipotalamo.
    - TRANSIENTE:
        - tiroidite silente, anche post partum.
        - Tiroidite subacuta.
        - Dismissione della terapia con tiroxina nel paziente con tiroide intatta.
        - Dopo terapia con iodio 131 o tiroidectomia parziale per morbo di Graves.

LA MALATTIA AUTOIMMUNE DELLA TIROIDE:

La ghiandola tiroide è molto spesso colpita da processi di autoimmunità che possono provocare quadri molto distinti tra loro dal punto di vista clinico anche se fisiopatologicamente sono estremamente simili. La patologia autoimmune della tiroide si può quindi presentare in due forme:

- IPERTIROIDISMO AUTOIMMUNE O MORBO DI BASEDOW GRAVES
- IPOTIROIDISMO AUTOIMMUNE che può presentarsi in due forme:
    - TIROIDITE DI HASHYMOTO.
    - TIROIDITE ATROFICA.

  Dove la tiroidite atrofica è la evoluzione naturale del processo infiammatorio tipico della tiroidite di Hashymoto.

Nonostante le enormi differenze cliniche intuibili, le due patologie, a quanto scoperto fino ad oggi, sarebbero strettamente correlate tra loro e inquadrabili in un complesso definibile come patologia autoimmune della tiroide.

IPOTIROIDISMO AUTOIMMUNE:

la principale causa in assoluto di ipotiroidismo nei paesi dove l'apporto di iodio è adeguato, è sicuramente l'IPOTIROIDISMO AUTOIMMUNE:

- analogamente a quanto avviene nel diabete, si sviluppa una reazione di tipo autoimmune cellulo-mediata.
- Rispetto a quanto avviene nel diabete e in altre patologie autoimmuni però, in questo caso il processo PROCEDE MOLTO PIÙ LENTAMENTE, nell'arco di DECENNI.

La patologia autoimmune può manifestarsi a 40 anni e il paziente può sviluppare un ipotiroidismo che necessiti di trattamento a 70 anni, naturalmente la rapidità con cui la patologia si sviluppa è variabile da caso a caso. Ricordiamo quindi che:

- Non ci si deve preoccupare troppo se il paziente presenta note di attività autoimmune tiroidea, e va sempre rassicurato, potrebbe infatti non divenire mai ipotoirideo.
- Se anche dovesse manifestarsi un ipotiroidismo, la terapia è relativamente semplice e non ha nessun particolare impatto sulla qualità della vita.

CC BY NC SA

EPIDEMIOLOGIA:
una autoimmunità a sviluppo ipotiroideo della tiroide è estremamente comune nella donna sopra i 70 anni sopratutto, si arriva ad una incidenza del 20-25% in questa fascia di popolazione.

- Colpisce nel corso della vita più di 4 donne su 1000 e più di un uomo su 1000.
- L'età media di diagnosi è 60 anni.
- Un ipotiroidismo subclinico si registra nel 6-8% delle donne e 3% degli uomini.

Dal punto di vista epidemiologico è sicuramente molto importante la associazione tra malattie autoimmuni della tiroide e altre due patologie autoimmuni tipiche:

- DIABETE DI TIPO 1.
- IPOCORTICOSURRENALISMO O MORBO DI ADDISON, molto grave dal punto di vista clinico e difficile da trattare: generalmente si manifesta con uno shock settico privo di controllo legato al fatto che non è presente una risposta inibente cortisolo dipendente.

Altre patologie a sfondo autoimmune associate all'ipotiroidismo autoimmune sono:

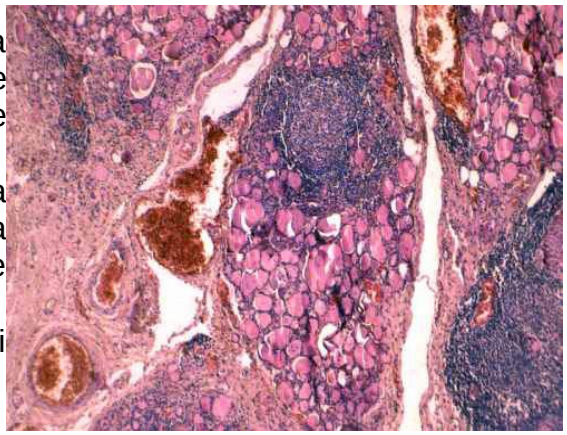
- vitiligine con aree di pigmentazione.
- Morbo celiaco.
- Anemia perniciosa.
- Miastenia gravis.
- Alopecia.

Molto spesso è presente una predisposizione alla autoimmunità correlata alla presenza di DETERMINATI TIPI DI HLA, in particolare DR3-4-5. Ricordiamo che:

- la predisposizione femminile alla patologia è probabilmente correlata alla attività ormonale.
- Probabilmente uno dei geni responsabili si trova sul cromosoma 21 vista l'alta associazione tra questa patologia e la sindrome di Down.
- Fattori ambientali predisponenti sono poco noti al momento, l'unico fattore associato possibilmente è un eccessiva assunzione di iodio.

ASPETTI CLINICI ED EVOLUZIONE DELLA MALATTIA:
la patologia autoimmune causa di questo ipotiroidismo viene definita TIROIDITE DI HASHIMOTO e si caratterizza per la presenza di una infiltrazione LINFOMONOCITARIA DELLA TIROIDE, espressione istologica della presenza di una immunità cellulo mediata. Nel tempo quindi si sviluppano tre fenomeni:

- una autoimmunità cellulo mediata che tende a provocare morte delle cellule tramite meccanismi prevalentemente apoptotici prima e citochinici poi.
- Una perdita funzionale residua della ghiandola che va incontro a fibrosi e riduzione della capacità di secrezione fino eventualmente all'ipotiroidismo clinico.
- Una alterazione dei valori ematici degli indici di attività tiroidea, nell'arco di 20 anni:



    - calano gli omoni tiroidei lentamente ma costantemente.
    - Aumenta il livello del TSH in forma di compenso, probabilmente i livelli di TSH ematici sono l'indice migliore per valutare la attività autoimmune della tiroide.

Dal punto di vista clinico quindi:

- inizialmente la tiroide risulta lievemente aumentata in volume ma in alcuni casi può non esserlo, il paziente è eutiroideo.
- Aumentano sempre di più i livelli di TSH e la ghiandola è francamente infiammata, questo procede fino al raggiungimento di LIVELLI MASSIMALI DI TSH:
    - il paziente comincia a non produrre ormoni tiroidei a sufficienza.
    - Si sviluppa un iniziale IPOTIROIDISMO SUBCLINICO.

  Generalmente il gozzo, presente in questa fase, è duro e irregolare.
- Con l'andare del tempo l'infiltrazione si riduce fino a provocare una atrofia della ghiandola con conseguente scomparsa della sintomatologia e della funzione tiroidea stessa, il paziente è francamente IPOTOIRIDEO.

Mentre nelle fasi iniziali e subcliniche il paziente è sano, con lo sviluppo dell'ipotiroidismo si sviluppa il tipico quadro descritto in precedenza, ricordiamo però che oltre ai tratti tipici dell'ipotiroidismo possiamo registrare:

- associazione, come accennato, ad altre patologie autoimmuni.
- Oftalmopatia associata alla tiroide, in modo simile a quanto si vede nel morbo di Graves: tale fenomeno si registra nel 5% dei pazienti.
- Nelle forme infantili, anche questa patologia può provocare dei ritardi dello sviluppo mentale.

<u>MARKERS DELLA MALATTIA:</u>

i markers classici di malattia sono:

- TSH come accennato in precedenza risulta aumentato.
- T4 libero, che seppur meno efficace come misura di screening da una valutazione della attività della tiroide.
- T3 libero: questo ormone nelle fasi di compenso risulta nel 25% dei casi normale, le deiodinasi periferiche infatti tendono a rispondere alla carenza di ormoni tiroidei aumentando la disponibilità di T3, deiodinando T4. La misurazione di T3 non è quindi sufficiente.

Oltre al quadro clinico e ai livelli di TSH e Ft3-4, esistono altri marker capaci di valutare la progressione della malattia nel tempo, si tratta degli ANTICORPI DIRETTI CONTRO ANTIGENI TIROIDEI:

- anti tireoglobulina.
- Anti perossidasi tiroidea.

Sono antigeni che vengono esposti nel momento in cui si verifichi una flogosi e conseguentemente lisi cellulare, MA NON SONO DIRETTAMENTE COINVOLTI, almeno in questo caso, NELLO SVILUPPO DELLA MALATTIA anche se possono in minima parte sostenere la flogosi tramite la attivazione del complemento, possiamo dire che vengono prodotti in modo incidentale.

IPERTIROIDISMO AUTOIMMUNE O MORBO DI GRAVES:

l'infiammazione della ghiandola tiroide può provocare un quadro completamente differente da

quello della tiroidite di Hashymoto, nel morbo di Badeow-Graves infatti, le cellule che infiltrano la tiroide sono in grado di evocare una risposta autoimmune che SI ESTRINSECA NELLA PRODUZIONE DI ANTICORPI REATTIVI CON IL RECETTORE PER IL TSH. L'agente eziologico della malattia in questo caso è L'ANTICORPO STESSO: a livello della tiroide, dei linfonodi vicini e anche del midollo viene prodotto UN AUTOANTICORPO DIRETTO CONTRO IL RECETTORE DEL TSH e AD ESSO COMPATIBILE. Tale anticorpo sembra non sia solamente responsabile della patologia tiroidea, risulta infatti probabilmente coinvolto anche nello sviluppo di una OFATALMOPATIA CARATTERISTICA DEL PAZIENTE AFFETTO DA TALE PATOLOGIA.

EPIDEMIOLOGIA:

il morbo di Graves è la causa di circa il 60-80% delle tireotossicosi, ricordiamo che:

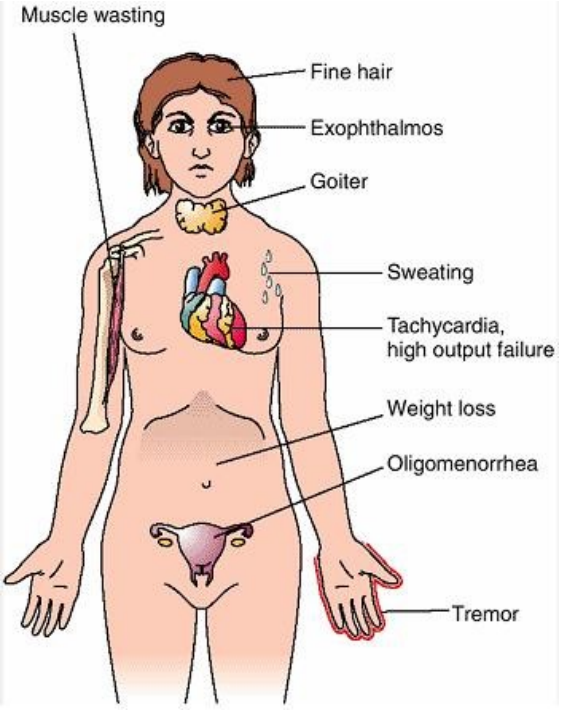
- l'incidenza è maggiore nelle regioni dove lo iodio nella dieta è abbondante.
- Colpisce circa il 2% delle donne nel corso della vita con una incidenza di 10 volte superiore rispetto a quanto non sia nell'uomo.
- Raramente comincia prima della adolscenza, generalmente si verifica tra 20 e 50 anni di età.

Dal punto di vista pratico i fattori di rischio sono simili a quelli registrati per l'ipotiroidismo autoimmune, a questi si aggiungono il fumo, in associazione soprattutto alla oftalmopatia, e l'eccesso di iodio nella dieta.

Un aspetto importante è legato al fatto che, per quanto grave, questa malattia è autolimitante: dopo circa 5 anni il quadro tende a scomparire.

QUADRO CLINICO:

il quadro clinico è quello di una tireotossicosi importante e si inquadra perfettamente in quanto descritto in precedenza. Al quadro di ipertioridismo si accompagnano in questo caso due sintomi peculiari della malattia:



- OFTALMOPATIA DI GRAVES o oftalmopatia associata ad ipertiroidismo, si verifica:
  - nel 90% dei casi in associazione al morbo di Graves.
  - Nel 10%:
    - in pazienti con ipotiroidismo autoimmune.
    - In pazienti che non presentano segni clinici ma risultano positivi per anticorpi diretti contro antigeni tiroidei.

  Nel 75% dei casi un paziente con morbo di Graves ad un anno dall'inizio dei sintomi sviluppa tale patologia, una piccola parte di pazienti presenta tale oftalmopatia ancora prima che si sviluppi il quadro autoimmune.

  DAL PUNTO DI VISTA CLINICO SI TRATTA DI UN ESOFTALMO, una protrusione dei globi oculari legata in questo caso:

CC BY NC SA

    - all'accumulo di connettivo retrobulbare.
    - formazione una infiltrazione CELLULO MEDIATA, linfocitica, DEI TESSUTI RETROBULBARI.

  A questo esoftalmo si assomma la attività diretta degli ormoni tiroidei che tende ad incrementare il tono dei muscoli oculari, fino eventualmente ad esporre la sclera. Sono quindi direttamente coinvolti degli antigeni anche in questo caso e oltre all'esoftalmo si registrano spesso:
    - edema periorbitale.
    - Chemosi.
    - Alterazioni della scelra che diviene visibile.
    - In circa il 5-10% dei pazienti si sviluppa un gonfiore dei muscoli dell'occhio tale da dare una diplopia e, se non si ricorre ad adeguato trattamento, anche una perdita della vista.
- DERMOPATIA TIROIDEA si verifica in meno del 5% dei pazienti con morbo di Graves, ma sempre in associazione alla oftalmopatia. Si caratterizza per:
    - edema pretibiale generalmente, può estendersi a tutta la gamba fino a mimare una elefantiasi.
    - Edema e alterazioni della cute diffuse, soprattutto a seguito di traumi.
    - In un numero ancora minore di pazienti, meno dell'1%, si verifica anche un ippocratismo digitale, tale fenomeno è strettamente correlato alla dermopatia e in assenza di quest'ultima è indispensabile valutare se vi possano essere altre cause di ippocratismo anche in presenza di un morbo di Graves.

EVOLUZIONE DEL QUADRO DI AUTOIMMUNITÀ:

molto spesso il paziente che va incontro ad un quadro di autoimmunità tiroidea sviluppa una storia di questo tipo:

- intorno ai 40 anni comincia a sviluppare un quadro di morbo di Graves.
- Viene accertato un ipertiroidismo accompagnato da una serie di autoanticorpi tra cui anche l'anticorpo anti recettore del TSH.
- Il quadro generalmente regredisce da solo dopo qualche anno, e il paziente torna ad essere eutiroideo.
- Il paziente permane eutiroideo per circa 20 anni.
- Giunto a 65 anni si instaura un quadro di ipotiroidismo autoimmune.

Normalmente quindi le due patologie rappresentano un continuum di autoimmunità che nella vita del paziente può manifestarsi in questi due modi tanto differenti.

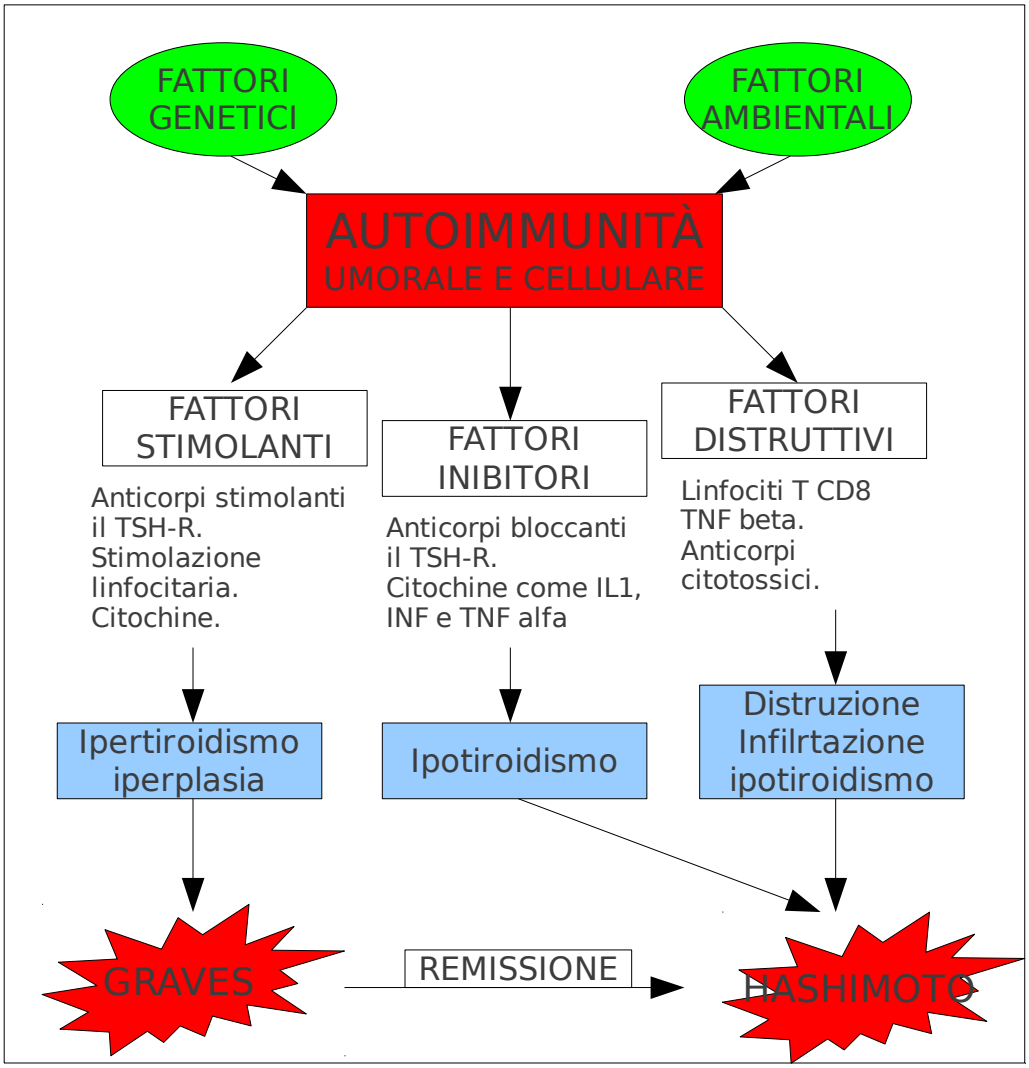
QUADRI MISTI:

esistono dei quadri di patologia autoimmune della tiroide caratterizzati dalla presenza di due autoanticorpi:

- anticorpi anti TSHR bloccanti, che bloccano il legame TSH-TSHR e non attivano il recettore.
- Anticorpi anti TSHR attivanti, che attivano il recettore per il TSH.

Le note di questa patologia sono estremamente variabili e si alternano spesso dei periodi di ipertiroidismo e ipotiroidismo: tali pazienti vanno controllati con molta attenzione.

CC BY NC SA



LE TIROIDITI:

le tiroiditi possono essere classificate in tre grandi categorie cliniche:

1. tiroiditi acute.
2. Tiroiditi subacute.
3. Tiroiditi silenti.
4. Tiroiditi croniche.

Caratterizzate da presentazioni cliniche molto diverse tra loro.

TIROIDITE ACUTA:

si tratta di un raro evento correlato alla infiammazione suppurativa della tiroide, la causa più comune è nel bambino e nel giovane adulto, la permanenza di una comunicazione tra orofaringe e tiroide. Clinicamente si manifesta con:

- dolore nella regione della tiroide, spesso riferito alla gola o alle orecchie.
- Gozzo molle e asimmetrico.
- Febbre.
- Disfagia.

CC BY NC SA

- Eritema nella zona della tiroide.
- Adenopatia molle.

Generalmente il quadro è tanto acuto da non lasciare dubbi, la diagnosi può essere confermata tramite agobiopsia apirato dimostrando la presenza di pus nella raccolta. Un intervento chirurgico può essere necessario per drenare l'ascesso.

TIROIDITE SUBACUTA:

le tiroiditi subacute sono fenomeni flogistici che si verificano in tiroidi precedentemente sane in assenza di FLOGOSI AUTOIMMUNE: L'EZIOLOGIA È PROBABILMENTE VIRALE e si accompagna ad una SINDROME DI TIPO INFLUENZALE. Clinicamente si presenta con:

- dolore nella parte anteriore del collo, sia attivo sia registrato alla anamnesi.
- Sintomi generali similinfluenzali.

EVOLUZIONE DELLA MALATTIA:

la patologia evolve clinicamente in quattro fasi e si risolve generalmente con restitutio ad integrum:

- la flogosi iniziale a carico della tiroide determina dei fenomeni citolitici con conseguente RILASCIO IN CIRCOLO DI ORMONE PREFORMATO:
  - si sviluppa un periodo di IPERTIROIDISMO svincolato da qualsiasi forma di iperproduzione ormonale.
  - Il fenomeno si verifica per un tempo relativamente breve: 2-4 settimane al massimo.
- La ghiandola subisce dei processi di regressione strutturale e i livelli di ormoni tiroidei cominciano a calare tornando alla normalità.
- Con l'andare del tempo si sviluppa un vero e proprio ipotiroidismo, generalmente siamo intorno alla sesta settimana, tale quadro procede per 10 settimane circa.
- Con il tempo la ghiandola guarirà e ricomincerà a svolgere la sua normale funzione, senza particolari conseguenze, generalmente la funzione risulta normale a 18 settimane dall'inizio del processo flogistico.

Generalmente il paziente si presenta dal medico durante la fase di ipertiroidismo o ipotiroidismo, con quadro clinico quindi molto variabile:

- in generale non sarà presente un gozzo nodulare o multinodulare, se sarà presente tale gozzo sarà modesto in dimensioni e diffuso.
- La palpazione tiroidea provocherà dolore che potrà durare qualche giorno.

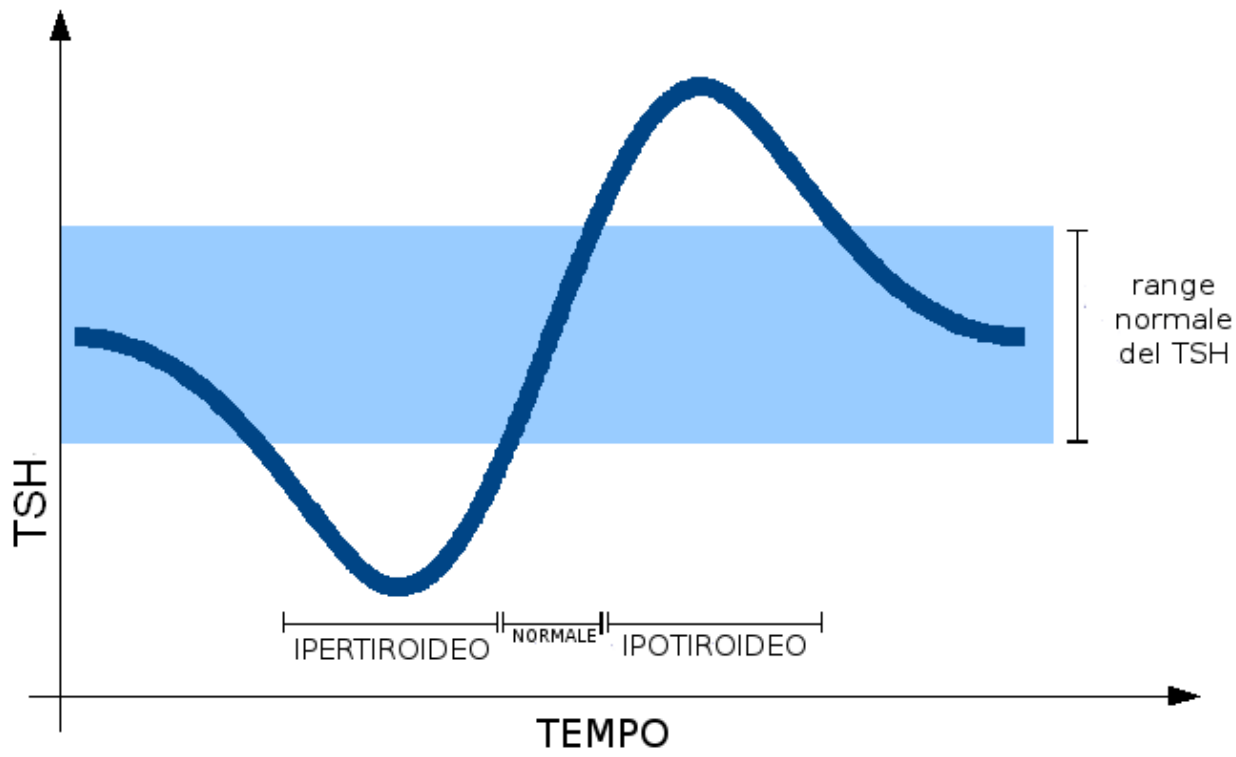
Se un paziente si presenta con un quadro improvviso di ipo o ipertiroidismo è fondamentale pensare che si possa trattare di una forma transitoria di iper o ipotiroidismo da tiroidite subacuta.

DIAGNOSI:

Il pannello ormonale non è assolutamente d'aiuto, sono solo due i presidi che possono aiutare a determinare la causa del transitorio iper o ipotiroidismo:

- aumento dei livelli di tireoglobulina, indice di citolisi molto importante a livello della tiroide.
- Scintigrafia che dimostra alterazioni a carattere citolitico piuttosto che attività di iper o ipocaptazione franca.

CC BY NC SA



TERAPIA:

l'atteggiamento terapeutico è chiaramente completamente differente a quello di malattie autoimmuni della tiroide.

- Il quadro si manifesta come un ipertiroidismo puro con livelli elevati di FT4 e TSH molto basso: TAPAZOLE E IODIO RADIOATTIVO NON VANNO MAI SOMMINISTRATI:
  - l'uso del TAPAZOLE non provoca conseguenze drammatiche in tempi brevi, ma:
    - sarà inutile acutamente.
    - Renderà più grave un ipotiroidismo successivamente presente.
  - La terapia con iodio radioattivo finisce per danneggiare ancora di più il parenchima tiroideo producendo eventualmente un ritardo del recupero funzionale o addirittura un ipotiroidismo autoimmune.
- Una terapia corretta è una terapia di attesa, si possono somministrare:
  - CORTISONE NELLE FORME PIÙ GRAVI, si tratta di un presidio molto efficace:
    - ha una azione antinfiammatoria diretta.
    - Riduce la deiodaione di T4 in T3.
  - FANS NELLE FORME MENO GRAVI.
- Se necessario naturalmente una terapia sintomatica con beta bloccanti deve essere impostata.

TIROIDITE SILENTE:
tiroidite priva di sintomatologia dolorosa, si verifica nel paziente con patologia autoimmune tiroidea sottostante, si accompagna ad alterazioni minime della consistenza della tiroide. Dal punto di vista clinico anche questa patologia si sviluppa attraverso diverse fasi:

1. tireotossicosi transiente.
2. Ipotiroidismo transiente.
3. Risoluzione.

Delle fasi della malattia in questo caso però SOLO UNA RISULTA EVIDENTE.
QUADRO CLINICO:
generalmente il quadro clinico è praticamente silente, ma il tipo di paziente è piuttosto particolare:

- questa condizione si sviluppa nel 5% delle donne 3-6 mesi dopo una gravidanza.
- La durata delle due fasi è di 2-4 settimane per la tireotossicosi e di 4-12 settimane per l'ipotiroidismo.
- La donna affetta molto spesso:
  - presenta elevati livelli di anticorpi rivolti contro antigeni tiroidei.
  - È affetta da diabete mellito di tipo 1.

TERAPIA:
la terapia con antinfiammatori non è propriamente indicata in questi casi, generalmente è sufficiente una terapia sintomatica con propanololo o il controllo dell'ipotoiridismo tramite la somministrazione di tiroxina.

TIROIDITI CRONICHE:
forme di tiroidite focale, generalmente ad eziologia autoimmune, si registrano in una enorme quantità di campioni autoptici, anche nel 20-40% dei cadaveri di pazienti che in vita erano eutiroidei. Generalmente si registrano due possibili quadri clinici:

- nella maggior parte dei casi la paziente, solitamente donna, presenta semplicemente elevati livelli di anticorpi anti TPO, senza alcun sintomo particolare.
- In rari casi si verifica una vera e propria tiroidite di RIEDEL, soprattutto nella donna di mezza età: si sviluppa un gozzo non dolente con sintomi locali dovuti alla compressione di organi vicini quali esofago, trachea, vene del collo, nervo laringeo ricorrente.

ALTRE FORME COMUNI DI IPER O IPOTIROIDISMO:

come accennato le forme di iper o ipotiroidismo sono numerosissime, in questa sede, oltre ad alcune forme particolari discusse in seguito, sono riportate i principali quadri di alterazione della attività tiroidea:

- IPOTIROIDISMO:
  - IPOTIROIDISMO CONGENITO: si verifica in 1 nuovo nato su 4000, può risultare, soprattutto se la madre presenta anticorpi bloccanti il TSHR, transitorio, ma è generalmente permanente. Complessivamente può essere dovuto a:
    - DISGENESIA DELLA GHIANDOLA TIROIDE come avviene nell'80-85% dei casi.
    - ERRORI CONGENITI DELLA SINTESI DI ORMONI TIROIDEI, come avviene nel 10-15% dei casi.
    - PRESENZA DI ANTICORPI BLOCCANTI IL RECETTORE PER IL TSH, come

avviene nel 5% dei casi.

Le alterazioni sono molto più comuni nella femmina che nel maschio.

Ricordiamo che:

- le manifestazioni cliniche sono generalmente:
  - nulle alla nascita, infatti la madre supplisce generalmente con gli ormoni tiroidei prodotti dalla sua tiroide.
  - Si sviluppa in un ipotiroidismo franco nel corso del tempo diagnosticabile tramite il pannello ormonale.
  - Meno del 10% dei pazienti viene riconosciuto sulla base dei sintomi clinici caratteristici:
    - ittero prolungato.
    - Problemi di nutrizione.
    - Ipotonia.
    - Lingua di dimensioni incrementate.
    - Maturazione ossea tardiva.
    - Ernia ombelicale.
- La diagnosi deve essere fatta il PIÙ PRECOCEMENTE POSSIBILE al fine di evitare problemi dello sviluppo del bambino, si esegue per questo un controllo dei livelli di:
  - T4.
  - TSH.
- Se la diagnosi è confermata, si procede con la somministrazione di T4 a dosi di 10-15µg/Kg.

- IPOTIROIDISMO IATROGENO che si verifica generalmente dopo terapia radiante con iodio radioattivo, tale ipotiroidismo:
  - può essere voluto e clinicamente desiderato come trattamento di un quadro di tireotossicosi di difficile gestione.
  - È generalmente transiente e reversibile.
- IPOTIROIDISMO DA DEFICIENZA DI IODIO che rappresenta nel mondo ancora oggi LA PRINCIPALE CAUSA DI IPOTIROIDISMO, si associa a:
  - gozzo endemico.
  - Cretinismo.

  La scarsità di iodio è raramente causa di ipotiroidismo nell'adulto, questo può tuttavia verificarsi in caso di copresenza di TIOCIANATI nella dieta e DEFICIENZA DI SELENIO.
- IPOTIROIDISMO DA ECCESSO DI IODIO, non è chiaro per quale motivo ma un eccesso cronico di iodio può provocare un ipotiroidismo.
- IPOTIROIDISMO SECONDARIO dovuto ad alterazione dei livelli di TSH nel sangue; tali forme si inseriscono generalmente in un quadro di PANIPOTUITARSIMO, riduzione cioè della attività complessiva della ipofisi.
  - La causa principale di panipotuitarismo è la compressione dovuta a neoplasie della regione della sella turcica, generalmente un adenoma della ipofisi stessa che:

        - spesso non produce ormoni.
        - Può in alcuni casi produrre PROLATTINA.

      Altra possibilità è che si tratti di un CRANIOFARINGIOMA, tumore embrionale residuo della tasca di ratke che si sviluppa e comprime l'ipofisi provocano un ipotiroidismo secondario.
    - Ci aspettiamo una compromissione generale delle capacità di produzione ormonale della ipofisi anteriore, sicuramente emerge, almeno nella donna, l'ipogonadismo da riduzione della produzione di gonadotropine. I due pool cellulari più sensibili sono quelli che si occupano di produrre:
      - TSH, avremo quindi un ipotiroidismo.
      - LH ed FSH, avremo quindi un ipogonadismo. Si tratta spesso del primo segno evidente di disfunzione della ipofisi:
        - nella donna in premenopausa è facile da diagnosticare e rilevare.
        - Nella donna in post menopasua diventa molto più difficile da apprezzare.
        - Nel maschio la sintomatologia è spesso molto sfumata.

      Le ultime cellule ad entrare in sofferenza sono quelle che producono ACTH, ormone fondamentale per la vita.
  - La diagnosi può essere piuttosto difficoltosa in alcuni casi:
    - i livelli di TSH scendono in modo indipendente dalla attività degli ormoni tiroidei stessi.
    - Generalmente si sospetta un quadro di questo tipo quando una riduzione degli ormoni tiroidei, fT3-4, si verifica in presenza di UN TSH NON STIMOLATO: non ci si attende livelli di TSH sotto la norma, generalmente si colloca ai limiti bassi di norma.

    Eseguiti adeguati controlli ormonali si procede al controllo con CRANIO TC o RISONANZA MAGNETICA
- TIREOTOSSICOSI che può essere causata da:
  - TIROIDITE DISTRUTTIVA che si caratterizza come accennato per una fase di rilascio di ormoni tiroidei nel sangue.
  - TIREOTOSSICOSI FACTITIA legata alla assunzione di ormoni tiroidei dall'esterno:
    - un tempo legata al consumo di carni di animali trattati con ormoni tiroidei.
    - Oggi associata spesso alla assunzione a scopo dimagrante di tali ormoni.
  - TESSUTO TIROIDEO ECTOPICO che può essere dovuto a:
    - struma ovarico.
    - Metastasi sistemiche di carcinoma follicolare della tiroide.
  - ADENOMA SECERNENTE TSH altra rara causa di tireotossicosi.

GOZZO E NODULI TIROIDEI



è importante anzitutto definire alcuni aspetti fondamentali:

- con il termine GOZZO si intende un qualsiasi allargamento della dimensione della ghiandola tiroide.
- Con il termine NODULO si indica la presenza di una iperplasia localizzata della tiroide a formare un nodulo singolo.

I due concetti sono strettamente correlati tra loro.

EPIDEMIOLOGIA E VALUTAZIONE DEI NODULI TIROIDEI:
i noduli tiroidei sono una patologia ESTREMAMENTE COMUNE, possiamo dire che complessivamente un nodulo risulta apprezzabile:

- alla palpazione nel 4-7% della popolazione.
- Alla analisi ecografica nel 19-67% della popolazione.

Il numero di noduli potenzialmente diagnosticabili e valutabili è quindi enorme, all'interno di questo enorme campione solo il 5% DI TUTTI I NODULI TIROIDEI PALPABILI RISULTA IN DEFINITIVA ESSERE MALIGNO. Dal punto di vista eziologico i noduli tiroidei possono essere:

- adenomi, questi a loro volta possono essere:
  - macrofollicolari.
  - Microfollicolari.
  - Embrionali.
  - Hurtle cell o ossifilico.
  - Atipico.
  - Con papille.
  - Ad anello con castone.
- Carcinomi che a loro volta possono presentarsi:
  - PAPILLARI circa il 75% dei casi, sono captanti generalmente e di conseguenza facilmente trattabili con iodio radioattivo.
  - FOLLICOLARI, circa il 10% dei casi.
  - MIDOLLARI, circa il 5-10% dei casi, secernono calcitonina e non captano iodio, sono difficili da trattare.
  - ANAPLASTICI, sono circa il 5%, molto rari qunidi.
- Cisti, a loro volta classificabili in:
  - cisti semplici.
  - Tumori cistici o a presentazione cistica.
- Noduli di colloide, si tratta di noduli dominanti in un quadro di gozzo multinodulare.
- Altri tipi di noduli:
  - noduli da patologia infiammatoria, legati a: tiroidite subacuta, tiroidite linfocitica cronica, malattia granulomatosa della tiroide.
  - Anomalie di sviluppo come cisti dermoidi o rarissime agnesie unilobulari.

<u>LA VALUTAZIONE DEL RISCHIO:</u>
i segnali di allarme legati al rischio di sviluppo di una neoplasie maligna sono:

- sesso maschile, nella donna generalmente questo tipo di patologia non si verifica.
- Età avanzata o età molto giovane, sotto i 20 anni o sopra i 70.
- Rapidità di crescita del nodulo.
- Sintomi di invasione locale: disfagia, dolore al collo e disfonie.
- Storia di irradiazione del torace.
- Storia familiare di cancro della tiroide o di sindrome di Gardner (poliposi).

Clinicamente generalmente il nodulo maligno è:

- poco mobile.

- Accompagnato da linfoadenopatia locale.
- Appare alla indagine radiologica come:
  - ECOGRAFICAMENTE molto denso.
  - SCINTIGRAFICAMENTE:
    - solido.
    - Non ipercaptante.

Si procede eventualmente con un AGO ASPIRATO E QUINDI ALLA INDAGINE CITOLOGICA DEL RISULTATO.

PATOLOGIE ASSOCIATE A GOZZO E NODULI TIROIDEI:

complessivamente riconosciamo diversi quadri patologici associati a questo tipo di presentazione clinica:

- GOZZO SEMPLICE DIFFUSO: allargamento generalizzato della ghiandola tiroide in assenza di specifici noduli e di funzione ipertiroidea. Distinguiamo empidemiologicamente:
  - in zone ad:
    - endemica deficienza di iodio la causa più comune è la mancata assunzione di questo ione fondamentale.
    - Diffusione di agenti gozzogenici, cioè capaci di provocare un gozzo, si tratta soprattutto di tiocianati.

    si parla in generale di GOZZO ENDEMICO.
  - In zone dove la carenza di iodio non è endemica si parla di GOZZO SPORADICO spesso ad eziologia non nota, viene definito giovanile se si instaura nel paziente sotto i 20 anni.

  Manifestazioni cliniche:
  - se il gozzo non altera la funzione della tiroide, può tranquillamente essere asintomatico.
  - Una emorragia intracistica o un nodulo possono provocare uno sviluppo improvviso di dolore e gonfiore.
  - Si possono registrare sintomi da compressione:
    - delle strutture circostanti la tiroide nel collo.
    - In caso di struma immerso si possono avere sindromi da compressione cavale o alterazioni del flusso ematico verso le regioni craniali. Questo è dimostrabile tramite il segno di Pemberton.

  A prescindere dalla causa, test di controllo della funzione tiroidea devono sempre essere eseguiti in questi pazienti per escludere iper o ipotiroidismo.
- GOZZO MULTINODULARE NON TOSSICO, estremamente comune, colpisce fino al 12% della popolazione adulta.
  - È più comune nelle donne che nell'uomo.
  - Incrementa in prevalenza con l'età.
  - È più comune nelle zone a deficienza endemica di iodio.
  - Si associa ad una serie di fattori complessi ambientali e poligenici.

  Il quadro è abbastanza dinamico nel suo sviluppo e generalmente i noduli variano molto in dimensione nel tempo, sappiamo inoltre che la maggior parte dei noduli

presenta origine policlonale a dimostrazione del fatto che si tratti del risultato di una risposta iperproliferativa locale.
Clinicamente questi pazienti sono per definizione EUTIROIDEI, eventualmente come nel caso precedente si possono avere fenomeni di compressione delle strutture circostanti, la deviazione tracheale è relativamente comune ma generalmente è asintomatica.

- GOZZO MULTINODULARE TOSSICO la patogenesi è simile a quella del gozzo non tossico, ma in questo caso si sviluppa una autonomizzazione della funzione di uno o più noduli che cominciano a produrre ormoni tiroidei in modo indipendente, in ogni caso sono registrati con maggiore frequenza casi di gozzo multinodulare tossico monoclonale ad indicare come un differente patogenesi tra le due patologie effettivamente possa essere possibile.
  Clinicamente si registrano:
  - ipertiroidismo subclinico o lieve tireotossicosi.
  - Sintomi cardiovascolari caratteristici soprattutto nel paziente anziano.
  - La esposizione a fonti di iodio può provocare la precipitazione del quadro clinico.
- NODULO SOLITARIO IPERFUNZIONANTE, SI PARLA DI ADENOMA TOSSICO dovuto nella quasi totalità dei casi ad una MUTAZIONE CHE STIMOLI LA ATTIVITÀ DELLA VIA INDOTTA DAL TSH-R. Tali mutazioni generalmente possono essere relative a:
  - nella maggior parte dei casi i domini transmembrana del recettore per il TSH.
  - Raramente possono interessare altre parti della via metabolica in questione.

AMIODARONE E TIROIDE:

l'amiodarone è un farmaoco antiaritmico estremamente efficace utilizzato per trattare delle ARITMIE SOPRAVENTRICOLARI MOLTO IMPORTANTI, e capace di NON RIDURRE LA CONTRATTILITÀ CARDIACA; tale farmaco:

- viene utilizzato acutamente in senso relativamente importante, generalmente si utilizzano altri antiaritmici.
- Viene generalmente impostata una terapia a lungo termine, cronica, della durata di mesi o anni.

I problemi correlati all'uso di questo principio attivo sono legati ALL'ALTISSIMO CONTENUTO DI IODIO CHE PRESENTA: il paziente assume quasi 100 volte lo iodio di cui necessita in un giorno.

EFFETTI SPECIFICI LEGATI ALLA AZIONE DELL'AMIODARONE:

l'amiodarone è in grado di indurre almeno tre differenti alterazioni della attività tiroidea:

- INIBIZIONE DELLA DEIODAZIONE PERIFERICA, come accennato in precedenza, che provoca:
  - un aumento di fT4.
  - Una riduzione dei livelli di fT3, generalmente relativamente modesta.

  I livelli di TSH non risultano intaccati da questa modificazioni dei livelli di ormoni tiroidei generalmente.
- FORME DI IPOTIRIDISMO, a seconda poi della localizzazione geografica possiamo avere:

    - nella maggior parte dei casi un ipotiroidismo reversibile.
    - Nel 3-5% dei casi UN IPOTIROIDISMO VERO E PROPRIO, non reversibile.

  Questo secondo evento, maggiormente preoccupante ma sempre e comunque trattabile senza troppi problemi, è più comune nel paziente predisposto allo sviluppo di quadri di ipotiroidismo come:
    - donne.
    - Pazienti con note di autoimmunità tiroidea.

  Generalmente semplicemente viene sovrapposta alla somminstrazione di amiodarone una terapia con eutirox.
- IPERTIROIDISMO che riconosce due meccanismi fisiopatologici differenti:
    - FLOGOSI TIROIDEA: l'amiodarone è in grado di indurre un quadro simile ad una tiroidite subacuta di origine virale. La tiroidite indotta da amiodarone si caratterizza per:
        - Riduzione del flusso ematico alla tiroide.
        - Una significativa sensibilità ad alte dosi di corticosteroidi.
    - Nelle regioni sopratutto dove è presente un DEFICIT DI IODIO ENDEMICO, la SUPERASSUNZIONE DI IODIO PUÒ INDURRE UNA AUTONOMIZZAZIONE DEI NODULI TIROIDEI. Questa forma di ipertiroidismo beneficia ovviamente dell'uso di tapazole.

  Complessivamente:
    - Le due forme di ipertiroidismo da amiodarone POSSONO COESISTERE in uno stesso paziente.
    - Generalmente tramite ecocolordoppler è possibile distinguere i due quadri: mentre il primo presenta una ipovascolarizzazione generalmente, il secondo si presenta sempre ipervascolarizzato.

Il TSH in questi casi è fondamentale l'utilizzo del TSH per controllare la attività tiroidea: i valori di T3 e T4 possono risultare falsamente normali.

METODICHE DIAGNOSTICHE E DI INDAGINE NELLA PATOLOGIA DELLA TIROIDE:

complessivamente le indagini relative alla attività tiroidea possono essere svolte tramite:

- valutazione dei valori degli ormoni tiroidei nel siero.
- Esame obiettivo, discusso in precedenza.
- Valutazione radiologica ed ecografica della tiroide.
- Ago aspirato.

VALUTAZIONE DEI VALORI SIERICI:

nella diagnosi di iper o ipotiroidismo è fondamentale la valutazione dei livelli sierici di fattori ormonali quali:

- TSH.
- FT3.
- FT4.

I valori di questi tre ormoni, come accennato in precedenza, sono strettamente correlati tra loro in quanto vincolatia meccanismi di feedback molto stretti, complessivamente i valori normalmente registrati per questi ormoni sono:

- TSH: 0,5-4,7µU/ml.
- FT3: 1,4-4,4 pg/ml.
- FT4: 0,8-2,7 ng/ dl.

Variazioni delle loro concentrazioni consentono quantomeno di definire se la disfunzione tiroidea sia primitiva o secondaria:

- le forme PRIMITIVE sono associate ad alterazioni degli ormoni tiroidei FT3 ed FT4, e accompagnate dalla presenza di una risposta di compenso da parte del TSH.
- Le forme SECONDARIE sono associate generalmente ad una alterazione degli ormoni tiroidei accompagnata da una corrispondente alterazione dei livelli di TSH.

In alcuni laboratori è possibile il dosaggio dei livelli di TRF: generalmente, salvo dubbi diagnostici legati alla possibile alterazione della funzione ipotalamica, tale valore non viene richiesto.

DIAGNOSI STRUMENTALE:

sono tre fondamentalmente le tecniche diagnostiche utilizzabili nella valutazione della ghiandola tiroide:

- ecografia.
- Scintigrafia tiroidea.
- Agoaspirato.

L'ESAME ECOGRAFICO:

l'esame ecografico è ottimale nella valutazione della funzione della tiroide, si tratta infatti di un organo estremamente superficiale e ben valutabile tramite ecografo, una eccezione importante da prendere in considerazione è sicuramente lo struma immerso valutabile unicamente tramite TC. A prescindere da questo l'ecografo ci da delle informazioni molto importanti relative a:

- morfologia del nodulo.
- Contenuto del nodulo, consente subito di distinguere tra:
  - noduli solidi che necessitano di approfondimenti più importanti.
  - Noduli cistici che possono essere, con le dovute eccezioni, considerati benigni.

SCINTIGRAFIA TIROIDEA:

La scintigrafia tiroidea con isotopi radioattivi rappresenta un presidio diagnostico estremamente utilizzato: il radioisotopo iniettato ha una emivita molto breve ma viene captato in modo estremamente rapido e specifico. I radioisotopi utilizzabili sono teoricamente due:

- iodio 131.
- tecnezio 99.

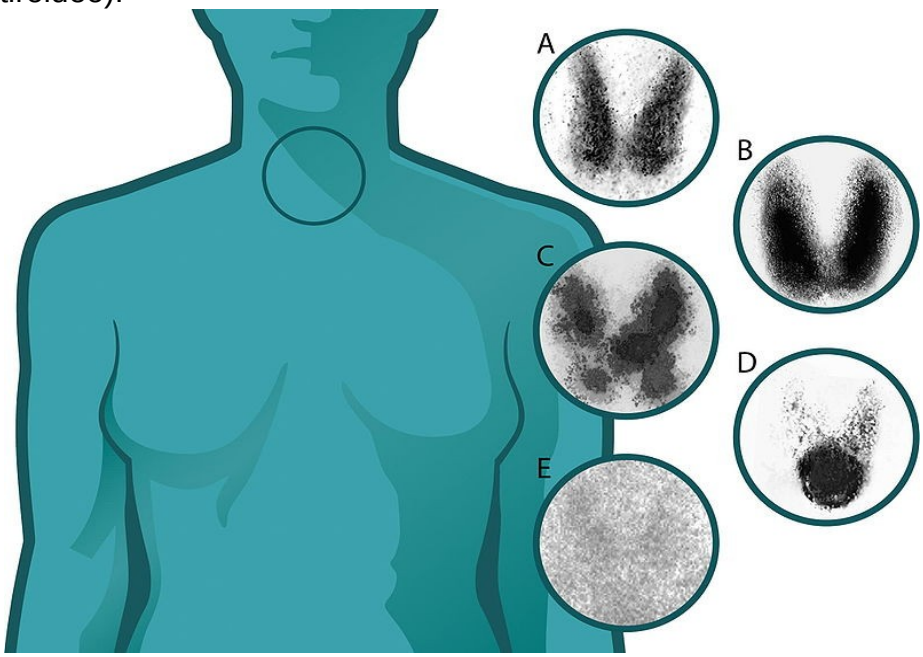
generalmente viene preferito il tecnezio in quanto presenta una emivita più breve rispetto allo iodio ma mantiene la selettività caratteristica di quest'ultimo, di conseguenza espone l'organismo a dosi di radiazione più basse. Tramite la scintigrafia possiamo quindi distinguere:

- tiroidi normali uniformemente captanti (A).
- Tiroidi non captanti: dal punto di vista morfologico probabilmente la tiroide è presente, ma non da nessun correlato funzionale in termini di captazione. Cause possibili possono essere:
  - IPOTIROIDISMO DIFFUSO AUTOIMMUNE, sicuramente la patologia tiroidea più comune in questo ambito, che si presenta in questo modo, come accennato, nelle

fasi tardive della malattia. Si accompagna sierologicamente a:
  - livelli di ormoni tiroidei bassi.
  - Livelli di TSH alti.
- IPOTIROIDISMO SECONDARIO dove le cellule non captano il radiotracciante in quanto non stimolate dal TSH.
  Naturalmente saranno presenti livelli di ormoni tiroidei e TSH bassi.

- TIROIDI IPERCAPTANTI che possono essere classificate in:
  - tiroidi uniformemente ipercaptanti, si tratta di forme di ipertirodismo come il MORBO DI BASEDOW GRAVES (B).
  - Tiroidi con aree discrete di captazione, corrispettivo scintigrafico del GOZZO MULTINODULARE TOSSICO (C).
  - Tiroidi con aree discrete di captazione, si tratta del corrispettivo scintigrafico di un ADENOMA TIROIDEO (D).

  LA SCINTIGRAFIA IN QUESTO CASO È FONDAMENTALE PER LA DIAGNOSI, in tutti i casi sopra descritti infatti:
  - i livelli ormonali di fT3 ed fT4 sono estremamente elevati.
  - I livelli di TSH sono soppressi.
- IPERTIROIDISMO BIOLOGICO in presenza di TIROIDE IPOCAPTANTE, si tratta del corrispettivo sierologico e scintigrafico di:
  - una TIROIDITE SUBACUTA nella stragrande maggioranza dei casi.
  - Altre cause possibili quali:
    - eccesso di terapia con eutirox.
    - Assunzione inappropriata di ormone tiroideo tramite preparati dimagranti generalmente, si parla di tireotossicosi factitia.
    - Adenomi secernenti di altra sede o di derivazione metastatica o primitivi (struma tiroideo).



CC BY NC SA

AGOASPIRATO TIROIDEO:
si tratta di un'indagine che consente la valutazione di materiale aspirato da un nodulo o da una zona di tessuto tiroideo, dal punto di vista diagnostico CONSENTE DI DETERMINARE CON CERTEZZA LA BENIGNITÀ O MALIGNITÀ DELLA TUMEFAZIONE.
Si sfrutta una FNA, fine needle aspiration, si tratta di una tecnica molto utile dal punto di vista diagnostico e dotata di una sensibilità e specificità elevatissime:

- si inserisce l'ago nella regione in questione.
- le cellule si portano direttamente sull'ago, senza bisogno di aspirazione; se questo non dovesse succedere è possibile eseguire una pressione di aspirazione.
- si pone su un ventrino il campione.

Tramite questa tecnica è possibile osservare:

- carcinomi indifferenziati, a prognosi peggiore.
- carcinomi differenziali, tra questi distinguiamo:
  - papillifero: sicuramente il più facilmente identificabile tramite questa tecnica.
  - Midollare: carcinoma che produce calcitonina.

Follicolare: osservabile ma in misura minore rispetto al papillifero per chiarezza.

CENNI DI TERAPIA:

il trattamento delle patologie della tiroide si avvale di diversi presidi:

- TRATTAMENTO DELL'IPERTIROIDISMO che può essere molto difficoltoso ma viene generalmente condotto con.
  - Inibitori del sistema enzimatico tiroideo come il meimazolo o tapazone.
  - Iodio radioattivo.
- TRATTAMENTO DELL'IPOTIROIDISMO basato fondamentalmente sull'EUTIROX®, cioè LEVOTIROXINA quando necessario. Come accennato è una malattia molto facilmente gestibile.

TRATTAMENTO DELL'IPERTIROIDISMO:
l'approccio terapeutico all'ipertiroidismo prevede come accennato l'uso di due presidi:

- METIMAZOLO (tapazole®): si tratta di un INIBITORE DELLA PEROSSIDASI TIROIDEA. Complessivamente:
  - presenta una latenza di azione molto prolungata: interrompe la produzione di ormoni tiroidei e di colloide, ma solo dopo qualche settimana o mese di trattamento, come accennato infatti le riserve ormonali della ghiandola sono estremamente alte.
  - Può essere utilizzato in tutte le forme di ipertiroidismo primitivo, non va utilizzato:
    - nelle forme di ipertiroidismo da tiroide subacuta, non ha infatti alcun effetto e peggiora l'eventuale quadro successivo di ipotiroidismo.
    - Nelle forme di ipertiroidismo secondario, la terapia è infatti in questo caso chirurgica.
- IODIO 131: lo iodio radioattivo, rapidamente captato dalle cellule della tiroide, a dosi sufficienti ne provoca la morte. Clinicamente parlando:
  - è sicuramente efficace ma presenta una latenza importante.
  - Provoca tiroiditi e di conseguenza un'ovvia tireotossicosi iniziale che, nei casi di patologia ipertiroidea importante, può divenire anche molto pericolosa.

CC BY NC SA

    - Se la terapia è eccessiva la ghiandola tiroide va in atrofia e possiamo avere un ipotiroidismo secondario.
- INTERVENTO CHIRURGICO DI RESEZIONE: la chirurgia della tiroire presenta dei rischi molto importanti:
    - lateralmente a ciascun lobo della tiroide decorre il nervo ricorrente laringeo, una delle complicanze tipiche della tiroidectomia è proprio la lesione del nervo laringeo ricorrente.
    - In stretta associazione alla tiroide si collocano, come noto, le ghiandole paratiroidi, una disfunzione paratiroidea:
        - transitoria può essere presente normalmente dopo un intervento.
        - Permanente dovuta alla rimozione o al danneggiamento delle ghiandole si può verificare, costringe però il paziente ad una terapia con:
            - calcio.
            - Vitamina D.

            Per tutta la vita.

    L'approccio chirurgico è quindi RISERVATO UNICAMENTE AI CASI DI CARCINOMA TIROIDEO o di STRUMA DETURPANTE, ma non si esegue in caso di ipertiroidismo funzionale.

La scelta dell'approccio terapeutico dipende da diversi fattori:

- lo iodio 131 è sicuramente meno costoso e a lungo termine può essere più efficace e induce una effettiva morte cellulare, sarà quindi maggiormente utilizzato in presenza di noduli tossici.
- I farmaci antitiroidei possono avere effetti collaterali importanti, tra questi sicuramente una leucopenia: in una percentuale variabile tra 0,5 e 1% dei pazienti sottoposti a trattamento si registra un calo abbastanza imprevedibile di valori di globuli bianchi con conseguente brusca riduzione della capacità di rispondere alle infezioni. Generalmente:
    - si manifesta con una faringite come primo sintomo e va sempre seguito il paziente con attenzione.
    - Quando si imposta una terapia con questi farmaci vanno sempre tenuti sotto controllo i valori dell'emocromo.

    Tale principio attivo sarà utilizzato quindi principalmente nel morbo di Basedow.

CC BY NC SA

IPERTIROIDISMO	IPOTIROIDISMO
METABOLISMO ENERGETICO: • aumenta in generale il consumo di energia. • Aumenta il disaccoppiamento. • Aumenta l'appetito. L'effetto complessivo è quello di una diminuzione del peso generalmente limitata. Il 5% dei pazienti aumenta il proprio peso corporeo. I livelli di colesterolo sono inversamente proporzionali ai livelli di ormoni tiroidei, quindi avremo un colesterolo ematico molto basso.	METABOLISMO ENERGETICO: • diminuisce il consumo di energia. • Diminuisce il disaccoppiamento. • Dimiuisce l'appetito. L'effetto complessivo è quello di un aumento di peso generalmente limitato. I livelli di colesterolo sono inversamente proporzionali ai livelli di ormoni tiroidei, quindi avremo un colesterolo ematico molto alto.
APPARATO CARDIOVASCOLARE: • aumento della contrattilità cardiaca. • Aumento della frequenza cardiaca. • Viene upregolato il recettore β1 adrenergico. • Aumenta la pressione arteriosa differenziale: il paziente è IPERTESO SISTOLICO ISOLATO. Conseguenze cardiologiche correlate al circolo ipercinetico (simile a quello della anemizzazione): • su un miocardio sano, produce una ipercinesia di circolo tollerata, con controllo della diuresi, su un miocardio malato, può slatentizzare una insufficienza cardiaca alterando i meccanismi di controllo del VCE. • Fibrillazione atriale, da valutare sempre se di eziologia ignota la possibilità di un ipertiroidismo. • Ischemia miocardica legata all'incremento della richiesta nutrizionale per sostenere un circolo iperdinamico. Il polso è naturalmente incrementato.	APPARATO CARDIOVASCOLARE: • diminuzione della contrattilità cardiaca. • Dimiunzione della frequenza cardiaca. • Non viene upregolato il recettore β1. • dimiunisce la pressione arteriosa differenziale, il paziente è IPERTESO DIASTOLICO ISOLATO. • Tendenza allo sviluppo di edemi. Conseguenze cardiologiche correlate al circolo ipocinetico (generalmente viene ben tollerato dal paziente): • bradicardia. • Tendenza allo sviluppo di edemi può ridurre il VCE. • C'è una tendenza alla anemizzazione. • Accumulo di liquido nel pericardio.
CUTE: • calda, vascolarizzata, arrossata. • Elevata sudorazione. • Eritema palmare. Annessi cutanei: • onicolisi. • Alopecia. Sintomi cutanei: • prurito.	CUTE: • fredda, pallida. • Scarsa sudorazione. • Ispesimento cutaneo con ipercheratosi dello strato corneo. • Myxedema: aumentano i glicosaminoglicani interstiziali e con essi aumenta il richiamo di acqua dalle regioni circostanti, si forma un edema non improntabile. • Ingiallimento cutaneo da accumulo di carotenoidi. Annessi cutanei:

• Orticaria. • Iperpigmentazione diffusa.	• ritardo della crescita ungueale. • Capelli secchi e fragili, cadono facilmente.
APPARATO RESPIRATORIO:	APPARATO RESPIRATORIO: • disnea da effusione pleurica. • Alterazioni della attività muscolare. • Alterazioni del drive respiratorio. Sono aspecifici.
TRATTO GASTROENTERICO: diarrea cronica.	TRATTO GASTROENTERICO: stipsi prolungata.
SISTEMA NERVOSO CENTRALE: accelerazione da tutti i punti di vista: • tachilalico (parla molto). • Tachipsichico (elabora in modo esuberante e rapido). • Tachiprassico (si agita). Per l'eccessiva spesa di energia può esserci una facile affaticabilità generica. Si possono registrare: • insonnia. • Disturbi della attenzione. • Tremori.	SISTEMA NERVOSO CENTRALE: rallentamento da tutti i punti di vista: • brachilalico (parla poco). • Brachipsichico (elabora in modo più lento). • Brachiprassico (si muove poco). In ambito congenito distinguiamo: • OLIGOFRENIA ACUTA legata alla mancata produzione materna di ormoni tiroidei per deficit di iodio o patologie di altro tipo. • OLIGOFRENIA CRONICA legata ad una misconosciuta disgenesia della tiroide. Si manifesta come CRETINISMO, se corretto precocemente con somministrazione esogena di T3, si risolve completamente. Se la madre è eutiroidea e il bambino ipertiroideo, per la comunicazione placentare normalmente presente, la diagnosi può essere tardiva.
CELLULE DEL SANGUE: nonostante l'ormone tiroideo stimoli la produzione di EPO, non si osserva policitemia.	CELLULE DEL SANGUE: l'ormone tiroideo stimola la produzione di EPO, la sua mancanza induce una ANEMIA NORMOCROMICA NORMOCITICA.
SCHELETRO: essendo un ormone a carattere catabolico, l'ormone tiroideo induce quadri di osteoporosi importanti nelle forme avanzate di malattia. Nell'ambito di fenomeni autoimmuni, il trattamento con corticosteroidi può infulire significativamente su questo aspetto essendo il cortisone un ormone dotato di attività osteoriduttiva.	SCHELETRO: non ci sono particolari conseguenze.
APPARATO RIPRODUTTORE: • oligomenorrea o amenorrea nella donna. • Perdita della funzione sessuale e ginecomastia nell'uomo.	APPARATO RIPRODUTTORE: • riduzione della libido in entrambi i sessi. • Oligomenorrea e amenorrea (in alcuni casi menorralgia).

	• Riduzione della fertilità. • Iperprolattinemia, eventualmente galattorrea.
SISTEMA MUSCOLOTENDINEO: • iperriflessia. • Riduzione della massa muscolare. • Miopatia prossimale senza fascicolazione. In alcuni casi si associa a paralisi periodica ipocaliemica.	SISTEMA MUSCOLOTENDINEO: tutto il sistema muscolotendineo è estremamente rallentato.

PATOLOGIE DELL'ADENOIPOFISI

l'ipofisi è una delle ghiandole più importanti dell'organismo umano, essa produce grandissime quantità di ormoni ogni giorno. Strutturalmente tale ghiandola si divide in:

- IPOFISI ANTERIORE preposta alla produzione ed escrezione di ormoni peptidici prodotti in loco.
- IPOFISI POSTERIORE preposta alla escrezione di neurormoni prodotti dalla soprastante regione ipotalamica, secerne fondamentalmente:
  - ADH.
  - OSSITOCINA.

  Due peptidi strutturalmente molto simili ma preposti a funzioni completamente differenti.

Complessivamente gli ormoni prodotti, su stimolazione proveniente dal soprastante ipotalamo tramite il peduncolo vascolare ipofisario, sono:

- CORTICOTROPINA essenziale a garantire una adeguata produzione corticosurrenalica, induce la produzione di:
  - cortisolo.
  - Ormoni steroidei.
- TSH come accennato in precedenza essenziale per la funzionalità tiroidea.
- GONADOTROPINE, nello specifico:
  - LH o ormone luteinizzante.
  - FSH o ormone follicolo stimolante.

  La cui produzione è stabile nell'uomo e ciclica nella donna.
- GH O ORMONE DELLA CRESCITA, si tratta di un fattore importantissimo nella fase prepuberale soprattutto, meno importante in quella post puberale. Il meccanismo di azione legato a questo ormone si presenta piuttosto particolare:
  - STIMOLA INFATTI IN MODO ESTREMAMENTE RILEVANTE LA PRODUZIONE DI IGF-1 a livello del fegato.
  - Una volta liberato questo peptide svolge delle azioni DIRETTE che contribuiscono alla crescita dell'organismo.

  Disfunzioni genetiche della produzione di tale fattore danno fondamentalmente NANISMO, mentre sue iperproduzioni danno generalmente quadri di eccessiva crescita. Le azioni svolte dall'ormone effettore del GH, l'IGF-1, sono:
  - endocrine soprattutto.
  - Autocrine soprattutto per quanto concerne l'attività muscolare.
- PRL O PROLATTINA, altro ormone prodotto dalla ipofisi anteriore, svolge fisiologicamente una azione abbastanza limitata, agisce infatti soprattutto nel periodo della lattazione: STIMOLA LA PRODUZIONE DI LATTE NELLE GHIANDOLE MAMMARIE GIÀ MATURE grazie alla azione degli ormoni steroidei tipici della gravidanza. Questo ormone sarebbe quindi inefficace se non venisse prodotto in adeguato timing e in associazione a:
  - estrogeni.

CC BY NC SA

    - Ossitocina.

IL SISTEMA PORTALE IPOFISARIO:

nell'ipotalamo troviamo una lunga serie di nuclei dotati di cellule che producono una lunga serie di fattori peptidici che vengono direttamente veicolati alla ipofisi tramite una organizzazione vascolare particolare: OGNI ORMONE IPOFISARIO PRESENTA UNA PRODUZIONE E UNA ESCREZIONE STRETTAMENTE REGOLATI DALLA ATTIVITÀ DI UN FATTORE IPOTALAMICO veicolato alla ipofisi stessa tramite il sistema portale ipofisario.

Capiamo quindi come una SEZIONE DEL PEDUNCOLO IPOFISARIO, elemento anatomico che ospita il sistema portale ipofisario, porti ad una IPOFUNZIONE DIFFUSA DELLA IPOFISI e ad una iperfunzione, come vedremo, della produzione di prolattina.

LA ATTIVITÀ ORMONALE IPOTALAMICA:

gli ormoni prodotti a livello ipotalamico e diretti alla ipofisi tramite il sistema portale ipofisario, sono fondamentalmente:

- CRH che controlla la secrezione di ACTH; questo ormone rappresenta un fattore essenziale per garantire la funzionalità dell'ipofisi, ma risulta praticamente indosabile a livello sistemico se non nelle fasi terminali della gravidanza dove gioca un ruolo essenziale nel controllo della maturazione fetale e nell'innesco del travaglio.
- TRH essenziale per la attività della tiroide.
- GNRH regolatore fondamentale di LF e FSH.
- DOPAMINA: l'ipofisi anteriore produce in assenza di controllo enormi quantità di PROLATTINA, tale produzione viene contenuta grazie alla azione della DOPAMINA. La dopamina come noto è un neurotrasmettitore molto diffuso e suoi deficit sono eventi abbastanza caratteristici e per nulla rari tanto che LA MALATTIA PIÙ COMUNE A LIVELLO IPOFISARIO È LA IPERPRODUZIONE DI DOPAMINA secondaria a:
    - ADENOMA SECERNENTE.
    - RIDUZIONE DELLA ATTIVITÀ DOPAMINERGICA: tutte le cause di RELATIVA INIBIZIONE DELLA SECREZIONE DI DOPAMINA DETERMINANO UN INCREMENTO PIÙ O MENO SIGNIFICATIVO DELLA PROLATTINA.
- GHRH E SOMATOSTATINA che regolano la attività dell'ormone della crescita.

INSUFFICIENZA IPOTALAMICA E DELLA IPOFISI ANTERIORE:

l'insufficienza della ipofisi anteriore è una insufficiente produzione di uno o più ormoni caratteristicamente prodotti da tale ghiandola, questa può essere dovuta a:

- ridotta funzione ipofisaria che può essere congenita o secondaria a traumi, infezioni, infiammazioni e simili.
- Perdita della secrezione di ormoni di tipo ipotalamico, con conseguente insufficienza ipofisaria.

CAUSE CONGENITE O DI SVILUPPO DI INSUFFICIENZA IPOFISARIA:

le cause congenite o legate allo sviluppo di insufficienza putuitaria sono:

- DISPLASIA IPOFISARIA che può risultare in:
    - aplasia della ipofisi.
    - Ipoplasia della ipofisi.
    - Sviluppo in posizione ectopica dell'ipofisi.

  Le cause possono essere delle più diverse, tra le principali ricordiamo sicuramente il

CC BY NC SA

trauma durante il parto, asfissia prolungata e non solo.

- DISGENESIA DEL SETTO PELLUCIDO E DEL CORPO CALLOSO, che si manifestano con diversi segni e sintomi nel neonato, danno generalmente un deficit di funzione ipotalamo-ipofisario.
- MUTAZIONI SPECIFICHE TISSUTALI per esempio:
  - disfunzione di PIT-1 che provoca una disfunzione della produzione di:
    - GH.
    - PRL.
    - TSH.
  - Disfunzioni di PROP-1 che appare essenziale per:
    - la funzione di PIT-1 e la sua deficienza provoca quindi deficit di:
      - GH.
      - PRL.
      - TSH.
    - La produzione di LH ed FSH.
  - Disfunzione di TPIT che provocano una deficienza di ACTH.
- SINDROME DI KALLMANN cioè una sindrome da deficit di produzione di GnRH.
- BARDET BIEDEL SYNDROME non sempre associata (75% dei casi nel maschio e 50% dei casi nella femmina) a disfunzione della produzione di GnRH e a DIABETE INSIPIDO.
- MUTAZIONI DELLA LEPTINA E DEL RECETTORE PER LA LEPTINA che provocano un gran numero di problematiche quali:
  - iperfagia.
  - Obesità.
  - Ipogonadismo.
- SINDROME DI PRADER WILLI, sindrome ad imprinting paterno, si caratterizza per:
  - ipogonadismo ipogonadotropo.
  - Iperfagia obesità.
  - Ritardo mentale.
  - Diabete mellito.

FORME ACQUISITE DI IPOPITUITARISMO:

possibili cause sono:

- DISORDINI INFILTRATIVI DELL'IPOFISI come:
  - sarcoidosi.
  - Istiocitosi X.
  - Amiloidosi.
  - Emocromatosi.
- LESIONI INFIAMMATORIE determinate da infezioni sistemiche a lungo termine come:
  - tubercolosi.
  - Infezioni fungine in pazienti immunodepressi.
  - Sifilide terziaria.
- IRRADIAZIONE DEL CRANIO soprattutto se questa avviene nel bambino.

CC BY NC SA

- IPOFISITE LINFOCITICA tipica delle donne appena dopo la gravidanza, si caratterizza per:
  - iperprolattinemia.
  - Evidenza alla risonanza magnetica di una massa che può essere simile ad un adenoma.

  Generalmente la patologia si risolve con qualche mese di terapia con glucocorticoidi, ove necessario si procede alla asportazione chirurgica.
- APOPLESSIA DELL'IPOFISI cioè eventi emorragici acuti e improvvisi a carico della ipofisi, si tratta di patologie gravi, si tratta di un evento:
  - che può avvenire in un contesto di adenoma, come succede relativamente spesso, o in associazione a comorbidità importanti.
  - Che si manifesta come una vera e propria emergenza endocrinologica:
    - ipoglicemia.
    - Ipotensione.
    - Deficit del sistema nervoso centrale.
    - Emorragia.
    - Morte.
- SELLA VUOTA, si tratta di un caso in cui la sella ipofisaria risulta, per un ritrovamento casuale alla risonanza magnetica, del tutto vuota, generalmente la funzione ipofisaria è normale e garantita da elementi cellulari che si collocano in prossimità della sella, ma spesso l'esordio di una insufficienza è abbastanza repentino.
- MASSE COMPRESSIVE come vedremo successivamente.

PRESENTAZIONE E DIAGNOSI:

la presentazione clinica dipende dal tipo di ormone coinvolto nella deficienza di produzione:

- deficit di GH che da un ritardo o una insufficiente crescita.
- deficit di TSH che da un ipotiroidismo secondario.
- deficit di ACTH che da un ipocorticosurrenalismo secondario.
- deficit di PRL.

Si possono eseguire dei test di provocazione o di inibizione per valutare la situazione complessiva della attività ghiandolare.

MASSE IPOTALAMICHE , PITUITARIE E ALTRE MASSE DELLA SELLA TURCICA:

nella stragrande maggioranza dei casi si parla di ADENOMI PITUITARI, esistono tuttavia masse di altra natura.

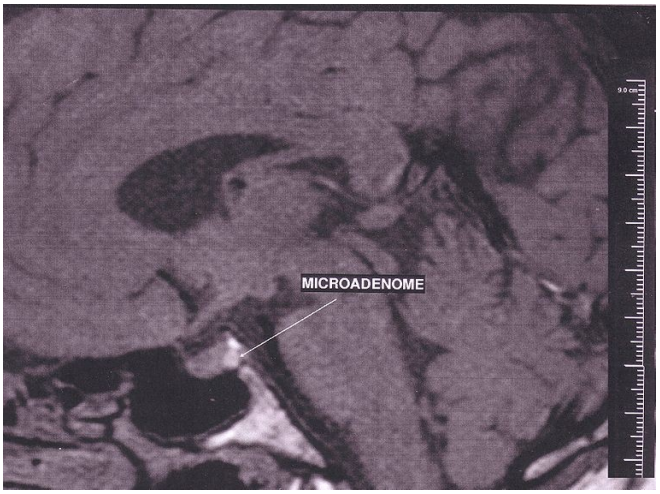
ADENOMI PITUITARI:

gli adenomi pituitari rappresentano la principale cause di ipersecrezione e iposecrezione pituitaria, sono:

- Patologie benigne che originano da uno dei cinque citotipi presenti nella ipofisi, biologicamente sono sempre benigni.
- Rappresentano circa il 10% delle neoplasie intracraniche.
- Sono più frequenti di quanto appaia clinicamente: alla autopsia si registrano in un quarto dei pazienti, si tratta di piccoli adenomi non evidenti in vita.
- Sulla base della dimensione si distinguono in micro o macro adenomi:

CC BY NC SA

    - microadenomi inferiori al cm in dimensioni, sono per questo praticamente sempre intrasellari.
    - Macroadenomi, sopra il centimetro.
- La produzione ormonale associata a questi adenomi può essere singola o multipla: a prescindere da questo la produzione ormonale è svincolata o iporesponsiva rispetto ai meccanismi di feedback.
- Tutti gli adenomi si presentano come di origine MONOCLONALE, sono vari i meccanismi che, nel corso del tempo inducono un incremento della capacità di proliferazione, la perdita di eterozigosità si dimostra essere un evento comune nella eziologia di queste patologie.



Microadenoma ipofisario

<u>SINDROMI GENETICHE ASSOCIATE AD ADENOMA IPOFISARIO:</u>
sono numerose le sindromi familiari associate a questo evento:

- MULTIPLE ENDOCRIN NEOPLASIA, tipicamente nella forma di MEN-1.
- SINDROME DI CARNEY caratterizzata da manifestazioni a carico di cute e altri tessuti endocrini.
- SINDROME DI MC CUNE ALBRIGHT che si associa a numerose patologie endocrine, manifestazioni cutanee e fibrosi di diversi tessuti.
- ACROMEGALIA FAMILIARE.

ALTRE MASSE SELLARI:
alcuni esempi di altre patologie della sella turcica sono:

- CRANIOFARINGIOMA massa benigna soprasellare cistica che si presenta con:
    - emicrania.
    - Difetti visivi.
    - Diversi gradi di ipopituitarismo che si registra nel 90% dei casi, nel 10% dei casi si registra un diabete insipido.

  Si tratta di neoplasie derivate dalla tasca di ratke, un residuo embrionale. Dal punto di vista del trattamento:
    - il trattamento ideale sarebbe la rimozione che a volte è molto difficoltosa vista la adesione molto stretta ai tessuti prossimi la sella turcica.
    - Una buona parte di queste neoplasie recidiva.
    - La maggior parte dei pazienti richiede nel corso della vita una terapia sostituiva.
- CISTI DI RATKE, evento legato alla mancata chiusura della tasca di ratke, si formano delle cisti di piccole dimensioni, sotto i 5mm, circa un terzo di queste cisti si rende manifesta nell'età adulta con sintomi di tipo comressivo.
- CONDROMI DELLA SELLA.

CC BY NC SA

- MENINGIOMI.
- ISTIOCITOSI X.
- METASTASI IN SEDE PITUITARIA, rare, meno del 3% dei pazienti neoplastici le presenta.
- AMARTOMA IPOTALAMICO.
- GANGLIOCITOMA.
- GLIOMI IPOTALAMICI E GLIOMI DEL NERVO OTTICO.

FORMAZIONI IPOTALAMICHE:

le masse ipotalamiche presentano effetto differente a seconda della loro localizzazione:

- lesioni della regione anteriore e preottica danno:
  - vasocostrizione paradossa.
  - Tachicardia.
  - Ipertermia.
- Lesioni della regione centrale danno spesso una sindrome da ipotermia periodica, ma possono indurre anche la liberazione di grandi quantità di catecolamine e di ormoni steroidiei.
- Lesioni della regione ipotalamica ventromediale danno spesso IPERFAGIA E OBESITÀ.

CONSEGUENZE DELLA PRESENZA DI MASSE SELLARI:

una massa sellare può essere classificata sulla base della sua conformazione ed estensione in:

- massa INTRASELLARE.
- Massa EXTRASELLARE.

MASSE INTRASELLARI:

l'effetto di una massa sellare varia sulla base di localizzazione e dimensione, nonché sulla base del suo asse di espansione. Tra le manifestazioni più caratteristiche delle masse intrasellari ricordiamo la CEFALEA, anche lesioni di piccole dimensioni, vista la pressione della sella turcica, incrementano notevolmente la tensione sulle meningi circostanti.

MASSE EXTRASELLARI:

le masse extrasellari possono molto facilmente interessare le strutture circostanti la sella turcica, ricordiamo nello specifico:

- COMPRESSIONE DEL SCHIASMA OTTICO, che induce alterazioni visive, la infiltrazione diretta è un evento molto raro. Si manifesta in ogni caso con un DEFICIT DI VISIONE LATERALE.
- COMPRESSIONE DEL SISTEMA PORTALE IPOTALAMO IPOFISARIO: questo spiega in alcuni casi la iperproduzione di prolattina nell'ambito di adenomi della ipofisi, comprimento il sistema portale ipofisario infatti, si riduce il flusso inibitorio di dopamina all'ipofisi con conseguente iperproduzione di prolattina.
- COMPRESSIONE DEL SENO CAVERNOSO E DELLE STRUTTURE NERVOSE ESSO ADIACENTI, si possono apprezzare paralisi di:
  - nervi oculomotori III, IV e VI.
  - Branche oftalmica e mascellare del nervo trigemino.

  Diplopia, ptosi e oftalmoplegia sono sintomi caratteristici in questo caso.

CC BY NC SA

- INVASIONE DELLE STRUTTURE CAVITARIE VICINE come il seno sfenoidale.
- INVASIONE DEL LOBO FRONTALE che può provocare importanti conseguenze come:
  - convulsioni.
  - Disordini della personalità.
  - Anosmia.
- INVASIONE DELL'IPOTALAMO con conseguenze simili a quelle riscontrate in caso di massa ipotalamica primitiva.

INDAGINI UTILI:

dal punto di vista della diagnostica per immagini, l'ipofisi va indagata tramite l'utilizzo di RM e TC, anche se la risonanza magnetica risulta sicuramente estremamente utile.

- LA RISONANZA MAGNETICA consente di valutare la presenza di masse intrasellari e delle strutture ad essa circostanti.
- VALUTAZIONE OFTALMOLOGICA che andrebbe eseguita per ogni pazienti che presenti una massa sellare di qualsiasi dimensione.
- INDAGINI LABORATORISTICHE: la valutazione funzionale dell'adenoma pituitario è fondamentale a fine prognostico. La valutazione deve includere:
  - prolattina basale.
  - IGF-1.
  - Cortisolo libero plasmatico nelle 24 ore o test di soppressione con desametasone.
  - Subunità alfa di LH ed FSH.
  - Test di funzionalità tiroidea.

  Una anamnesi accurata è fondamentale.
- VALUTAZIONE ISTOLOGICA che segue generalmente la rimozione dell'adenoma che viene eseguita per via transfenoidale.

IPERPROLATTINEMIA E PROLATTINOMA:

la prolattina è un pepetide prodotto dalle cellule lattotrope della ipofisi anteriore che ne rappresentano circa il 20% della massa totale, visto il suo particolare meccanismo fisiologico di secrezione, la prolattina rappresentano l'ormone maggiormente prodotto in modo anomalo dalla ipofisi.

Il meccanismo di secrezione della prolattina si presenta:

- PULSATILE con massima secrezione notturna, dalle 4 alle 6 del mattino.
- REGOLATO:
  - DALLA ATTIVITÀ DOPAMINERGICA DELL'IPOTALAMO: la dopamina ha sulla secrezione di prolattina un effetto di tipo INIBITORIO. Il recettore preposto a questo ruolo è il recettore D2.
  - DALLA ATTIVITÀ DEL TRH polipeptide ipotalamico coinvolto nel controllo dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide.
  - ALTRI FATTORI ORMONALI come:
    - VIP che ne induce il rilascio.
    - ORMONI TIROIDEI E GLUCOCORTICOIDI che inducono il rilascio.

Durante la gravidanza la prolattina aumenta notevolmente, anche di 10 volte, la sua concentrazione, dopo il parto la prolattina, se non si innesca un processo di lattazione,

comincia a calare rapidamente.
La prolattina agisce tramite un recettore citochinico di tipo I la cui attivazione induce dimerizzazione e attivazione della JAK, chinasi intracellulare. Nel complesso le azioni di questo ormone sono:

- induzione e mantenimento della lattazione.
- Decremento della funzione riproduttiva.
- Blocco della folliculogenesi.

IPERPROLATTINEMIA:
in ambito ipofisario la iperproduzione di prolattina rappresenta la patologia più frequente, le cause di questa ipersecrezione possono essere inquadrate in diversi ambiti:

- PROLATTINOMI veri e propri, discussi in seguito, cioè adenomi secernenti prolattina. Si possono manifestare anche in forma di microprolattinomi.
- IPOTIROIDISMO.
- INSUFFICIENZA RENALE a causa della riduzione della clearance periferica.
- IPERSECREZIONE FISIOLOGICA:
  - principalmente in corso di gravidanza.
  - Durante periodi di stress.
- IPERSECREZIONE SECONDARIA AD IPOATTIVITÀ IPOTALAMICA: tutte le condizioni funzionali che inducono una riduzione della secrezione di dopamina possono indurre questo tipo di quadro.
- TUMORI DELLA BASE CRANICA che provochino alterazioni endocrine interrompendo la comunicazione tra ipotalamo e ipofisi. Un tipico esempio in questo contesto è il CRANIOFARINGIOMA, tumore della tasca di ratke, insorge in età giovanile ed è relativamente comune.
- IPERPROLATTINEMIA DA FARMACI, una lieve iperprolattinemia interessa praticamente tutti i pazienti in terapia con NEUROLETTICI E ANTIDEPRESSIVI, si tratta di un effetto collaterale abbastanza comune. Tipici esempi sono:
  - antidepressivi e neurolettici soprattutto, come accennato.
  - Alfa metildopa.
  - Cimetidina e ranitidina.
  - Plasyl, antiemetico, il cui uso in senso cronico è limitato all'ambito chemioterapico.

  Una anamnesi patologica sarà quindi essenziale.

<u>QUADRO CLINICO:</u>
il quadro clinico più caratteristico è quello di una donna in età fertile che decide di interrompere il contraccettivo orale, interrotto il contraccettivo comincia a presentare una serie di segni e sintomi importanti:

- la paziente sviluppa una AMENORREA SECONDARIA, il ciclo mestruale non riprende.
- Si sviluppa una GALATTORREA, cioè emissione di liquido lattescente al di fuori del contesto della gravidanza, generalmente alla spremitura della ghiandola.

È necessario a questo punto porre in diagnosi differenziale tutte le cause possibili di prolattinemia, si eseguono quindi:

- un test di gravidanza immediatamente.
- Si valuta quindi la amenorrea secondaria tramite almeno due indagini:

CC BY NC SA

    - il primo esame da fare È IL DOSAGGIO DELLA PROLATTINA.
    - Secondariamente si esegue anche un dosaggio del TSH ematico.
- Se i test relativi ai valori sierici sono suggestivi, si procede con una risonanza della sella turcica.

Il dosaggio della prolattina sierica è sicuramente essenziale, dal punto di vista pratico si pongono degli importanti cut off:

- si parla di valore PATOLOGICO dai 100µg/L in su, i valori normali sono inferiori.
- Si parla di iperprolattinemia FUNZIONALE tra 20 e 100µg/L.

Per valori superiori a 100 µg/L, è praticamente sempre presente un adenoma IPOFISARIO.
ASPETTI CLINICI PARTICOLARI:
mentre nella donna il quadro clinico è abbastanza eloquente, ci sono sicuramente dei casi in cui una iperprolattinemia può essere molto difficile da valutare:

- NEL MASCHIO la ghiandola mammaria, non sottoposta alla azione estrogenica, non produce latte, di conseguenza non avremo una galattorrea; si osserveranno:
    - perdita dei caratteri sessuali secondari.
    - Disfunzione erettile.
- DONNA IN POST MENOPAUSA che anche in questo caso non presenta nulla di particolare.

IL PROLATTINOMA:
si tratta dell'adenoma ipofisario più comune in assoluto, rappresenta circa il 50% di queste neoplasie e presenta una incidenza di circa 3 casi su 100.000 persone all'anno. Clinicamente distinguiamo:

- MICROADENOMI sotto il centimetro di dimensione.
- MACROADENOMI sopra il centimetro di dimensione.

Il rapporto femmina:maschio è fortemente sbilanciato, la patologia è 20 volte più comune nella femmina. Ricordiamo che:

- circa il 5% dei microadenomi evolve a macroadenoma.
- Circa il 30% delle iperprolattinemie associate a microadenoma si risolve in modo autonomo.

Il quadro clinico è identico a quello della iperprolattinemia, dal punto di vista clinico questa condizione differisce per il fatto che vi può essere, trattandosi di una massa ipofisaria, una disfunzione ipofisaria diffusa da compressione con deficit di TSH e di altri fattori.
TRATTAMENTO DELLA IPERPROLATTINEMIA:
anzitutto è fondamentale inquadrare in modo adeguato il paziente:

- valutazione tramite imaging della sella turcica, si possono eseguire:
    - TC.
    - RMN.

  Una risonanza ci consente di vedere anche eventualmente dei craniofaringiomi, delle fratture della base cranica o altre strutture simili.
- Anamnesi fisiologica e patologica, prestando particolare attenzione ai farmaci assunti.

Appurato che si tratta di una iperprolattinemia, si può procedere al trattamento con:

- AGONISTI DELLA DOPAMINA: le cellule della ipofisi sono molto sensibili a questo tipo di farmaci, nel complesso si utilizzano agonisti della dopamina in quanto molto più

CC BY NC SA

maneggevoli della dopamina stessa. Tra i più utilizzati ricordiamo:
  - bromocriptina, una volta al giorno.
  - Cabergolina, due volte a settimana.

  Si tratta di un approccio generalmente efficace nei confronti della iperprolattinemia, ma nella sua forma di microadenoma il prolattinoma può QUASI SEMPRE ESSERE CONTROLLATO CON UN FARMACO DOPAMINERGICO. Se efficace la terapia può essere protratta per tutta la vita. La dopamina agisce su due fronti:
  - sulla secrezione dopaminergica.
  - Sulla massa neoplastica.

  Con un approccio di questo tipo si riesce generalmente ad evitare l'intervento chirurgico.
- Dal punto di vista neurochirurgico si dividono in:
  - macroadenomi.
  - Microadenomi.

  I microadenomi, come accennato, possono evolvere a macroadenomi e vanno identificati prima il possibile di conseguenza, l'approccio chirurgico è infatti completamente differente, se un microadenoma può essere rimosso per via transfenoidale, un macroadenoma va sempre e comunque trattato per via craniotomica.

IL SOMATOTROPINOMA:

il secondo adenoma ipofisario secernente per frequenza è l'adenoma somatotropo, complessivamente la iperproduzione di GH si inquadra in due grandi quadri clinici:

- IPERSECREZIONE PREPUBERALE che si traduce nel GIGANTISMO, malattia pediatrica.
- ACROMEGALIA NELL'ADULTO malattia caratterizzata da crescita delle estremità generalmente e modificazione della facies che diviene abbastanza caratteristica, si parla di prognatismo facciale generalmente o di facies acromegalica.

Dal punto di vista pratico la DISCRIMINANTE TRA LE DUE CONDIZIONI È IL FATTO CHE LA CARTILAGINE EPIFISARIA DELLE OSSA LUNGHE SIA O MENO OSSIFICATA.

ORMONI COINVOLTI NELLA CRESCITA:

per garantire un adeguato accrescimento fisico e cerebrale, sono numerosi gli ormoni necessari:

- GH ed IGF-1, elementi essenziali per la crescita come vedremo.
- ORMONE TIROIDEO che è fondamentale nella crescita soprattutto NEI PRIMI GIORNI, in caso di ipotiroidismo congenito non trattato, si sviluppano rapidamente NANISMO E CRETINISMO IRREVERSIBILI.
- LO SCATTO PUBERALE, cioè l'aumento di altezza della fase puberale, è dovuto ad un aumento della SECREZIONE ANDROGENICA CHE:
  - aumenta la altezza agendo sull'osso.
  - Provoca la ossificazione della cartilagine epifisaria.

  Giunti a questa fase generalmente, la crescita si arresta.

EFFETTI DELL'ORMONE DELLA CRESCITA:

liberato grazie alla attività ipofisaria controllata dall'ipotalamo, l'ormone della crescita agisce in

due modi:

- DIRETTO.
- INDIRETTO MEDIATO DA IFG-1, fattore prodotto:
  - In senso endocrino dal fegato.
  - In senso autocrino da numerosissime cellule come il MUSCOLO: sicuramente si tratta di un tessuto estremamente sensibile a questo fattore e capace esso stesso di produrlo.

QUADRO CLINICO:

due elementi molto specifici possono aiutare nella valutazione del paziente potenzialmente acromegalico:

- il confronto con fotografie precedenti del paziente che mostrano una modificazione sensibile della facies.
- Il fatto che gli anelli non entrano o escono più, si tratta di un elemento abbastanza suggestivo.

Nella realtà dei fatti l'interessamento nell'ambito di questa patologia è molto vasto, tanto che tutti gli organi e sistemi ne sono in qualche misura colpiti:

SINTOMI	APPARATO INTERESSATO	SEGNI
• Tunnel carpale • Artralgia/artrite	MUSCOLOSCHELETRICO	• Allargamento di mani e piedi • Protrusione della mandibola • Alterazione dell'allineamento dei denti • Osteoartite
• Eccesso di sudorazione	CUTE	• Cute grassa, skin tags
• angina	CARDIOVASCOLARE	• Ipertensione. • Cardiomiopatia
• Confusione durante il giorno	RESPIRATORIO	• OSAS
• Poliuria • polidipsia • infezioni ricorrenti	METABOLICO	• Retiniopatia • neuropatia
• Colica renale	RENALE	• nefrolitiasi
• Irregolarità mestruali • impotenza	ALTRE PATOLOGIE ENDOCRINE	• ipogonadismo

LA MORTE INSORGE GENERALMENTE PER CARDIOPATIA SECONDARIA.

ACROMEGLIA SECONDARIA A DOPING:

il doping è una pratica molto più diffusa di quanto non si pensi, tra gli elementi maggiormente utilizzati in questo ambito ricordiamo:

- insulina.

- Ormoni di altra natura, tra cui l'ormone della crescita o addiruttura L'IGF-1.

Sicuramente un doping di questo tipo:

- non sempre da un incremento della massa muscolare anche se questo generalmente si verifica, tale aumento di massa può non accompagnarsi ad un aumento di forza adeguato in ogni caso.
- Aumenta la lipolisi.
- Provoca almeno tre conseguenze importanti:
  - OSSEE, sicuramente si sviluppa una ARTROSI nel corso degli anni.
  - INSULINO RESISTENZA che si instaura praticamente immediatamente, si arriva anche al DIABETE.
  - RISCHIO CARDIVOASCOLARE aumentato, questo per due motivi:
    - insulino resistenza.
    - Effetto sull'endotelio: l'IGF-1 sicuramente INDUCE LA PROLIFERAZIONE DI CELLULE NELL'AMBITO DELLA PLACCA ATEROSCLEROTICA E NE INCREMENTA LA INSTABILITÀ.

DIAGNOSI:

anche in questo i livelli di ormone della crescita non sono diagnostici, generalmente ci si basa su un test dinamico che valuta la SENSIBILITÀ DEI LIVELLI DELL'ORMONE DELLA CRESCITA ALLA VARIAZIONE DEI LIVELLI GLICEMICI:

- si induce una iperglicemia con carico orale di glucosio.
- Si valutano i livelli di GH circolante.

In caso di mancata soppressione si pensa possa trattarsi di un adenoma.

TERAPIA:

analogamente a quanto detto per il prolattinoma, la terapia può essere:

- CHIRURGICA.
- MEDICA: si tratta in questo caso di una terapia con antagonisti di tipo ormonale, si sfrutta infatti la azione della SOMATOSTATINA prodotto delle cellule delta delle isole pancreatiche, che ha una azione di soppressione della secrezione insulinica e dell'ormone della crescita. Si tratta di una terapia molto difficile da gestire vista la breve emivita della somatostatina, è prevista infatti una terapia ad infusione continua.

ALTRI ADENOMI IPOFISARI:

oltre al prolattinoma e al somatostatinoma, sicuramente le patologie neoplastiche adenomatose più comuni in assoluto, riconosciamo la presenza di altri tipi di adenoma ipofisario:

- gonadotropo.
- Somatotropo, che spesso si accompagna al prolattinoma, si parla di produzione mista.
- Corticotropo.
- Tireotropo.
- null cell, non secernente.

Clinicamente, oltre ai due casi già visti, riconosciamo principalmente la presenza di:

- ADENOMI NON SECERNENTI associati ad eventuale disfunzione pituitaria, spesso gli adenomi producenti gonadotropine sono adenomi asintomatici.
- ADENOMI PRODUCENTI ACTH che danno sindrome di Cushing.

CC BY NC SA

- ADENOMI CHE PRODUCONO TSH e danno quindi un ipertiroidismo secondario.

Prolattinomi (circa 40%) e adenomi non secernenti (40%) rappresentano l'80% degli adenomi pituitari, occasionale e rarissimo è sicuramente l'adenoma producente TSH.
La stragrande maggioranza dei casi è non secernente o prolattinoma, in meno del 20% dei casi producono forme molto rare.
MANIFESTAZIONI CLINICHE:
Clinicamente queste patologie si possono manifestare quindi con:

- SINDROME DA IPERSECREZIONE.
- SINDROME DA COMPRESSIONE DEL PARENCHIMA CIRCOSTANTE con ridotta secrezione di altri ormoni.
- SINDROME DA COMPRESSIONE DI STRUTTURE EXTRASELLARI, tipicamente si manifesta con una EMIANOPSIA BITEMPORALE.

IPOPITUITARISMO:

nel complesso è importante ricordare che le cause di ipopituitarismo possono essere molto diverse:

- l'adenoma compressivo rappresenta sicuramente la causa più comune di questa patologia.
- Il craniofaringioma, come accennato, rappresenta una causa significativa di ipopituitarismo.
- Sindrome di Shiam o apoplessia ipofisaria post partum: la ipofisi anteriore è molto attiva nel periodo della gravidanza, nel post partum delle ipotensioni di varia natura possono provocare una APOPLESSIA VASCOLARE con conseguente perdita di funzione.
- RESEZIONE CHIRURGICA.
- INFEZIONI.

dal punto di vista endocrinologico la massa comprime poco a poco il parenchima, nel corso degli anni si riduce le produzione di ormoni fondamentali quali:

- GH il cui calo in fase post puberale non è clinicamente evidente.
- FSH ed LH.
- TSH con conseguente ipotiroidsmo.
- ACTH, si innesca in questo caso una malattia molto grave cioè un ipocorticosurrenalismo o morbo di Addison, generalmente si manifesta con una insufficienza intercorrente ad una condizione di stress, per esempio in corso di infezione.

Come accennato in precedenza, esiste una scala di priorità e resistenza che va presa in considerazione.

CC BY NC SA

PATOLOGIE DELLA NEUROIPOFISI

la neuroipofisi è la parte posteriore della ghiandola pituitaria, in questa sede non troviamo delle vere e proprie cellule secernenti ad attività endocrina, bensì delle terminazioni nervose di provenienza ipotalamica che secernono, grazie ad un meccanismo di trasporto assonico, due ormoni prodotti a livello del soprastante ipotalamo. Complessivamente la produzione ormonale in questa sede è limitata a:

- ADH.
- OSSITOCINA.

Mentre l'ossitocina gioca un ruolo fondamentale nell'ambito della socialità, della vita di coppia e della relazione madre-bambino, l'ADH presenta un ruolo fisiologico di tutt'altra natura, regola infatti, in associazione al sistema renaina angiotensina aldosterone, l'equilibrio idricosalino dell'organismo. Patologie caratteristiche di questo elemento ghiandolare sono quindi:

- IL DIABETE INSIPIDO.
- LA SINDROME DA SECREZIONE INAPPROPRIATA DI ADH o SIADH.

DIABETE INSIPIDO:

con il termine diabete insipido si indica un abbondante flusso di urine in assenza di glicosuria o iperglicemia, l'urina risulta cioè a basso peso molecolare, non concentrata. L'ADH è un ormone fondamentale per la vita umana, in sua assenza il corpo produrrebbe infatti circa 24 litri di urine al giorno. Si parla di diabete insipido nel momento in cui:

- il volume delle urine nelle 24 ore superi i 50ml/kg di massa corporea.
- L'osmolarità delle urine sia inferiore a 300mosmol/L.

EZIOLOGIA:

dal punto di vista eziologico il diabete insipido si può distinguere in due grandi categorie:

- CENTRALE O PITUITARIO a sua volta classificabile in:
  - acquisito, ricordiamo in questo contesto:
    - il trauma.
    - Le neoplasie, sia primitive che metastatiche.
    - La forma idiopatica.
  - congenito.
  - genetico.
- PERIFERICO O NEFROGENICO a sua volta classificabile in:
  - acquisito, in particolare ricordiamo:
    - secondario all'uso di farmaci tra cui il LITIO, antipsicotico molto utilizzato.
    - Secondario ad ipercalcemia ed ipercalciuria.
    - Secondario ad ipocaliemia.
    - Secondario ad ostruzione di uretere e uretra.
  - Genetico.

Le possibili cause di diabete insipido sono molto numerose, tuttavia in ambito clinico la causa più comune resta LA NEUROCHIRURGIA O IL TRAUMA CEREBRALE, si tratta di eventi relativamente frequenti caratterizzati da:

CC BY NC SA

- una perdita non totale della produzione ormonale, nel complesso si arriva alla PRODUZIONE DI 6-8 LITRI AL GIORNO.
- Una regressione spontanea della malattia, nella stragrande maggioranza dei casi.

Altra condizione da prendere in considerazione nella valutazione di questa patologia è la POLIDIPSIA PRIMITIVA, si tratta di una condizione nella quale il paziente presenta una polidipsia importante e non associata ad ipersecrezione di ADH, si distingue in questo caso in:

- acquisita, tra cui ricordiamo la forma PSICOGENA, sicuramente possibile e relativamente comune.
- Iatrogena.

FISIOPATOLOGIA:

dal punto di vista fisiopatologico a patologia si rende evidente solo quando la attività secretiva viene a scendere al di sotto dell'80-85%, in questo contesto la concentrazione delle urine diminuisce in modo molto sensibile. Dal punto di vista pratico si riscontrano due fenomeni:

- POLIURIA.
- POLIDIPSIA.

La poliuria induce un importante incremento della osmolarità plasmatica che si traduce in una sensazione di sete molto importante, tanto importante da rendere praticamente impossibile, se non in caso di deprivazione dell'acqua stessa, una disidratazione.

Generalmente la sintomatologia è meno importante nel diabete insipido di tipo nefrogenico.

<u>LA POLIDIPSIA PRIMITIVA:</u>

la polidipsia primitiva scaturisce da un meccanismo patogenetico completamente differente, nello specifico infatti:

- la assunzione di acqua è molto alta tanto da raggiungere livelli patologici.
- Non si innescano meccanismi di iperidratazione fintato che i meccanismi di smaltimento dei liquidi in eccesso tramite il rene funzionano.

Si pensa che questi pazienti possano presentare, almeno per quanto concerne la forma neurogenica, una soglia della sete molto più bassa rispetto alla normale popolazione e molto più bassa rispetto alla soglia necessaria ad attivare l'azione dell'ormone antidiuretico.

<u>LA RISPOSTA ALLA SECREZIONE DI ADH O ALLA SUA INIEZIONE:</u>

questi pazienti, sia affetti da diabete insipido che affetti da polidipsia primitiva, rispondono alla iniezione di ADH e l'osmolarità delle loro urine aumenta, ma NON IN MODO TANTO IMPORTANTE QUANTO SAREBBE ATTESO IN UN PAZIENTE NORMALE: la poliuria cronica inficia alla lunga la capacità del rene di concentrare le urine, di conseguenza anche nell'ambito di una terapia di tipo sostitutivo, si registra comunque poliuria.

Questo aspetto, legato ad un meccanismo di tipo meccanico (la iperproduzione di urine), può rendere molto difficoltosa la distinzione tra un paziente con diabete insipido e uno con polidipsia primitiva.

IL DIABETE INSIPIDO NEL PAZIENTE AMBULATORIALE:

molto spesso il quadro clinico caratteristico è quello del paziente ambulatoriale che si presenta con sintomi di poliuria e polidipsia. Appurato che non si tratta di un diabete mellito, si rende a questo punto necessario distinguere tra:

- DIABETE INSIPIDO.
- POLIDIPSIA PRIMITIVA.

CC BY NC SA

La diagnosi differenziale viene generalmente fatta con un TEST DI ASSETAMENTO:

- si toglie l'acqua al paziente.
- Si controlla il comportamento della diuresi.

La prova dura poche ore, se infatti è presente un diabete insipido il rischio è quello di indurre una forte disidratazione, sulla base dei campioni di urine raccolti dall'inizio del test si eseguono:

- Controllo il peso e diuresi:
  - se cade il peso del paziente e la diuresi resta elevata, si tratterà probabilmente di un diabete insipido.
  - Se il peso non scende in modo significativo e la diuresi si riduce, si tratterà probabilmente di una polidipsia primitiva.
- Osmolarità delle urine:
  - se si tratta di una polidipsia primitiva, le urine aumenteranno dopo poche ore in termini di concentrazione.
  - Il paziente con diabete insipido centrale non sarà in grado di aumentare la concentrazione delle sue urine.
  - Nel diabete insipido nefrogenico invece, le urine si concentreranno almeno in certa misura, anche se questo avverrà:
    - in misura minore rispetto al paziente sano.
    - Tardivamente.

Nel caso in cui sia presente una polidipsia psicogena, il paziente non è collaborante e può bere di nascosto e non essere in nessun modo collaborante.

TERAPIA DEL DIABETE INSIPIDO E DELLA POLIDIPSIA PRIMITIVA:

dal punto di vista terapeutico ricordiamo che:

- LA POLIDIPSIA PRIMITIVA va trattata sulla base della sua causa, è importante ricordare il fatto che la terapia psichiatrica è molto spesso fondamentale.
- LA TERAPIA SOSTITUIVA si presenta:
  - molto utile nel diabete INSIPIDO DI TIPO CENTRALE: si somministra generalmente vasopressina per via parenterale, esistono anche delle forme, il minirin, che consentono la somministrazione per via inalatoria, il pepetide, essendo di piccole dimensioni, oltrepassa tranquillamente la mucosa.
  - Inutile nel diabete INSIPIDO DI TIPO NEFROGENICO dove il tubule è insensibile naturalmente sia all'ADH endogeno che a quello esogeno. Fortunatamente il quadro patologico è meno grave ed evidente in questi pazienti generalmente.

SINDROME DA INAPPROPRIATA SECREZIONE DI ADH:

l'eccesso di secrezione di ADH induce un'importante riduzione della diuresi nonostante i compartimenti idrici dell'organismo siano normalmente repleti, questa patologia può tradursi in due grandi quadri patologici:

- IPERIDRATAZIONE, generalmente associata a sete inappropriata associata ad alterazioni idricosaline differenti, in condizioni normali infatti, essendo la iperidratazione iponatriemica, la sete dovrebbe essere soppressa.
- IPONATRIEMIA, che si registra praticamente sempre:
  - nella forma cronica non da particolari segni o sintomi.

CC BY NC SA

    - Nella sua forma acuta da una serie di importanti alterazioni:
        - cefalea.
        - Confusione.
        - Anoressia.
        - Nausea.
        - Vomito.
        - Coma.
        - Convulsioni.

EZIOLOGIA:

dal punto di vista pratico distinguiamo le forme di antidiuresi inappropriata in:

- PRIMITIVE, le vere e proprie SIADH:
    - NEOPLASIE, in particolare carcinomi del polmone, del duodeno, del pancreas e dell'ovaio.
    - TRAUMI CRANICI.
    - INFEZIONI.
    - NEUROLOGICHE.
    - CONGENITE.
- SECONDARIE che si dividono in tre grandi categorie:
    - TIPO I che si registra in caso di paziente edematoso con sodio ritenzione importante, tipicamente:
        - insufficienza cardiaca congestizia.
        - Cirrosi.
        - Nefrosi.
    - TIPO II che si regista in pazienti con forte deplezione sodica:
        - gastroenterite.
        - Abuso di diuretici.
        - Deficienza della attività dei mineralcorticoidi.
    - TIPO III a sua volta suddiviso in:
        - A dovuto ad una stimolazione secondaria a nausea o deficit di corticoisteroidi isolati.
        - B cioè forme che NON POSSONO ESSERE CORRETE FARMACOLOGICAMENTE e divengono identiche ad una SIADH vera e propria.

CC BY NC SA

LA GHIANDOLA SURRENALE

come qualsiasi ghiandola del nostro organismo, anche la corticale del surrene può andare incontro a due tipologie di malattia:

- una IPERFUNZIONE che si traduce a seconda dell'ormone interessato in:
  - sindrome di Cushing per quanto riguarda il cortisolo.
  - Iperaldosteronismo primitivo o secondario per quanto riguarda l'aldosterone.
  - Iperproduzione di androgeni surrenalici.
- Una IPOFUNZIONE che si traduce nel morbo di Addison.

IL MORBO DI CUSHING:

si tratta di una iperproduzione di cortisolo da parte della ghiandola surrenale, questa può essere dovuta a:

- IPERPRODUZIONE DI ACTH che si manifesta generalmente come IPERPLASIA NODULARE SECONDARIA BILATERALE DELLA GHIANDOLA SURRENALE, si parla di:
  - IPERPRODUZIONE DI SOLO ACTH come avviene nella stragrande maggioranza dei casi, può avvenire a livello:
    - ipofisario, come avviene soprattutto nella donna.
    - Di sedi alternative, nella stragrande maggioranza dei casi si tratta di neoplasie. Una neoplasia può arrivare a produrre non solo ACTH ma anche CRH. Generalmente si tratta di:
      - CARCINOMA A PICCOLE CELLULE DEL POLMONE.
      - CARCINOIDE.

      In questi casi, vista la presenza di una neoplasia spesso molto aggressiva, si possono avere dei quadri di sindrome cushingoide meno evidenti.

    La causa principale resta comunque un ADENOMA IPOFISARIO.
  - IPERATTIVITÀ DEL CRH IPOTALAMICO.

  Tutte le cause di ipercorticosurrenalismo secondarie ad un aumento di ACTH si definiscono malattia di Cushing, mentre con il termine sindrome di Cushing si indicano tutti i casi di iperattività corticosurrenalica cortisolo associata.
- IPERPRODUZIONE DI CORTISOLO DA PARTE DELLA SURRENALE, si tratta di forme differente di NEOPLASIA SURRENALICA, che si presenta generalmente unilaterale e in circa il 50% dei casi è maligna. Circa il 20-25% dei pazienti con morbo di cushing presenta una neoplasia di questo tipo.
- SOMMINISTRAZIONE IATROGENA DI CORTICOSTEROIDI, sicuramente la causa più comune di sindrome di Cushing.

ASPETTI CLINICI:

dal punto di vista clinico il morbo di Cushing si caratterizza per:

- obesità centrale, tipico habiuts cushingoide. I corticosteroidi tendono a favorire l'accumulo di lipidi in alcune sedi in particolare:
  - parte alta del volto, provocando la tipica facies cushingoide o lunaris.
  - Area interscapolare provocando la tipica gobba di bufalo.

CC BY NC SA

    - Letto mesenterico.
- Incremento del peso corporeo.
- Affaticamento e debolezza.
- Ipertensione, dovuta soprattutto a cross reattività con l'aldosterone.
- Irsutismo, amenorrea e ipertrofia del clitoride, dovuta a cross reattività con ormoni steroidei sessuali.
- Alterazioni della cute:
    - Strie violacee cutanee ed iperpigmentazione: quest'ultima è dipendete dalla presenza di un eccesso di MSH o ormone melanostimolante che si verifica parallelamente alla iperproduzione di ACTH.
    - Ecchimosi ricorrenti.
    - Fragilità della cute.
- Iperglicemia, poliuria e polidipsia.
- Modificazioni della personalità, anche piuttosto importanti, da irritabilità a confusione fino alla vera e propria psicosi.
- Miopatia prossimale.
- Edema.

Dal punto di vista della analisi del sangue ricordiamo:

- elevati livelli di corticosteroidi, sia nel plasma che nelle urine, questo non si verifica ovviamente in caso di cushing iatrogeno.
- Ipocaliemia.
- Ipocloremia.
- Alcalosi metabolica.

DIAGNOSI:

la diagnosi viene posta tramite il test di SOPPRESSIONE CON DESAMETASONE CHE FALLISCE NEL RIDURRE I VALORI DI ACTH O CORTISOLO CIRCOLANTI. Definire poi la causa che ha portato all'ipercorticosurrenalismo non è affatto semplice e non esiste un test ben specifico, tuttavia generalmente sono due i test che si utilizzano per inquadrare la malattia:

- LIVELLI DI ACTH circolanti, che sono molto utili nel distinguere le forme da iperproduzione di CRH o di ACTH da forme invece primitive della ghiandola surrenale.
- TEST DI SOPPRESSIONE AD ALTE DOSI CON DESAMETASONE, a volte eseguito senza fare prima quello a dosi normali, consente di valutare la funzionalità dell'asse di stimolazione alla produzione ormonale.

Naturalmente una attenta anamnesi potrà rilevare la presenza di forme di patologia familiare o eventualmente la precedente assunzione di farmaci ad attività corticosteroidea capaci di indurre una sindrome di questo tipo.

<u>INDAGINI RADIOLOGICHE:</u>

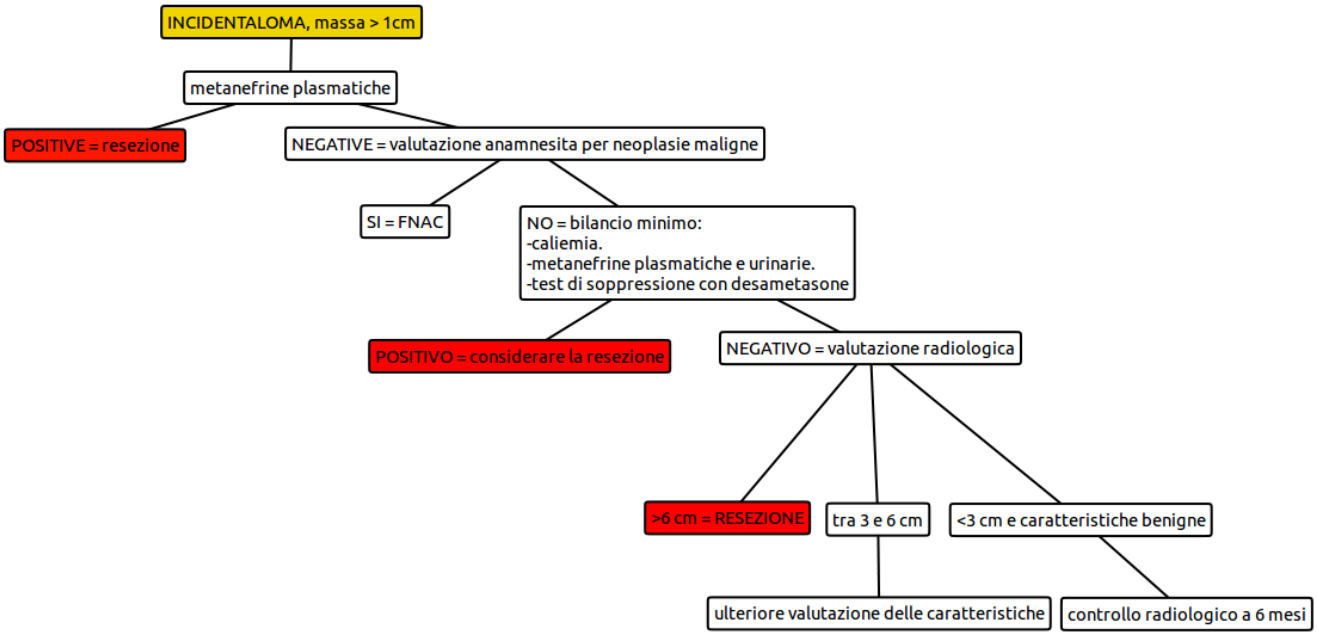
le indagini radiologiche sono sicuramente molto utili nella valutazione del morbo di cushing. Dal punto di vista clinico i quadri sono due:

- studi seguenti una ipotesi di morbo di cushing, generalmente si esegue una TC dell'addome.
- Studi seguenti altri tipi di patologia e nei quali emerge un INCIDENTALOMA

CC BY NC SA

SURRENALICO, evento molto frequente, circa 1 caso su 10 indagini svolte in ambito addominale.

Per quanto riguarda la valutazione dell'incidentaloma surrenalico si procede come segue:



IPERALDOSTERONISMO:

l'iperaldosteronismo è una patologia caratterizzata dalla iperattività dell'aldosterone, si tratta di una condizione che può essere:

- PRIMITIVA se la sede della patologia risiede nella surrenale.
- SECONDARIA se la ragione della ipersecrezione è in sede extrasurrenalica.

Come noto l'aldosterone è un ormone che NON SI COLLOCA SOTTO CONTROLLO CENTRALE ma risponde alla attività del sistema RAAAS.

ALDOSTERNISMO PRIMITIVO:

l'iperaldosteronismo primitivo si divide tipicamente in:

- IPERALDOSTERONISMO PRIMITIVO ASSOCIATO A NEOPLASIA, generalmente si tratta di una forma di MORBO DI CONN, cioè un adenoma secernente unilaterale. Dal punto di vista epidemiologico:
  - colpisce la donna principalmente.
  - La fascia d'età interessata è tra 30 e 50 anni.
- IPERALDOSTERONISMO PRIMITIVO NON ASSOCIATO A NEOPLASIA, si tratta di una forma di ipercorticosurrenalismo associato a iperplasia bilaterale corticale nodulare, la causa è ignota.

ASPETTI CLINICI:

l'iperaldosteronismo si accompagna a due meccanismi importanti di alterazione dell'equilibrio idrico salino:

- una deplezione di potassio che viene escreto con le urine in grandi quantità.
- Un incremento dei livelli di sodio ematico.

Questi due eventi sono responsabili generalmente della sintomatologia associata:

CC BY NC SA

- ipertensione diastolica.
- Cefalea.
- Debolezza, astenia secondaria all'effetto della ipocaliemia sul muscolo.
- Ipertrofia del ventricolo sinistro, evidente sia all'ECG che alla RADIOGRAFIA DEL TORACE, non associata alla sola ipertensione.
- Alterazioni elettrocardiografiche caratteristiche della ipocaliemia:
  - onde U particolarmente elevate.
  - Aritmie cardiache.
  - Contrazioni premature.
- In assenza di altre patologie sistemiche, gli edemi sono ASSENTI.
- Una insufficienza renale può registrarsi nel paziente con iperaldosteronismo nel 15% dei casi.

ASPETTI LABORATORISTICI:
dal punto di vista laboratoristico si registrano:

- incapacità di concentrare le urine.
- Ipocaliemia che può essere molto severa, sotto i 3meq/L, in questo caso sarà accompagnata da una deplezione di magnesio.
- Ipernatriemia, infrequente in realtà salvo la presenza di altre alterazioni sistemiche.
- Il pH delle urine risulta alcalino a causa della secrezione di ammonio e bicarbonati per compensare la alcalosi metabolica.

CRITERI DIAGNOSTICI:
i criteri diagnostici per l'iperaldosteronismo primitivo sono:

- ipertensione diastolica in assenza di edemi.
- Iposecrezione di renina e suo mancato aumento in caso di deplezione di volume.
- Ipersecrezione di aldosterone che non si riduce appropriatamente in presenza di un ripristino del volume circolante.

VALUTAZIONE DELLA IPERTENSIONE DA IPERALDOSTERONISMO PRIMITIVO:

- SINDROME DI CONN o IPERALDOSTERONISMO PRIMITIVO che si caratterizza per:
  - elevati livelli di pressione.
  - Ipocaliemia.
  - Ipernatriemia.
  - Bassi livelli di renina circolante e attiva.

  Questa sindrome può variare molto in termini di manifestazione, complessivamente si possono avere quadri di lieve ipertensione come quadri di ipertensione grave resistente al trattamento. La sintomatologia non sempre è presente, quando lo è possiamo registrare:
  - ipertensione chiaramente.
  - Alcalosi legata alla eliminazione di protoni in scambio con il sodio nel tubulo renale.
  - Intolleranza al glucosio.
  - Poliuria e polidipsia, parestesie e debolezza muscolare legate prevalentemente alla alcalosi ipocaliemica.

  In questo caso sono molto utili nella diagnosi le valutazioni di:
  - potassio ematico, che risulta ridotto in questi pazienti.

CC BY NC SA

- Rapporto tra ALDOSTERONE PLASMATICO e ATTIVITÀ PLASMATICA DELLA RENINA fondamentale per distinguere tra iperaldosteronismo primitivo e secondario.

L'iperaldosteronismo primitivo può essere causato da:

- adenomi secernenti, come avviene nel 60-70% dei casi; vengono trattati chirurgicamente.
- Iperplasia bilaterale del surrene, vengono trattati medicalmente.
- Cause molto molto rare sono sicuramente carcinomi della surrenale e elementi secernenti ectopici, soprattutto ovarici.

- SINDROME DI CUSHING che, probabilmente a causa di:
  - stimolazione del recettore per l'aldosterone da parte del cortisolo.
  - Stimolazione alla secrezione di altri corticosurrenalici oltre al cortisolo.

Accompagna il 75-80% dei casi di ipertensione.

La ipertensione in questo caso si caratterizza per:

- Assenza di edemi.
- Livelli di renina molto bassi o soppressi.
- Ipocaliemia e sue conseguenze:
  - astenia muscolare.
  - Alcalosi ipocaliemica.
  - nefropatia ipocaliemica.
  - ECG caratteristico.

La diagnosi di iperaldosteronismo primitivo può essere condotta con i seguenti test:

- indagini di laboratorio:
  - dosaggio degli elettroliti come sodio e potassio plasmatici e urinari.
  - Dosaggio dell'aldosterone plasmatico e urinario.
  - Dosaggio dosaggio della attività della renina plasmatica.
  - test di infusione salina.
- Test funzionali che valutano la reattività della surrenale e la sua risposta al blocco di determinati stimoli; prima di procedere nella analisi è indispensabile eliminare alcuni fattori confondenti:
  - sostanze che espandono il volume plasmatico come:
    - cortisonici.
    - Mineralcorticoidi.
    - Contraccettivi.
    - Liquirizia.
    - Pompelmo.
    - FANS.
    - Dieta iposodica.
    - Iperassunzione di acqua.
  - Sostanze che riducono il volume plasmatico come per esempio dei lassativi osmotici.

Prima di procedere a test specifici quindi è indispensabile un WASHOUT DALLA TERAPIA con farmaci che possono inficiare l'attendibilità dei suddetti test.

I test funzionali che a questo punto possono essere eseguiti sono:

- TEST AL CAPTOPRIL, si tratta di un test eseguito con ace inibitore:

CC BY NC SA

- si valutano inizialmente i livelli di:
  - renina.
  - Aldosterone.
  - Cortisolo.
- si somministrano al paziente 50mg di captopril, ace inibitore.
- Il paziente resta in clinostatismo per circa 60 minuti.
- Passata un'ora si valutano i livelli di:
  - renina.
  - Aldosterone.
  - Cortisolo.

In presenza di iperaldosteronismo primitivo ci aspettiamo di registrare una mancata soppressione dei livelli di aldosterone in quanto questo non è più sensibile alla attività del sistema renina-angiotensina.

- TEST DI INFUSIONE SALINA:
  si basa su una infusione continua di fisiologica:
  - si tiene il paziente in clinostatismo per un'ora.
  - Si somministra soluzione fisiologica per tre ore.

  Nel corso del test vengono eseguite delle valutazioni:
  - al tempo 0, prima di cominciare il test.
  - A 240 minuti.

  si dosano aldosterone, renina, cortisolo e PRA (ad oggi quest'ultimo parametro viene meno utilizzato in quanto si è visto che la renina plasmatica è sufficiente, non è necessario valutarne anche la attività).

  A seguito di una tale infusione ci aspetteremmo una riduzione dei livelli di aldosterone che non si presenta nel paziente che soffre di iperaldosteronismo primitivo.

- indagini strumentali quali:
  - ecografia surrenalica.
  - TC o RMN.
  - scintigrafia.
  - cateterismo venoso delle surrenali: si esegue un prelievo direttamente dal vaso che drena dalla surrenale e dalla vena cava, si dosano quindi i livelli di ALDOSTERONE, RENINA E CORTISOLO nei due campioni.
    - Se i dosaggi degli ormoni nei due campioni sono uguali, c'è stato un errore operativo.
    - Se i livelli sono differenti:
      - si valutano i livelli di produzione.
      - si valuta la lateralizzazione del difetto, cioè se una delle due surrenali produce più dell'altra.

  TERAPIA:
  la terapia è fondamentalmente variabile a seconda della causa della patologia:
  - chirurgica per adenomi secernenti.
  - Medica in caso di iperplasia surrenalica.

IPERALDOSTERONISMO SECONDARIO:
si tratta di una forma di iperaldosteronismo secondaria alla iperattivazione del sistema

RAAAS. Complessivamente riconosciamo due cause:

- IPERATTIVAZIONE DELLA SECREZIONE DI RENINA che può essere:
  - primitiva, senza causa apparente.
  - Secondaria a:
    - un calo del volume ematico.
    - Una stenosi delle arterie renali.
- NEOPLASIA SECERNENTE RENINA, evento rarissimo.

La caratteristica di queste forme di iperaldosteronismo è legata al fatto che si associano praticamente sempre AD EDEMA, generalmente secondario alla patologia scatenante l'iperaldosteronismo.

IL RUOLO DELL'ALDOSTERONE NEL DANNO CARDIOVASCOLARE:

numerosi studi hanno dimostrato come l'aldosterone di per se stesso, indipendentemente dalla presenza di ipertensione e dal suo grado, induce:

- ipertrofia ventricolare sinistra.
- Albuminuria.
- Accidente cerebrovascolare.

Questi aspetti, clinicamente molto preoccupanti, sembra siano dovuti alla capacità di questo ormone di LIBERARE CITOCHINE PROINFIAMMATORIE CAPACI DI DARE UN INFILTRATO PERIVASCOLARE di macrofagi e altre cellule infiammatorie, seguito ovviamente da una reazione flogistico fibrosante.

IPOCORTICOSURRENALISMO:

l'ipocorticosurrenalismo è una malattia importantissima, il cortisolo infatti è un ormone FONDAMENTALE PER LA VITA UMANA, si tratta di una patologia abbastanza comune, arriva a colpire anche 1 paziente su 8000, generalmente si tratta di:

- donne.
- Tra 30 e 50 anni.

EZIOLOGIA:

dal punto di vista eziologico riconosciamo due grandi gruppi di cause per quanto riguarda l'ipocorticosurenalismo:

- IMPROVVISA CESSAZIONE DI UNA TERAPIA CORTISONICA, come avviene nel 99% dei casi in maniera reversibile.
- FORME PRIMITIVE:
  - distruzione anatomica della ghiandola:
    - atrofia idiopatica, generalmente ad eziologia autoimmune probabilmente, veramente molto comune, si tratta della forma più comune in assoluto e si rinviene:
      - associata a sindrome pluriendocrina di tipo I caratterizzata da ipoparatiroidismo, insufficienza renale, ipogonadismo primitivo, candidosi mucocutanea anemia perniciosa.
      - Associata a sindrome pluriendocrina di tipo II: chiamata anche sindrome di Schmidt e caratterizzata da insufficienza surrenale, tireopatie autoimmuni, diabete mellito insulino-dipendente.
      - Forma isolata.

CC BY NC SA

Generalmente si riscontra in circolo la presenza di ACA, anti cortex antibodies.
        - Tubercolosi, nel 20-25% dei casi il granuloma tubercolare è la causa del morbo di addison.
        - Rimozione chirurgica.
        - Emorragia.
        - Invasione metastatica.
        - Agenti citotossici.
    - Anticorpi bloccanti l'ACTH.
    - Mutazioni del recettore per l'ACTH.
    - Ipoplasia congenita della surrenale.
- FORME SECONDARIE:
    - ipocorticosurrenalismo:
        - secondario o da disfunzione ipofisaria.
        - Terziario o da disfunzione ipotalamica.
    - Soppressione dell'asse ipotalamo ipofisi surrene fino alla atrofia:
        - per la assunzione di steroidi esogeni.
        - Per la produzione di steroidi da parte di neoplasie.

QUADRO CLINICO:

elementi caratteristici del quadro clinico del morbo di addison sono:

- debolezza.
- Perdita di peso, anoressia, nausea e vomito, diarrea, costipazione, dolore addominale.
- Alterazioni della pigmentazione:
    - IPERPIGMENTAZIONE:
        - della cute. caratteristicamente in sedi quali:
            - pieghe cutanee.
            - Punti di pressione.
            - areola mammaria.
        - Delle mucose che risultano

      L'iperpigmentazione cutanea e mucosale è dovuta alla iperproduzione di ormone melanostimolante parallela alla produzione di ACTH, entrambi derivano infatti dal POMC, in questo caso osserveremo iperpigmentazione in caso di insufficienza localizzata alla surrenale, in assenza di disfunzione ipotalamico ipofisaria.
    - IPOPIGMENTAZIONE SECONDARIA A VITILIGINE, legata in particolare a quadri di autoimmunità.
- Ipotensione e sincope.

Il sospetto clinico generalmente emerge per la presenza di una serie di disfunzioni generiche accompagnata da:

- IPOTENSIONE ARTERIOSA.
- IPERPIGMENTAZIONE CUTANEA.
- IPERPOTASSIEMIA, in relazione alla perdita parziale della azione aldosteronica e alla mancata cross attivazione da parte del cortisolo dei suoi recettori.
- IPOGLICEMIA, altro elemento caratteristico di questa patologia associato alla mancata

CC BY NC SA

stimolazione della gluconeogenesi epatica.

LA CRISI SURRENALICA ACUTA:

aspetto estremamente importante clinicamente parlando è il calo progressivo della funzionalità del corticosurrene nel tempo che fa si che in condizioni di perfetta salute il paziente possa essere del tutto compensato: seppur ridotta infatti, la funzionalità del corticosurrene è sufficiente a garantire una adeguata produzione di cortisolo se il paziente non è sotto stress. Nel momento in cui il paziente per una qualsiasi ragione entri in una fase di stress, evento legato generalmente ad una INFEZIONE, il corticosurrene entra in una FASE DI INSUFFICIENZA RELATIVA E SI SVILUPPA UNA CRISI ADDISONIANA ACUTA nel contesto della quale:

- I SINTOMI GASTROINTESTINALI POSSONO PREVALERE TANTO DA ENTRARE IN DIAGNOSI DIFFERENZIALE CON UNA FORMA DI ADDOME ACUTO.
- SONO PARTICOLARMENTE EVIDENTI:
  - Ipotensione.
  - Ipoglicemia.
  - Disionia iperpotassiemica.

DIAGNOSI:

il dosaggio singolo del cortisolo può non essere diagnostico vista la estrema variabilità giornaliera che questo ormone presenta fisiologicamente, risulta fondamentale quindi eseguire un test da stimolo tramite ACTH sintetico: si utilizza in SINACTEN, si danno 250µg e si valuta la risposta misurando i valori ematici di cortisolo.

TERAPIA:

la terapia è una terapia sostitutiva che viene seguita con:

- CORTISONE ACETATO, simile al cortisolo viene somministrato per OS in dose da 25mg, generalmente una dose alla mattina e mezza alla sera, in misura identica a quanto prodotto normalmente.
- CORTICOSTEROIDI DI SINTESI, hanno una potenzia maggiore rispetto al cortisone acetato e al cortisolo:
  - il desametasone ha una potenza di 40 volte superiore al cortisolo.
  - Il prednisone ha una potenza 5 volte superiore al cortisolo.

  La dose viene ovviamente aggiustata di conseguenza.
- MINERALCORTICOIDI, che vengono somministrati nel momento in cui:
  - caliemia.
  - Pressione arteriosa.

  Non siano controllabili con il solo aldosterone.

Ricordiamo che:

- La dose sostitutiva deve aumentare se il paziente contrae una patologia interocorrente:
  - si raddoppia la dose se il paziente contrae una infezione lieve.
  - Si triplica o quadruplica la dose se il paziente contrae una malattia grave.
- In ACUZIE SE C'È UN SOSPETTO DI MORBO DI ADDISON SI ESEGUE IN OGNI CASO LA TERAPIA SOSTITUTIVA: la somministrazione nel paziente con malattia acuta a breve termine sono praticamente nulli, ma la mancata somministrazione può avere degli effetti anche letali nel paziente.

CC BY NC SA

IL FEOCROMOCITOMA:

il feocromocitoma è la patologia endocrina neoplastica più comune della midollare del surrene, si tratta di una neoplasia che produce catecolamine: tale neoplasia può svilupparsi, come avviene nella stragrande maggioranza dei casi, nella midollare del surrene, ma può interessare anche altre sedi, per esempio nei paragangli o nei gangli del sistema nervoso autonomo o nel glomo carotideo. Queste neoplasie si presentano:

- come positive alla colorazione CROMAFFINICA.
- Capaci di secernere CATECOLAMINE con tutti gli effetti che ne conseguono.

RECETTORE	TESSUTO	RISPOSTA
Alfa 1	vasi	contrazione
	genitourinario	contrazione
	fegato	glicogenolisi glucoeogenesi
	intestinale	rilassamento
	cuore	aumento forza contrattile
Alfa 2	isole di langherans	calo secrezione di insulina
	piastrine	aggregazione
	terminazioni nervose	calo della neurotrasmissione
	sfintere liscio vescicale	contrazione
	muscolatura liscia vasale	contrazione
beta 1	cuore	aumento della forza e frequenza
	juxtaglomeruari	secrezione di renina
beta 2	gastrointestinale	rilassamento
	bronchiale	rilassamento
	genitourinaria	rilassamento
	vascolare	rilassamento
	muscolo scheletrico	glicoggenolisi e captazione di potassio
	fegato	glicogenolisi gluconeogenesi
beta 3	tessuto adiposo	lipolisi

Le conseguenze cliniche di questo tipo di produzione ormonale saranno ovviamente:

- cefalea.
- Palpitazioni.
- Ansia.
- Sudorazione.
- Dolore addominale.
- Intolleranza al glucosio e diabete.
- Ipertensione, che può essere:
  - generalmente parossistica.
  - In alcuni casi costante.
  - In alcuni casi accompagnata da ipotensione ortostatica.
- Raramente si possono avere:
  - perdita di peso.
  - Dolore toracico, può slatentizzare una coronaropatia.
  - Tremori.
  - Pallore.

CC BY NC SA

DIAGNOSI:
la valutazione sierologica per eccellenza resta la valutazione delle METANEFRINE PLASMATICHE E URINARIE, soprattutto le metanefrine urinarie vanno valutate con estrema attenzione in quanto specchio di una attività maggiormente prolungata nel tempo.
INQUADRAMENTO DELLA PATOLOGIA:
la patologia si inquadra fondamentalmente tramite la regola del 10:

- il 90% dei feocromocitomi è surrenalico, il 10% è extrasurrenalico e può interessare tutto il tessuto cromaffine: le indagini saranno quindi rivolte primitivamente alla surrenale.
- Il 90% dei feocromocitomi è benigno, il10% maligno.
- Il 10% dei feocromocitomi è familiare e si inquadra nella sindrome MEN2.
- Il 90% dei feoctomocitomi è monolaterale, il10% bilaterale.

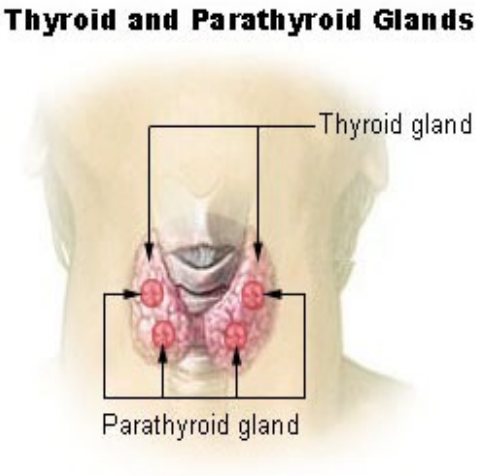
Esistono naturalmente anche dei test di stimolazione, ma a causa della loro pericolosità e della loro scarsa utilità, non dicono nulla di più di quanto non possano dire i dosaggi plasmatici e urinari, non vengono eseguiti.
La diagnosi morfologica si fa su RISONANZA e ad una PARTICOLARE SCINTIGRAFIA ESEGUITA CON IL META-IODO BENZYLGUANIDINA.
TRATTAMENTO:
il trattamento è UNICAMENTE CHIRURGICO, esistono delle terapie mediche di tipo palliativo o preparatorio all'intervento:

- TERAPIA MEDICA che prevede:
  - alfa bloccanti fin da subito, essenziali per controllare la pressione acutamente.
  - Alfa e beta bloccanti combinati assieme, essenziali per garantire che non vi siano alterazioni acute della pressione arteriosa. La somministrazione di un beta bloccante sistemico aspecifico a queste dosi è molto pericolosa e rischia di lasciare priva di contrasto una azione alfa agonista estremamente ipertensiva.
- TERAPIA CHIRURGICA che prevede la rimozione totale.

CC BY NC SA

PATOLOGIE DELLE PARATIROIDI

le paratiroidi sono quattro ghiandole endocrine localizzate posteriormente alla ghiandola tiroide e, generalmente, poste in stretto contatto con essa. Queste ghiandole, preposte alla produzione di PTH o paratormone, svolgono un ruolo essenziale nel nostro organismo in relazione alla regolazione del metabolismo del calcio.



SVILUPPO EMBRIOLOGICO:
le ghiandole paratiroidi originano a partire dalla IV e III tasca embrionale rispettivamente per quanto riguarda le due paratiroidi superiori e quelle inferiori, e analogamente agli elementi derivati dalle medesime tasche, il timo e la tiroide, migrano in senso craniocaudale fino a raggiungere la loro posizione definitiva.

ANATOMIA:
normalmente esistono quattro ghiandole paratiroidi poste come accennato posteriormente alla tiroide e in prossimità del timo. È importante ricordare che:

- la loro vascolarizzazione è generalmente a carico della arteria tiroidea INFERIORE, ma può derivare anche dalla arteria tiroidea superiore o da una anastomosi dei due vasi.
- Normalmente sono piatte e ovoidali.
- Normalmente le misure sono 5*3*0.5mm.
- Il peso complessivo varia da 90 a 200mg.
- Sono generalmente marroni o gialle.
- Istologicamente appaiono composte di cellule ossifile accompagnate da uno stroma composto principalmente da adipociti.

FISIOLOGIA:
come accennato la ghiandola paratiroide gioca un ruolo essenziale nel controllo del metabolismo del calcio assieme a TIREOCALCITONINA e VITAMINA D.

- IL PARATORMONE viene:
  - prodotto dalla paratiroide in forma di preproormone.
  - Viene clivato a preparatormone direttamente a livello della ghiandola e riversato in circolo.
  - Raggiunto il fegato, viene metabolizzato tramite clivaggio in.
    - Un segmento C terminale INATTIVO.
    - Un segmento N terminale ATTIVO che:
      - rappresenta il paratormone vero e proprio.
      - Ha una emivita estremamente breve, nell'ambito di minuti.

  Il paratormone nella sua forma attiva agisce a livello di:
  - OSSO dove favorisce il catabolismo della idrossiapatite inducendo la attività

CC BY NC SA

osteoclastica e inibendo quella osteoblastica.
    - RENE dove:
        - riduce la eliminazione di calcio.
        - Inibisce il riassorbimento di fosfato.
        - Stimola la idrossilazione della vitamina D.
- VITAMINA D, derivato del colesterolo tramite azione dei raggi ultravioletti e azione di idrossilazione da parte del rene e del fegato. Ha come principale effetto quello di indurre un aumento del riassorbimento di calcio a livello intestinale.
- CALCITONINA, ormone ad azione ipocalcemizzante riduce il riassorbimento osseo e induce la formazione della matrice, di fatto nell'organismo umano ha effetti minimi tanto che in assenza delle cellule C che la producono, non è necessaria terapia sostitutiva.

IPOPARATIROIDISMO:

l'ipoparatiroidismo è una condizione non comune che si verifica tipicamente nel paziente operato di tiroidectomia o nel paziente che ha subito una esplorazione dei tessuti circostanti. Tale condizione è generalmente transitoria, ma può essere molto prolungata o addirittura non cronica in alcuni casi.

ASPETTI CLINICI:

generalmente la patologia si dimostra come una riduzione dei livelli di calcio ematico, una importante ipocalcemia, attribuibile ad alcuni aspetti in particolare:

- inizialmente si registrano:
    - incremento della eccitabilità neuromuscolare dovuto alla riduzione del calcio ematico.
    - Intorpidimento e formicolio delle labbra e delle guance e delle dita.
    - Sintomi neurologici come:
        - ansia.
        - Confusione.
- Nelle forme più gravi e tardive, con ipocalcemia importante, si possono avere:
    - tetania.
    - Spasmi muscolari e convulsioni.
    - Laringospasmo.

TRATTAMENTO:

possiamo dire che:

- la crisi IPOCALCEMICA ACUTA viene trattata con calcio gluconato per via endovenosa.
- Il trattamento dell'IPOPARATIROIDISMO nel lungo periodo viene eseguito con:
    - calcio per via orale.
    - Vitamina D.

l'utilizzo del paratormone non è possibile vista la sua breve emivita e la possibilità, trattandosi di un pepetide, di essere somministrato unicamente per via endovenosa.

IPERAPARATIROIDISMO:

l'iperparatiroidismo è una patologia che può presentarsi in diverse forme:

- PRIMITIVA.
- SECONDARIA.

- TERZIARIA.

Sicuramente in ordine di frequenza l'iperpartairoidismo primitivo ne è la causa principale, ma questo può verificarsi anche in un contesto, per esempio, si insufficienza renale.

IPERPARATIROIDISMO PRIMITIVO:

si tratta di una patologia abbastanza comune:

- interessa circa 25 pazienti ogni 100.000 in termini di incidenza annua.
- Si registrano circa 50.000 nuovi casi all'anno negli USA.
- Spesso si associa a patologie endocrine multiple soprattutto nel contesto della MEN-1, della quale rappresenta la manifestazione generalmente più precoce e importante.

EZIOLOGIA:

l'eziologia è ignota, tuttavia distinguiamo due grandi quadri orientativamente:

- iperplasia o ipertrofia o neoplasia della singola ghiandola, aspetto che suggerisce una alterazione sporadica.
- Iperplasia o ipertrofia o neoplasia multicentrica, aspetto che suggerisce la presenza di una condizione sistemica o genetica di base che favorisca il processo.

Ricordiamo inoltre che un incremento dei livelli di PTH si associa a:

- perdita di funzionalità renale fisiologica con l'età.
- Una esposizione, anche se questo non è del tutto coprovato, a radiazioni ionizzanti.

ASPETTI CLINICI:

mentre un tempo la patologia era considerata ed emergeva come estremamente grave e disabilitante, ad oggi, essendo diagnosticata maggiormente precocemente, si associa ad una serie di segni e sintomi meno evidenti:

- MANIFESTAZIONI RENALI che sono spesso le più gravi e pericolose, ricordiamo:
  - poliuria.
  - Nicturia.
  - Polidipsia.
  - Nefrolitiasi.
  - Nefrocalcinosi, conseguenza temibile che si regista nel 5-10% dei pazienti con iperparatiroidismo primitivo.
- IPERTENSIONE dove vari meccanismi sono stati proposti per spiegare tale relazione, ma sembra che anche l'ipertensione sia correlata secondariamente all'interessamento renale con l'iperparatiroidismo.
- PATOLOGIE OSSEE:
  - forme estremamente comuni di alterazione della matrice ossea con riduzione della sua densità.
  - Presenza di fratture vertebrali e altre fratture patologiche.
- MANIFESTAZIONI NEUROLOGICHE, PSICHIATRICHE E NEUROMUSCOLARI, ESTREMAMENTE COMUNI:
  - depressione, ansia e psicosi.
  - Disturbi mentali generalizzati si registrano nel 50% di questi pazienti.
  - Debolezza muscolare.

  A seguito della paratiroidectomia, questi pazienti dimostrano un netto miglioramento, soprattutto per quanto concerne la sintomatologia muscolare.

CC BY NC SA

- esiste una proporzionalità inversa tra CALCEMIA E TRATTO QT ALL'ECG, alterazioni di tale tratto possono quindi essere ricondotte a tale condizione.

DIAGNOSTICA DI LABORATORIO:

la diagnosi si fa valutando sempre e comunque:

- il livello di calcio ematico.
- Il livello di paratormone nel siero.

Solo la combinazione di questi due elementi è di effettivo aiuto nella diagnosi di iperparatiroidismo primitivo.

Altri aspetti da prendere in considerazione sono:

- FOSFOREMIA che in circa il 50% dei pazienti risulta ridotta.
- ACIDOSI IPERCLOREMICA secondaria all'aumento della eliminazione dei bicarbonati tramite il rene.
- INDICI DI LISI OSSEA che risutano incrementati molto spesso, per esempio la fosfatasi alcalina.

CRISI IPERPARATIROIDEA:

se la maggior parte dei pazienti presenta un quadro lieve ed eventualmente di difficile identificazione, in alcuni casi si possono avere delle vere e proprie crisi dette iperparatiroidee ma meglio definite ipercalcemiche, si registrano infatti per livelli di calcio estremamente elevati, intorno ai 16-20mg/dl. Generalmente il paziente si presenta dal medico per debolezza diffusa, anoressia, nausea e costipazione accompagnata da poliuria e polidipsia, se non vengono eseguire delle corrette analisi e la patologia progredisce, il paziente può sviluppare tale crisi che si manifesta con:

- debolezza muscolare marcata.
- Nausea.
- Vomito.
- Affaticamento.
- Confusione.

Tutti elementi tipici di una crisi iperparatiroidea.

Una crisi ipercalcemica non avviene naturalmente solo in corso di iperparatiroidismo ma in corso di qualsiasi patologia che possa incrementare i livelli di calcio ematico in modo molto importante e acuto, per esempio una neoplasia maligna che infiltri l'osso o che produce PTHrP o, come avviene nel caso della leucemia e del linfoma, che induca una lisi ossea indiretta.

Gli obiettivi terapeutici in questo caso sono:

- MANTENERE LIVELLI DI IDRATAZIONE E DIURESI ADEGUATI tramite:
  - soluzione fisiologica.
  - Diuretici che favoriscano la diuresi.
- INCREMENTARE LA SECREZIONE DI CALCIO CON LE URINE tramite diuretici appositi.
- INIBIRE IL RIASSORBIMENTO OSSEO tramite l'uso di bifosfonati.
- TRATTARE LA PATOLOGIA CHE PRIMITIVAMENTE HA CAUSATO LA CRISI.

INDICAZIONI CHIRURGICHE GENERALI NELLA PATOLOGIA PARATIROIDEA PRIMITIVA:

le indicazioni chirurgiche sono relative praticamente unicamente all'IPERPARATIROIDISMO

CC BY NC SA

PRIMITIVO e al CARCINOMA, nel complesso si tratta generalmente di patologie ADENOMATOSE BENIGNE, SI INTERVIENE:

- solo se il calcio sierico supera i 12mg/dl: in caso di adenoma non secernente, non si interviene ovviamente.
- Se la calciuria è superiore a 400mg/die.
- Se il rischio di calcolosi e insufficienza renale è importante.
- Se l'incremento del riassorbimento osseo risulta marcato, cioè in presenza di un Z score minore di -2.
- Se si registra una ridotta clearance della creatinina, indice di insufficienza renale secondaria all'iperparatiroidismo.
- Se l'età del paziente è minore di 50 anni.

IPERPARATIROIDISMO SECONDARIO E TERZIARIO:

si tratta di condizioni che si verificano in un contesto del tutto differente rispetto a quello visto in precedenza:

- l'iperparatiroidismo secondario è legato alla risposta da parte della paratiroide ad uno stimolo, generalmente una ipocalcemia cronica legata ad altre patologie, che induce una risposta importante da parte della ghiandola stessa.
- L'iperparatiroidismo terziario è legato alla presenza di una patologia cronica che stimoli, come avviene nella insufficienza renale cronica, la paratiroide a tal punto da svincolarla da qualsiasi meccanismo di feedback. In questo caso anche trattando la patologia primitiva, non sarà possibile ripristinare i livelli normali di paratormone.

IL CARCINOMA DELLA PARATIROIDE:

si tratta di una condizione rara, si presenta infatti in meno dello 0.5% dei pazienti con iperparatiroidismo, generalmente la patologia viene diagnosticata tardivamente tanto che:

- segni e sintomi di iperparatiroidismo sono già presenti al momento della diagnosi.
- Circa il 50% dei pazienti presenta una ghiandola palpabile, molto aumentata in dimensione quindi.

IPER E IPOCALCEMIA:

nel contesto di una patologia che coinvolga la paratiroide ci si può trovare ad affrontare una alterazione importante del metabolismo del calcio che può presentarsi in forma di:

- IPERCALCEMIA.
- IPOCALCEMIA.

L'IPERCALCEMIA:

la valutazione dei livelli di CALCIO EMATICO è normalmente eseguita in corso di ricovero ospedaliero, sia perché si tratta di una condizione correggibile sia perché può essere secondaria a condizioni patologiche gravi. Possiamo avere quindi fondamentalmente due contesti clinici:

- la rilevazione occasionale di una ipercalcemia.
- Uno studio mirato nel paziente affetto dai tipici sintomi e segni di ipercalcemia:
  - astenia e debolezza generalizzata.
  - Nefrolitiasi.
  - Patologie psichiatriche o alterazioni in generale della psiche.

POSSIBILI CAUSE DI IPERCALCEMIA:

CC BY NC SA

le cause di ipercalcemia possono essere veramente molto numerose, sicuramente ricordiamo:

- ECCESSIVA PRODUZIONE DI PTH che si verifica in modo primitivo, può trattarsi di:
  - ipertrofia della paratiroide.
  - adenoma.
  - Iperparatiroidismo in un contesto di MEN 1 principalmente, ma anche di tipo 2.
- IPERCALCEMIA SECONDARIA A NEOPLASIE, ricordiamo sicuramente:
  - IL MIELOMA MULTIPLO e alcuni linfomi che agiscono inducendo il catabolismo osseo.
  - NEOPLASIE SOLIDE come:
    - Carcinoma mammario.
    - Carcinoma della prostata.
    - Carcinoma polmonare.
    - Carcinoma del colon retto.

    Che danno spesso una ipercalcemia.

  Il meccanismo con cui questo evento si verifica è stato chiarito ed oggi è noto che:
  - nel 20% dei casi si tratta di METASTASI OSSEE ESTESE O DI UN MECCANISMO FLOGISTICO LOCALE che liberano calcio, si tratta di eventi conseguenti alla presenza di:
    - Carcinoma mammario,
    - mieloma (e in alcuni casi linfoma), neoplasia che agisce a distanza producendo citochine che inducono il catabolismo osseo.
  - nell'80% dei casi il meccanismo è effettivamente PARANEOPLASTICO, viene cioè indotta una ipercalcemia:
    - con SCARSE METASTASI OSSEE.
    - In presenza di livelli circolanti di PTHrP ELEVATI.

    Peptide estremamente simile al PTH, non è ad esso identico tanto che il dosaggio del PTH sierico in questi pazienti risulta minimo, basso. Si tratta di una conseguenza tipica di:
    - carcinoma polmonare.
    - Carcinoma dell'area testa-collo.
    - Carcinoma dell'ovaio.
    - Carcinoma del tratto genitoruinario.
- IPERCALCEMIA VITAMINA D DIPENDENTE che può essere dovuta a
  - IPERASSUNZIONE DI VITAMINA D come avviene in caso di intossicazione.
  - IPERATTIVAZIONE DELLA VITAMINA D che si associa ad alcune patologie granulomatose come la SARCOIDOSI, in questo caso l'evento sembra sia secondario alla presenza di una iperattività macrofagica che si estrinseca in questo modo.
- AUMENTO DEL TURNOVER OSSEO che si verificano in corso di:
  - Ipertiroidismo.
  - Immobilizzazione prolungata.

CC BY NC SA

- Utilizzo di diuretici TIAZIDICI che hanno un duplice effetto:
  - incrementano il riassorbimento di calcio a livello del tubulo renale.
  - Incrementano il turnover osseo.

  I diuretici di questo tipo sono utilizzatissimi nel trattamento della ipertensione e prima di procedere alla loro prescrizione una certa attenzione deve essere posta a non rischiare di somministrare tale diuretico ad un paziente iperteso secondariamente ad una ipercalcemia.
  Nell'ambito di una patologia di questo tipo il diuretico ideale sarebbe la FUROSEMIDE che presenta parallelamente all'effetto diuretico anche un effetto di tipo ipocalcemizzante.

DIAGNOSTICA DIFFERENZIALE:
dal punto di vista laboratoristico come accennato vanno valutati sempre:

- CALCIO SIERICO, preferibilmente ionizzato.
- PTH.

Fisiologicamente questi due valori sono correlati tra loro in modo inversamente proporzionale e la loro analisi ci consente di inquadrare la patologia in modo molto rapido ed efficace:

- BASSI LIVELLI DI CALCIO E PTH inquadrano generalmente un ipoparatiroidismo primitivo.
- BASSI o NORMALI LIVELLI DI CALCIO E LIVELLI DI PTH MOLTO ALTI inquadrano un iperparatiroidismo secondario, naturalmente a seconda della patologia che causa questa alterazione ci aspettiamo quadri differenti.
- ELEVATI LIVELLI DI PTH E CALCIO identificano un iperparatiroidismo primitivo, associato ad una iperproduzione svincolata da feedback di paratormone.
- LIVELLI DI PTH BASSI O NULLI E CALCEMIA ELEVATA suggeriscono la presenza di una patologia per esempio paraneoplastica o associata non direttamente al paratormone come per esempio una ipervitaminosi da vitamina D.

nella stragrande maggioranza dei casi la valutazione di questi due valori è sufficiente ad inquadrare la patologia.
TRATTAMENTO:
il trattamento si basa sull'uso di BIFOSFONATI, elementi fondamentali nel controllo della calcemia e del turnover osseo, sono molto utili soprattutto in caso di IPERCALCEMIA PARANEOPLASTICA.

IPOCALCEMIA:

la ipocalcemia è particolarmente preoccupante clinicamente in quanto incrementa la ECCITABILITÀ NEUROMUSCOLARE, il rischio è quello di sviluppare una sindrome tetanica o una crisi convulsiva come accennato a proposito dell'ipoparatiroidismo.
Di fronte ad una IPOCALCEMIA dobbiamo anzitutto domandarci se si tratti di:

- UNA PSEUDOIPOCALCEMIA: il calcio nel sangue viaggia legato per più del 50% a proteine, quindi tutte le cause di ipoalbuminemia possono provocare un calo dei livelli di calcio ematico anche fino a 7mg/dl.
- UNA IPOCALCEMIA da valutare quindi non in relazione al calcio totale ma al calcio IONIZZATO, la forma ATTIVA. Cause possibili sono:
  - IPERFOSFATEMIA secondaria a:
    - IRC, insufficienza renale cronica.

        - RABDOMIOLISI.
        - LISI TUMORALE.
    - IPOPARATIROIDISIMO PRIMITIVO che può essere:
        - chirurgico, come accennato secondario a rimozione della tiroide.
        - Idiopatico, evento molto raro.
    - DEFICIT DA VITAMINA D, associato spesso a insufficienza renale cronica, ma anche a ridotta esposizione alla luce solare.
    - IL CALCIO CIRCOLANTE PUÒ LEGARSI A PROTEINE IMMESSE NEL TORRENTE EMATICO O PRESENTI NEI TESSUTI evento che si verifica tipicamente in caso di:
        - PANCREATITE ACUTA NECROTIZZANTE.
        - RABDOMIOLISI.
        - LISI TUMORALE.
    - METASTASI OSSEE DI TIPO OSTEOBLASTICO che invece di rilasciare calcio lo accumulano e captano dal circolo.

Le ipocalcemie vere si registrano di fatto quasi solo in caso di ipoparatiroidismo.

<u>QUADRO CLINICO:</u>

come accennato si tratta di una patologia da iperattività dei tessuti eccitabili, si caratterizza quindi per:

- encefalopatia.
- crampi e tetania con laringospasmo e convulsioni generalizzate.
- Nelle fasi iniziali si possono registrare:
    - segno di CHOVSTEK o iperccitabilità del facciale alla compressione.
    - Segno di TROUSSEAU o contrazione della mano a seguito del rigonfiamento di uno sfigmomanometro a livello dell'avanbraccio.

  Si tratta di segni di tetania latente.
- Aritmia e blocco di conduzione in sistole con prolungamento del trattao QT.

<u>TERAPIA:</u>

come accennato a proposito dell'ipoparatiroidismo, le possibilità sono calcio per via orale e vitamina D.

LE EPATOPATIE

in linea generale possiamo suddividere le patologie epatiche in tre grandi categorie:

1. EPATOCELLULARI, caratterizzate da danno epatico diretto, mediato da processi infiammatori o necrotici o di natura differente.
2. COLESTATICHE, come avviene nella ostruzione della via biliare.
3. MISTE.

SINTOMI DI INTERESSAMENTO EPATICO:

i sintomi tipici dell'interessamento epatico sono:

- ittero.
- Prurito che si presenta:
  - precoce nell'ittero ostruttivo.
  - Tardivo nelle malattie epatocellulari.
  - In corso di epatiti croniche.
- Astenia e malessere, spesso scarsa tolleranza allo sforzo fisico.
- Nausea, vomito e inappetenza.
- Steatorrea, come accennato legata alla mancata azione dei sali biliari.
- Dolore, può derivare UNICAMENTE DALLA DISTENSIONE O IRRITAZIONE DELLA GLISSONIANA dove la capsula epatica è riccamente innervata, può essere secondario a:
  - ascesso.
  - Malattia venocclusiva grave.
  - Epatite acuta.
  - Malattie della cistifellea.
- Distensione addominale.
- Emorragia intestinale.
- Urine ipercromiche e feci ipocoliche.

SEGNI DI INTERESSAMENTO EPATICO:

i segni caratteristici sono:

- ittero.
- Epatomegalia, accompagnata o meno ad alterazioni della consistenza del fegato e del suo margine acuto, che possono essere più o meno evidenti.
- Splenomegalia.
- Dolorabilità.
- Angiomi a stella o spider nevi, si tratta di piccole formazioni arteriolari superficiali che si riempiono dopo compressione dal centro verso la periferia, si manifestano a livello di:
  - braccia.
  - Volto.
  - Parte superiore del torace.
- Perdita della massa muscolare.
- Ascite ed ernia ombelicale.

CC BY NC SA

- Edema.
- Caput medusae.
- Alito epatico caratterizzato da odore dolciastro e di ammoniaca.
- Tremore, in particolare flapping tremors: chiedendo al paziente di porre le braccia distese in avanti con i polsi in dorsiflessione e le dita a ventaglio si rileva un tremore grossolano a scosse ampie e ritmiche. Si tratta di una condizione che si registra:
  - in diverse patologie da interessamento epatico:
    - encefalopatia epatica da iperammoniemia ed iperuremia.
    - Molte encefalopatie metaboliche.
    - Malattia di Wilson.
  - Insufficienza renale che evolve ad azotemia.

  Si tratta di brevi interruzioni aritmiche della contrazione muscolare che causano brevi perdite della postura, la frequenza è circa 3-5hz.
- Encefalopatia che può risultare in una semplice confusione o eventualmente in un coma.
- Segni cutanei:
  - eritema palmare, tipicamente presente a livello delle eminenze tenar e ipotenar della mano.
  - Escoriazioni ed ecchimosi.
  - Iperpigmentazione in caso di malattie colestatiche croniche avanzate soprattutto.
  - Pigmentazione grigiastra soprattutto in caso di emocromatosi.
  - Porpora palpabile soprattutto in caso di epatite B.

FATTORI DI RISCHIO PER MALATTIA EPATICA:

il fegato è un organo estremamente importante e svolge numerose funzioni, di conseguenza numerose sono i possibili fattori associati ad un danno epatico:

- uso di farmaci.
- Consumo di etanolo.
- Abitudini di vita.
- Fattori di rischio per le epatiti virali.
- Familiarità per epatopatie e malattie specifiche:
  - malattia di wilson.
  - Emocromatosi.
  - Deficit di α1 antitripsina.
  - Colestasi intraepatica familiare e ricorrente benigna.
  - Sindrome di Algille malattia rara a trasmissione autosomica dominante caratterizzata da riduzione dell'albero biliare.
- Interventi chirurgici.

ESAMI UTILI ALLA DIAGNOSI:

per quanto riguarda la analisi delle patologie epatiche giocano sicuramente un ruolo fondamentale le indagini laboratoristiche, disponiamo infatti di una serie di indici molto vari e differenti molto indicativi (anche se ovviamente non sufficienti a determinare una diagnosi).
Complessivamente ricordiamo:

- INDICI RELATIVI ALLA FUNZIONE EPATOCITARIA:
  - indici di citolisi e permeabilità di membrana:
    - amminotrasferasi cioè ALT e AST.
    - LDH.
    - Gamma GT.
    - OCT o ornitina transcarbamilasi.
    - Aldolasi.
  - Indici di attività sintetica:
    - fattori della coagulazione, indici di attività epatica a breve termine, possono essere estremamente utili in alcuni casi.
    - Albumina indice della attività epatica a termine più lungo, è estremamente utile per valutare la funzionalità del fegato.
    - Colesterolo.
    - Transferrina.
    - Bilirubina indiretta.
- INDICI RELATIVI ALLA FUNZIONE SECRETORIA:
  - fosfatasi alcalina e gamma GT, indici di colestasi.
  - 5-nucleotidasi.
  - Bilirubina diretta.
  - Bilirubina urinaria.
  - Colesterolemia.
  - Cupremia.
- INDICI GENERALI DI FUNZIONALITÀ:
  - AMMONIEMIA, indice fondamentale della funzione epatica e importante valore correlato al rischio di encefalopatia porto-sistemica, complessivamente può essere elevata in caso di:
    - presenza di alterato metabolismo epatico.
    - Esistenza di shunt porto-sistemici che bypassano la funzione epatica.

    I valori normali sono:
    - minore di 65g/dl nella donna.
    - Minore di 80g/dl nel maschio.
  - COLALEMIA E ACIDI BILIARI.
  - ALFA FETOPROTEINA, elevata in diverse condizioni di epatopatia, è considerata un marker tumorale. Valori normali sono considerati sotto i 15ng/ml.
  - ANTICORPI, in particolare ANTICORPI ANTI MITOCONDRIALI presenti in numerosi casi di cirrosi biliare primitiva.
  - ALFA 1 ANTITRIPSINA.

INDAGINI RADIOLOGICHE:

sicuramente possono essere utili:

- RX.
- ecografia e TC.
- Scintigrafia epatica.

CC BY NC SA

- Risonanza magnetica.
- Colangiopancreatografia retrograda o ERCP.

LA BIOPSIA EPATICA:

tecnica fondamentale diagnostica e di valutazione del paziente epatopatico, la biopsia epatica è ad oggi una tecnica utilizzata in tutto il mondo per numerose e diverse patologie. Come vedremo svolge un ruolo fondamentale, in generale:

- permette di stabilire:
  - prognosi.
  - Greading.
  - Staging.

  Non direttamente ricavabili dai valori laboratoristici.
- Contribuisce alla diagnosi di:
  - epatiti autoimmuni.
  - Steatoepatite alcolica e non alcolica.
  - Cirosi biliare primitiva.
  - Malattia di wilson.

CC BY NC SA

EPATITI CRONICHE NON VIRALI: EPATITI AUTOIMMUNI E CRIPTOGENETICHE

le epatiti croniche sono delle patologie epatiche di varia causa e di severità nelle quali la infiammazione e la necrosi epatica presentano durata maggiore a 6 mesi. Si possono identificare:

- FORME LIEVI non progressive o lentamente progressive, dette anche epatiti croniche persistenti.
- FORME GRAVI associate a fibrosi e riorganizzazione della struttura epatica e che portano inevitabilmente a CIRROSI, dette anche epatiti croniche attive.

Nel complesso queste epatiti sono classificabili in quattro grandi categorie anche se dal punto di vista anatomopatologico e clinico sono estremamente simili:

1. epatite cronica virale.
2. Epatite cronica da farmaci.
3. Epatite cronica autoimmune.
4. Epatite cronica idiopatica.

Inoltre la patologia cronica epatica è spesso visibile anche in presenza di sindrome di Wilson e in caso di danno epatico cronico da alcol.

CLASSIFICAZIONE DELLE EPATITI CRONICHE:

le epatiti croniche possono essere classificate, oltre che su base eziologica, prendendo in considerazione tratti sierologici e istologici, anche sulla base del grado e della stato del danno epatico:

- CLASSIFICAZIONE PER GRADO che si basa sulla valutazione istologica della gravità della necrosi, vengono per questo fissati:
  - istologic activity index.
  - METAVIR SCORE per la attività da A0 ad A3.

  Basati sulla osservazione di una serie di fattori:
  - NECROSI PERIPORTALE.
  - NECROSI DELL'INTERFACCIA o necrosi dello spazio perilobulare.
  - NECROSI A PONTE necrosi caratterizzata dalla confluenza di focolai necrotici che porta alla formazione di stralci fibrosi che congiungono i diversi spazi portali o eventualmente spazi portali con la vena centrale.
  - DEGENERAZIONE DEGLI EPATOCITI A LIVELLO LOCALE.
  - INFIAMMAZIONE PORTALE.
- CLASSIFICAZIONE PER STADIO che si basa fondamentalmente sul livello della fibrosi epatica, nello specifico possiamo avere due scale:
  - HAI da 0 a 6.
  - METAVIR SCORE per la fibrosi da 0 a 4.

LE EPATITI AUTOIMMUNI:

le epatiti autoimmuni sono delle patologie croniche caratterizzate da necrosi epatocellulare continua ed infiammazione generalmente con fibrosi, evolve generalmente a cirrosi e insufficienza epatica. Queste patologie:

CC BY NC SA

- se non trattate portano alla morte in 6 mesi nel 40% dei casi.
- Se trattate hanno una sopravvivenza a 10 anni circa dell'80-90%.

Generalmente il quadro si caratterizza per la presenza di una serie di AUTOANTICORPI di natura differente, molto utili nella diagnosi. Si pensa che, nonostante la evoluzione delle tecniche diagnostiche, una buona parte delle epatiti ritenute criptogenetiche sono ad eziologia probabilmente autoimmune.

IMMUNOPATOGENESI:

nel complesso la patogenesi di queste forme di epatite cronica è probabilmente legata alla presenza di una risposta citotossica diretta contro le cellule epatiche, la predisposizione allo sviluppo di questo tipo di autoimmunità è ereditaria.

Nel complesso i caratteri istologici, genetici e clinici che suggeriscono una eziologia di questo tipo sono:

- la presenza di un infiltrato epatico di cellule T citotossiche prevalentemente.
- La presenza di autoanticorpi circolanti.
- La presenza di altre patologie autoimmuni concomitanti, tiroiditi, artrite reumatoide, anemie emolitiche autoimmuni.
- Istocompatbilità con gli aplotipi:
  - HLA-B1.
  - HLA-B8.
  - HLA-DR3.
  - HLA-DR4.

  Tipici dei fenomeni autoimmuni.
- Nella stragrande maggioranza dei casi la patologia è responsiva alla terapia cortisonica o immunosoppressiva.

I fattori causali non sono del tutto compresi, ma gli autoanticorpi coinvolti nella patologia sono abbastanza noti e ben delineati.

ASPETTI CLINICI:

oltre ai fattori legati al danno epatico, che come accennato portano alla cirrosi epatica a lungo termine, possiamo avere una importante serie di patologie collaterali:

- artralgie.
- Artriti.
- Vasculiti cutanee.
- Glomerulonefriti.

Causate da una serie di immunocomplessi circolanti composti di anticorpi e antigeni epatici. Nella stragrande maggioranza dei casi si tratta di pazienti giovani, ma nel complesso la maggior parte degli aspetti clinici sono identici a quelli di qualsiasi altra epatite cronica, nel complesso:

- lo sviluppo della malattia può essere insidioso o acuto in modo molto simile ad una epatite virale.
- Da una serie di sintomi:
  - affaticamento.
  - Malessere.
  - Anoressia.

- Amenorrea.
- Acne.
- Artralgia.
- Ittero.

Raramente si possono avere quadri di: artrite, eruzioni maculopapulari, eritema nodoso, colite, pleuriti, pericarditi, anemia, azotemia, sindrome sicca. Complicazioni della patologia epatica possono essere ovviamente ascite ed edema, encefalopatia, ipersplenismo, coagulopatie e varici esofagee.

La mortalità nelle forme più aggressive, intorno al 20% dei casi, può portare a gravi quadri di disfunzione epatica e morte, nella stragrande maggioranza dei casi, come tutte le patologie autoimmuni, il quadro è altalenante con periodi di aggravamento e periodi di remissione.
Generalmente il quadro istologico è un quadro di comune epatite infiammatoria cronica, ma in alcuni casi il quadro può essere simile a quello di una cirrosi biliare primitiva, anche se molto raramente.

CLASSIFICAZIONE SIEROLOGICA:

nel complesso la classificazione più utilizzata prevede la valutazione della sierologia del paziente e consente di distinguere:

- EPATITI AUTOIMMUNI DI TIPO I che presentano anticorpi ANTI NUCLEO o ANA, tipici del lupus, ANTICORPI pANCA, ANTICORPI ANTI ACTINA.
  - Colpiscono tipicamente le donne giovani.
  - Si associano ad importanti quadri di iperglobulinemia.
- EPATITI AUTOIMMUNI DI TIPO II che si associano ad anticorpi di tipo LKM liver-kidney microsomal, si tratta di un gruppo eterogeneo di anticorpi:
  - anti LKM-1 diretti contro il citocromo P450-2D6, si associano spesso ad infezioni da HCV.
  - Anti LKM-2 che si presentano in alcune epatiti farmaco indotte.
  - Anti LKM-3 che si presentano in alcune infezioni da HDV.

  E ad anticorpi di tipo anti-liver cytosol1 diretti contro un enzima citosolico dell'epatocita.

Alcuni studiosi individuano anche delle epatiti autoimmuni di tipo III che presentano alcuni anticorpi di diretti contro antigeni epatici o epato pancreatici, molti studiosi ritengono la patologia in questione parte delle forme di tipo I o di tipo II.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE:

la diagnosi di epatite autoimmune può essere molto difficoltosa vista la presenza di numerosi e diversi fattori confondenti, ricordiamo in ogni caso che:

- la sindrome di Wilson si distingue chiaramente per la presenza di grandi quantità di rame nel sangue e per i livelli di ceruloplasmina alterati.
- Per quanto riguarda la presenza di quadri di epatiti croniche critpgenetiche, epatiti alcoliche e non alcoliche possono presentare dei quadri in comune: una buona anamensi e la valutazione del quadro sierologico sono utili in questo senso.
- Distinguere tra quadri di immunità diffusi come il lupus o la artrite reumatoide, che possono dare un coinvolgimento epatico, e vere e proprie epatiti autoimmuni, che si associano ad un danno epatico vero e proprio.
- Si possono avere raramente dei quadri che ISTOLOGICAMENTE SONO

SOVRAPPONIBILI A QUADRI DI:
- cirrosi biliare primitiva.
- Colangite sclerosante primitiva.

TERAPIA:
la base della terapia delle epatiti autoimmuni restano i GLUCOCORTICOIDI, utili nell'80% dei casi. Generalmente si utilizza una terapia di associazione che comprende:
- PREDNISONE tanto efficace da essere utilizzato come monoterapia in alcuni casi.
- AZOTIOPRINA.

La combinazione di più farmaci di questo tipo aiuta a mantenere il controllo della patologia evitando i rischio legati alla terapia cortisonica.
La terapia immunosoppressiva è NECESSARIA nei casi di EPATITE AUTOIMMUNE A PROGRESSIONE RAPIDA, ma in caso di forme di gravità media o lievi, l'efficacia della terapia non è del tutto provata. Nell'ordine con l'inizio della terapia ci si aspettano:
- miglioramento dei sintomi di astenia, anoressia, malessere e ittero, da qualche giorno a qualche settimana dall'inizio del trattamento.
- Miglioramento del quadro biochimico che ci si aspetta si verifichi dopo qualche settimana.
- Miglioramento del quadro istologico che è atteso in 6-24 mesi.

La terapia deve essere continuata almeno per 12-18 mesi, e anche a seguito di effettiva risoluzione della malattia, i casi di ricaduta sono intorno al 50%.
In casi di cirrosi avanzata, il trattamento con trapianto è l'unica soluzione.

CC BY NC SA

LA MALATTIA EPATICA DA ALCOL

la assunzione cronica di grandi quantità di etanolo rappresenta ad oggi una delle principali cause di malattia epatica, nel complesso la assunzione cronica di etanolo è in grado di provocare:

- statosi epatica presente nel 90% degli alcolisti soprattutto cronici.
- Epatite alcolica molto meno comune, colpisce circa il 10-20% dei bevitori accaniti.
- Cirrosi epatica che se concorrente ad una epatite alcolica da una sopravvivenza a 4 anni del 40%.

EZIOLOGIA E PATOGENESI:

il fattore determinante è sicuramente LA QUANTITÀ E LA DURATA DELL'INTROITO DI ETANOLO, il ruolo delle singole bevande sembra non avere particolare importanza nello sviluppo di questa malattia. Ricordiamo in ogni caso che:

- perché una patologia epatica da etanolo come la steatosi evolva a epatite e a cirrosi è necessario che ci sia una predisposizione genetica o una serie di fattori aggiuntivi non completamente chiari.
- In generale il tempo necessario allo sviluppo di una patologia epatica da etanolo è proporzionale al livello di etanolo assunto.

Dal punto di vista clinico possiamo definire:

- ASTEMIO un soggetto che non assume alcol.
- CONSUMATORE MODESTO un soggetto che assume meno di 50g di alcol al giorno.
- CONSUMATORE MEDIO un soggetto che assume tra 50 e 100g al giorno.
- CONSUMATORE ELEVATO un soggetto che assume più di 100g.

EQUIVALENTI ALCOLICI:

generalmente le quantità di alcol assunte nella dieta vengono quantificate in termini di equivalenti alcolici dove UN EQUIVALENTE ALCOLICO CORRISPONDE A 10g DI ALCOL corrispondenti a loro volta a:

- 100ml di vino.
- 250ml di birra.

VALUTAZIONE DEL CONTENUTO IN PESO DI ALCOL:

i grammi di alcol contenuti in un determinato alcolico si possono valutare semplicemente MOLTIPLICANDO IL GRADO ALCOLICO PER 0,79.

l'ingestione di una quantità superiore a 160g al giorno di etanolo è associata ad un rischio di sviluppo di cirrosi alcolica di 25 volte superiore.

DIFFERENZE DI GENERE:

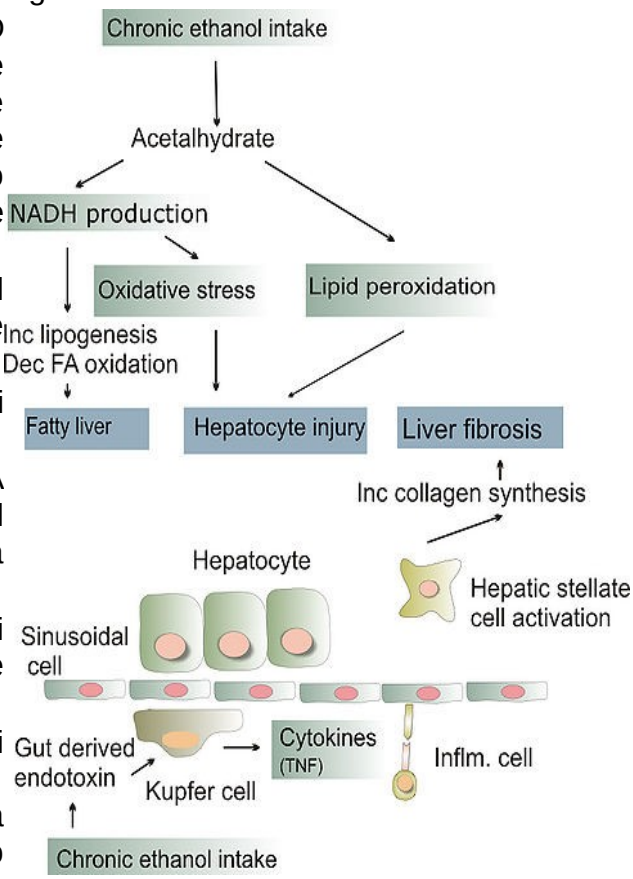
le differenze di genere sono evidenti relativamente al rischio di sviluppare una cirrosi alcolica, le donne sono infatti molto più predisposte a questo tipo di patologia e, come noto, hanno anche una capacità di smaltimento dell'etanolo ridotta rispetto all'uomo. Meccanismi possibilmente legati a questa predisposizione sono sicuramente:

- la presenza di una alcol deidrogenasi a livello gastrico, esclusiva del maschio e assente nella femmina.
- La influenza di fattori ormonali estrogenici nello smaltimento dell'etanolo il cui ruolo non è stato del tutto chiarito.

CC BY NC SA

LA AZIONE EPATICA DELL'ETANOLO:
la azione dell'etanolo sul tessuto epatico è legata alla attivazione di almeno due meccanismi:

- INCREMENTO DELLA SINTESI DI LIPIDI legato a due meccanismi fondamentali:
  - incremento del rapporto $NADH_2$/NAD che stimola la necessità di eliminare equivalenti riducenti: il diidrossiacetone fosfato derivato dalla glicolisi viene prelevato ed utilizzato in questo senso producendo glicerolo, elemento base per la sintesi di trigliceridi.
  - Incremento della produzione di acetil CoA che viene condensato a formare acidi grassi.
  - Incremento della produzione di $NADPH_2$.
- EFFETTO TOSSICO DELLA ACETALDEIDE prodotta dalla alcol deidrogenasi ha una azione epatotossica diretta:
  - inibisce la sintesi proteica e quindi blocca la produzione di lipoproteine inibendo lo smaltimento dei trigliceridi.
  - Riduce la beta ossidazione e quindi inibisce lo smaltimento dei trigliceridi.



Nel complesso quindi aumenta notevolmente la riserva di trigliceridi a livello epatico, l'effetto tossico della acetaldeide inoltre induce la produzione di:

- proteine tossiche aberranti dovute alla associazione di elementi proteici con la acetaldeide.
- Endotossine.
- Stress ossidativo.
- Attività immunologica.
- Citochine pro infiammatorie.

Nel complesso si attivano quindi LE CELLULE STELLATE DEL FEGATO e viene prodotta un GRANDE QUANTITÀ DI TNFα che gioca un ruolo fondamentale nella evoluzione del danno epatico da steatosi a epatite e quindi a cirrosi.

ASPETTI ANATOMOPATOLOGICI:

dal punto di vista anatomopatologico è possibile avere un quadro completo del livello del danno indotto dall'etanolo:

- inizialmente si osserva un accumulo di lipidi, cioè la formazione di una steatosi epatica, gli accumuli lipidici:
  - inizialmente sono visibili unicamente in prossimità degli spazi perivenulari dove si

colloca la massima quantità di alcol deidrogenasi a livello epatico.
    - Con l'andare della malattia si sviluppa un quadro più complesso dove l'intero lobulo epatico risulta interessato.

  A questo livello la astensione dall'etanolo PORTA ALLA NORMALIZZAZIONE DEL QUADRO EPATICO con completa risoluzione della malattia.
- Con il tempo si sviluppa una vera e propria epatite alcolica, il passaggio tra il quadro steatosico e quello epatitico non è del tutto chiaro. In questa fase si riscontrano:
    - danno diretto all'epatocita con degenerazione cellulare e necrosi.
    - Infiltrato polimorfonucleato.
    - Fibrosi perivenulare e perisinusale.
    - Corpi di Mallory che possono essere o meno presenti.

  Anche in questo caso il quadro epatico migliora con la astinenza dall'etanolo.
- Lo stadio finale di cirrosi può indurre una importante insufficienza epatica e la possibilità di regressione del danno è ad oggi non del tutto certa anche a seguito della completa astensione dall'etanolo.

ASPETTI CLINICI:

le manifestazioni cliniche di questa patologia possono divenire evidenti generalmente in presenza di visite eseguite per altri motivi; in ogni caso:

- epatomegalia, principale segno di questa patologia.
- Dolore o pesantezza o fastidio in ipocondrio destro.
- Nausea.
- Ittero nelle fasi più avanzate.
- Segni tipicamente associati alla cirrosi quali:
    - ipertensione portale.
    - Ascite.
    - Varici esofagee.

  Possono presentarsi anche in assenza di cirrosi.

Si possono avere delle manifestazioni sistemiche probabilmente indotte dalla presenza di citochine come il TNFα:

- febbre.
- Spider nevi.
- Dolore addominale che può essere anche molto acuto, paragonabile ad un addome acuto.

Molto spesso il paziente è ASINTOMATICO e l'unico modo per riconoscere la malattia, e distinguerla da una steatoepatite non alcolica, è una attenta valutazione della anamnesi.

INDICI DI LABORATORIO:

nonostante le indagini di laboratorio diano risultati aspecifici, sono spesso il motivo che porta alla diagnosi definitiva; si registrano:

- modesti aumenti delle amminotrasferasi epatiche, risultano generalmente incrementate di 2-7 volte.
- Aumento della gamma-GT.
- Aumento della fosfatasi alcalina.
- Ipertrigliceridemia.

CC BY NC SA

- Ipercolesterolemia.
- Iperbilirubinemia.

In caso di patologia avanzata chiaramente, si potranno registrare ipoalbuminemia e coagulopatie.

PROGNOSI:

in casi estremi di malattia critica si arriva ad una mortalità a 30 giorni elevatissima, fino al 50%; la presenza di una epatite alcolica critica è suggerita da:

- anemia.
- Albuminemia inferiore a 2.5g/dl.
- Livelli di bilirubina superiori aa 8mg/dl.
- Insufficienza renale.
- Ascite.

È stata elaborata una funzione matematica per individuare i pazienti a maggior rischio:

$$4.6 * [tempo\ di\ protrombina(s) + bilirubina\ sierica(mg/dl)]$$

per un risultato superiore a 32 il paziente è ad alto rischio. Una biopsia epatica andrebbe sempre eseguita al fine di valutare il quadro clinico nel suo complesso e la prognosi del paziente in caso di dismissione della abitudine all'etanolo.

TRATTAMENTO:

la astinenza totale e immediata dalla assunzione di etanolo è la terapia fondamentale per questo tipo di patologia: si registra praticamente in ogni caso una riduzione del danno epatico a livello istologico.

Altre possibili terapie, utilizzate o ipotizzate come efficaci, sono:

- GLUCOCORTICOIDI molto utili soprattutto in forma di prednisone e prednisolone per le donne con epatite alcolica grave ed encefalopatia.
- Inibitori del TNFα il cui uso è ancora in fase sperimentale.

Il trapianto di fegato non viene ritenuto, vista l'alta recidivizzazione della abitudine all'etanolo, una terapia immediata: generalmente si attende un certo periodo di sobrietà e si valuta la possibilità di trapianto in un secondo momento.

CC BY NC SA

MALATTIE METABOLICHE E GENETICHE DEL FEGATO

una grande quantità di patologie epatiche rientra in questa categoria, ma sicuramente le patologie ereditarie metaboliche del fegato più note e comuni sono:

1. EMOCROMATOSI.
2. MALATTIA DI WILSON.
3. DEFICIT DI α1 ANTITRIPSINA.
4. FIBROSI CISTICA.
5. GALATTOSEMIA.
6. GLICOGENOSI DI TIPO IV.

A queste si aggiunge una patologia sistemica molto importante quale la fibrosi cistica.

EMOCROMATOSI EREDITARIA:

si tratta di una patologia ereditaria del metabolismo del ferro, abbastanza comune, tale malattia è stata caratterizzata con precisione solo dopo la scoperta del gene HFE che ad oggi viene testato per le due principali mutazioni capaci di dare questa patologia. A prescindere dalla mutazione coinvolta si registrano nella emocromatosi ereditaria:

- iperassorbimento inappropriato di ferro dalla mucosa gastrointestinale.
- Deposito di eccessi di ferro a livello:
  - epatico.
  - Cardiaco.
  - Pancreatico.

  E di vari e diversi organi del corpo.

Recenti studi hanno dimostrato il ruolo della EPCIDINA, proteina fondamentale del metabolismo del ferro. L'incidenza è abbastanza alta, anche 1:250 individui.

SINTOMATOLOGIA:

la sintomatologia sicuramente:

- può essere assente fintanto che il sovraccarico di ferro non diviene abbondante.
- Può essere molto generica nelle fasi iniziali della malattia soprattutto:
  - debolezza.
  - Affaticamento.
  - Letargia.
  - Perdita di peso.
- Con il tempo si sviluppano dei veri e propri sintomi specifici quali:
  - dolore addominale.
  - Artralgie.
  - Sintomi e segni di una malattia cronica epatica.

Naturalmente una diagnosi precoce può aiutare a limitare gli enormi problemi tipici del sovraccarico di ferro.

DIAGNOSI:

nonostante il sospetto clinico, visti gli esami ematochimici, sia abbastanza semplice, la diagnosi può essere molto complessa da dimostrare. Si possono sfruttare:

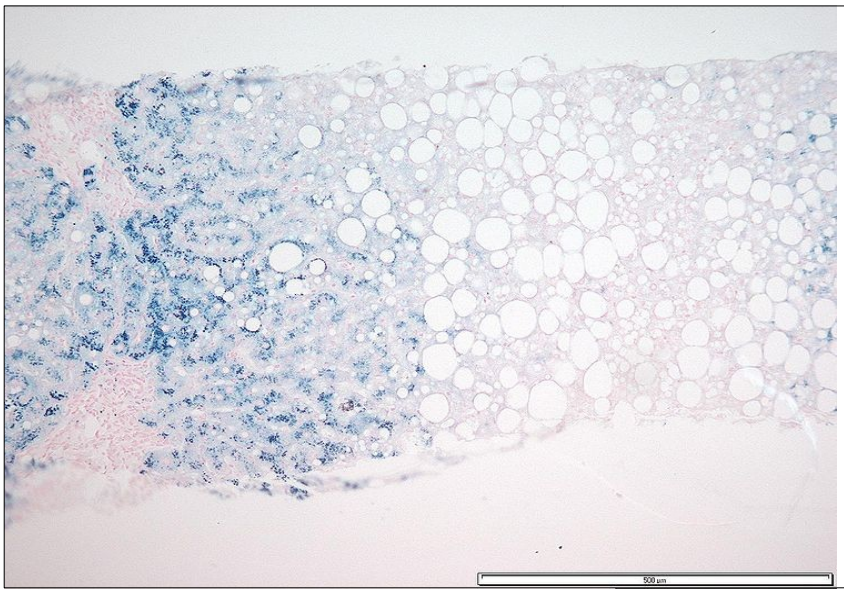
- FASTING TRANSFERRIN SATURATION cioè il rapporto tra:

CC BY NC SA

    - ferro sierico.
    - TIBC total iron binding capacity.
- LIVELLI DI FERRITINA SIERICA.

Entrambi questi valori sono elevati in questi pazienti ma non sono sufficienti a dimostrare la diagnosi in quanto la ferritina è un reattivo di fase acuta, e si alza con l'incremento dei livelli di infiammazione, ed entrambi questi fattori possono essere elevati in un paziente con steatoepatite non alcolica senza che vi sia sovraccarico di ferro. La diagnosi definitiva si ottiene:

- tramite TEST GENETICI utili a determinare la presenza di mutazioni associate alla emocromatosi.
- Tramite la valutazione della biopsia epatica: è indispensabile eseguire una biopsia epatica in un paziente che presenta livelli di ferritina superiori a 1000µg/L in quanto



Biopsia epatica di emocromatosi, la distribuzione del ferro in distribuzione acinare. La colorazione è Prussian Blue.

immagine tratta da wikipedia

TRATTAMENTO:

il trattamento prevede dei salassi essenziali per ridurre il carico di ferro: se la diagnosi è precoce e i salassi ben controllati, tutte le conseguenze fibrotiche e cirrotiche possono essere evitate.

MALATTIA DI WILSON:

si tratta di una malattia ereditaria dovuta ad un difetto del metabolismo del RAME: anche questa patologia è stata caratterizzata nel 1993 con la identificazione del gene responsabile.

- Il quadro è quello di un accumulo di metallo preferenzialmente importante a livello epatico.
- La patologia è rara, molto più rara della emocromatosi con una incidenza di 1:30.000 individui.

SINTOMATOLOGIA:

si possono avere:

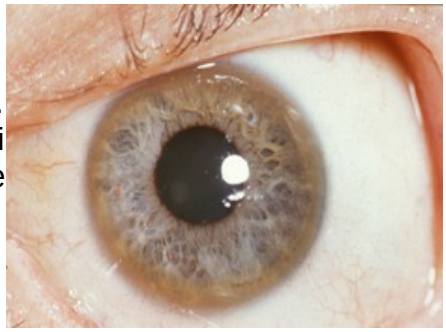
- sintomi caratteristici di steatosi, cirrosi e malattia epatica avanzata in giovani adulti.
- Manifestazioni neurologiche abbastanza importanti:

CC BY NC SA

  - disfasie.
  - Disordini motori.

DIAGNOSI:

la diagnosi è più immediata rispetto a quanto non lo sia per la emocromatosi, si sfruttano:



- ridotti livelli di ceruloplasmia ematica che lega il rame.
- Incremento della secrezione renale di rame.
- Presenza degli anelli di Kayser-Flasher a livello oculare.

I test genetici in questo contesto sono di difficile impiego: più di 200 mutazioni sono state identificate come possibili e non ve ne sono di preferenziali in termini di incidenza.

TRATTAMENTO:

il trattamento prevede l'utilizzo di:

- CHELANTI DEL RAME come:
  - D penicillamina.
  - Trientina.
- ZINCO che sembra migliori il quadro epatico riducendo l'assorbimento del rame.

La terapia dura tutta la vita chiaramente, non può essere interrotta.

DEFICIT DI α1 ANTITRIPSINA:

inizialmente scoperta come una patologia polmonare, è stata identificata come causa di:

- malattia epatica nel neonato.
- Causa di patologia epatica nel paziente adulto e anziano.

Si tratta di una patologia caratterizzata da un pattern ereditario generalmente autosomico recessivo, tuttavia si può manifestare anche in caso di eterozigosi. La diagnosi è difficilmente dimostrabile e viene sospettata in presenza di:

- storia familiare di patologia polmonare ed epatica.
- Età giovane.
- Presenza di una patologia polmonare concomitante.

TRATTAMENTO:

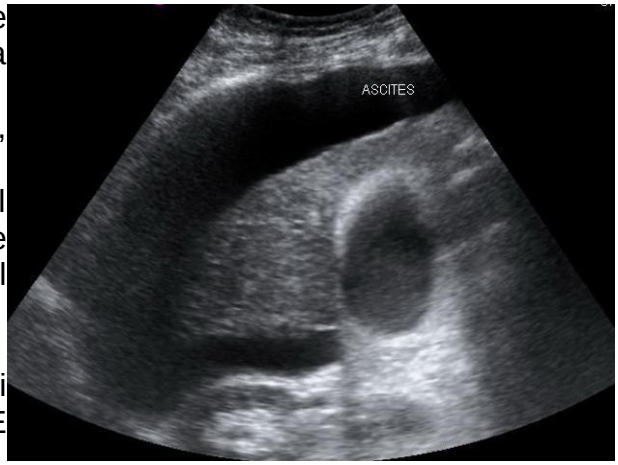
il trattamento è un trattamento sintomatico, di supporto, ricordiamo tuttavia che per le manifestazioni epatiche IL TRAPIANTO DI FEGATO È CURATIVO.

CC BY NC SA

ASCITE

con il termine ascite si indica la presenza di liquido nella cavità addominale, normalmente non c'è liquido libero nella cavità addominale, la sua presenza È UN SEGNO PROGNOSTICO NEGATIVO GRAVE DI SCOMPENSO EPATICO:

- se l'ascite compare in un paziente cirrotico, l'aspettativa di vita si riduce da 12 anni a 5 anni.
- se compare in un paziente epatopatico, va immediatamente trattata.



A prescindere da quali siano le condizioni del paziente, la percezione tramite PERCUSSIONE RAGGIATA della entità del versamento va fatta subito.
Dal punto di vista pratico nella clinica:

- una ascite SOTTO IL LITRO si percepisce solo TRAMITE ESAME ECOGRAFICO.
- Una ascite SOPRA IL LITRO diviene percepibile dal punto di vista CLINICO anche tramite percussione.

A prescindere da questo con il termine ascite si intende un versamento di liquido nel cavo peritoneale.

CARATTERISTICHE:

nella ascite, quando risulta percepibile alla vista:

- se l'ascite è presente da poco tempo, l'addome appare GLOBOSO.
- Se l'ascite è presente da lungo tempo, l'addome risulta BATRACIANO, SFIANCATO: questo è dovuto al fatto che il persistere della pressione applicata alla parete addominale ha un effetto di indebolimento rispetto alla stessa.

Si parla di ASCITE INDIPENDENTEMENTE DALLA NATURA DEL VERSAMENTO che può essere:

- essudato COME AVVIENE IN CASO DI:
  - CARCINOSI tumore di tutta la struttura peritoneale.
  - INFIAMMAZIONE della parete peritoneale.
- trasudato COME AVVIENE NELLE EPATOPATIE GENERALMENTE: si tratta di un trasudato particolare in quanto ricco di albumine.

EZIOLOGIA:

una ascite può derivare da cause molto differenti, nello specifico ricordiamo:

- CIRROSI EPATICA sicuramente la causa principale di questa manifestazione clinica in termini di frequenza.
- NEOPLASIE che infiltrano il peritoneo per via endocelomatica: la metastasi peritoneale porta alla formazione di questi trasudati.
- SCOMPENSO CARDIACO CONGESTIZIO: la eziologia in questo caso è legata principalmente al problematiche di stasi venosa che si traducono, generalmente, in una congestione epatica e quindi in un fegato a noce moscata.
- PERICARDITE OSTRUTTIVA.
- TUBERCOLOSI.
- PANCREATITE ACUTA: processo autodigestivo innescato dagli enzimi pancreatici

BY NC SA

che tende ad allargarsi a livello della capsula adiposa del pancreas e agli organi vicini fino ad interessare tutto il peritoneo.

- SINDROME NEFROSICA: sindrome caratterizzata da una elevata perdita di albumine a livello renale, la perdita di osmolarità ematica favorisce il riversarsi di liquido al di fuori dei vasi.
- POLISIEROSITE infiammazione delle sierose che porta, ovviamente, alla formazione di essudati.

OSTACOLO PARASINUSOIDALE E PRESINUSOIDALE:

lo scompenso ascitico trova la sua radice nella presenza di un ostacolo che inficia parallelamente:

- il flusso ematico diretto verso la vena centrolobulare.
- Il flusso linfatico di drenaggio epatico.

A livello anatomico la distruzione della rete linfatica e vascolare è piuttosto particolare, infatti:

- CIRCOLO EMATICO:
  - fisiologicamente il sangue in arrivo dalla vena porta e dalla arteria epatica si canalizza a livello dello spazio portale nelle arterie e vene interlobulari.
  - Questo sangue si canalizza poi attraverso il lobulo passando nelle sinusoidi epatiche, tali sinusoidi fungono da interfaccia tra il sangue portale e arterioso e la vena centrolobulare che riversa il suo contenuto nella vena epatica.
- CIRCOLO LINFATICO, il circolo linfatico si compone di due reti linfatiche:
  - una rete ad origine dallo spazio portale che con le vie biliari si porta all'ilo epatico e quindi al circolo sistemico.
  - Una rete frammista agli elementi connettivali e cellulari che si porta verso la superficie dell'organo e poi converge all'ilo epatico.

  NON È PRESENTE QUINDI UNA RETE LINFATICA PARALLELA ALLE SINUSOIDI EPATICHE.

Tale organizzazione ha delle conseguenze molto importanti sullo sviluppo di una ascite, infatti:

- SE L'OSTACOLO AL FLUSSO EMATICO SI COLLOCA IN SEDE PARASINUSOIDALE almeno inizialmente NON INTERESSA IL CIRCOLO LINFATICO CHE È IN GRADO DI COMPENSARE IN MODO MOLTO IMPORTANTE LA TRASUDAZIONE LIQUIDA DELLA VENA PORTA.
- SE L'OSTACOLO AL FLUSSO EMATICO SI COLLOCA IN SEDE PRESINUSOIDALE allora L'INTERESSAMENTO LINFATICO È TALE DA PROVOCARE UNA PERDITA DI LIQUIDO ASCITICO NEL CAVO ADDOMINALE.

Lo scompenso ascitico si verificherà verosimilmente sia in caso di cirrosi PARA che PRE sinusoidale, tuttavia in questo secondo caso lo scompenso ascitico sarà più rapido e soprattutto più importante nel quadro della patologia nel suo complesso.

ESAME OBIETTIVO:

anzitutto si sospetta la presenza di ascite in caso di:

- aumento di volume dell'addome.
- addome batraciano, questo si verifica principalmente in asciti presenti da tempo.
- reticoli venosi superficiali.
- Cicatrice ombelicale APPIANATA o ESTROFLESSA.
- possibili ernie ombelicali o inguinali: la pressione esercitata dalla ascite incrementa il rischio di apertura di porte erniarie e quindi la formazione di ernie più o meno

CC BY NC SA

evidenti.

dal punto di vista della PERCUSSIONE.

- TIMPANISMO nella parte anteriore dell'addome
- OTTUSITÀ nella parte posteriore

La ascite va sempre indagata a fondo

ISPEZIONE:

alla ispezione si notano immediatamente:

- addome incrementato in volume.
- Alterazione della cicatrice ombelicale.
- Eventuale formazione di reticoli venosi.

PALPAZIONE:

si possono eseguire tre manovre fondamentalmente:

- SEGNO DEL FIOTTO: evidenzia la presenza di un versamento libero in addome; si tratta di una manovra complessa che richiede due operatori:
  - uno pone le mani dai due lati dell'addome rigonfio.
  - L'altro blocca la parete fibromuscolare dell'addome ponendo una mano all'apice dell'addome e comprimendone la superficie.

  Si esercita una percussione su uno dei due lati dell'addome e si determina se antipodicamente questa viene percepita a causa del liquido presente in addome.
- MANOVRA DEL BALLOTTAMENTO: essenziale per valutare la presenza di GUAZZAMENTO, risulta positiva se sono presenti LIQUIDO E GAS NEL CAVO ADDOMINALE, fondamentalmente SI SCUOTE LATERALMENTE L'ADDOME al fine di percepire eventualmente un rumore di sciacquio.
- SEGNO DEL GHIACCIOLO: nel momento in cui il versamento sia consistente, i visceri galleggiano sulla ascite, soprattutto il fegato, è sufficiente quindi eseguire una lieve percussione sul fegato per apprezzare come questo, spinto verso il basso, ritorni a galla colpendo la parete. Si tratta di un segno INCOSTANTE e la sua presenza indica che il FEGATO È COMUNQUE ANCORA ABBASTANZA GRANDE DA OLTREPASSARE LA ARCATA COSTALE.

PERCUSSIONE:

estremamente utile nel determinare la presenza di ascite:

- viene eseguita in senso RAGGIATO A PARTIRE DALL'OMBELICO, il dito è sempre parallelo alla linea che ci si aspetta di determinare.
- si sposta il paziente in decubito laterale e si ricerca nuovamente l'area di timpanismo, se è presente una ascite vera, l'area di timpanismo risulterà spostata in quanto il liquido stesso si è spostato nell'addome.

<u>DIAGNOSI DIFFERENZIALE:</u>

caratteristica della ascite è il fatto che il timpanismo si sposta con il decubito del paziente, condizioni che possono essere confuse con una ascite sono:

- CISTI OVARICA che, essendo fissa, non da modificazioni dell'area di timpanismo con il movimento.
- METEORISMO nelle anse può essere presente del liquido oltre al gas: in questo caso il LIQUIDO NON È LIBERO DI MUOVERSI QUINDI IL TIMPANISMO NON VARIA CON IL DECUBITO.

<u>LA PARACENTESI:</u>

si tratta della manovra di aspirazione del liquido ascitico, il punto ideale utilizzato è UN PUNTO SPECULARE AL PUNTO DI MACBURNEY nella parte sinistra dell'addome.

- Prima di eseguire la manovra è essenziale controllare che non ci siano anse

CC BY NC SA

superficiali nella zona tramite:
  - ECOGRAFIA se la ascite è di piccola entità.
  - PERCUSSIONE se la ascite risulta significativa.

  Generalmente la sede risulta ideale in quanto sono presenti poche anse intestinali generalmente.
- Si esegue in modo sterile chiaramente.
- paziente in posizione:
  - supina, semiseduta.
  - inclinazione di circa 10 gradi.
  - posto lievemente sul fianco.

  In questo modo il liquido si porta verso il basso e la manovra di aspirazione risulta facilitata.
- si esegue una ANESTESIA LOCALE tramite:
  - per iniezione di anestetici locali.
  - con cloruro di etile o cloroetano.
- si inserisce l'ago lentamente, ogni mezzo millimetro di penetrazione si aspira e si procede fino ad ottenere del liquido. Una volta ottenuto del liquido ci si ferma e si continua ad aspirare.

Il significato pratico della paracentesi è quello fondamentalmente di:
- analizzare IL MATERIALE DEL VERSAMENTO.
- Di RENDERE MAGGIORMENTE AGEVOLE LA RESPIRAZIONE AL PAZIENTE.

Dal punto di vista pratico IL VERSAMENTO SI RIPRESENTA COME TALE MOLTO RAPIDAMENTE in quanto la causa scatenante non è stata rimossa, ma in caso di insufficienza respiratoria la sua rimozione può essere utile.

CARATTERE DEL LIQUIDO:

il liquido derivato dalla paracentesi può essere definito sulla base di:
- COLORE.
- PESO SPECIFICO.
- CONCENTRAZIONE PROTEICA.
- PROVA DI RIVALTA.
- ESAME CITOLOGICO.
- ESAME MICROBIOLOGICO.

<u>CLASSIFICAZIONE DEL LIQUIDO ASCINTICO:</u>

come di consueto possiamo definire:
- TRASUDATO caratterizzato nel caso specifico dalla presenza di poche proteine, risulta:
  - trasparente.
  - Concentrazione di albumina inferiore a 1,1g/dl.
  - Peso specifico di 1008-1015 kg/m^3.
  - Prova di rivalta negativa.
  - Esame microbiologico negativo.

  Generalmente caratteristico di fenomeni di cirrosi epatica.
- ESSUDATO caratterizzato dalla presenza di proteine e cellule in quantità discreta, presenta:
  - giallo scuro.
  - Concentrazione di albumina maggiore di 1,1g/dl.
  - Peso specifico maggiore a 1008-1015 kg/m^3.
  - Prova di rivalta positiva.

CC BY NC SA

- Esame microbiologico non sempre positivo ma spesso positivo in caso di infezione.

È un segno generalmente di patologie di natura:

- neoplastica.
- Infettiva.

CC BY NC SA

NEOPLASIE DEL FEGATO

come tutte le neoplasie dell'organismo i tumori del fegato si classificano in:

- BENIGNI classificabili sulla base della loro origine istologica in:
  - VASCOLARI come gli ANGIOMI, sicuramente i più comuni in assoluto.
  - EPITELIALI come;
    - iperplasia nodulare focale.
    - Adenoma.
    - CISTICI come:
      - cisti semplici.
      - Malattia policistica dell'adulto.
      - Cistoadenoma.
  - DI ORIGINE STROMALE.
- MALIGNI classificabili in:
  - epatocarcinoma.
  - Colangiocarcinoma intraepatico ed epatocolangiocarcinoma.
  - Sarcomi.

L'ANGIOMA EPATICO:

rappresenta la patologia epatica neoplastica benigna più comune in assoluto, ricordiamo che:

- si tratta di un AMARTOMA.
- Presenta una incidenza:
  - del 2-4% nella popolazione generale.
  - Il rapporto maschio femmina è sbilanciato, colpisce principalmente le donne.

ANATOMIA PATOLOGICA:

dal punto di vista anatomopatologico si tratta di una malattia che:

- è mutipla nel 70% dei casi.
- Si localizza più di frequente nel lobo destro del fegato.
- Il diametro passa da pochi centimetri fino anche a 30 centimetri, lo si definisce gigante se supera i 10 cm.
- È una formazione:
  - espansiva.
  - Di colorito rosso scuro.
  - Spesso ma non sempre capsulato.

Dal punto di vista pratico è molto poco preoccupante, raramente si accresce raggiunta una certa taglia, così come raramente si rompe provocando emorragie, la degnerazione maligna non è stata segnalata.

SINTOMATOLOGIA:

essendo una patologia benigna e a crescita limitata generalmente, il riscontro è quasi sempre CASUALE, se diviene gigante, superando i 10cm, si sviluppa generalmente un dolore:

- gravativo.
- Pulsante.

CC BY NC SA

- In sede epigastrica o dell'ipocondrio destro.

DIAGNOSI:
dal punto di vista diagnostico ci si può avvalere di:

- laboratorio che dimostra la assenza di alterazioni della funzione epatica.
- Ecografia, dotata di:
  - sensibilità elevata.
  - Specificità in rapporto alle alle dimensioni.
- Eco doppler che rappresenta L'INDAGINE DI PRIMO LIVELLO per questa neoplasia.
- TC dotata di alta sensibilità e bassa specificità.
- Scintigrafia con emazie marcate, dotata di alta specificità.
- RMN con gadolino.
- Agobiopsia.

TERAPIA:
la terapia è chiaramente CHIRURGICA, va eseguita per pazienti:

- sintomatici.
- Nei quali vi sia un dubbio diagnostico.

IPERPLASIA NODULARE FOCALE:

l'ipreplasia nodulare focale è una condizione BENIGNA DI ORIGINE EPITELIALE SECONDARIA ALLO SVILUPPO DI UN PARENCHIMA IPERVASCOLARIZZATO PER LA PRESENZA DI UNA MALFORMAZIONE VASCOLARE ARTERIOSA.

EPIDEMIOLOGIA:
si tratta di una patologia:

- che colpisce principalmente il sesso femminile.
- Pazienti tra 20 e 40 anni, soprattutto DONNE CHE FANNO USO DI ESTROPROGESTINICI.
- In rapporto all'adenoma è 10 volte più frequente.

ASPETTI ANATOMOPATOLOGICI:
dal punto di vista della anatomia patologica la lesione risulta:

- nodulare, di dimensioni inferiori a 5cm generalmente.
- Unica in 3 casi su 4.
- generalmente supericiale, a volte anche a sviluppo esofitico.
- Provvisto di capsula.
- Istologicamente si caratterizza per:
  - lamine di epatociti normali separati da setti connettivali.
  - Assenza di aree necrotiche emorragiche caratteristiche dell'adenoma.

EVOLUZIONE:
generalmente tende ad aumentare in volume lentamente nel tempo, ma come l'angioma non tende a rompersi o sanguinare, ne tende a degenerare.

ASPETTI CLINICI:
generalmente è asintomatico, può presentarsi con forme di dispepsia, pesantezza post prandiale o dispepsia, dal punto di vista diagnostico ricordiamo che:

- anche in questo caso il laboratorio non resititusce alterazioni della funzione epatica.

CC BY NC SA

- Ecografia.
- Ecodoppler.
- TC.
- scintigrafia con tecnezio.
- RMN.
- Agobiopsia.

TERAPIA:
la terapia è la rimozione chirurgica, viene eseguita:

- nei casi sintomatici.
- In caso di dubbio diagnostico.

ADENOMA EPATOCELLULARE:

si tratta di un tumore benigno del fegato ad origine epatocellulare estremamente raro, caratteristico del sesso femminile e strettamente associato all'uso di ESTROPROGESTINICI. Generalmente:

- colpisce donne in età fertile.
- I fattori favorenti sono:
  - terapia con estroprogestinici.
  - Gravidanza.

  Si tratta di una neoplasia particolarmente ormono sensibile.

ASPETTI ANATOMOPATOLOGICI:
dal punto di vista anatomopatologico risulta:

- composto di noduli unici generalmente, tra 5 e 10cm.
- Consistenza parenchimatosa o molle.
- Presenta fenomeni regressivi al suo interno.
- La capsula è spesso incompleta.
- Dal punto di vista istologico:
  - si presenta come una semplice proliferazione di epatociti e sinusoidi senza cellule di kupfer e simili.
  - In caso di epatocarcinoma ben differenziato, la diagnosi può essere difficoltosa.

DIAGNOSI:

- ecografia che dimostra la presenza di una struttura disomogenea.
- Eco doppler che dimostra la presenza di una ricca vascolarizzazione.
- TC.
- RMN.

TERAPIA:
a volte la sospensione dell'estroprogestinico fa regredire la patologia, ma la terapia resta sempre CHIRURGICA, eventualmente a seguito di una EMBOLIZZAZIONE PREOPERATORIA.

CISTI EPATICHE:

le cisti epatiche sono patologie relativamente infrequenti che si inquadrano in un contesto di:

1. cisti biliari semplici.
2. Malattia policistica.

CC BY NC SA

3. Cistoadenoma biliare.

Non sono in quindi comunicanti con la via biliare.

CISTI BILIARI SEMPLICI:

sono cisti caratterizzate da:

- parete interna costituita di epitelio biliare.
- Liquido sieroso chiaro all'interno.
- Volume estremamente variabile.
- Uniche nel 50% dei casi, possono essere più di 3 nel 10% dei casi.
- Predominanza femminile, il rapporto è di 2 a 1.
- le cisti di dimensioni maggiori, generalmente diagnosticate, si manifestano sopra i 50 anni di età.

ASPETTI CLINICI:

generalmente sono un reperto casuale, ma se particolarmente grandi possono dare sintomi quali:

- dolore gravativo.
- Disturbi di tipo meccanico.
- Possono divenire palpabili.

Queste cisti possono dare delle complicazioni quali:

- compressione della vena porta e della via biliare principale.
- Torsione in caso di presenza di peduncolo.
- Rottura in peritoneo.
- Infezione.
- Emorragia intracistica.

DIAGNOSI:

il contenuto cistico rende la diagnosi più semplice rispetto a quanto non lo sia per altre lesioni epatiche, si possono sfruttare:

- TC.
- RMN.

MALATTIA POLICISTICA DELL'ADULTO:

malattia autosomica dominante caratterizzata dalla presenza di cisti multiple identiche a cisti semplici, si associa a malattia policistica renale. In linea generale:

- l'incidenza è uguale nei due sessi.
- Compare generalmente successivamente a cisti renali, la sua incidenza aumenta con l'età, raggiungendo il massimo a 60 anni.

DIAGNOSI:

la diagnosi può essere:

- sospettata clinicamente per la presenza di una epatomegalia.
- Ecografia che dimosta la presenza di concomitanti cisti renali nel 50% dei casi.
- TC.
- RMN.

TERAPIA:

la terapia prevede la RIMOZIONE CHIRURGICA DELLA CISTI, in caso di:

- fenomeni e sintomi da compressione.

CC BY NC SA

- Eccessivo aumento di volume dell'addome.
- Grave insufficienza epatica.

CISTOADENOMA EPATICO:
adenoma a carattere cistico caratterizzato da:

- parete con epitelio cubico cubico o cilindrico.
- Cellule parietali con citoplasma ricco di mucina.
- Liquido mucinoso all'interno.
- Presenza di setti e invaginazioni intracistiche.

Si tratta di una condizione:

- MOLTO RARA.
- DOTATA DI UN ALTO RISCHIO DI DEGENERAZIONE NEOPLASTICA.

SINTOMATOLOGIA.
La sintomatologia legata fondamentalmente a COMPRESSIONE E AUMENTO DI VOLUME DELL'ADDOME.
DIAGNOSI:
ci si può avvalere di:

- ecografia.
- TC.
- agobiopsia.

TERAPIA:
analogamente agli altri casi la TERAPIA È DI TIPO UNICAMENTE CHIRURGICO.

EPATOCARCINOMA:

patologia neoplastica maligna che trae origine dagli epatociti, nel maschio rappresenta il settimo cancro per incidenza e risulta essere una patologia maggiormente comune dove vi sia un'alta incidenza di cirrosi secondaria.

EPIDEMIOLOGIA:
ricordiamo che:

- il rapporto maschio:femmina è di 5 a 1.
- l'età di insorgenza della patologia è variabile da caso a caso:
  - maggiore di 40 anni in Europa e in Nord America.
  - Minore di 40 anni in Asia.
  - Risulta endemico in Africa Subsahariana e Cina.

FATTORI DI RISCHIO:
la associazione tra epatocarcinoma e fattori di rischio ben precisi è nota da lungo tempo, ricordiamo:

- cirrosi.
- Epatiti di tipo B e C.
- emocromatosi.
- Fattori legati alla dieta e alla inalazione o assunzione di nitrosamine, cloruro di vinile a alcune micotossine.
- Trattamento prolungato con androgeni ad alte dosi.
- Fumo di sigaretta e alcol.

EZIOPATOGENESI:

oltre ai fattori di rischio sopra citati, esistono dei fattori patogenetici noti come:

- CANCEROGENI CHIMICI quali la aflotossina dell'aspergillus flavus.
- VIRUS EPATITICI tra cui ovviamente soprattutto:
  - HBV in presenza di una epatite cronica attiva, cioè presenta di HBsAg in circolo, il rischio aumenta di 98 volte.
  - HCV in presenza del quale si sviluppa un carcinoma dopo 30 anni circa.
- STEATOEPATITE NON ALCOLICA.
- CONSUMO CRONICO DI ALCOL.

La presenza di cirrosi non è un vero e proprio momento patogenetico, ma favorisce lo sviluppo di epatocarcinoma in quanto presenta con esso un gran numero di cause comuni.

ANATOMIA PATOLOGICA:

dal punto di vista anatomopatologico riconosciamo:

- proliferazione epatocitaria importante accompagnata da grado variabile di displasia.
- Formazione da parte delle cellule maligne di:
  - noduli solidi.
  - Trabecole variamente anastomizzate.
  - Strutture pseudoghiandolari.
- Spesso si accompagna a cirrosi.

Generalmente si tratta di un nodulo unico ma la distribuzione può essere anche multicentrica.

<u>DIFFUSIONE DELLA NEOPLASIA:</u>

la diffusione può essere:

- intraepatica.
- Extraepatica con interessamento soprattutto di:
  - linfonodi dell'ilo epatico.
  - Linfonodi mediastinici e cervicali.
  - Altri organi come polmone, scheletro ed encefalo.

ASPETTI CLINICI:

la sintomatologia è variabile, ricordiamo:

- dolore profondo, sordo e mal localizzato, a volte in sede di ipocondrio destro, a volte mesogastrio, in alcuni casi anche posteriormente.
- Distensione addominale secondaria a:
  - ascite, generalmente tardiva e secondaria malattia epatica.
  - Aumento delle dimensioni della massa tumorale.
- Disturbi gastrointesinali e sistemici come:
  - nausea.
  - Anoressia.
  - Pesantezza, soprattutto postprandiale.
- Rapido dimagrimento.
- Febbricola.
- Ittero:
  - incostante, non sempre presente.
  - Diviene costante e stabile in presenza di una compressione dei grossi dotti biliari.

CC BY NC SA

ESAME OBIETTIVO:
si possono riscontrare:

- EPATOMEGALIA, segno abbastanza comune:
  - irregolarità del margine inferiore.
  - Consistenza dura.
  - In assenza di distensione della glissoninana o flogosi del peritoneo, generalmente il dolore non è presente.
- SOFFIO IN SEDE EPATICA, a causa della alterazione della vascolarizzazione epatica.
- ASCITE.
- SPLENOMEGALIA secondaria alla ipertensione portale.

SINDROMI PARANEOPLASTICHE:
sono sindromi possibili, si possono sviluppare, come per tutte le sindromi paraneoplastiche, in presenza di neoplasia nota o prima che questa sia diagnosticata, sono per questo molto importanti. Per quanto riguarda il carcinoma epatico possono essere:

- ipoglicemia.
- Eritrocitosi.
- Ipercalcemia.
- Ipercolesterolemia.
- Disfibrinogenemia.
- Sindrome da carcinoide.
- Modifiche dei caratteri sessuali.
- Porfiria cutanea.

STADIAZIONE DELLA NEOPLASIA:
la patologia può essere stadiata:

- tramite criteri TNM.
- Tramite CLIP, metodo di stadiazione di ideazione italiana, valuta:
  - numero dei noduli tumorali.
  - Percentuale di sostituzione del parenchima epatico.
  - Child-pugh score, accennato a proposito della cirrosi.
  - Livelli di alfa feto proteina.
  - Presenza di trombosi venosa portale.
- Tramite la stadiazione OKUDA che valuta:
  - dimensione del tumore.
  - Ascite.
  - Livelli di albumina.
  - Livelli di bilirubina.

ESAMI DI LABORATORIO:
gli esami di laboratorio utili sono:

- alfa feto proteina sierica, marcatore tumorale utile soprattutto nel follow up.
- Des-gamma-carbossiprotrombina, indice della disponibilità di vitamina K.
- CEA.
- Vitamina B12.

CC BY NC SA

- Ricerca dei virus epatitici.

ESAMI STRUMENTALI:
si possono eseguire:

- ECOTOMOGRAFIA, utile in quanto evidenzia lesioni di piccole dimensioni e lo stato di vascolarizzazione.
- SCINTIGRAFIA, poco utilizzata.
- ANGIOGRAFIA IN CASO DI INTERVENTO CHIRURGICO.
- RISONANZA MAGNETICA.
- TC CON CONTRASTO.
- BIOPSIA che definisce la diagnosi.

PROGNOSI E TERAPIA:
la prognosi non è affatto buona, la diagnosi è tardiva e generalmente l'intervento difficoltoso, le terapie possibili sono:

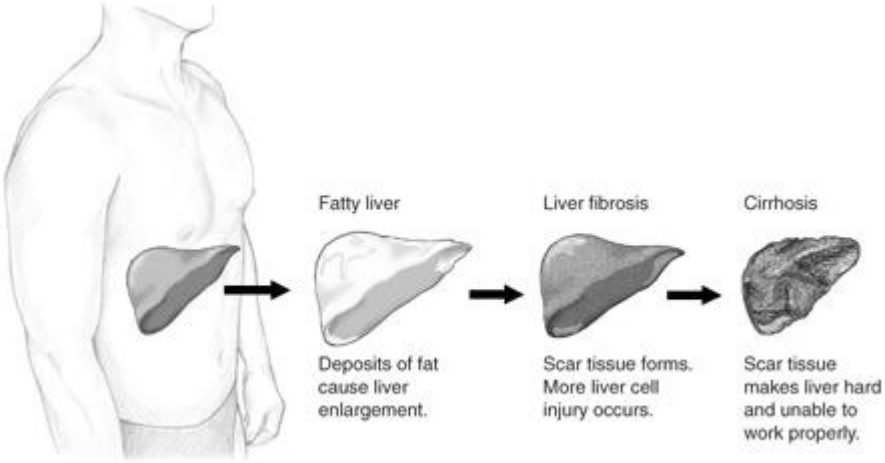
- resezione chirurgica della neoplasia.
- Trapianto di fegato.

Il problema è sempre correlato allo stato del paziente che spesso è ampiamente compromesso dalla patologia cirrotica sistemica.

CC BY NC SA

CIRROSI EPATICA

LA CIRROSI EPATICA è una DISTORSIONE DELLA ARCHITETTURA CELLULARE DEL TESSUTO EPATICO in forma di FIBROSI tanto grave da provocare la formazione di PSEUDOLOBULI. La cirrosi epatica viene diagnosticata clinicamente nel momento in cui sia possibile individuare microscopicamente tali pseudolobuli.



EPIDEMIOLOGIA:

come accennato eseguire una diagnosi di cirrosi epatica richiede la possibilità di individuare la presenza di alterazioni istopatologiche, cioè fondamentalmente la possibilità di eseguire una BIOPSIA. In termini pratici ricordiamo che la valutazione epidemiologica è molto difficile:

- BIOPSIA SU VIVENTE: come accennato solo la biopsia può essere utile nella diagnosi. Dal punto di vista clinico:
  - La biopsia avrebbe senso di essere eseguita nelle serie iniziali della malattia, non nelle fasi successive: se un paziente è itterico e ha problemi di coagulazione, oltre a non poter essere eseguita per ragioni tecniche, non ha alcun valore probativo, si sa che il problema è di competenza epatica.
  - la biopsia viene eseguita unicamente quando il paziente arriva ad un livello di attenzione di terzo livello, cioè dallo specialista epatologo: a meno di non eseguire biopsie epatiche a campione sulla popolazione sana o non clinicamente malata, non è possibile avere una stima precisa.

  Basandoci su questo tipo di indagine, si ottiene una prevalenza intorno all'1%.
- BIOPSIA SU CADAVERE: i campioni bioptici autoptici eseguiti a tappeto su tutti i morti in ospedale sono probabilmente il metodo migliore per valutare l'incidenza di questa malattia[1].
  Sfruttando ove possibile questo tipo di approccio, si rileva che la percentuale di prevalenza è intorno al 10%, almeno nella provincia di Trieste.
- MARKERS CLINICI: è chiaro nessuna delle due condizioni precedentemente descritte può essere utile nella individuazione di un quadro clinico di cirrosi epatica.

1 Un ragionamento del genere prevede che la popolazione autopsiata sia rappresentativa della popolazione reale: Trieste rappresenta un caso emblematico a riguardo, il 95% della popolazione muore in ospedale e, dal 1968 al 2005, il 95% delle morti in ospedale è seguita da autopsia.

CC BY NC SA

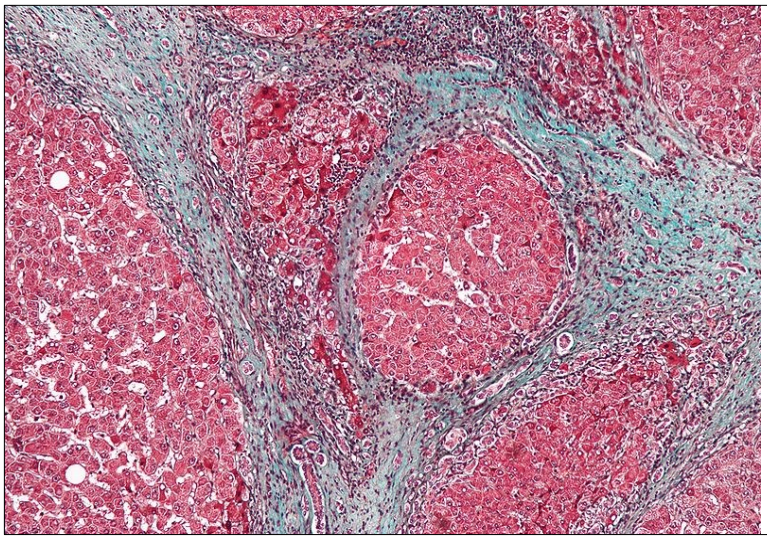
In termini pratici è possibile utilizzare DEI “MARKERS” CLINICI estremamente utili quali:

- elementi CLINICI: fatica, urine scure, prurito.
- Elementi EMATICI: albumina bassa, si tratta, una volta esclusi quadri di iponutrizione e sindrome nefrosica, dell'indice maggiormente indicativo per la valutazione della funzionalità epatica.

Anche in presenza di una positività per questi sintomi e questi markers, non è possibile diagnosticare con certezza una cirrosi epatica.

Tramite questo tipo di analisi possiamo stimare come incidenza circa l'1%.

Capiamo quindi come CIRCA IL 90% DEI PAZIENTI CIRROTICI SIA ASINTOMATICO: se la popolazione affetta da cirrosi epatica è circa il 10% e solo l'1% risulta sintomatico, la malattia evolve in modo fondamentalmente non visibile per la stragrande maggioranza dei



Micrografia ottica di una cirrosi epatica da alcol: si notano molto bene in verde gli stralci connettivali e la irregolarità del tessuto. Nella parte sinistra dell'immagine alcune cellule steatosiche (parti otticamente vuote).

immagine tratta da wikipedia

A questo quadro epidemiologico eloquente va sommato il fatto che il fegato, come tanti altri organi, fintanto che risulta almeno per il 30% funzionante, non da nessun tipo di problema o sintomo: un fegato normale pesa 1500g, di cui 1000g costituiti di epatociti, fintanto che 300g sono immuni dalla patologia cirrotica, il paziente non realizza di essere malato.

LA ASPETTATIVA DI VITA:

è fondamentale ricordare come la ASPETTATIVA DI VITA PER UN PAZIENTE CIRROTICO E UNO NON CIRROTICO È ESATTAMENTE LA STESSA, 75 anni: ci sono naturalmente degli outlayer, ma nella stragrande maggioranza dei casi la asintomaticità è accompagnata da una non riduzione della spettanza di vita.

Dal punto di vista clinico quindi È ESTREMAMENTE IMPORTANTE QUELLA PARTE DELLA POPOLAZIONE DEI CIRROTICI CHE PRESENTA SINTOMI CLINICI RILEVABILI: questi saranno i pazienti che più probabilmente presentano una alterazione importante del tessuto epatico.

Ogni paziente va poi valutato in relazione al suo specifico quadro clinico: se un paziente presenta una epatite B connatale, probabilmente presenterà un quadro clinico maggiormente preoccupante, se invece il paziente, già di per se anziano, presenta un cirrosi alcolica in avanzato stato di sviluppo, certamente non sarà un candidato per il trapianto.

<u>FATTORI PROGNOSTICI IMPORTANTI:</u>

CC BY NC SA

i fattori prognostici fondamentali da prendere in considerazione sono quindi:

- ETÀ: visto il normalmente lento sviluppo della malattia, ci aspettiamo che una cirrosi in un paziente anziano non sia preoccupante come la cirrosi di un paziente giovane.
- ALBUMINA: come accennato è un indice fondamentale per quantificare la FUNZIONALITÀ EPATICA. Nel caso in cui i valori di albuminemia siano bassi rispetto a quanto atteso le possibilità sono tre:
  - il fegato non è in grado di produrre l'albumina.
  - l'albumina viene persa una volta messa in circolo.
  - Non c'è proteinemia sufficiente a garantire la produzione di albumine, il paziente è iponutrito o ha una malattia da malassorbimento.

  Possiamo dire che se nelle urine non troviamo albumina e il paziente è normonutrito, allora il problema è quasi certamente di pertinenza epatica, è importante a questo punto quantificarne l'entità:
  - per valori di albumina intorno a 4g/dl l'aspettativa di vita non subisce diminuzioni significative.
  - Per valori di albumina intorno a 2g/dl ci si aspetta una riduzione della aspettativa di vita importante accompagnata da un importante danno biologico.
- INDICE DI COAGULAZIONE: la valutazione di protrombina e altri fattori può rivestire un certo interesse nel momento in cui si intenda VALUTARE L'EVOLUZIONE DI UN QUADRO A BREVE TERMINE. La differenza tra fattori legati alla albuminemia e fattori legati alla coagulazione è fondamentalmente l'emivita:
  - l'albumina ha una emivita di 20 giorni circa.
  - I fattori della coagulazione hanno una emivita di 24 ore.

  Nella valutazione di un quadro acuto la differenza può essere importante, ma nel follow up del paziente i due indici assumono esattamente lo stesso significato.

L'EPATOCARCINOMA:

rispetto alla cirrosi epatica lo sviluppo dell'epatocarcinoma è un evento tardivo: generalmente il 3% dei pazienti malati di cirrosi epatica da epatite C cronica sviluppa un epatocarcinoma. In caso di pazienti cirrotici in generale quindi, è fondamentale il FOLLOW UP:

- nel paziente giovane con funzionalità conservata, si esegue un controllo ogni 12 mesi circa.
- Nel paziente meno meno giovane con funzionalità epatica parzialmente compromessa, si esegue un controllo ogni 6 mesi.

Oltre alle indagini di laboratorio naturalmente si esegue un esame di tipo ecografico.

È IMPORTANTE QUINDI DISTINGUERE TRA DUE CATEGORIE DI PAZIENTI: i pazienti con funzione EPATICA CONSERVATA e i pazienti con funzione epatica COMPROMESSA.

ASPETTI ANATOMOPATOLOGICI:

tutte le cirrosi epatiche, a prescindere dalla loro eziologia, presentano una conformazione comune:

- sovvertimento della struttura epatica.
- Necrosi parenchimale.
- Rigenerazione nodulare e fibrosi generalizzata.

Dal punto di vista della evoluzione distinguiamo in ogni caso:

- NECROSI NON COSPICUA dove la struttura delle fibrille reticolari permane

CC BY NC SA

presente i gli epatociti si riproducono seguendo una impalcatura strutturale.

- NECROSI MASSIVA dove le fibrille reticolari non sostenute da un adeguato substrato cellulare collassano e non sono più in grado di sostenere una rigenerazione epatocitaria. Gli epatociti quindi, privi di orientamento specifico, formano strutture nodulari disorganizzate e danno vita a pseudolobuli privi di funzione.

EZIOPATOGENESI:

possiamo dire che le possibili cause di cirrosi epatica sono:

- alcolismo.
- Infezioni virali da virus dell'epatite B e C.
- epatite autoimmune.
- Steatoepatite non alcolica.
- Cirrosi biliare, causa importante di questo tipo di patologia: la cirrosi in questo caso è conseguenza della presenza di una patologia colestatica importante.
- Cirrosi cardiaca: conseguenza di fenomeni di insufficienza cardiaca destra, questa patologia si sviluppa unicamente se la condizione emodinamica in questione si protrae a lungo nel tempo.
- Patologie ereditarie del fegato come l'emocromatosi, la malattia di Wilson, difetti della alfa1 antitripsina e la fibrosi cistica.

Esiste poi una categoria di fibrosi ad eziologia ignota, queste sono dette fibrosi CRIPTOGENETICHE.

CIRROSI ALCOLICA:

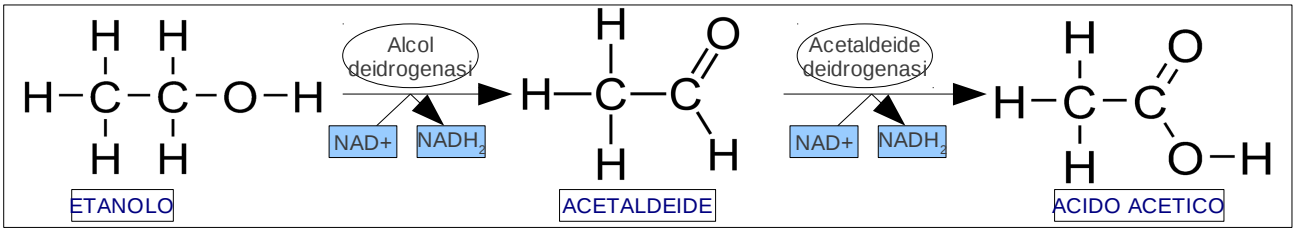
l'abuso cronico di alcol può portare alla formazione di una CIRROSI EPATICA molto importante che dal punto di vista istologico si mostra MICRONODULARE con noduli al di sotto dei 3mm di diametro. Con l'astensione dall'alcol si possono eventualmente formare dei noduli di dimensioni maggiori.

PATOGENESI:

come noto lo smaltimento dell'alchool avviene per la maggior parte a livello del fegato grazie a tre meccanismi fondamentali:

- ALCOL DEIDROGENASI, essenziale nella eliminazione dell'etanolo formando acetaldeide e quindi acido acetico.
- MEOS sistema microsomiale di ossidazione dell'etanolo, capace di smaltire l'etanolo in maniera inducibile.
- CATALASI che è in grado di sfruttare l'etanolo per eliminare alcuni elementi ossidanti dal nostro organismo.

Il principale metodo di smaltimento dell'etanolo resta in ogni caso la ALCOL DEIDROGENASI che agisce in questo modo:



IL DANNO EPATICO:

il epatico che porta alla formazione della cirrosi è determinato da due fattori fondamentali:

- incremento della sintesi di lipidi determinato da:

CC BY NC SA

    - squilibrio del rapporto $NADH_2$/NAD.
    - Incremento della produzione di acetilCoA a seguito dello smaltimento dell'etanolo che incrementa la produzione di acidi grassi.
    - Incremento delle concentrazioni di OSSALACETATO che metabolizzato con il CICLO DI KREBS incrementa la produzione di $NADPH_2$ che a sua volta incrementa la produzione di acidi grassi.
- EFFETTO TOSSICO DELLA ACETALDEIDE che provoca:
    - un calo della sintesi proteica e quindi un decremento della sintesi di lipoproteine e un conseguente incremento degli acidi grassi che si accumulano nel fegato.
    - Un calo della beta ossidazione degli acidi grassi che si accumulano in loco.

Nel complesso quindi il paziente va incontro prima ad un accumulo di acidi grassi e trigliceridi, una steatosi quindi, e quindi ad un incremento del danno epatocellulare epatico che evolve fino alla cirrosi.

QUADRO CLINICO:

dal punto di vista anamnestico è fondamentale una ricerca accurata relativamente a durata, quantità e qualità della esposizione agli alcolici, oltre a questo ricordiamo che il paziente può presentare alcuni sintomi seppur non molto specifici:

- dolore in ipocondrio destro.
- Febbre.
- Nausea, vomito o diarrea.
- Anoressia.
- Astenia.

Se il quadro è molto avanzato naturalmente si possono registrare sintomi quali edema, ascite o sanguinamenti del tratto gastroenterico soprattutto; turbe psicologiche e ittero non sono da escludere.

- ESAME OBIETTIVO che può rilevare:
    - epato e splenomegalia.
    - Fegato duro e micronodulare alla palpazione.
    - Ittero alle sclere.
    - Spider nevi.
    - Allargamento della parotide.
    - Segni di malnutrizione come la degradazione muscolare.
    - Atassia.

  Sintomi particolari possono essere sicuramente:
    - ginecomastia nell'uomo dovuta alla azione tossica dell'alcol sul testicolo.
    - Irregolarità mestruali nella donna fino eventualmente alla amenorrea.
- ESAMI DI LABORATORIO che possono risultare negativi nelle prime fasi compensate della malattia, diventano importanti nelle fasi avanzate dove osserviamo:
    - eventuale riduzione della albumina.
    - Anemia e piastrinopenia determinate da emorragie, tossicità midollare e altri fattori importanti.
    - Alterazioni dei livelli di bilirubina.
    - Alterazioni del tempo di protrombina sia a causa della ipoproduzione di fattori di coagulazione sia a causa di deficit della vitamina K.
    - Incremento delle transaminasi, sopratutto nei pazienti che continuano ad

CC BY NC SA

assumere alcol.

Il danneggiamento epatico anche in questi casi può dipendere da fattori completamente differenti da quello alcolico: è fondamentale quindi una corretta anamnesi a fini sia diagnostici sia terapeutici e di follow up. Questo è tanto importante se si pensa che dopo una astensione di almeno 6 mesi dall'alcol è possibile eseguire una biopsia epatica di controllo che possa determinare se vi siano o meno miglioramenti.

La prognosi è abbastanza negativa, con una mortalità del 50% in 5 anni, per i pazienti che continuano a bere, per quelli che invece riescono a smettere la aspettativa di vita è molto più lunga.

CIRROSI DA VIRUS DELL'EPATITE B e C:

i due virus fondamentalmente in grado di provocare un quadro cirrotico sono HCV e HBV, anche se in misura differente:

- HCV provoca nell'80% dei casi una epatite cronica che nel 20-30% dei casi diviene cirrosi in 20-30 anni.
- HBV provoca invece nel 5% dei casi una epatite cronica che nel 20% dei casi si traduce in una cirrosi.

Il danno epatico è, seppur non esclusivamente per l'HBV, principalmente determinato dalla risposta immunitaria del paziente, non dalla azione citopatica del virus.

Dal punto di vista epidemiologico sicuramente il virus dell'HCV è più temuto: la frequenza di forme croniche e la possibilità di sviluppare un epatocarcinoma sono molto più alte per questo virus e inoltre non esiste nessuna forma vaccinale.

DIAGNOSI:

il quadro clinico è quello di una caratteristica epatite cronica, simile a quella descritta per l'abuso di alcol dove i sintomi principali sono aspecifici:

- dolore in ipocondrio destro.
- Febbre.
- Nausea, vomito o diarrea.
- Anoressia.
- Astenia.

La diagnosi effettiva di EPATITE VIRALE CRONICA SI ESEGUE TRAMITE DIAGNOSI LABORATORISTICHE O MICROBIOLOGICHE: per l'HBV principalmente indagini sierologiche mentre per l'HCV si eseguono spesso anche diagnosi basate sulla PCR.

CIRROSI DA EPATITE AUTOIMMUNE:

le patologie autoimmuni del fegato, quadri relativamente comuni, possono provocare quadri di cirrosi epatica anche importanti. È importante ricordare il fatto che questi pazienti NON RISENTONO POSITIVAMENTE DELLA TERAPIA IMMUNOSOPPRESSIVA, basata su glucocorticoidi e su azotioprina, se non NELLE FASI ACUTE DELLA MALATTIA.

STEATOEPATITE NON ALCOLICA:

si tratta di una forma di epatite legata ad alterazioni del metabolismo lipidico spesso associate alla obesità: questo tipo di patologia è molto più diffusa di quanto non si pensi e molte di quelle che un tempo erano classificate come epatiti criptogenetiche sono oggi riconosciute come steatoepatiti non alcoliche.

Questo tipo di manifestazione acquisisce una particolare gravità se accompagnata da un diabete mellito che, come noto, provoca una alterazione molto importante del metabolismo lipidico

PRINCIPALI COMPLICAZIONI DELLA CIRROSI EPATICA:

le principali complicazioni di questo quadro clinico sono sicuramente:

- ipertensione portale.

CC BY NC SA

- Splenomegalia ed ipersplenismo.
- Ascite.
- Peritonite batterica spontanea.
- Encefalopatia portosistemica.
- Altre anomalie quali:
  - alterazioni della coagulazione.
  - Malnutrizione.
  - Patologie dell'osso.
  - Anomalie del metabolismo osseo.
  - Anomalie ematologiche.

IPERTENSIONE PORTALE:
si tratta della condizione più preoccupante dal punto di vista clinico per le importanti conseguenze che può avere. In linea generale è importante ricordare che l'ipertensione portale può essere causata da due grandi gruppi di cause:

- AUMENTO DEL FLUSSO EMATICO in presenza di resistenze invariate, il fegato non è coinvolto direttamente. Si registra in caso di:
  - fistole arterovenose per esempio tra arteria e vena splenica.
  - Notevole splenomegalia, soprattutto in corso di emopatie come:
    - leucemia mieloide cronica.
    - Mielofibrosi idiopatica.
- AUMENTO DELLE RESISTENZE DEL CIRCOLO PORTALE, l'aumento delle resistenze si verifica poi a diversi livelli:
  - preepatico, come avviene in caso di:
    - trombosi della vena porta, secondaria spesso a difetti di coagulazione, cirrosi o alterazioni della dinamica epatica, può essere anche idiopatica.
    - Trombosi della vena splenica.
    - Splenomegalia congestizia o sindrome di Banti.
  - Epatico, ricordiamo:
    - schistosomiasi.
    - Fibrosi epatica congenita.
    - Cirrosi.
    - Epatite alcolica.
    - Ostruzione sinusoidale.
  - Postepatica, coinvolgente cioè la vena epatica:
    - sindrome di Budd-Chiari.
    - Trombosi della vena cava inferiore.
    - Cause ereditarie.

Nel caso specifico della CIRROSI EPATICA, l'ipertensione portale provoca determinati segni e sintomi che sono dovuti a due grandi fenomeni:

- incremento della resistenza intrepatica al flusso di sangue, legata ovviamente alla alterazione della geometria dei lobuli:
  - è sicuramente presente un ostacolo al flusso ematico al fegato.
  - Aumentano le resistenze intraepatiche.
  - Si sviluppa una ipertensione portale.
- Incremento del flusso ematico splancnico dovuto alla alterazione della

CC BY NC SA

emodinamica epatica:
- molto probabilmente incrementa la produzione di ossido nitrico da parte delle cellule endoteliali dei vasi del distretto splancnico.
- Si assiste ad una vasodilatazione periferica.
- Si innescano dei meccanismi di compenso renale ovviamente finalizzati ad incrementare il riassorbimento di liquidi, si attivano cioè il sistema RAAAS e il sistema simpatico.
- Si modificano in modo importante i circoli di diversi organi:
  - il cuore incrementa la sua gittata cardiaca.
  - A livello splancnico non renale incrementa il flusso e il circolo diviene iperdinamico, favorendo lo sviluppo di varici.
  - A livello renale la attivazione simpatica e del RAAAS induce vasocostrizione che può risultare in una insufficienza renale ACUTA SE MOLTO GRAVE, SI PARLA DI SINDROME EPATORENALE.

Si definisce ipertensione portale un incremento del gradiente pressorio della vena epatica sopra i 5mmHg. La cirrosi epatica è sicuramente la causa più comune di ipertensione portale[2] che a sua volta diviene fattore eziologico di due complicanze tipiche della patologia epatica:
- varici esofagee.
- Ascite.

MODIFICAZIONI EMODINAMICHE:

Dal punto di vista pratico la ipertensione portale si manifesta con l'incremento del flusso venoso in circoli periferici normalmente irrorati in maniera controllata, che consentono una comunicazione tra il circolo portale e quello cavale. Questi circoli sono:
- SHUNT PORTO CAVALI PROFONDI che sono:
  - vene esofagee inferiori: la congestione delle vene esofagee può portare alla formazione di varici che, soggette allo stress del passaggio del materiale alimentare e dell'eventuale reflusso esofageo che viene a crearsi spesso per la insufficienza sfinteriale, possono ROMPERSI provocando EMORRAGIE MASSIVE RAPIDAMENTE MORTALI. Si tratta della conseguenza letale più frequente della cirrosi epatica e della ipertensione portale.
  - Vene gastriche brevi.
  - Vene emorroidarie superiori che possono quindi provocare delle emorroidi e sanguinamenti anali.
  - Sistema retzius retroperitoneale non esistente fisiologicamente ma che si forma in presenza di ipertensione locale e microemorragiche che possono provocare la formazione di fistole venose.
  - Shunt spleno renale che dalla vena splenica si porta a quella renale drenando direttamente nella cava inferiore.
- SHUNT PORTO CAVALI SUPERFICIALI:
  - vene accessorie dello sappey che decorrono intorno ai legamenti rotondo e sospensore del fegato.
  - vena ombelicale che, riaperta dalla pressione cavale incrementata o pervia per patologie congenite (Cruvahilhier-Baumgarte sindrome), genera quello che

2 Schematicamente le cause di cirrosi epatica possono essere divise in tre categorie: prepatiche, patologie cioè della vena epatica prima che giunga al fegato, postepatiche, patologie che coinvolgono la presenza di un ostacolo al deflusso venoso, e intraepatiche, suddivisibili a loro volta in presinusoidali, sinusoidali, postsinusoidali.

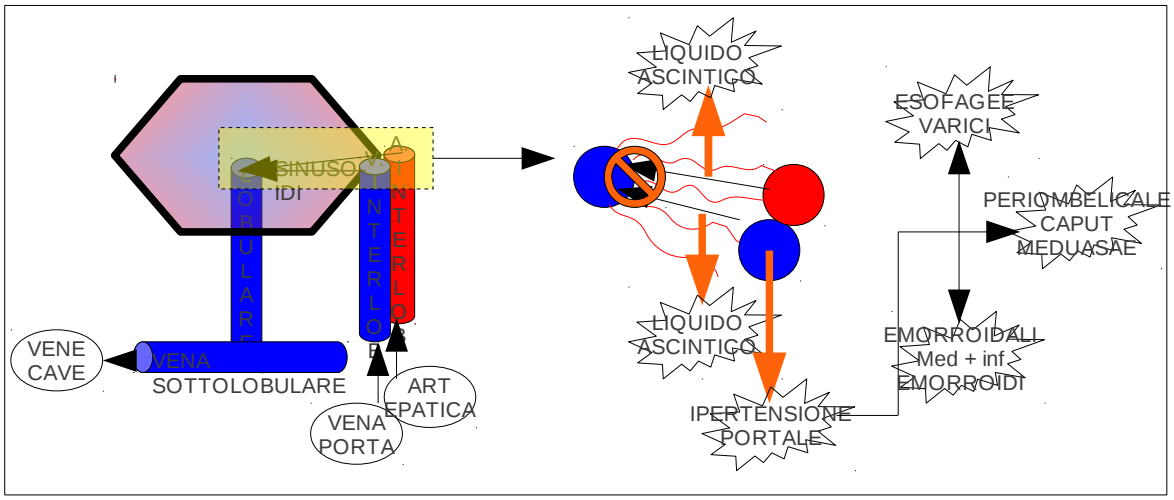
viene definito caput medusae a livello dell'ombelico.

- SVILUPPO DI UNA SINDROME EPATORENALE: le modificazioni emodinamiche del circolo splancnico si accompagnano a vasocostrizione renale che, se estremamente importante, può dare vita d una sindrome epatorenale con conseguente insufficienza renale acuta.

ASPETTI CLINICI:

i principali aspetti clinici legati a questo tipo di patologia sono sicuramente:

- varici esofagee e gastriche.
- Ascite ed edema periferico.
- Ipersplenismo.



VARICI ESOFAGEE:

circa 1/3 dei pazienti cirrotici sviluppa varici esofagee, con un tasso del 5-15% annuo. Il rischio legato alla formazione di queste congestioni venose è chiaramente il sanguinamento e diversi fattori di rischio possono contribuire allo sviluppo di tale evento:

- gravità della cirrosi epatica.
- Il grado di ipertensione portale.
- La dimensione delle varici.
- La localizzazione delle varici.
- Segni rilevabili endoscopicamente e legati alla apparizione di segni sulla parete esofagea.

Un tipico indice utilizzato è il CHILD-PUGH, si tratta di un indice che consente di valutare la gravità dello stato di cirrosi epatica:

Measure	1 point	2 points	3 points
Total bilirubin, µmol/l (mg/dl)	<34 (<2)	34-50 (2-3)	>50 (>3)
Serum albumin, g/l	>35	28-35	<28
INR	<1.7	1.71-2.20	> 2.20
Ascites	None	Mild	Severe
Hepatic encephalopathy	None	Grade I-II (or suppressed with medication)	Grade III-IV (or refractory)

l'interpretazione del risultato ottenuto consente sicuramente di dare una valutazione della sopravvivenza a uno e due anni e di inquadrare il paziente in una delle tre categorie di rischio A, B e C:

CC BY NC SA

Points	Class	One year survival	Two year survival
5-6	A	100%	85%
7-9	B	81%	57%
10-15	C	45%	35%

DIAGNOSI:
la diagnosi si fa fondamentalmente dimostrando la presenza di varici tramite endoscopia. Altri metodi diagnostici utili sono sicuramente CT ed MRI utili a dimostrare la presenza di un fegato cirrotico e ad evidenziare il grado di pressione della vena porta: se la gradiente di pressione supera i 12mmHg, il rischio di sanguinamento diventa molto alto.
TRATTAMENTO:
si divide in due categorie:

- PROFILASSI PRIMITIVA che prevede:
  - controlli endoscopici per i pazienti cirrotici.
  - Uso di beta bloccanti non selettivi.
  - Trattamento endoscopico.
  - TIPSs transjugular intraephatic portosystemic shunt: si tratta di uno shunt che viene posto tra la vena giugulare e la vena cava passando attraverso il fegato. Nel complesso:
    - la pressione portale si riduce notevolmente chiaramente.
    - Si incrementa molto il rischio di encefalopatia portosistemica.

  per il quadro acuto di sanguinamento si utilizzano:
  - vasocostrittori locali come somatostatina o octreotide che agiscono a livello splancnico.
  - Variceal band ligation tramite endoscopia, utilizzata con successo in una buona percentuale di casi.
- CONTROLLO DEGLI EPISODI RICORRENTI tramite:
  - legatura delle varici.
  - Beta bloccanti aspecifici.

CLASSIFICAZIONE E TRATTAMENTO ENDOSCOPICO DELLE VARICI:
Le varici a livello endoscopico appaiono come dei rigonfiamenti tortuosi e di grosse dimensioni a livello dell'esofago medio e inferiore soprattutto. Dal punto di vista endoscopico si possono classificare le varici in tre gradi:

- PRIMO GRADO o F1: le varici sono rettilinee e non rilevate.
- SECONDO GRADO o F2: le varici sono tortuose e rilevate.
- TERZO GRADO o F3: le varici presentano segni rossi evidenti e di sanguinamento.

Il sanguinamento a livello della VARICE È UNA EMERGENZA CLINICA:

- la portata dei vasi è molto aumentata grazie alla dilatazione imposta dall'aumento di pressione.
- La pressione interna al vaso è alta a causa della ipertensione portale riflessa.

A livello endoscopico è possibile trattare la varice tramite:

- LEGATURA del vaso:
  - si aspira la varice per via endoscopica e si isola la regione sanguinante.
  - si pone un laccio che isoli la regione a rischio.
  - Si lascia che la parte superiore, ischemizzata e isolata, cada.

CC BY NC SA

Il risultato finale è quello di lasciare una vena dritta e meno congesta, il rischio è in ogni caso che con la caduta dell'escara si inneschi un sanguinamento.
Nel complesso è la tecnica più utilizzata.

- SCLEROSI della varice: si inietta una sostanza sclerosante, IL TOSSISCLEROL, che sclerotizza la vena. Il rischio è quello di indurre un'ulcera grazie alla azione sclerosante del farmaco.

SPLENOMEGALIA ED IPERATTIVITÀ SPLENICA:
la congestione della milza provocata da un difetto di drenaggio venoso conseguente alla alterazione della vascolarizzazione epatica è un fatto abbastanza comune nel cirrotico. Mentre nella maggior parte dei casi la splenomegalia non provoca sintomi dolorosi, può provocare una importante TROMBOCITOPENIA.
ASCITE:
si tratta dell'accumulo di fluidi nella cavità peritoneale: nonostante la causa principale sia comunque la cirrosi epatica, anche cause infettive non vanno sottovalutate in termini e vanno sempre valutate.
FISIOPATOLOGIA:
nel complesso sono diversi i fattori che possono contribuire allo sviluppo della ascite:

- incremento della resistenza intraepatica dovuto alla presenza di cirrosi.
- Vasodilatazione del sistema arterioso splancnico dovuto all'aumento della produzione di ossido nitrico.
- Attivazione del sistema RAAAS
- ipoalbuminemia con conseguente riduzione della osmolarità ematica.

Nel complesso quindi aumenta la produzione di linfa e liquido comincia a riversarsi fuori dal letto vascolare, la diminuzione del VCE stimola la attivazione del RAAAS che induce:

- ritenzione di sodio.
- Aumento del volume circolante effettivo.

L'aumento del VCE precipita la situazione della ascite: il volume in eccesso si riversa infatti nel peritoneo e il VCE non cambia in modo significativo continuando a stimolare il sistema RAAAS. La perdita di albumina per mancata sintesi peggiora il quadro.
ASPETTI CLINICI:
ci aspettiamo di trovare:

- un netto incremento della circonferenza vita, il paziente si porta dal medico generalmente quando il volume accumulatosi è di 1-2 litri.
- In caso di versamenti ascitici importanti e massivi, la compressione sul diaframma può risultare in una importante dispnea.
- In rari casi si possono verificare degli idrotoraci ascitici.
- In caso di ascite prolungata nel tempo possiamo avere:
  - malnutrizione.
  - Degradazione della massa muscolare.
  - Affaticamento e debolezza.

Dal punto di vista semeiologico una ascite scaturita da poco tempo si manifesta con un addome globoso, una ascite presente da tempo più lungo generalmente sfianca l'addome che diviene batraciano.
DIAGNOSI:
nel complesso la diagnosi può essere clinicamente evidente:

- per asciti di volume superiore al litro, la percussione risulta positiva: si nota molto bene il timpanismo centrale a paziente supino e si può apprezzare lo spostamento

cc BY NC SA

della ottusità a paziente in decubito laterale.
- Per asciti inferiori al litro, l'uso della ecografia è essenziale.

Se il paziente presenta per la prima volta un quadro di ascite, un controllo tramite paracentesi del liquido in cavo peritoneale è fondamentale.
PARACENTESI:
si tratta della manovra di aspirazione del liquido ascitico, il punto ideale utilizzato è UN PUNTO SPECULARE AL PUNTO DI MACBURNEY nella parte sinistra dell'addome.

- Prima di eseguire la manovra è essenziale controllare che non ci siano anse superficiali nella zona tramite:
  - ECOGRAFIA se la ascite è di piccola entità.
  - PERCUSSIONE se la ascite risulta significativa.

  Generalmente la sede risulta ideale in quanto sono presenti poche anse intestinali generalmente.
- Si esegue in modo sterile chiaramente.
- paziente in posizione:
  - supina, semiseduta.
  - inclinazione di circa 10 gradi.
  - posto lievemente sul fianco.

  In questo modo il liquido si porta verso il basso e la manovra di aspirazione risulta facilitata.
- si esegue una ANESTESIA LOCALE tramite:
  - per iniezione di anestetici locali.
  - con cloruro di etile o cloroetano.
- si inserisce l'ago lentamente, ogni mezzo millimetro di penetrazione si aspira e si procede fino ad ottenere del liquido. Una volta ottenuto del liquido ci si ferma e si continua ad aspirare.

Il significato pratico della paracentesi è quello fondamentalmente di:
- analizzare IL MATERIALE DEL VERSAMENTO.
- Di RENDERE MAGGIORMENTE AGEVOLE LA RESPIRAZIONE AL PAZIENTE.

Dal punto di vista pratico IL VERSAMENTO SI RIPRESENTA COME TALE MOLTO RAPIDAMENTE in quanto la causa scatenante non è stata rimossa, ma in caso di insufficienza respiratoria la sua rimozione può essere utile.
il liquido derivato dalla paracentesi può essere definito sulla base di:

- COLORE.
- PESO SPECIFICO.
- CONCENTRAZIONE PROTEICA.
- PROVA DI RIVALTA.
- ESAME CITOLOGICO.
- ESAME MICROBIOLOGICO.

<u>CLASSIFICAZIONE DEL LIQUIDO ASCINTICO:</u>
come di consueto possiamo definire:

- TRASUDATO caratterizzato nel caso specifico dalla presenza di poche proteine, risulta:
  - trasparente.
  - Concentrazione di albumina inferiore a 1,1g/dl.
  - Peso specifico di 1008-1015 kg/m^3.
  - Prova di rivalta negativa.
  - Esame microbiologico negativo.

BY NC SA

Generalmente caratteristico di fenomeni di cirrosi epatica.

- ESSUDATO caratterizzato dalla presenza di proteine e cellule in quantità discreta, presenta:
  - giallo scuro.
  - Concentrazione di albumina maggiore di 1,1g/dl.
  - Peso specifico maggiore a 1008-1015 kg/m^3.
  - Prova di rivalta positiva.
  - Esame microbiologico non sempre positivo ma spesso positivo in caso di infezione.

  È un segno generalmente di patologie di natura:
  - neoplastica.
  - Infettiva.

TRATTAMENTO:
il trattamento varia sulla base della gravità della ascite:

- pazienti con asciti di piccole dimensioni possono essere trattati con una riduzione del sodio della dieta.
- Pazienti con asciti di medie dimensioni vanno trattati con diuretici:
  - spironolattone.
  - Furosemide.
- Pazienti con asciti refrattarie al trattamento diuretico ad alte dosi, vanno trattati eventualmente con una TIPS.

Il trattamento in urgenza, in caso di insufficienza respiratoria, è la paracentesi.

ENCEFALOPATIA PORTOSISTEMICA:
l'encefalopatia portosistemica è la alterazione dello stato mentale e delle funzioni cognitive tipico di pazienti con malattia epatica avanzata. Si manifesta tipicamente in caso di:

- quadri di epatite fulminante.
- Quadri di epatite cronica.

Le cause possibili sono fondamentalmente tre:

- MANCATO SMALTIMENTO DI TOSSINE DERIVATE DAL TRATTO GASTROENTERICO, soprattutto l'AMMONIO.
- Presenza in circolo di falsi neurotrasmettitori derivati dal mancato smaltimento di amminoacidi aromatici; risulta particolarmente evidente in pazienti con shock settico dove c'è una importante mobilizzazione di questi elementi.
- Presenza di mercaptani in circolo.

PRESENTAZIONE CLINICA:
la presentazione clinica varia a seconda che il quadro sia:

- DI EPATITE FULMINANTE: dove la degenerazione della funzione mentale si innesca in termini di settimane o giorni e si accompagna ad un edema della sostanza grigia che può provocare ernie cerebrali.
- DI EPATITE CRONICA dove la epatite fulminante generalmente segue ad un evento precipitante:
  - ipocaliemia.
  - Infezioni.
  - Incremento del carico proteico della dieta.
  - Disturbi elettrolitici.

  Il paziente può diventare da confuso ad agitato a sonnolento fino eventualmente al coma. Spesso si manfesta con:

CC BY NC SA

    - disturbi elettrolitici.
    - Flapping tremors.

TERAPIA:
la terapia è spesso sintomatica nella fase acuta e prevede il controllo controllo dei disturbi elettrolitici e della causa scatenante.
Terapia preventiva fondamentale è la riduzione DELL'ASSORBIMENTO E DELLA PRODUZIONE DI CATABOLITI PROTEICI a livello intestinale, si è rivelato fondamentale a questo proposito IL LATTULOSIO:

- favorisce la flora saccarolitica.
- Inibisce la flora proteolitica.

Decrementa la produzione di ammonio e quindi il suo assorbimento. Si possono eventualmente utilizzare antibiotici a scarso assorbimento come:

- neomicina.
- Metronidazolo.

Che combinano un effetto antibiotico ad un effetto lassativo.
ALTRE COMPLICAZIONI:
altre possibili complicazioni dei quadri di cirrosi sono sicuramente:

- MALNUTRIZIONE dovuta alla difficoltà di metabolizzazione dovuta alla patologia epatica e legata alla presenza di un metabolismo ipercatabolico.
- ANOMALIE DELLA COAGULAZIONE legate a:
    - difetti epatici di produzione.
    - Alterazione dell'assorbimento della vitamina K.
- ANOMALIE OSSEE legate:
    - a deficit di produzione della vitamina D e mancato assorbimento della stessa.
    - Riduzione dell'assorbimento generico anche del calcio.

  Si traduce in osteopenia ed osteoporosi.
- ANOMALIE EMATOLOGICHE quali anemia, macrocitosi e neutropenia.

CC BY NC SA

LA INSUFFICIENZA EPATICA

la insufficienza epatica è una condizione che si può verificare in corso di:

- PATOLOGIE PARENCHIMALI EPATICHE come:
  - malattie infettive.
  - Cirrosi.
  - Malattie infiltrative.
  - Lesioni occupanti spazio.
- PATOLOGIE A CARICO DELL'ALBERO BILIARE come:
  - calcolosi.
  - Colangite.
- PATOLOGIE DI TIPO VASCOLARE come:
  - scompenso cardiaco congestizio.
  - Trombosi della vena epatica.
  - Trombosi della vena porta.

CONSEGUENZE DELLA INSUFFICIENZA EPATICA:

A prescindere dalla causa che ha provocato il danno epatico, le conseguenze della insufficienza epatica sono fondamentalmente sempre le stesse.

- ALTERAZIONI DEL METABOLISMO PROTEICO che si traduce in una serie di alterazioni fisopatologiche molto importanti come:
  - ENCEFAOPATIA PORTOSISTEMICA, encefalopatia dovuta a due meccanismi:
    - aumento dell'ammonio circolante dovuto alla riduzione della produzione di urea che:
      - induce un danno cerebrale di per se stessa.
      - Altera il metabolismo del GABA, neurotrasmettore fondamentale, che risulta diminuito in termini di disponibilità in quanto viene trasformato in acido glutamico e glutamina per eliminare l'ammonio in eccesso.
    - Aumento dei livelli di amminoacidi aromatici che induce la formazione di falsi neurotrasmettitori.
  - RIDUZIONE DELLA PRODUZIONE PROTEICA o SUA ALTERAZIONE, si riducono:
    - albumina.
    - Proteine della coagulazione.
    - Proteine della fase acuta.

    Questi elementi proteici possono anche essere prodotti in quantità normale nelle prime fasi della malattia, ma risultano molto spesso alterate nella loro conformazione.
- PERDITA DELLA FUNZIONE DETOSSIFICANTE DEL FEGATO che presente effetti differenti a seconda del tipo di sostanza presa in considerazione.
- METABOLISMO ORMONALE: il mancato smaltimento degli ormoni sessuali ha delle conseguenze molto importanti su tutto l'organismo, tipico esempio è la alterazione dei livelli degli ormoni sessuali cui conseguono:

CC BY NC SA

    - virilizzazione soprattutto e irsutismo.
    - Spider nevi, dilatazioni sacciformi dei capillari dotati di una parte centrale di maggiori dimensioni e di una parte periferica dotata di diramazioni.
    - Perdita di peli ascellari e pubici.
    - Atrofia testicolare.
    - Ginecomastia.

  In ambito endocrinologico si registra spesso IPERALDOSTERONISMO SECONDARIO ALLO SVILUPPO DI UNA ASCITE generalmente.
- METABOLISMO LIPIDICO che risulta fortemente alterato: il metabolismo dei lipidi esogeni e la produzione delle lipoproteine risulta fortemente diminuita.
- METABOLISMO GLUCIDICO, apprezziamo infatti IPERGLICEMIA causata da:
    - riduzione dell'uptake epatico di glucosio.
    - Diminuzione dello storage del glucosio.
    - Resistenza epatica alla insulina.
    - Mancata degradazione della insulina da parte del fegato. Una eccezione importante è determinata dalla emocromatosi nel corso della quale si registra una alterazione a carico sia del fegato che del pancreas e di conseguenza non c'è produzione di insulina.
- ITTERO.
- IPERTENSIONE PORTALE.
- ALTERAZIONI EMATOLOGICHE:
    - TROMBOCITEMIA secondaria al sequestro splenico delle piastrine.
    - ANEMIA legata ad una mancata gestione degli elementi essenziali per il metabolismo dell'eritrone, dal ferro alla vitamina B12 ai folati. Non risulta in un particolare fenotipo eritrocitario in quanto le diverse modificazioni si annullano vicendevolmente dando vita ad una anemia di grado e caratteristiche differenti.

LA IPERAMMONIEMIA:

la iperammoniemia non è una condizione correlata con la sola insufficienza epatica, questa emerge infatti in caso di:

- diminuzione della produzione epatica di urea.
- Alcalosi metabolica o respiratoria: la carenza di protoni non consente la formazione di ione ammonio e quindi la eliminazione dell'ammoniaca. Si tratta di una conseguenza tipica delle acidosi ipocaliemiche.
- Shunt porto-sistemici.
- Aumento della produzione da parte della flora intestinale che è in grado di:
    - indurre la produzione di grandi quantità di ammonio a partire dagli amminoacidi non assorbiti con la dieta.
    - Indurre la produzione di ammonio a partire dalla degradazione dell'urea che fisiologicamente per il 25% filtra nel tratto gastroenterico.

SINDROME EPATORENALE ED EPATOPOLMONARE:

si tratta di condizioni caratterizzate da interessamento multiorganico e multisistemico ma dovute primitivamente ad un deficit epatico, nello specifico:

- SINDROME EPATOPOLMONARE, si tratta di una sindrome caratterizzata da

ipossiemia, dal punto di vista eziologico può essere dovuta a:
  - SHUNT ARTEROVENOSI non identificati spesso.
  - VASOCOSTRIZIONE IPOSSICA dovuta a meccanismi di alterazione del rapporto tra ventilazione e perfusione.

  Questi pazienti anche in assenza di una documentata patologia a carico del sistema polmonare o del cuore presentano una ALTERAZIONE SIGNIFICATIVA DELLA OSSIGENAZIONE DEL SANGUE con tutti i segni e sintomi che ne conseguono, dalla cianosi all'ippocratismo digitale.
- SINDROME EPATORENALE, si tratta di una manifestazione tardiva della insufficienza epatica caratterizzata da insufficienza renale acuta in un contesto di rene integro. La insufficienza renale in questo caso è dovuta ad una IPERATTIVAZIONE DEL SISTEMA RAAAS che induce una imponente vasocostrizione della arteriola efferente fino alla ischemia del parenchima tubulare secondariamente solitamente a fenomeni di alterazione sistemica dei volumi circolanti come per esempio:
  - ASCITE.
  - EMORRAGIA DI VARICE ESOFAGEA.

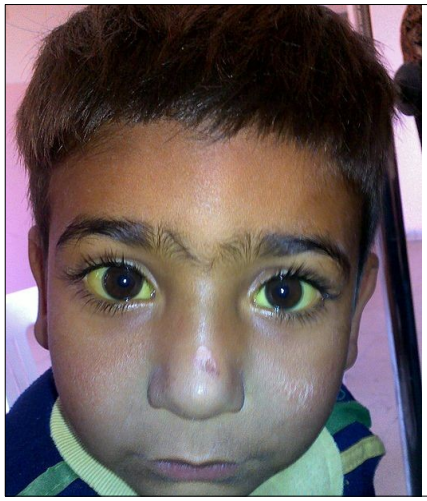
CC BY NC SA

L'ITTERO

dal punto di vista semiologico l'ittero è la colorazione giallastra di:

- cute.
- Mucose.
- Sclere.

Fondamentalmente dei tessuti ricchi in elastina, dovuta ad una elevata CONCENTRAZIONE DI BILIRUBINA CIRCOLANTE che SUPERA I 2mg/dl. L'ittero va distinto dal SUBITTERO termine con il quale si indica la COLORAZIONE GIALLA LIMITATA ALLE SCLERE: in questo caso la concentrazione di bilirubina è intorno agli 1,5mg/dl.



Ittero (a destra) e subittero (a sinistra).

immagine tratta da wikipedia

immagine tratta da wikipedia



LO PSEUDOITTERO:

l'ittero vero e proprio va distinto da altre alterazioni della colorazione cutanea: generalmente lo PSEUDOITTERO è una colorazione NON DIFFUSA GIALLASTRA e NON DETERMINATA DALLA BILIRUBINA CIRCOLANTE.

EZIOLOGIA DELLO PSEUDOITTERO:

lo pseudoittero può essere causato dall'incremento della concentrazione ematica di:

- urocromo o urobilina: derivato della bilirubina che viene eliminato con le urine.
- Lipofuscine: pigmenti granulari lipidici prodotti dalla digestione lisosomiale di lipidi.
- Fosfolipidi.
- Carotenoidi.
- patologie sistemiche quali:
  - diabete mellito a causa della emocromatosi.
  - Ipotiroidismo.

  possono dare queste colorazioni.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE:

lo pseudoittero differisce dall'ittero in quanto:

- la distribuzione non è omogenea.
- le sclere non sono mai INTERESSATE.
- gran parte del deposito avviene a livello del palmo delle mani.

INQUADRAMENTO CLINICO DELL'ITTERO:

i diversi tipi di ittero possono essere tra loro distinti sulla base della tonalità assunta dalla cute:

CC BY NC SA

- ittero FLAVINICO associato ad emolisi intravascolare.
- ittero EMATINICO.
- ittero RUBINICO.
- ittero VERDINICO segno di ostruzione recente delle vie biliari.
- Ittero MELANICO associato invece ad ostruzioni presenti da lungo tempo.

l'ittero si differenzia dal punto di vista clinico per:

- DURATA E SVILUPPO NEL TEMPO:
  - da quanto tempo è presente.
  - Il suo sviluppo nel tempo.
- SINTOMI DI ACCOMPAGNAMENTO quali:
  - colore dell'urina che può divenire più intenso.
  - Febbre.
  - Feci acoliche.
  - Dolore addominale che può essere:
    - colica.
    - Tensione a livello dell'ipocondrio destro o dell' epigastrio.
    - Dolore cronico, sordo, continuo e accentuato eventualmente dalla assunzione di cibo.
  - Dolori articolari.
  - Prurito.
  - discromie cutanee.
  - alterazioni dell'alvo.

<u>ANAMNESI:</u>

- FAMILIARE dalla quale possono emergere:
  - precedenti casi di ittero.
  - Anemie.
  - patologie neurologiche di eziologia non chiara.
- FISIOLOGICA molto significativa:
  - gravidanza che si associa spesso a:
    - colestasi extraepatica: dal terzo trimestre della gravidanza, con l'incremento in volume del feto, possono verificarsi fenomeni di colestasi.
    - Preeclampsia e, nelle forme particolarmente gravi, sindrome HELLP (hemolisis, elevated liver enzyme, low pleatlets count): si tratta di due patologie caratteristiche della gravidanza.
    - degenerazione grassa acuta del fegato.
  - Assunzione di sostanze tossiche:
    - sostanze tossiche vere e proprie quali:
      - tossine industriali quali arsenico, tetracolorocarbonato e vinilici.
      - Droghe.
    - Farmaci, soprattutto il paracetamolo in forma di tachipirina o efferalgan. Generalmente i farmaci rispetto al loro impatto sul fegato sono DOSE DIPENDENTI e il fenomeno:
      - non compare prima della prima settimana.
      - Non compare dopo i 90 giorni

      Generalmente regredisce con la sospensione del farmaco e si ripresenta se questo viene nuovamente assunto.

CC BY NC SA

        - Alimenti tra cui soprattutto:
            - alcol.
            - funghi che possono dare danni epatici gravi e molto rapidi: questo vale tanto per i funghi velenosi tanto per i funghi commestibili ma mal conservati.
            - frutti di mare, soprattutto se non opportunamente trattati.

          Più di 900 sostanze diverse possono avere un impatto sul fegato e portare alla formazione di un ittero. Vanno sempre valutati anche:
    - esposizione ad agenti infettivi.
    - Tatuaggi.
- ANAMNESI PATOLOGICA REMOTA:
    - episodi di ittero precedenti.
    - malattie ematologiche.
    - Epatopatie.
    - interventi chirurgici.
    - Infezioni.
    - Trasfusioni di sangue o derivati.

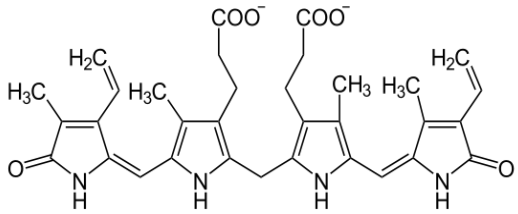
ESAME OBIETTIVO:

all'esame obiettivo vanno sempre valutati:

- TONALITÀ che, come accennato, può essere molto importante.
- PALPAZIONE e PERCUSSIONE DEL FEGATO.
- Manovra di MURPHY.
- Palpazione e percussione della MILZA.
- ISPEZIONE DELLA CUTE dalla quale possono emergere:
    - lesioni da grattamento.
    - Emorragie.
    - angiomi stellati.
- IL SISTEMA NERVOSO in associazione alla neurotossicità della bilirubina non coniugata soprattutto.

ITTERO DAL PUNTO DI VISTA LABORATORISTICO:

la bilirubina è un composto che si forma:



- per l'80% dalla degradazione di globuli rossi invecchiati nel reticolo endotelio.
- per il 20% da emoproteine sieriche come:
    - mioglobina.
    - Citocromi.
    - Perossidasi.
    - Catalasi.

  Proteine che vengono riversate nel sangue nel momento in cui vengano sintetizzate in modo anomalo a livello spinale.

FISIOLOGIA DELLA BILIRUBINA:

la degradazione della emoglobina a livello del globulo rosso prevede i seguenti passaggi:

- la componente proteica viene separata dalla parte protesica e l'EME si libera.
- l'EME grazie alla EME OSSIDASI viene trasformato in BILIVERDINA.
- LA BILIVERDINA viene trasformata per azione della BILIVERDINA REDUTTASI in BILIRUBINA.

La BILIRUBINA PRODOTTA IN QUESTA SEDE È NON CONIUGATA O INDIRETTA e

CC BY NC SA

risulta:

- insolubile.
- Veicolata nel sangue alla albumina.

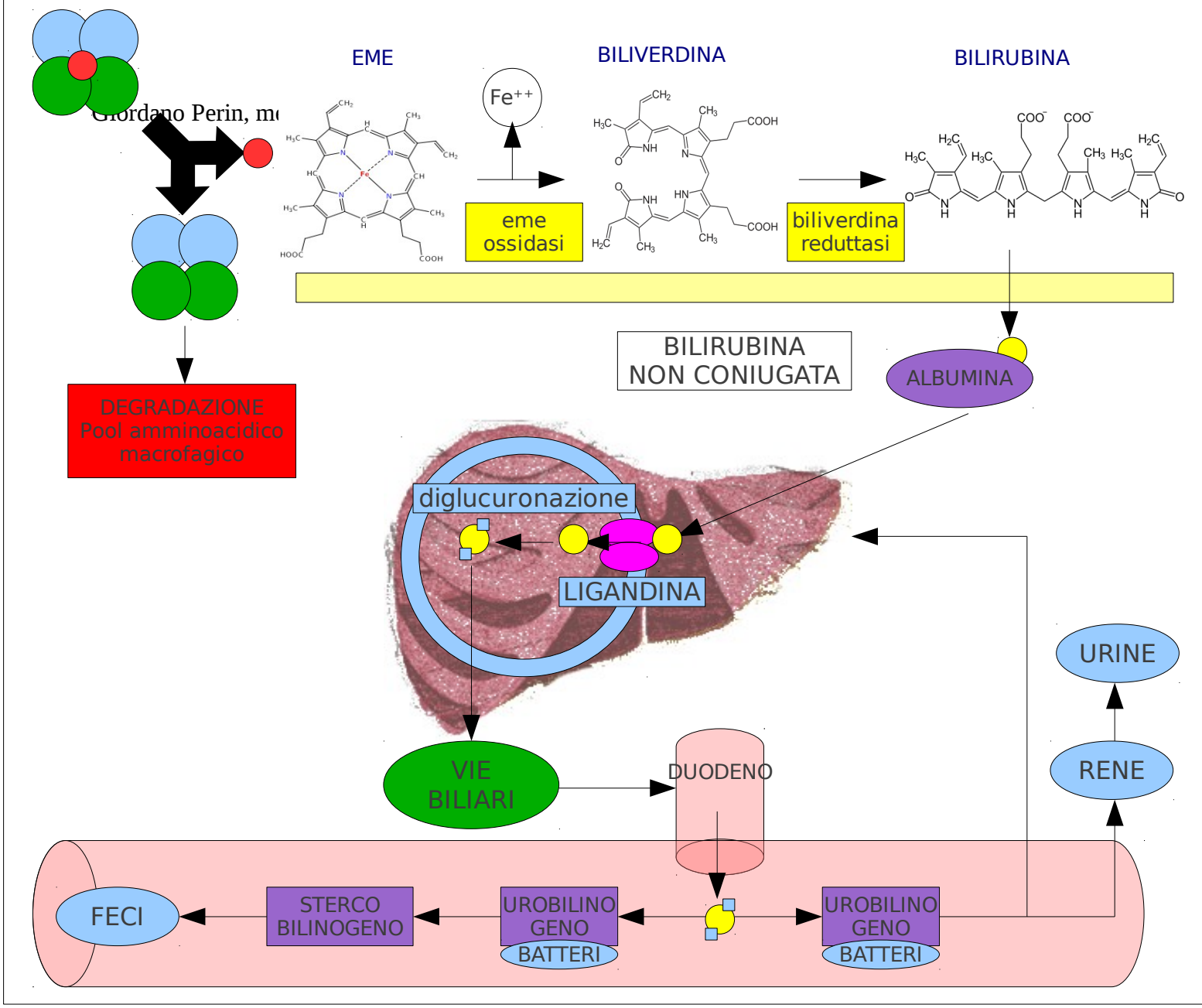
A livello epatico la bilirubina NON CONIUGATA viene liberata dal legame con la ALBUMINA, quindi:

- viene internalizzata dall'epatocita grazie alla ligandina, una proteina vettore.
- nel fegato viene GLUCURONATA e assume il nome di BILIRUBINA CONIUGATA O DIRETTA:
  - presenta due acidi glucuronici associati.
  - risulta SOLUBILE IN ACQUA.
- viene secreta DALL'EPATOCITA NELLA BILE e quindi RIVERSATA NEL DUODENO.

La bilirubina a livello intestinale subisce ulteriori processi di modificazione:

- viene trasformata in UROBILINOGENO dai batteri presenti nel lume e:
  - una parte viene riassorbita nel sangue tramite il quale arriva:
    - al fegato dove viene riutilizzata nella sintesi della bile.
    - al rene dove viene escreta nel tubulo ed eliminata.

CC BY NC SA



- Una parte permane nel tubo digerente.
- l'urobilinogeno intestinale viene ossidato a STERCOBILINOGENO.
- lo STERCOBILINOGENO VIENE SECRETO CON LE FECI.

le feci assumono il loro caratteristico colore GRAZIE ALLA PRESENZA DELLO STERCOBILINOGENO.

BY NC SA

IPERBILIRUBINEMIA:
possiamo dire anzitutto che il valore normale della BILIRUBINA CIRCOLANTE È DI 0,4-1mg/dl dove la forma NON CONIUGATA risulta prevalente, nello specifico:

- CONIUGATA viene detta DIRETTA in quanto nella reazione di VAN DER BERGH DIRETTA si colora direttamente in presenza di sali di diazonio.
- NON CONIUGATA viene detta INDIRETTA in quanto si lega ai sali di diazonio unicamente se scissa dalla albumina, questo risulta possibile unicamente in presenza di alcol o di altri solventi. Si parla di reazione di VAN DER BERGH INDIRETTA.

Ricordiamo che la BILIRUBINA CONIUGATA PASSA ATTRAVERSO IL GLOMERULO RENALE in quanto CIRCOLA NON ASSOCIATA ALLA ALBUMINA.

ITTERO E IPERBILIRUBINEMIA:
l'ittero appare evidente per la colorazione della cute unicamente nel momento in cui la bilirubinemia totale supera i 2-2,5mg/dl, il doppio dei valori normalmente attesi.
EZIOLOGIA DELL'ITTERO:
una volta stabilita la presenza di un ittero, è necessario determinare se questo sia dovuto ad un incremento della bilirubina coniugata o non coniugata:

- generalmente la bilirubina coniugata si trova nelle urine e si parla di BILIRUBINURIA.
- Nel momento in cui non sia presente bilirubina nelle urine, si valuta tramite il test di van der bergh diretto la sua presenza o assenza.

<u>CLASSIFICAZIONE DELLE CAUSE DI ITTERO:</u>
le diverse cause alla base di un incremento della bilirubinemia fino eventualmente all'ittero possono essere:

- AUMENTO DELLA PRODUZIONE DI BILIRUBINA che si verifica in caso di INCREMENTO DELLA DISTRUZIONE DI GLOBULI ROSSI generalmente nella EMOLISI INTRA OD EXTRA VASCOLARE.
- DIMINUITA CAPTAZIONE EPATICA come avviene in caso di deficit della ligandina per esempio: in questi casi la bilirubina permane semplicemente in circolo.
- RIDOTTA CONIUGAZIONE EPATICA.
- RIDOTTA ESCREZIONE che può essere legata a:
  - CAUSE EPATICHE da ridotta funzionalità epatica:
    - danno virale.
    - danno cirrotico.
  - CAUSE EXTRAEPATICHE come un blocco della espulsione della bile.

A seconda della sua eziologia quindi, possiamo definire tre tipi di ittero:

- ittero PREPATICO che non ha a che fare con il FEGATO ma con eventi a monte.
- ittero EPATOCELLULARE associato ad un danno diretto all'epatocita.
- ittero POSTEPATICO associato ad ostruzione del dotto biliare.

EFFETTO EMATICO DEI DIVERSI TIPI DI ITTERO:

- IPERPRODUZIONE che può essere associata ad:
  - EMOLISI INTRA OD EXTRAVASCOLARE.
  - ERITROPOIESI INEFFICACE.

  in questo caso:

CC BY NC SA

    - INCREMENTA LA BILIRUBINA NON CONIUGATA.
    - LA BILIRUBINA CONIUGATA risulta NORMALE.

  La bilirubinuria è, chiaramente, assente.
  Si associa inoltre a:
    - reticolocitosi: si tratta di un incremento della quantità di globuli rossi non completamente maturi riversati nel sangue.
    - anemia di grado variabile, non sempre la riduzione della emoglobina scende a valori molto bassi.
    - Presenza di eritrociti difettosi come per esempio nella talassemia.
- DIFETTI DI CAPTAZIONE associati per esempio:
    - all'uso di farmaci.
    - Alla sindrome di Gilbert: patologia epatica benigna caratterizzata da iperbilirubinemia.

  In questo caso:
    - INCREMENTA LA BILIRUBINA NON CONIUGATA.
    - LA BILIRUBINA CONIUGATA risulta NORMALE.

  Anche in questo caso è assente la bilirubinuria.
- DIFETTI DI CONIUGAZIONE per cui si manifestano:
    - INCREMENTO DELLA BILIRUBINA NON CONIUGATA.
    - CALO DELLA BILIRUBINA NON CONIUGATA.

  Anche in questo caso è assente la bilirubinuria.
- DIFETTO DI ESCREZIONE che può essere associato ad:
    - ostruzione intraepatica.
    - ostruzione extraepatica.

  SI MANIFESTA tramite:
    - INCREMENTO DELLA BILIRUBINA NON CONIUGATA.
    - INCREMENTO DELLA BILIRUBINA CONIUGATA che non viene espulsa tramite la bile.

  In questo caso si assiste anche a BILIRUBINURIA.
- PATOLOGIE EPATOCELLULARI in particolare le epatiti, generano danni di CAPTAZIONE, CONIUGAZIONE ED ESCREZIONE, in questi casi quindi:
    - INCREMENTA LA BILIRUBINA CONIUGATA
    - INCREMENTA LA BILIRUBINA NON CONIUGATA.

  Di conseguenza si assiste in questo a bilirubinuria.

CC BY NC SA

EFFETTI DELLE DIVERSE PATOLOGIE CAUSA DI ITTERO SULLA BILIRUBINA			
	non coniugata	coniugata	bilirubinuria
IPERPRODUZIONE			
emolisi	aumentata	normale	assente
eritropoiesi inefficace	aumentata	normale	assente
DIFETTI DI CAPTAZIONE			
farmaci	aumentata	normale	assente
sindrome di Gilbert	aumentata	normale	assente
DIFETTI DI CONIUGAZIONE			
difetti di glucuronil transferasi	aumentata	bassa	assente
DIFETTI DI ESCREZIONE			
ostruzione intraepatica	aumentata	aumentata	aumentata
ostruzione extraepatica	aumentata	aumentata	aumentata
PATOLOGIE EPATOCELLUARI			
epatite	aumentata	aumentata	aumentata

Altri esami che possono aiutare a determinare quale sia la causa dell'ittero sono:

- NELL'ITTERO EMOLITICO si assiste a:
  - reticolocitosi associata alla iperproduzione di globuli rossi.
  - anemia legata al calo della emoglobina e di grado variabile.
  - INCREMENTO DELLA LDH o LATTICO DEIDROGENASI: si tratta nello specifico della deidrogenasi del globulo rosso. Esame molto utile:
    - nel caso in cui gli altri elementi relativi a questo tipo di processo patologico non siano chiari, l'incremento della LDH risulta decisivo nella diagnosi.
    - Il suo incremento è direttamente proporzionale alla entità del danno emolitico.

  Nel caso di ittero emolitico inoltre, LA BILIRUBINA AUMENTA MA NON IN MANIERA ECCESSIVAMENTE CONSIDEREVOLE.
- ITTERO COLESTATICO si possono valutare anche:
  - AST e ALT: enzimi tipicamente presenti a livello epatico e che incrementano anche in caso di patologie della colecisti.
  - ALP fosfatasi alcalina CHE AUMENTA IN MODO ESTREMAMENTE CONSIDEREVOLE.
  - LDH o lattico deidrogenasi che incrementa anche in questo caso ma non in dipendenza della sua liberazione dei globuli rossi, bensì a causa del danno epatico. L'aumento è meno considerevole.
  - GAMMA-GT.

  In questo caso la BILIRUBINA aumenta in modo molto considerevole, molto più rispetto al caso precedente.
- ITTERO EPATOCELLULARE si associa inoltre all'incremento di:
  - ALT e AST che in caso di NECROSI PANCREATICA INCREMENTANO CONSIDEREVOLMENTE.
  - ALP fosfatasi alcalina che incrementa ma in modo decisamente inferiore rispetto al caso precedente.

  Incrementa in modo relativamente significativo la BILIRUBINA CONIUGATA.

BY NC SA

EMOLITICO		COLESTATICO		EPATOCELLULARE	
iperproduzione		mancata escrezione		mancata attività	
reticolocitosi		ALT e AST	+	ALT e AST	++
emoglobina	-	ALP	+++	ALP	+
LDH	++	LDH	+		
		gammaGT	+		

Appare quindi chiaro che la diagnosi differenziale tra un ittero colestatico e uno epatocellulare si possa confermare sulla base dei livelli di ALP e TRANSAMINASI.
I dati laboratoristici sono essenziali per determinare come agire dal punto di vista terapeutico.

ITTERO PREEPATICO:

si tratta, come accennato, di un ittero a bilirubina prevalentemente indiretta, nel complesso possiamo dire che le cause possono essere due:

- SINDROME DI GILBERT: alterazione congenita del metabolismo della bilirubina, si manifesta in età giovanile e senza apparente causa. Si tratta fondamentalmente di un difetto dei meccanismi di glucuronazione epatica della bilirubina.
- EMOLISI ACUTA E CRONICA che provoca un netto incremento del metabolismo dell'eme che, accumulandosi, produce enormi quantità di bilirubina indiretta o non coniugata.

ITTERO EMOLITICO:

si tratta sicuramente della causa più comune di ittero preepatico e si accompagna ad una serie di segni molto importanti quali:

- AUMENTO DEI RETICOLOCITI: dato fondamentale per determinare se vi sia o meno stata una effettiva perdita di globuli rossi.
- AUMENTO DELLA LDH: la lattico deidrogenasi è un enzima aspecifico, presente anche nel fegato, ma se valutata nell'insieme e in associazione al quadro clinico può essere d'aiuto.
- RIDUZIONE DELLA APTOGLOBINA: questa proteina fondamentale nel limitare gli effetti della crisi emolitica forma dei dimeri con la emoglobina libera consentendone lo smaltimento.
- AUMENTO DELLA SIDEREMIA E DELLA FERRITINA dovuti chiaramente all'incremento del catabolismo dell'eme.

EZIOLOGIA:

le cause possono essere molto diverse e vengono canonicamente distinte in:

- INTRINSECHE per cui il globulo rosso ha delle anomalie che rendono la sua vita più breve, possono essere:
  - alterazioni della membrana
  - deficit enzimatici
  - anomalie della emoglobina
  - emoglobinuria parossistica notturna: patologia legata a ipersensibilità dell'emazia al complemento, generalmente si tratta di una patologia acquisita.
- ANOMALIE ESTRINSECHE per cui il globulo rosso nasce SANO e la ERITROPOIESI RISULTA EFFICACE ma agenti esterni ne riducono la vita media. Questo avviene generalmente per cause:
  - mediate da anticorpi come avviene molto spesso.
  - Meccaniche.

CC BY NC SA

- Infettive.
- Da agenti chimici o fisici.

INDAGINI LABORATORISTICHE UTILI:

una volta appurato CHE LA CAUSA DELL'ITTERO È UNA PATOLOGIA EMOLITICA risulta indispensabile determinare quale sia la causa di questo fenomeno emolitico, nello specifico si valutano:

- CAUSE INTRINSECHE valutando fondamentalmente::
  - elettroforesi della emoglobina, essenziale a determinare se le catene siano correttamente strutturate.
  - Resistenze osmotiche: capacità di resistere a stress osmotici e all'ingresso di liquidi: la tolleranza del globulo rosso è strettamente legata a:
    - FORMA dove chiaramente un globulo biconcavo ha un maggior margine di dilatazione rispetto ad uno sferocito.
    - TENSIONE DELLA MEMBRANA.

    Più grande e gonfio è il globulo rosso, più è sensibile a stress osmotici.
  - dosaggio della GLUCOSIO 6P DEIDROGENASI enzima difettivo nei casi di favismo.
  - espressione di CD55 CD59 molecole di membrana protettive rispetto al complemento e deficienti in caso di emoglobinuria parossistica notturna.
  - Striscio di sangue periferico.
- CAUSE ESTRINSECHE per cui si possono valutare:
  - test di COOMBS diretto e indiretto che mette in evidenza la presenza di anticorpi rispettivamente ADESI AL GLOBULO ROSSO E NEL SIERO DEL PAZIENTE.
  - striscio di sangue periferico.

Tutti i test laboratoristici POSSONO ESSERE MOLTO UTILI, ma la OSSERVAZIONE DELLO STRISCIO DI SANGUE PERIFERICO è fondamentale per determinare:

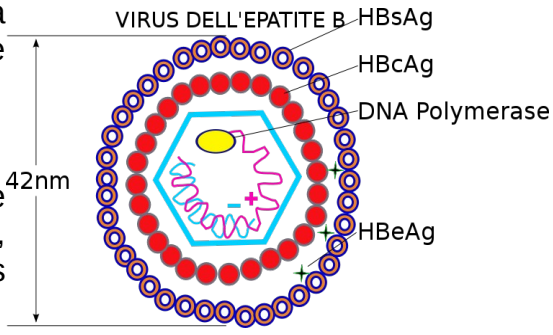
- anomalie congenite della forma del globulo rosso quali:
  - sferocitosi ereditaria, per la quale si hanno anche alterazioni delle resistenze osmotiche.
  - Stomatocitosi: anemia con emazie disidratate a forma di scodella.
  - Piropoichilocitosi
  - echinocitosi con eritrociti dotati di spicole piccole ma regolari sulla superficie.

  Tutte le patologie emolitiche croniche ereditarie risultano difficilmente diagnosticabili se non con l'osservazione microscopica del campione.
- PRECIPITAZIONI DI EMOGLOBINA come i corpi di Heinz, sintomatici generalmente di malattie enzimatiche della produzione di EME, le porfirie.
- SCHISTOCITI: eritrociti spezzati formatisi per l'impatto della emazia con ostacoli meccanici come protesi valvolari o simili.

ITTERO EPATOCELLULARE AD EZIOLOGIA INFETTIVA:

l'ittero epatocellulare è un ittero a causa fondamentalmente INFETTIVA, possiamo dire che nel complesso questo evento si verifica per:

- cause VIRALI come:
  - epatiti virali maggiori A, B e C.
  - altre epatiti virali QUALI epatiti da HDV e HEV (virus delle epatiti D ed E), citomegalorus, epstein-barr virus, herps

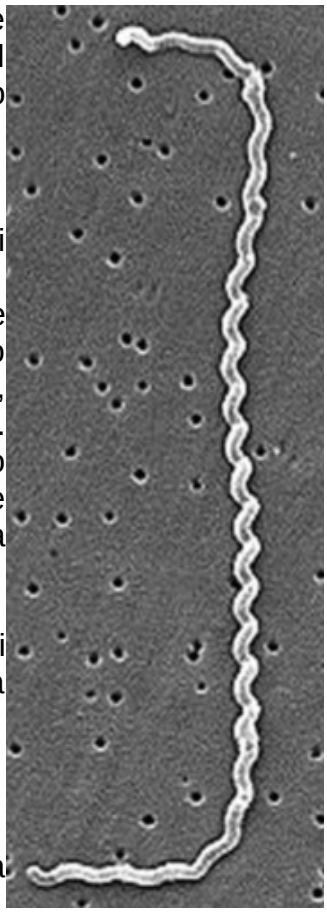


CC BY NC SA

simplex virus.
    - febbre gialla, patologia tropicale.
- cause BATTERICHE quali:
    - infezioni batteriche delle vie biliari: le vie biliari non sono sterili, assolutamente, sono quasi sempre colonizzate da batteri che possono in alcuni casi dare vita a infezioni vere e proprie. Si definisce un cut off laboratoristico utile a definire una infezione delle vie biliari: se nella bile sono presenti più di 500.000 UFC, si parla di infezione.
    - Leptospirosi.
- cause PARASSITARE E PROTOZOARIE tra cui sicuramente ricordiamo:
    - MALARIA che causa in questo caso un ittero preepatico in quanto di fatto genera una emolisi diffusa.
    - BABESIOSI: malattia veicolata dall'ixodes ricinus, la stessa zecca che trasmette la malattia di lime. Si tratta di una patologia molto sporadica, si diagnostica generalmente con tecniche sierologiche o con osservazione tramite vetrino.
    - DISTOMATOSI EPATOBILIARI.
    - IDATIDOSI EPATICA.

LA LEPTOSPIROSI:

si tratta di una patologia caratteristica delle zone ricche di acque stagnanti come per esempio la pianura padana, si tratta di una ANTROPOZONOSI dalle manifestazioni molto differenti e che, in alcuni casi, colpisce anche il fegato. Per quanto riguarda le infezioni umane possiamo riconoscere:



- forme poco significative e similinfluenzali.
- Morbo di Wail, patologia molto grave.
- Meningite da leptospira: interessa una particolare forma di leptospira ed è fondamentalmente a prognosi non grave.

Le leptospire sono microorganismi molto piccoli ed estremamente diffusi nell'ambiente: specie non patogene sono presenti a livello ambientale e trovare delle leptospire a livello di liquidi biologici, eccetto il sangue ovviamente, non è indicativo di alcuna patologia. Trattandosi di microorganismi tanto piccoli, presentano un diametro di 0,1µm, non sono visibili al microscopio e sono difficilmente coltivabili, la analisi sierologica è sicuramente la forma diagnostica più utilizzata.

ITTERO E LEPTOSPIROSI:

L'ittero associato alla LEPTOSPIROSI è un ittero particolare: si tratta di un ittero rossastro emorragico: la leptospira infatti da tipicamente manifestazioni emorragiche.

<u>EPIDEMIOLOGIA:</u>

la leptospirosi è una patologia:

- presente in tutto il mondo.
- la forma ittero emorragica è molto comune nella pianura padana.

<u>LO SVILUPPO DELLA INFEZIONE:</u>

il contagio avviene per via transcutanea, si tratta quindi soprattutto di una malattia professionale associata per esempio a:

- personale che lavora nelle fosse biologiche.

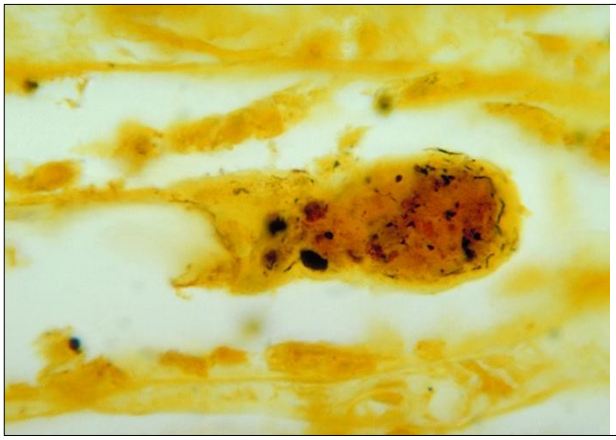
CC BY NC SA

- Mondine che lavorando nelle risaie sono sempre nell'acqua stagnante.
- Perscatori sopratutto dove la corrente è molto debole o assente.

Una volta penetrata nell'organismo la leptospira si innesta a livello:

- ematico.
- delle vie renali DOVE PROVOCA IMMEDIATAMENTE UN CALO DELLA DIURESI.
- dal fegato dove PROVOCA UN EPATOCITOLISI cui conseguono:
  - un ittero modesto generalmente a BILIRUBINA DIRETTA.
  - Un incremento delle transaminasi che risultano relativamente alte.

la tempestività della terapia, basata su ampicillina, è relativamente significativa: il grosso problema per questi pazienti è la INSUFFICIENZA RENALE ACUTA che consegue alla infezione da leptospira e la PROGNOSI DIPENDE IN MODO MOLTO STRETTO DALLA ENTITÀ DEL DANNO RENALE.



FISSAZIONE ARGENTICA DI TESSUTO RENALE: emerge molto chiaramente la presenza di leptospire nel tessuto stesso.

immagine tratta da wikipedia

La malattia si sviluppa in tre fasi:

- FASE SETTICEMICA seguita da infezione dei diversi organi, si verifica immediatamente con il contatto.
- INCUBAZIONE della durata di 1-2 settimane, caratterizzata da:
  - febbre elevata.
  - Brivido.
  - Cefalea.
  - Mialgie.
  - nausea e vomito.
  - eventualmente tosse ed emoftoe.
  - bradicardia relativa.
  - Epatosplenomegalia .
- SCOMPARSA DELLA FEBBRE che segue dopo circa 7-10 giorni; a seguito di una pausa di 2-3 giorni si manifesta una patologia caratterizzata da:
  - SUBITTERO o ITTERO,
  - epatomegalia.
  - Petecchie.
  - Epistassi.
  - emorragie congiuntivali.
  - Enterorragie.
  - Oliguria o anuria.

CC BY NC SA

    - Compromissione del sensorio fino al coma.

ANALISI LABORATORISTICA:
isolare il germe è molto difficile, sono molto utili in questo caso I TEST DI AGGLUTINAZIONE e SIEROLOGICI IN GENERALE.
PROFILASSI:
al momento non sono disponibili vaccini contro la leptospirosi, tuttavia le misure profilattiche risultano molto efficaci:

- eliminazione dei roditori domestici.
- Controllo degli allevamenti, la forma canina soprattutto è molto diffusa.
- Evitare acque stagnanti.

ITTERO EPATOCELLULARE DA EZIOLOGIA ALCOLICA:

il consumo di alcolici è un problema molto comune oggi, una delle possibilità di danno esotossico epatico sicuramente più comune.
Dal punto di vista clinico possiamo definire:

- ASTEMIO un soggetto che non assume alcol.
- CONSUMATORE MODESTO un soggetto che assume meno di 50g di alcol al giorno.
- CONSUMATORE MEDIO un soggetto che assume tra 50 e 100g al giorno.
- CONSUMATORE ELEVATO un soggetto che assume più di 100g.

EQUIVALENTI ALCOLICI:
generalmente le quantità di alcol assunte nella dieta vengono quantificate in termini di equivalenti alcolici dove UN EQUIVALENTE ALCOLICO CORRISPONDE A 10g DI ALCOL corrispondenti a loro volta a:

- 100ml di vino.
- 250ml di birra.

METABOLISMO DELL'ALCOL:
l'alcol presenta un contenuto energetico molto notevole, circa 7kcal per grammo, e sicuramente il suo smaltimento richiede una certa quantità di tempo.
Una dose considerata normale è di 0.6g per chilo di peso corporeo, generalmente si dice che la soglia quotidiana non deve superare 1 grammo di alcol per chilo di peso corporeo:

- si tratta in ogni caso di una quantità eccessivamente elevata ma tollerabile dal punto di vista fisico, seppur nociva.
- fattori molto diversi possono giocare un ruolo importante nella capacità di smaltimento dell'alcol.

Molto importante è SICURAMENTE LA FREQUENZA DELLA ASSUNZIONE DI ALCOL: assumere una pari quantità di alcol a distanza di tempo o in un tempo molto breve ha effetti molto differenti, più è diluita l'assunzione nel tempo, più è facile per il fegato smaltire l'alcol assunto.
VALUTAZIONE DEL CONTENUTO IN PESO DI ALCOL:
i grammi di alcol contenuti in un determinato alcolico si possono valutare semplicemente MOLTIPLICANDO IL GRADO ALCOLICO PER 0,79.
INDICAZIONI CLINICHE SPECIFICHE:
ricordiamo che:

- per un paziente epatopatico qualsiasi sia la natura della patologia epatica, cronica o meno, va SCONSIGLIATA LA ASSUNZIONE DI ALCOL anche a dosi molto basse in quanto ACCELERA IL DANNO EPATOCELLULARE.
- In caso di:
    - gravidanza.

CC BY NC SA

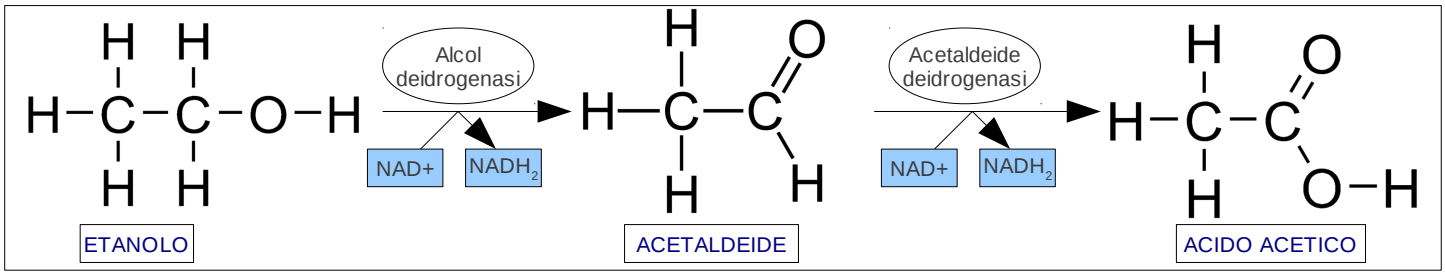
- Allattamento.
- età avanzata.
- Età infantile e adolescenziale, fino ai 15 anni.

Il consumo di alcol dovrebbe essere estremamente controllato se non nullo.

METABOLISMO DELL'ALCOL:

il metabolismo dell'alcol procede fondamentalmente attraverso tre composti chimici differenti:

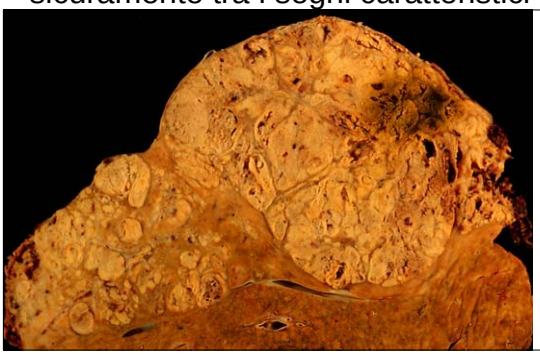
- etanolo.
- Acetaldeide.
- Acetato che viene poi utilizzato dal mitocondrio per fornire energia all'organismo o condensato a formare acidi grassi.



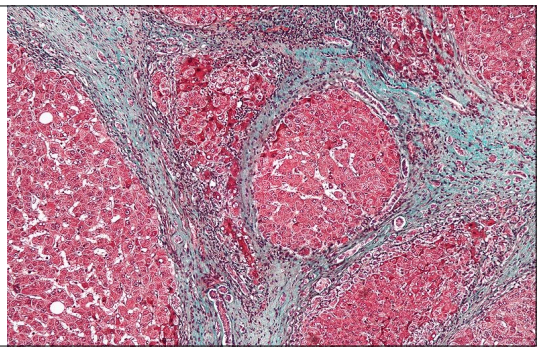
la acetaldeide ha un effetto EPATOTOSSICO MOLTO FORTE e di fatto è la principale responsabile del danno epatico da alcol.

LA CIRROSI EPATICA:

con il tempo il fegato va incontro a danni sempre maggiori e diviene prima STEATOSICO e quindi CIRROTICO: con l'avvento della cirrosi si hanno delle conseguenze cliniche molto forti a partire da difetti della coagulazione fino a difetti del metabolismo idrico salino, ma sicuramente tra i segni caratteristici ricordiamo L'ITTERO.



Cirrosi epatica: dal punto di vista macroscopico si apprezza molto bene la alterazione, dal punto di vista microscopico risulta molto ben visibile la alterazione della citoarchitettonica.
immagine tratta da wikipedia
immagine tratta da wikipedia



DIFFERENZE DI GENERE:

è noto che uomini e donne, generalmente, presentano una capacità di smaltimento dell'alcol molto differente, la causa di tale differenza è stata scoperta di fatto solo da poco tempo. Oggi sappiamo che oltre che dal fegato, l'alcol viene metabolizzato anche dallo stomaco da un apposito enzima presente a livello della mucosa gastrica, tale enzima:

- lavora a kM molto elevate, a concentrazioni di alcol cioè molto alte, caratteristiche dello stomaco.
- la sua attività è inibita dalla presenza di estrogeni: tale enzima risulta quindi inibito in particolare nell'organismo femminile. Tale differenza tende ad appianarsi con la menopausa.

ITTERO POSTEPATICO:

BY NC SA

l'ITTERO POSTEPATICO è fondamentalmente UN ITTERO DI COMPETENZA CHIRURGICA, si tratta infatti generalmente di un ITTERO OSTRUTTIVO causato cioè dalla presenza di UN OSTACOLO A LIVELLO DELLE GROSSE VIE BILIARI. Le aree di competenza chirurgica sono fondamentalmente:

- dotti epatici di grosse dimensioni.
- Dotti cistico e coledoco.

L'ittero in questione è dovuto ad UN DIFETTO DELLA ESCREZIONE DI BILIRUBINA, di conseguenza:

- aumenta al bilirubina CONIUGATA principalmente che, non potendo esser emessa, viene riversata nel sangue, di conseguenza:
  - le feci saranno:
    - acoliche per la mancanza dei pigmenti biliari.
    - Steatorroiche per la presenza di lipidi non digeriti e non assorbiti a livello intestinale.
  - le urine saranno color marsala per il netto incremento dell'urobilina in esse contenuta.
- Una sindrome emorragica da carenza di vitamina K: la vitamina k è una vitamina liposolubile e in assenza di bile non viene digerita e assorbita.
- Prurito legato probabilmente alla azione irritante dei sali biliari.

Su base unicamente biochimica, cioè basandosi su dati laboratoristici, non è possibile determinare la posizione dell'ostacolo. Ricordiamo inoltre che la riserva funzionale epatica è molto consistente: la occlusione di uno dei due dotti epatici principali, in assenza di danno epatocellulare diretto, non da ittero.

<u>CONSEGUENZE DELLA OSTRUZIONE:</u>

la presenza di un ostacolo a livello delle vie biliari provoca:

- stasi biliare per cui sono molto probabili:
  - ittero.
  - Infezione delle vie biliari.
- Ipertensione delle vie biliari cui consegue chiaramente una dilatazione sia dei dotti interessati sia della colecisti.
- Eventuale ostruzione del dotto pancreatico e quindi PANCREATITE ACUTA: in alcuni casi la patologia può interessare direttamente il pancreas.

ITTERO DA MALFORMAZIONE DELLE VIE BILIARI:

la malformazione delle vie biliari può essere dovuta a:

- ATRESIA che provoca chiaramente una ostruzione diretta della via biliare, può interessare:
  - IL DOTTO EPATICO
  - IL DOTTO COLEDOCO
  - TUTTE LE VIE BILIARI EXTRA EPATICHE.

  In questo caso l'ittero compare qualche giorno dopo la nascita: la bilirubina coniugata oltrepassa la placenta e viene smaltita tramite le urine e le feci della madre.
- DILATAZIONE CISTICA che interessa principalmente il dotto COLEDOCO, di fatto si manifesta con:
  - ittero o subittero.
  - Febbre.
  - Dolore tipo colica.

  L'ostacolo che si viene a creare è progressivo e la patologia è generalmente

ingravescente.

ITTERO DA CALCOLOSI DELLE VIE BILIARI:

la stragrande maggioranza dei calcoli si forma nella colecisti, i calcoli formatisi in tale sede possono però passare nelle vie biliari e generare delle patologie piuttosto gravi. La frequenza di questa complicazione della colelitiasi è molto elevata: il 10-20% dei pazienti che presentano un calcolo della colecisti, presentano anche un calcolo delle vie biliari che può essere asintomatico, ma molto spesso si associa a:

- spasmo della via biliare.
- Edema della mucosa della via biliare.

Chiaramente una ostruzione della colecisti o del dotto cistico NON DANNO FENOMENI DI ITTERO: la bile passa semplicemente attraverso i dotti epatici per riversarsi nel coledoco e quindi nel duodeno.

QUADRO CLINICO DELL'ITTERO DA CALCOLOSI DELLE VIE BILIARI:

la ostruzione delle vie biliari dovuta alla presenza di un calcolo generalmente si manifesta con:

- ittero CAPRICCIOSO: l'ostacolo non è fisso nella sua sede ma può muoversi per le cause più diverse lasciando passare provvisoriamente una certa quantità di bile.
- COLANGITE responsabile di una febbre molto importante, detta febbre BILIOSETTICA, caratterizzata dal passaggio di germi nel sangue.
- PANCREATITE BILIARE.
- CIRROSI BILIARE SECONDARIA.

SINTOMATOLOGIA:

- dolore epigastrico simile a quello della colica, si presenta però:
  - generalmente mediano.
  - irradiato a livello della colonna vertebrale.
- Ittero.
- Prurito.
- Febbre.

LA SINTOMATOLOGIA risulta BEN INQUADRATA NELLA STRAGRANDE MAGGIORANZA DEI CASI DALLA TRIADE DI CHARCOT VILLARD caratterizzata da:

- ITTERO.
- DOLORE.
- FEBBRE BILIOSETTICA.

Nel 70% dei casi un paziente che presenta questa sintomatologia presenta un CALCOLO DELLA VIA BILIARE

Nei casi più gravi la patologia può aggravarsi e può subentrare quella che viene definita la pentade di REYNAUD CIOÈ:

- bilirubina maggiore a 4mg/dl.
- Azotemia elevata.
- Globuli bianchi superiori a 13.000/mm^3.
- Linfopenia.
- Materiale purulento nelle vie biliari.

all'esame obiettivo dell'addome possiamo riscontrare la presenza di:

- dolore al punto cistico.
- Manovra di murphy positiva anche se non sempre.

GENERALMENTE LA COLECISTI NON RISULTA PALPABILE IN QUANTO ALLE SPALLE DELLA CALCOLOSI C'È QUASI SEMPRE UNA COLECISTITE CRONICA: la colecisti

risulta fibrotica e non è possibile la espansione.

ITTERO DA PAPILLITI O ODDITI:

quasi sempre associata ad una CALCOLOSI DEL COLEDOCO e raramente presente in forma primitiva, È UNA STENOSI INFIAMMATORIA DELLA PAPILLA DI VATER associata quasi sempre ad UN RESTRINGIMENTO CICATRIZIALE DELLO SFINTERE DI ODDÌ. Si caratterizza per:

- ittero progressivo.
- Netto incremento del rischio di infezione.

ITTERO DA NEOPLASIE:

neoplasie che possono causare un ittero sono fondamentalmente:

- NEOPLASIE DELLA COLECISTI ad ingravescenza rapida, possono provocare danni molto seri.
- NEOPLASIE DELLA TESTA DEL PANCREAS.

In linea generale l'ostacolo al deflusso È LENTO E PROGRESSIVO, molto differente quindi da quello rapido caratteristico della calcolosi delle vie biliari: in questo caso i recettori della parete del coledoco hanno il tempo di adattarsi e il dolore non è particolarmente forte.

- Le infezioni sono rare in quanto la stasi è intermittente generalmente.
- ITTERO NUDO: ittero ad insorgenza lenta, senza febbre, senza dolore, spesso il paziente si accorge della patologia proprio osservando un ingiallimento delle sclere.

Alla PALPAZIONE RISULTA SPESSO UNA COLECISTI ALLARGATA rigonfia a causa della ostruzione del coledoco, si parla di segno di Courvoisier-Terrier.

NEOPLASIE DELLE PAPILLE:

si tratta di NEOPLASIE MALIGNE che spesso VANNO INCONTRO A FENOMENI NECROTICI: l'ittero risulta in questi casi GENERALMENTE CAPRICCIOSO proprio in quanto l'ostruzione varia in termini di volume a causa dei fenomeni di necrosi.

ITTERO DA PANCREATITE CRONICA:

si tratta di un ittero derivato dalla espansione della testa del pancreas causata da una flogosi CRONICA della testa del pancreas, generalmente dovuta ad abuso di alcol, che OSTRUISCE LE VIE BILIARI, possiamo dire che:

- si sviluppa in ¼ delle pancreatiti croniche.
- Si associa spesso a calcolosi biliari o pancreatiche.

ITTERO IATROGENO:

ittero provocato cioè da terapie mediche o da interventi chirurgici: si tratta di fenomeni abbastanza comuni soprattutto con l'avvento della colecistitectomia laparascopica. Generalmente queste forme di ittero DIPENDONO DA ANOMALIE ANATOMICHE DELLA VIA BILIARE PER CUI IL DOTTO CISTICO PUÒ ESSERE ORGANIZZATO IN MODO DIFFERENTE: più del 50% delle lesioni si verifica nel tentativo di determinare la posizione del dotto cistico e nel tentativo di separare la colecisti dalla via biliare principale. La causa è generalmente:

- una lacerazione.
- Una clip posizionata in modo errato.

APPROCCIO CLINICO AL PAZIENTE ITTERICO:

è indispensabile in un paziente itterico:

- SE L'ITTERO È DI TIPO OSTRUTTIVO NON OSTRUTTIVO, in questo caso risulta fondamentale anche se non sempre sufficiente L'ESAME DELLE URINE E DELLE FECI.
    - LE URINE sono IPERCROMICHE color marsala in caso di ittero ostruttivo: la

BY NC SA

bilirubina coniugata si riversa nelle urine.
    - LE FECI SONO ACOLICHE per la mancanza di pigmenti biliari che non vengono riversati nel tratto intestinale.
- Se si tratta di un ittero ostruttivo È FONDAMENTALE DETERMINARE LA POSIZIONE DELL'OSTACOLO che può essere:
    - intraepatico.
    - Extraepatico.

  L'anamensi può essere in questo caso molto utile:
    - ittero con triade di charcot-villard è indice di una ostruzione da calcolo.
    - ittero nudo è molto suggestivo di fenomeni neoplastici.
- ESAME OBIETTIVO:
    - a livello cutaneo possiamo individuare:
        - ERUZIONI CUTANEE tipicamente associate alla reattività a farmaci.
        - TELENGECTASIE ED ECTASIE VENOSE con cirrosi ed escoriazioni da prurito eventualmente.
- DIAGNOSTICA PER IMMAGINI può essere molto utile, si possono utilizzare:
    - ECOGRAFIA essenziale nella valutazione dello stato delle vie biliari.
    - TAC utile nel determinare la presenza di un ingrossamento della testa del pancreas.
    - COLANGIO RMN: si tratta della indagine diagnostica maggiormente utile nella individuazione del calcolo.
    - ERCP: gastroscopia che raggiunge la papilla e consente di iniettare nelle vie biliari un LIQUIDO DI CONTRASTO.
        - l'esame ha una definizione altissima, risulta diagnostico nel 95% dei casi.
        - Risulta molto invasivo.
        - In caso di ostruzione della papilla è possibile eseguire con l'endoscopio una PAPILLOTOMIA.



ERCP: risulta evidente la ostruzione delle vie biliari con conseguente congestione a monte della ostruzione stessa.
immagine tratta da wikipedia

CC BY NC SA

PATOLOGIE DELLE VIE BILIARI

con il termine patologie delle vie biliari si indicano fondamentalmente:

- CALCOLOSI DELLE VIE BILIARI che possono provocare:
  - calcolosi della colecisti.
  - calcolosi delle vie biliari

  patologie abbastanza comuni e che presentano complicanze importanti.
- NEOPLASIE in particolare:
  - della via biliare e principale.
  - Della papilla di Vater.
- CIRROSI BILIARE in particolare:
  - cirrosi biliare primitiva.
  - Colangite sclerosante primitiva.

LA CALCOLOSI DELLA COLECISTI:

si tratta di una patologia molto comune che interessa anche soggetti giovani; sicuramente sono fattori di rischio importanti:

- età.
- Sovrappeso.
- sesso femminile.
- Gravidanza.
- uso di estroprogestinici.
- Ipertrigliceridemia.
- Diabete mellito.
- Ipercolesterolemia.

PATOGENESI:

la patogenesi è determinata da una alterazione dell'equilibrio che regola i complessi rapporti tra i principali costituenti della bile:

- il colesterolo, circa il 5%.
- i fosfolipidi, circa il 15%.
- gli acidi biliari che sono circa l'80%.

nel complesso viene a formarsi una BILE SOPRASATURA IN COLESTEROLO e questo provoca:

- FORMAZIONE DI CRISTALLI DI COLESTEROLO, insolubili.
- SOVRAPPOSIZIONE BATTERICA molto spesso che comporta uno stravaso di fibrina e coaguli incrementando il rischio.
- ACCRESCIMENTO DEI CRISTALLI E FORMAZIONE DI CALCOLI.

Fattori che favoriscono il deposito di calcoli sono fondamentalmente tre:

1. incremento delle secrezione biliare di colesterolo, determinato generalmente dalla presenza di una ipercolesterolemia. È importante sottolineare però che in questo processo giocano un ruolo:
   1. fattori ambientali importanti come appunto una dieta ricca di colesterolo e una scarsa attività fisica e tutti i fattori di rischio modificabili elencati in precedenza.
   2. Fattori genetici molto rilevanti.

   È stato dimostrato che un incremento dei livelli di colesterolo nella bile non sono correlati direttamente ai livelli ematici di colesterolo: solo i pazienti che sviluppano calcoli o sono predisposti ad essi presentano un incremento del colesterolo nella

CC BY NC SA

bile con la colesterolemia, i pazienti che non presentano calcoli, nonostante gli elevati livelli di colesterolo ematico, non presentano aumenti considerevoli di colesterolo nella bile.

2. Meccanismi di nucleazione della bile favoriti o sfavoriti dalla presenza di fattori:
    1. FATTORI CHE INDUCONO LA NUCLEAZIONE sono MUCINE E IMMUNOGLOBULINE PER ESEMPIO, in questo modo probabilmente le infezioni favoriscono il deposito dei calcoli.
    2. FATTORI CHE INIBISCONO LA NUCLEAZIONE sono APOLIPOPROTEINE e ALTRE GLICOPROTEINE.
3. Ipomobilità della colecisti, molto importante: un parziale svuotamento della colecisti da immobilità della stessa è determinante probabilmente nello sviluppo del calcolo, se i cristalli fossero rimossi con la bile infatti, il problema scomparirebbe alla radice.

La SABBIA BILIARE è un composto mucoso denso composto di cristalli di colesterolo, bilirubinato di calcio e gel di mucina: si tratta di un fattore predisponente alla formazione di calcoli che può semplicemente scomparire (18%), progredire a colelitiasi (14%) o dare vita ad una colecistite alitiasica (19%)

altri due fattori influenzano in modo molto importante la formazione di calcoli:

- LA GRAVIDANZA che comporta un aumento dei livelli di colesterolo, soprattutto al terzo trimestre, e una riduzione della mobilità della colecisti e delle vie biliari. Generalmente la patologia si risolve con il parto.
- DIMAGRIMENTI IMPROVVISI determinati da una RIDUZIONE IMPORTANTE DELL'APPORTO CALORICO.

<u>DIVERSI TIPI DI CALCOLI:</u>

i calcoli della colecisti possono essere suddivisi in tre grandi categorie:

1. calcoli di colesterolo.
2. calcoli di pigmento.
3. calcoli misti.

I CALCOLI MISTI SONO SICURAMENTE I PIÙ COMUNI, si presentano in questo modo:

- multipli spesso.
- Composti di colesterolo, pigmenti biliari, ossido di calcio.
- Rotondeggianti o prismatici.
- Concentrici e sovrapposti.
- Radiopachi, non visibili tramite rx diretta addome.

I CALCOLI DI BILIRUBINA, sicuramente meno comuni:

- neri o marroni a seconda della concentrazione e tipo di sali di calcio.
- Piccoli.
- Presenti in numero elevato.
- Duri e senza stratificazioni.
- Radiopachi.

I CALCOLI DI COLESTEROLO PURO si caratterizzano per un elevato contenuto in colesterolo, superiore al 75% in peso secco, e sono radiotrasparenti.

cc BY NC SA



Calcoli pigmentati neri e marroni.

immagine tratta da wikipedia
immagine tratta da wikipedia



COMPLICAZIONI:
le complicazioni di una colelitiasi possono essere diverse, sicuramente ricordiamo:

- COLECISTITE dove si verifica una reazione della parete della colecisti che diviene fondamentalmente FLOGISTICA, nello specifico riconosciamo flogosi:
  - ACUTA di tipo catarrale purulento, flemmonoso o gangrenoso a seconda dei casi. Il quadro è ACUTO e MOLTO DOLOROSO, accompagnato da sintomi neurovegetativi importanti molto spesso.
  - CRONICA dove invece si instaura un processo sclerotico importante con retrazioni della parete e loro ispessimento. Molto spesso si verificano delle pericolecistiti che generano della aderenze con le strutture viscerali vicine. Il quadro è CRONICO e SUBDOLO per certi aspetti: non c'è un dolore forte ma una degenerazione cronica.

  In questi casi la colecisti va rimossa generalmente: SI ESEGUE UNA OPERAZIONE LAPAROSCOPICA NELLA MAGGIOR PARTE DEI CASI.
- PERFORAZIONE LIBERA CON PERITONITE DIFFUSA: prima peritonite irritativa, anche se la bile presenta un potere irritativo limitato, quindi peritonite infettiva, determinata dal passaggio di microorganismi nel cavo peritoneale.
- PERFORAZIONE COPERTA CON ASCESSO PERICOLICISTICO.
- FISTOLA BILIO DIGESTIVA che può raggiungere:
  - IL DUODENO e si verifica quindi una pneumobilia, all'interno della colecisti si forma una sacca d'aria.
  - IL COLON: a causa della enorme carica batterica qui presente si verifica una immediata colangite.
- ILEO BILIARE: il calcolo si porta nell'ileo e ostruisce la valvola ileocecale provocando una ostruzione intestinale.
- IDROPE: un calcolo incuneato nel dotto coledoco ostruisce il passaggio della bile e provoca un rigonfiamento enorme della stessa.
- EMPIEMA cioè idrope a contenuto purulento, determinato da una sovrainfezione da cocchi piogeni.
- COLECISTI A FRAGOLA: si formano delle microincrostazioni colesteriniche che inficiano la funzionalità della colecisti stessa. Si verificano:
  - alterazione della capacità contrattile della colecisti.
  - Perdita della capacità di concentrare la bile.
- COLECISTI A PORCELLANA dove si formano invece delle incrostazioni calcaree, l'effetto funzionale è il medesimo della colecisti a fragola.
- COLEDOCOLITIASI trattata in seguito.

Lo sviluppo di complicazioni e sintomi è relativamente raro:

CC BY NC SA

- 10% a 5 anni.
- 15% a 10 anni.
- 18% a 15 anni.

Una rimozione preventiva della colecisti, pertanto, non è in nessun modo consigliata.

SINTOMATOLOGIA:

molto spesso la diagnosi di colelitiasi viene posta OCCASIONALMENTE IN CONCOMITANZA AD ECOGRAFIE SVOLTE PER ALTRE RAGIONI: nel 65-80% la patologia è infatti COMPLETAMENTE ASINTOMATICA.

La eventuale sintomatologia tipica della malattia può interessare:

- COLICA BILIARE sicuramente la sintomatologia più comune, si tratta di una manifestazione sporadica caratterizzata da:
  - dolore violento improvviso accessionale che raggiunge l'apice e permane molto forte.
  - Si verifica in ipocondrio destro, si irradia all'epigastrio e alla regione sottoscapolare, si riferisce eventualmente anche alla spalla destra.
  - Nausea, vomito e sudorazione, tipici sintomi neurovegetativi forti.
  - Durata da mezz'ora anche a 3-6 ore.

  La colica si risolve in modo completo dal punto di vista sintomatologico: la eziologia è quella di un calcolo che si porta ad ostruire il deflusso della bile dalla colecisti provocando una contrazione spastica e molto dolorosa della stessa. Il sintomo può non ripresentarsi anche per anni.
- COLECISTITE ACUTA quadro infettivo in questo caso, non solo ostruttivo, si accompagna ad una febbre CONTINUA E NON BILIOSETTICA, come avviene invece nella colangite.

Per quanto riguarda TURBE DISPEPTICHE REGISTRATE DA QUESTI PAZIENTI non ci sono evidenze statistiche che consentano di correlarle a una patologia di questo tipo.

<u>SEMEIOTICA:</u>

dal punto di vista semeiologico è importante ricordare:

- ANAMNESI: molto importane per gli aspetti di ereditarietà tipici della colelitiasi.
- ESAME OBIETTIVO: fondamentale è la manovra di Murphy; si uncina la regione costale in prossimità del punto cistico e si fa inspirare a fondo il paziente abbassando il piano diaframmatico e quindi la colecisti. Se il paziente blocca il respiro nella fase di inspirazione, allora la manovra è positiva e indica una infiammazione della colecisti.
- ESAMI DI LABORATORIO:
  - indici di INFIAMMAZIONE ACUTA O CRONICA.
  - Indici di SOFFERENZA DELLA COLECISTI come fosfatasi alcalina e gamma GT.
- ECOGRAFIA ADDOMINALE: ESAME DI PRIMA SCELTA per quanto riguarda la calcolosi, è molto sensibile e molto specifica.

È importante valutare la associazione con altri quadri patologici quali:

- triade di saint caratterizzata dalla combinazione di ernia iatale, calcolosi della colecisti e diverticolosi del colon.
- Ulcera gastroduodenale.
- Gastrite.
- Malattia da reflusso gastroesofageo o MRGE.

TRATTAMENTO:

CC BY NC SA

LA CALCOLOSI DELLA COLECISTI IN ASSENZA DI COLICHE O ALTRI SINTOMI NON VA TRATTATA. I trattamenti previsti sono due.

- TERAPIA MEDICA con acido ursodesossicolico: si tratta di un acido che permette di riequilibrare l'ambiente biliare. Se la colecisti si contrae ancora e i calcoli sono piccoli, al di sotto dei 2cm, e radiotrasparenti, si può applicare questa terapia. Ricordiamo che:
  - la terapia si protrae per 6 mesi almeno.
  - Funziona solo nel 25-30% dei casi.

  NON È DETTO CHE FUNZIONI quindi e non viene considerata una terapia abbastanza efficace da essere distribuita dal sistema sanitario nazionale.
- TERAPIA CHIRURGIA A CIELO APERTO O LAPAROSCOPICA, SICURAMENTE È LA TERAPIA PIÙ UTILIZZATA. Si esegue l'operazione se:
  - il paziente ha coliche.
  - Il paziente presenta altri sintomi.

  SI ESEGUE UNA COLECISTECTOMIA: un tempo si eliminavano i calcoli e si richiudeva la colecisti, ma la alterazione risulta a questo punto tale da provocare inevitabilmente altre complicanze. La colecistectomia non da nessun problema: dopo un mese o due di adattamento con una dieta non ricca di grassi, IL COLEDOCO COMINCIA A DILATARSI E A FUNZIONARE COME UN SERBATOIO BILIARE.

CALCOLOSI DELLA VIA BILIARE PRINCIPALE:

con questo termine si indica la presenza di concrementi nel coledoco e o nel dotto epatico comune, non interessa i dotti epatici o le parti interne del fegato quindi.
Si distinguono due tipi di calcolosi della via biliare principale (VBP):

- PRIMITIVO determinata dallo sviluppo di calcoli in sede della via biliare composti di bilirubinato di calcio; questo è dovuto spesso a:
  - ittero emolitico.
  - Stasi biliare ostruttiva.

  Si tratta di un evento RARO, interessa solo il 5% dei pazienti.
- SECONDARIO con lo sviluppo di calcoli di bilirubinato che invece traggono origine dalla colecisti e migrano nei dotti biliari. La migrazione avviene nel 10-15% dei casi di colelitiasi: i calcoli migrati aumentano poi di dimensioni e danno delle forme ostruttive parziali o totali.



MRCP di una calcolosi della via biliare principale: si individuano molto bene due calcoli posti nel coledoco.

immagine tratta da wikipedia

EZIOPATOGENESI:
tutte le situazioni che:

- creano ostacolo al flusso della bile.
- Creano un incremento della concentrazione della bile.

Stimolano la formazione o il passaggio di calcoli, ricordiamo per esempio la malattia di Caroli[1], sclero oddite, stenosi benigna o neoplastica maligna, parassitosi, compressione ab estriseco, malformazioni cistiche congenite della via biliare principale.
ITTERO EMOLITICO:
in caso di importanti fenomeni di ittero emolitico la bilirubina indiretta prodotta in grandi quantità sfugge agli epatociti e si porta nella via biliare polimerizzando e formando dei calcoli pigmentati con il calcio.
LA CALCOLOSI NEL COLECISTECTOMIZZATO:
si tratta di eventi rari ma che possono derivare o da una RECIDIVIZZAZIONE con formazione di calcoli nella via biliare o da calcoli che PERMANGONO NELLA VIA BILIARE DOPO L'OPERAZIONE, calcoli non individuati restano a livello dei dotti biliari anche nell'1-5% dei pazienti,
SVILUPPO DELLA CALCOLOSI SECONDARIA:
i calcoli che passano nella via biliare possono seguire strade differenti:

- risalire i dotti epatici
- scendere nel coledoco.
- occupare la via biliare massivamente, si parla di EMPIERREMENT.
- aumentare in dimensioni in modo molto importante

STORIA NATURALE DELLA MALATTIA:

- il calcolo più semplicemente portarsi nel duodeno e non provocare problemi particolari, viene semplicemente espulso senza dare sintomatologie particolari o innescare processi di flogosi tipici della colangite.
- Il calcolo può risalire il dotto di WIRSUNG e andare a provocare una PANCREATITE ACUTA con autodigestione del pancreas e morte rapida. Evidenze biochimiche, e non cliniche, di un inizio di pancreatite si possono avere:
  - 15% dei pazienti con colelitiasi.
  - 30% dei pazienti con coledocolitiasi.

  È indispensabile sospettare una pancreatite acuta se si innesca un dolore a cintura alla schiena, si verifica un ileo paralitico o si registrano delle effusioni pleuriche (accumulo di liquido tra i due strati della pleura).
- Il calcolo può RESTARE IN SEDE e dare una colangite caratterizzata dalla SINTOMATOLOGIA descritta dalla triade di Charcot Villard:
  - DOLORE IN IPOCONDRIO DESTRO.
  - FEBBRE BILIOSETTICA.
  - ITTERO OSTRUTTIVO che è rapidamente progressivo, si manifesta con:
    - urine ipercoliche color marsala.
    - Feci acoliche.

    È importante ricordare che se il calcolo è piccolo e si muove, può dare un ittero capriccioso con livelli di bilirubina altalenanti. Si può assistere anche a:
    - incremento delle transaminasi, da 3 a 10 volte il livello normale.
    - Deficienza di vitamine liposolubili importanti determinata dalla mancata emulsione biliare dei lipidi.

1 Patologia cistica delle vie biliari che genera una cisti che cominica con le vie biliari principali.

La COLANGITE che si viene a creare può presentare due quadri distinti:
  - COLANGITE ACUTA NON SUPPURATIVA, che si risolve con la terapia antibiotica e non da grossi problemi.
  - COLANGITE ACUTA SUPPURATIVA dove la produzione di pus provoca una gravissima ostruzione della via biliare e la infiammazione contribuisce a dare un quadro di grave tossicità dove confusione mentale, sepsi e shock settico sono comuni.
- PROVOCARE ALLA LUNGA UNA CIRROSI BILIARE SECONDARIA, in questo caso sarà necessario gestire l'apporto di vitamine liposolubili molto importanti quali vitamina A, D E e K.

DIAGNOSI:
la diagnosi viene generalmente fatta grazie a sicuramente ad ANAMNESI ed ESAME OBIETTIVO, ma sono molto utili:

- ESAMI DI LABORATORIO che di fatto sono generalmente:
  - leucocitosi e indici infiammatori.
  - aumento degli indici di colestasi e della funzionalità epatica.
- ECOGRAFIA E TC ADDOMINALE
- COLANGIO RMN
- ECOENDOSCOPIA: a disposizione solo di alcuni centri.
- ERCP endoscopic retrograde colangiopancreatography.

La diagnostica per immagini è sicuramente estremamente rilevante, ma spesso, come avviene per la ERCP, molto invasiva: deve sempre esserci a monte un motivo o sospetto diagnostico per ricorrere a tali metodologie.
<u>EFFICACIA DEGLI ESAMI DIAGNOSTICI:</u>
escludendo la ERCP, estremante utile ma pericolosa, gli esami utili sono:

- ECOGRAFIA dotata di alta sensibilità.
- ENCOENDOSCOPIA dotata di elevate specificità e sensibilità.
- COLANGIO RMN sicuramente molto utile, presenta una sensibilità dell'81-95% e una specificità dell'85-100%; si tratta della alternativa migliore alla ERCP anche perchè disponibile su tutto il territorio nazionale.

La concordanza tra ERCP e COLANGIO RMN è molto elevata, intorno all'80-85%.
L'ERCP:
sicuramente l'ERCP è l'esame più utile tra tutti quelli descritti, ma è una pratica molto invasiva e per questo si esegue unicamente in presenza di:

- evidenti sintomi compatibili con il quadro descritto.
- Dopo aver eseguito una ecografia che dia un risultato sospettoso.

SI ESEGUE QUANDO SI È RAGIONEVOLMENTE CERTI CHE CI SIANO CALCOLI NELLA VIA BILIARE.
<u>FINALITÀ DI INDAGINE:</u>
L'ERCP si basa sulla introduzione di una SONDA ENDOSCOPICA A VISIONE LATERALE LA CUI FINALITÀ È QUELLA DI ARRIVARE DAVANTI ALLA PAPILLA DI VATER; tramite la sonda si inserisce quindi il catetere che viene inserito:

- o nel dotto coledoco.
- o nel dotto di Virsung: generalmente non viene eseguito per il rischio di indurre una pancreatite.

Si esegue quindi una OPACIZZAZIONE cioè si inserisce del mezzo di contrasto che consente, tramite radiografia, di valutare lo stato delle vie biliari o pancreatiche.

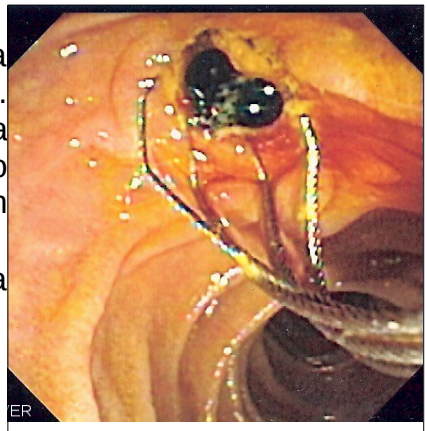
CC BY NC SA

FINALITÀ TERAPEUTICHE:

LA ERCP ha anche delle FINALITÀ TERAPEUTICHE, grazie alla sonda è possibile eseguire infatti:

- UNA SFINTERECTOMIA: è possibile recidere la superficie dello sfintere di Oddì se ostruito o stretto. La sfinterectomia è resa possibile grazie alla presenza DI UN PAPILLOTOMO[2] composto da un filo metallico elettrificato che consente taglio e coagulazione in sede.
- ESTRAZIONE DI CALCOLI che spesso richiede la sfinterectomia, si esegue con un cestello che viene:
  - inserito chiuso.
  - Portato alla papilla.
  - Inserito nella via biliare.
  - Portato a monte del calcolo.
  - Allargato in corrispondenza del calcolo al fine di imbrigliarlo.
  - Estratto con il calcolo all'interno.

  Si può eseguire eventualmente la stessa operazione con un palloncino.



Rimozione di due calcoli dalla via biliare dopo papillotomia.
immagine tratta da wikipedia

Prima di utilizzare una approccio terapeutico CHIRURGICO generalmente, si utilizza un approccio radiologico interventistico con ERCP, si cerca quindi di risolvere il problema senza dover eseguire una laparoscopia: l'approccio endoscopico seguito da una colecistectomia, comunque necessaria, che rimuova solo la colecisti e non i calcoli della via biliare, presenta un impatto in termini prognostici inferiore rispetto ad un intervento chirurgico che debba anche rimuovere i calcoli della via biliare.

La percentuale di successo è notevole: al primo tentativo nell'89% dei casi si incanula la via biliare, al secondo tentativo le probabilità incrementano fino al 94%.

COMPLICAZIONI DELL'ERCP:

le complicazioni possibili a seguito di una ERCP possono essere numerose, si possono avere complicanze importanti quali:

- PANCREATITE dovuta all'immissione di mezzo di contrasto nel dotto di VIRSUNG.
- COLANGITE dovuta alla immissione di batteri occasionale nel coledoco.
- EMORRAGIA determinata da una papillotomia eccessivamente profonda o per variabilità anatomiche.
- PERFORAZIONE DUODENALE se la papillotomia è eccessivamente profonda, può essere anche retroperitonale vista la posizione.

La percentuale di complicanze è abbastanza rilevante: considerando in ogni caso le complicazioni che un intervento chirurgico può provocare, si esegue in ogni caso prima della chirurgia una ERCP. Le complicanze importanti a Trieste non sono molto frequenti, si aggirano intorno al 5% e le più frequenti sono generalmente le meno gravi come una moderata pancreatite, gestibile clinicamente.

COMPLICAZIONI OPERATIVE:

durante l'esecuzione di una ERCP si possono incontrare delle complicazioni operative:

2 Esistono due tipologie di papillotomo: uno funzionale ad eseguire un taglio dal basso verso l'alto, come necessario normalmente, uno funzionale ad eseguire un taglio in senso opposto, essenziale per pazienti che abbiano subito una resezione gastrica importante e che presentino quindi l'innesto dello sfintere di oddì direttamente a livello della parte inferiore della parete gastrica..

CC BY NC SA

- CALCOLOSI VOLUMINOSA: in presenza di una calcolosi voluminosa si rompono i calcoli e si rimuovono con il palloncino o cestello come avviene normalmente. Nell'eventualità in cui vi siano dei pazienti anziani che presentano una calcolosi molto importanti (empierrement), si possono inserire dei bypass.
- GASTRORESEZIONE: non si tratta di una complicazione particolarmente importante, si esegue semplicemente la ERCP con un approccio endoscopico differente
- NECESSITÀ DI UNA COLECISTECTOMIA: una volta asportato il calcolo, la colecistectomia deve essere generalmente sempre eseguita. Si tratta di un problema controverso: la colecistectomia nel paziente anziano è inderogabile solo nel 7% dei casi, ma se possibile si evita l'intervento. La decisione viene presa naturalmente sulla base del rapporto RISCHIO-BENEFICIO.
- INTERVALLO PIÙ ADATTO DI ESECUZIONE: la ERCP va eseguita più presto il possibile; sarebbe ideale svolgere l'operazione entro 2 settimane dalla emersione del sintomo o dalla diagnosi, ma spesso questo non è possibile.

NEOPLASIE:

in linea generale le neoplasie che possono interessare le vie biliari possono essere:

- BENIGNE RARE, si tratta di adenomi, cistoadenomi, fibromi a cellule granulari.
  - L'evoluzione della neoplasia non è generalmente problematica.
  - Vengono diagnosticate tramite eco TC dell'addome addome, colangio RMN ma sorpattutto ERCP: L'ERCP cosente di prelevare dei campioni bioptici e in alcuni casi, soprattutto per pazienti che non sono in grado di sopportare l'operazione di asportazione, di mettere dei bypass o degli stent.

  In questi casi la chirurgia viene prescritta solo se c'è ostruzione effettiva generalmente.
- MALIGNI più frequenti e pericolosi, nello specifico:
  - colangiocarcinoma.
  - tumore della papilla di Vater: neoplasia che si sviluppa generalmente verso il duodeno.

IL COLANGIOCARCINOMA:

neoplasia non frequentissima che genera una grande quantità di problemi

- EPIDEMIOLOGIA:
  - interessa circa 1:100.000 abitanti negli USA.
  - Colpisce generalmente persone sopra i 50 anni.
  - Leggermente più comune nel maschio.
- ISTOLOGICAMENTE Può essere di tipo papillare, nodulare o diffuso; si distingue in bene o mal differenziato.
- SI LOCALIZZA:
  - nel TRATTO PROSSIMALE della via biliare, e si parla di tumore di Klatskin, possiamo distinguere tre quadri di neoplasia di Klatskin:
    - klatskin 1 dove la convergenza dei dotti epatici è pervia.
    - klatskin 2 che interessa invece la convergenza che risulta ostruita.
    - Klatskin 3 dove è ostruita la convergenza dei dotti e l'ostruzione si allarga ad uno o due di essi.

    nel terzo caso non passa niente.
  - Epatocoledoco.

CC BY NC SA

- Tratto terminale.

DIAGNOSI:

la diagnosi si pone molto spesso tramite anamnesi ed esame obiettivo, ricordiamo infatti che in questi casi si possono avere segni importanti:

- ITTERO NUDO.
- COLECISTI PALPABILE o IDROPE DELLA COLECISTI non infiammatoria e non dolorosa determinata proprio dalla presenza di questa ostruzione: si parla di segno di Courvasier Terrier.

Sono molto utili sicuramente:

- esami di laboratorio dove si possono registrare incrementi degli indici di colestasi come gamma GT e FOSFATASI ALCALINA.
- ECO e TC addominali.
- Colangio RMN.
- ERCP e CITOISTOLOGIA che consentono di dare una valutazione più precisa della neoplasia.

concordanza tra ERCP e COLANGIO RNM è molto elevata, intorno all'85%: come nel caso precedente si cerca di eseguire PRIMA una colangio RMN che non è invasiva, quindi una ERCP.

CARCINOMA DELLA PAPILLA DI VATER:

frequente come evoluzione di lesioni benigne, si associa a patologie quali la poliposi di Gardner e malattia di von Recklinghausen (neurofibromatosi di tipo 1); questa neoplasia:

- Prevale nel sesso maschile in termini di frequenza.
- Si verifica generalmente nella sesta-settima decade di vita.

Dal punto di vista anatomopatologico si tratta di una neoplasia:

- di piccole dimensioni.
- con aspetto nodulare vegetante, polipoide e scirroso[3].
- Adenocarcima che può essere ben o mal differenziato.
- Necrosi tumorale frequente, avviene nel 25% dei casi: la necrosi genera spesso una ripresa della pervietà della papilla e quindi un calo del fenomeno itterico.
- Si sviluppa LENTAMENTE infiltra e metastatizza a distanza in un tempo molto lungo.

Nel paziente anziano è importante prendere in considerazione gli aspetti relativi alla anestesia e all'intervento chirurgico: se la neoplasia procede lentamente, non ha senso sottoporre il paziente ad un intervento invasivo.

SINTOMATOLOGIA:

anche in questo caso un sintomo importante è quello dell'ittero:

- forma pseudolitiasica che prevede dolore, ittero fluttuante,come accennato, e febbre.
- Forma neopalstica che prevede invece ittero indolore, colecisti distesa e anemia. È un ittero NUDO.
- Forma mista che ha le caratteristiche di entrambe.

DIAGNOSI:

fondamentalmente identica al caso precedente: oltre ad anamensi ed esame obiettivo, si procede con ECO e TC addominale, colangio RMN, ERCP utile ad eseguire

3 Scirroso è un termine utilizzato per indicare una particolare consistenza di alcune neoplasie maligne epiteliali: indica una neoplasia dotata di un connettivo molto denso nel quale si collocano le cellule epiteliali neoplastiche, da un particolare stridore al taglio.

eventualmente un esame citoistologico.

CIRROSI BILIARE:

la cirrosi biliare è un patologia delle vie biliari che si caratterizza per la formazione di un ostacolo al deflusso della bile, tale ostacolo a lungo termine porta ad una stasi biliare tale da provocare un quadro di cirrosi epatica.

LA CIRROSI BILIARE PRIMITIVA:

si tratta di una patologia relativamente comune, circa 100-200 individui ogni milione di abitanti con una preponderanza femminile evidente. Tale patologia si caratterizza per:

- la presenza di un OSTACOLO AL DEFLUSSO BILIARE NELLA VIA BILIARE INTRAEPATICA, non extraeptica, la ostruzione è quindi di tipo intraepatico parasinusoidale, interessa cioè lo spazio portale.
- L'evoluzione del processo di stasi in:
  - infiammazione portale.
  - Necrosi dei colangiociti.
  - Fattori di colestasi elevati.
  - Livelli di bilirubina circolante elevati.

La maggior parte di questi pazienti, il 90% circa, presenta nel siero degli anticorpi anti mitocondrio (AMA anti-mithocondrial-antibody) capaci di riconoscere elementi intramitocondriali come elementi facenti parte del complesso della piruvico deidrogenasi. Non hanno nessun valore patogenetico, ma sono dei buoni markers per la patologia.

CLASSIFICAZIONE ISTOPATOLOGICA:

la analisi dei campioni tratti durante la biopsia epatica consente di identificare quattro stadi evolutivi della malattia:

1. PRIMO STADIO o di colangite cronica non suppurativa distruttiva: si tratta di un processo infiammatorio necrotizzante del tratto portale.
2. SECONDO STADIO caratterizzato dalla presenza di:
   1. riduzione dell'infiltrato infiammatorio.
   2. Riduzione del numero dei dotti biliari.
3. TERZO STADIO caratterizzato da fibrosi periportale e fibrosi a ponte.
4. QUARTO STADIO cioè la CIRROSI FRANCA che può essere micronodulare o macronodulare.

MANIFESTAZIONI CLINICHE:

molto spesso la cirrosi biliare primitiva viene diagnosticato prima che vi sia una effettiva cirrosi avanzata e anche prima che vi siano dei sintomi. La sintomatologia, quando presente, si caratterizza per:

- AFFATICAMENTO.
- PRURITO che si registra in circa il 50% dei pazienti alla diagnosi, può essere estremamente debilitante. È dimostrato che se si mostra prima il prurito dell'ittero, la prognosi diviene peggiore.
- ITTERO spesso melanico.
- COMPLICAZIONI DELLA CIRROSI EPATICA come epatomegalia, splenomegalia, edema, ascite.
- IPERPIGMENTAZIONE, XANTELASMI E XANTOMATA sono tipici dei pazienti con alterato metabolismo del colesterolo.
- In alcuni casi si possono osservare osteopenia e osteoporosi.

ESAMI DI LABORATORIO:

gli esami di laboratorio mostrano:

CC BY NC SA

- INDICI DI COLESTASI ELEVATI in particolare:
  - gamma GT.
  - fosfatasi alcalina.
- Incremento, spesso lieve, delle amminiotrasferasi.
- Iperglobulinemia.
- Iperbilirubinemia.
- Trombocitopenia, leucopenia ed anemia.

Molto spesso le condizioni di pazienti con cirrosi biliare primitiva, si sovrappongono alle condizioni di pazienti con epatiti autoimmuni: circa il 10% dei pazienti presentano un quadro misto.

TRATTAMENTO:

il trattamento prevede:

- il trattamento normalmente somministrato al paziente cirrotico, fondamentalmente sintomatico.
- ACIDO URSODESOSSICOLICO O UCDA: questo farmaco è dimostrato migliora il quadro sia istologico sia sierologico del paziente.
- Il trattamento del prurito, molto debilitante, può essere eseguito tramite:
  - antistaminici.
  - Naltrexone, antagonisti dei recettori per i narcotici.
  - Rifampicina.

COLANGITE SCLEROSANTE PRIMITIVA:

si tratta di una patologia ad eziologia ignota caratterizzata dalla presenza di una importante infiammazione diffusa e fibrosi che coinvolge l'intero albero biliare. Nel complesso si manifesta con una occlusione sia intra che extra epatica. Dal punto di vista anatomopatologico si riconoscono:

- proliferazione dei dotti biliari.
- Duttopenia.
- Colangite fibrosa.
- Fibrosi periduttale.

Con il progredire della patologia si arriva inevitabilmente alla CIRROSI DELLA VIA BILIARE.

ASPETTI CLINICI:

anche in questo caso si tratta di sintomi da colestasi, quindi:

- affaticamento.
- Prurito.
- Steatorrea.
- Deficienza di vitamine liposolubili.

Con il progredire della malattia e l'avvento della cirrosi, il quadro diviene naturalmente più grave.

ASPETTI LABORATORISTICI:

le alterazioni dei livelli laboratoristici di enzimi di colestasi e di enzimi epatici sono la causa principale che porta il paziente a maggiori accertamenti, si possono avere:

- incremento della fosfatasi alcalina anche di due volte.
- Incremento delle amminotrasferasi, non tanto evidente.
- Calo dei livelli di albumina.
- Incremento del tempo di protrombina: oltre che al danno epatico, questo può essere

CC BY NC SA

dovuto ad un deficit di assorbimento di vitamina K che può essere corretto almeno parzialmente con la somministrazione parenterale della stessa.

DIAGNOSI:

la diagnosi definitiva richiede l'impiego di tecniche di imaging:

- MRCP magnetic resonance colangiopancreatography.
- ERCP endoscopic retragrade colangiopancreatography.

Queste tecniche sono in grado di mettere in evidenza la presenza di restringimenti mutlifocali della via biliare sia intra che extraepatica. Colecisti e dotto cistico sono coinvolti sono nel 15% dei casi.

TRATTAMENTO:

non c'è un trattamento specifico, l'acido ursodesossicolico è in fase di sperimentazione per questa patologia. Nel complesso si devono naturalmente:

- controllare il prurito.
- Controllare l'insorgenza di patologie della via biliare come il colangiocarcinoma, abbastanza comune in questi soggetti.

CIRROSI BILIARE SECONDARIA:

malattia che insorge a seguito di STASI BILIARE CRONICA PROVOCATA DA PROCESSI PATOLOGICI CHE INTERESSANO LE VIE BILIARI EXTRAEPATICHE, si parla di colestasi extraepatica. Le cause più comuni sono:

- calcolosi coledocica.
- Processi neoplastici delle grosse vie biliari che determinano ostruzione del coledoco.
- Colangite cronica sclerosante, complicanza della colite ulcerosa e della malattia di crohn.

BY NC SA

MALATTIE DELL'ESOFAGO:

l'esofogo è una parte del tratto gastroenterico molto soggetta a patologie di vario genere, nel complesso tuttavia possiamo individuare una serie di segni e sintomi abbastanza caratteristici:

- PIROSI: bruciore retrosterinale, generalmente intermittente, si aggrava:
  - in posizione clinostatica.
  - Dopo i pasti.

  È generalmente alleviato dagli antiacidi.
- RIGURGITO ACIDO percepibile fino generalmente alla bocca come un gusto amaro. Il rigurgito di fatto rappresenta la presenta di bolo alimentare gastrico o esofageo nella bocca, in assenza di vomito.

Altri sintomi meno presenti ma sicuramente significativi sono:

- ODINOFAGIA cioè dolore alla deglutizione, molto differente in termini di presentazione e caratteristiche dal crampo esofageo dovuto alla ostruzione al passaggio del bolo alimentare.
- DISFAGIA o sensazione di difficoltà al transito degli alimenti.
- DISFAGIA PARADOSSA: disfagia che si presenta per i liquidi, ma non per i solidi, si associa a patologie funzionali come acalasia, sclerodermia e spasmo esofageo diffuso.
- DOLORE RETROSTERNALE o dolore toracico atipico.
- NAUSEA.
- TENSIONE EPIGASTRICA.
- SAZIETÀ PRECOCE.
- EPIGASTRALGIA.

Le patologie esofagee caratteristiche più frequenti sono:

- GERD o malattia da reflusso gastroesofageo. (MRGE).
- ESOFAGO DI BARRETT.
- CARCINOMA.

Altre patologie, meno comuni ma presenti, possono essere:

- acalasia.
- Esofagite eosinofila.
- Esofagiti infettive.
- Varici esofagee.

IL REFLUSSO GASTROESOFAGEO:

definire clinicamente la patologia da reflusso gastroesofageo non è facile, il rigurgito è un evento del tutto FISIOLOGICO in piccola parte, ma se la FREQUENZA DI TALE EVENTO PORTA ALLA RICHIESTA DI UN INTERVENTO O UNA CONSULENZA MEDICA, SI PARLA DI REFLUSSO PATOLOGICO, la definizione è quindi solo e unicamente clinica. Generalmente il reflusso gastroesofageo viene considerato patologico quando si riscontra con una frequenza SETTIMANALE.

EZIOPATOLOGIA:

dal punto di vista eziopatologico, possiamo dire che la causa è una insufficienza dello sfintere

esofageo inferiore, questa può presentarsi:

- IDIOPATICA.
- SECONDARIA associata generalmente a:
  - anticolinergici.
  - Miorilassanti.
  - Sclerodermia.
  - Fumo.
  - Gravidanza.
  - Esofagiti.
  - Interventi chirurgici.
  - Riflesso vago vagale intenso: in caso di dilatazione gastrica si assiste ad un rilassamento dello sfintere esofageo inferiore.

SINTOMATOLOGIA:

i sintomi si possono suddividere in due grandi categorie complessivamente:

- SINTOMI ESOFAGEI tipicamente si parla di:
  - pirosi.
  - Rigurgito acido.
  - Odinofagia.
  - Nausea.
  - Tensione epigastrica.
  - Sazietà precoce.
  - Epigastralgia.

  Si tratta dei tipici sintomi esofagei.
- SINTOMI EXTRAESOFAGEI che possono essere abbastanza comuni:
  - MAL DI GOLA con larginite e faringite, spesso porta dall'otorino
  - TOSSE E ASMA, l'asma in particolare si pensa sia dovuta a:
    - SPASMO DA REAZIONE CHIMICA dovuto alla presenza di composti acidi nell'aspirato.
    - STATO DI INFIAMMAZIONE ESOFAGEA che stimola il VAGO e che innesca dei riflessi di broncospasmo.
  - DOLORI TORACICI ESOFAGEI, dolori toracici che mimano molto dei dolori ischemici e i pazienti si presentano in pronto soccorso pensando di avere un infarto.
  - SCIALORREA.
  - DEGENERAZIONE DEL CAVO ORALE, SOPRATTUTTO DEI DENTI E DELLE GENGIVE.
  - SINUSITI.
  - OTITI CRONICHE.
  - DISPNEA PAROSSISTICA NOTTURNA.
  - POLMONITI AB INGESTIS.
  - NODO IN GOLA.
  - SENSAZIONE DI CORPO ESTRANEO.

CC BY NC SA

    - ALITOSI.
    - SINGHIOZZO spesso cronico dovuto alla irritazione del vicino nervo frenico.

COMPLICANZE:

le complicanze di questo tipo di patologia sono fondamentalmente tre:

- ESOFAGITE, si tratta di una patologia infiammatoria dovuta alla presenza di una irritazione indotta dal reflusso. Nel complesso esistono due metodi di classificazione:
    - SAVARY-MILLER, piuttosto vecchia, risalente al 1978 e oggi poco utilizzata, individua quattro stadi:
        - I erosioni eritematose o eritemato essudative che possono interessare numerose e diverse pieghe.
        - II erosioni confluenti ma non comprensive dell'intera circonferenza dell'esofago.
        - III lesioni circonferenziali erosive ed essudative.
        - IV suddivisibile a sua volta in due stadi:
            - A lesioni croniche con infiammazione attiva.
            - B stato cicatriziale senza infiammazione.
    - LOS ANGELES in quattro gradi:
        - A soluzioni di contino della mucosa minori o uguali a 5mm di lunghezza.
        - B soluzioni di continuo mucosali maggiori di 5mm in lunghezza.
        - C soluzioni di continuo che interessano in lunghezza più di due pieghe della mucosa.
        - D soluzioni di continuo che interessano più del 75% della circonferenza dell'esofago.

  Generalmente la patologia si sviluppa in questo modo:
    - inizialmente si formano delle lingule infiammate di tessuto che protrudono dalla parete.
    - Con il tempo le lesioni diventano lineari.
    - Infine le lesioni tendono a confluire in senso circonferenziale.

  Confluendo tra loro le erosioni possono formare delle ulcere di grandi dimensioni.

  La diagnosi può essere difficoltosa, nel complesso:
    - solo nel 50% dei casi ALLA GASTROSCOPIA SI VEDE QUALCOSA.
    - Disfagia, odinofagia, dolore retrosternale ed ematemesi (tardivamente) sono I SINTOMI CHE COMPAIONO PIÙ FACILMENTE.

  È importante ricordare che non esistono delle patologie da reflusso molto impotranti che non sono erosive, si parla di NERD non-erosive reflux disease.
- ESOFAGO DI BARRET: complicanza relativamente rara, si individua in circa il 10% dei casi.
- STENOSI ESOFAGEA: che si verifica raramente, in meno del 10% dei pazienti con reflusso, si manifesta come una DISFAGIA PROGRESSIVA anche se in alcuni casi l'esordio è piuttosto brusco. Le lesioni sono in ogni caso a sviluppo lento nel tempo.

DIAGNOSI E TERAPIA:

la diagnosi si esegue con GASTROSCOPIA ed EGDS, di fatto:

- il costo è limitato e la efficacia molto alta.
- Permette di escludere altre complicanze.

CC BY NC SA

- È sempre indicata la sua esecuzione se i sintomi sono severi e il paziente è maggiore di 50 anni, per pazienti più giovani si imposta generalmente una terapia, se questa non si dimostra efficace, si procede alla gastroscopia.

Si tratta in ogni caso di una procedura invasiva e in alcuni casi, come per le NERD dove il danno erosivo è piuttosto limitato, può non essere efficace.

ALTRI ESAMI UTILI:

oltre alla eofago gastro duodeno scopia si possono eseguire:

- una pH-METRIA NELLE 24ORE eventualmente abbinata ad una manometria, tale esame:
  - CONFERMA LA DIAGNOSI DI REFLUSSO, distingue quindi il reflusso acido dal reflusso non acido.
  - PUÒ ESSERE DI DIFFICILE GESTIONE E NON VIENE SEMPRE ESEGUITA.
  - È un esame invasivo.
- RX DEL TRATTO DIGERENTE PIÙ ALTO, si parla nello specifico di PASTO BARITATO, utile quanto non è possibile eseguire una gastroscopia per esempio, si fa ingerire al paziente del bario e si valutano i movimenti del materiale ingerito. Nel complesso:
  - consente di vedere effettivamente il reflusso soprattutto in posizione di trendelemburg.
  - È poco invasivo.
  - Visualizza:
    - grosse stenosi
    - grosse ulcerazioni.
  - Espone il paziente a radiazioni.
  - Non è in grado di valutare la presenza di alterazioni di piccolo calibro come piccole ulcere o deformazioni mucosali come l'esofago di Barrett.

TERAPIA:

sicuramente ricordiamo:

- NORME IGIENICHE COME:
  - evitare alcol, caffè, fumo, cioccolata e menta: il paziente sa generalmente cosa è fastidioso e incrementa la sintomatologia e di conseguenza cerca di evitarlo, sicuramente questo è più difficile per alcol e fumo.
  - Fare pasti regolari e meno abbondanti.
  - Un calo ponderale.
  - Coricarsi almeno due ore dopo il pasto serale.
  - Dormire con una inclinazione minima di 30° verso il basso per stimolare il normale flusso gravitazionale dell'esofago.
- TERAPIA ACIDO SOPPRESSIVA, si basa su:
  - inibitori di pompa protonica: omeprazlo e pantoprazolo.
  - H2 agonisti come la rantidina, meno efficaci e poco utilizzati ma utili in presenza di intolleranza verso gli inibitori di pompa.
- TERAPIA ANTIACIDA MECCANICA, si tratta di farmaci ad azione di BUFFER che vanno cioè a neutralizzare gli acidi prodotti, si tratta di:

CC BY NC SA

    - ALGINATI come faviscon e noremifà, compongono una barriera che copre l'esofago e lo protegge.
    - ANTIACIDI riopan e maalox.

  Si assumono dopo i pasti: SONO MOLTO MENO EFFICACI DEGLI INIBITORI DI POMPA ma possono essere efficaci quando non sia possibile somministrarli.
- LESOGEBERAN, si tratta di un GABA AGONISTA: sperimentato negli stati uniti, tale farmaco avrebbe la capacità di incrementare la tenuta dello sfintere esofageo inferiore.
- TERAPIA CHIRURGICA: si tratta di un intervento che prevede la legatura di parte della struttura gastrica all'intorno dell'esofago, ad oggi si tratta di una terapia limitata ai casi in cui non è efficace la normale terapia farmacologica. L'efficacia dell'intervento è intorno al 60%.

L'ESOFAGO DI BARRET:

con il termine esofago di Barret si indica la presenza di METAPLASIA COLONNARE DELL'EPITELIO DELL'ESOFAGO DISTALE in risposta ad uno stimolo lesivo provocato dal reflusso. La trasformazione, che si verifica subito sopra la linea Z, porta generalmente alla formazione di un epitelio COLONNARE a partire dall'epitelio normalmente squamoso qui presente. Endoscopicamente significa che a livello il passaggio dalla MUCOSA ROSEA DELLO STOMACO A QUELLA BIANCASTRA DELL'ESOFAGO SI COLLOCA IN POSIZIONE MOLTO SUPERIORE A QUELLO CHE CI SI ASPETTEREBBE, arriva fino a qualche centimetro verso l'alto.
In alcuni casi la diagnosi endoscopica non è così immediata, a volte l'esofago di Barret si forma all'interno dell'ernia iatale e non è chiaro quindi se derivi dalla sovraesposizione della mucosa dello stomaco o dalla metaplasia.
La metaplasia che si forma può poi essere maggiormente specifica, tre tipi di metaplasia sono stati identificati:

- metaplasia INTESTINALE sicuramente la più comune e soggetta a maggior rischio di sviluppo di neoplasie.
- EPITELIO DEL CARDIAS.
- EPITELIO DEL FONDO GASTRICO.

In ogni caso di parla di esofago di Barrett.

EPIDEMIOLOGIA:

dal punto di vista epidemiologico si tratta di un problema relativamente diffuso:

- colpisce CIRCA l'1% DELLA POPOLAZIONE
- si manifesta generalmente dopo i 50 anni.
- Colpisce circa il 10 % dei pazienti con reflusso gastroesofageo.
- Il rapporto tra maschi e femmine è di 2 a 1.

QUADRO CLINICO:

il quadro clinico è quello generalmente di una malattia da reflusso, in alcuni casi la sintomatologia può essere del tutto assente e l'unico modo per valutare la presenza della patologia è chiaramente un esame endoscopico.

COMPLICANZE:

si tratta di una CONDIZIONE PRECANCEROSA e la incidenza di displasia legata alla biopsia è sicuramente misurabile in questi termini:

- sotto i 3cm di estensione la probabilità di displasie si registra nel 6-8% dei casi.

CC BY NC SA

- sopra i 3cm la probabilità è del 15-24%.

l'incidenza di ADENOCARCINOMA DIVENTA DI TRENTA VOLTE MAGGIORE IN QUESTI PAZIENTI e, anche se l'incidenza permane bassa, intorno allo 0,2.2%, i controlli sono sicuramente necessari.

DIAGNOSI e FOLLOW UP:

la diagnosi è endoscopica come accennato, tramite EDGS, nel complesso:

- la valutazione macroscopica è suggestiva, ma non è sufficiente a determinare una diagnosi definitiva.
- La valutazione microscopica tramite BIOPSIE È ESSENZIALE: vanno prelevati diversi campioni.

IL FOLLOW UP:

il follow up è variabile in relazione alla valutazione del quadro clinico, nel complesso:

- in ASSENZA DI DISPLASIA si esegue una EDGS ogni 3 anni.
- In presenza di una DISPLASIA LIEVE il follow up viene eseguito ogni anno o ogni 6mesi.
- In presenza di una DISPLASIA GRAVE la patologia va trattata COME UN CANCRO.

TERAPIA:

anche la terapia si basa fondamentalmente sulla valutazione del quadro clinico, nello specifico:

- in assenza di displasia si sottopone il paziente ad una normale TERAPIE PER IL REFLUSSO GASTROESOFAGEO.
- In presenza di una DISPLASIA LIEVE si segue una TERAPIA per il GERD e si prosegue CON UN FOLLOW UP più stretto.
- In presenza di una DISPLASIA GRAVE si procede in modo differente a seconda delle caratteristiche del paziente:
  - esofagectomia che rappresenta la terapia più radicale in assoluto.
  - Trattamento endoscopico, si possono eseguire:
    - resezione della mucosa.
    - Radioterapia.
    - Fototerapia.
    - Laserterapia.
    - Crioterapia.

    Si tratta di approcci terapeutici specifici che non tutti i centri possono eseguire.
  - In alcuni casi la scelta, soprattutto per un paziente anziano che non può sottoporsi ad interventi, è quella di attendere tre mesi e rivalutare il paziente: si tratta di una scelta che non paga, ma molto spesso è l'unica possibile.

NEOPLASIE MALIGNE DELL'ESOFAGO:

sono due le neoplasie maggiormente frequenti a livello esofageo:

- CARCINOMA A CELLULE SQUAMOSE.
- ADENOCARCINOMA.

altre neoplasie meno comuni sono sicuramente:

- carcinosarcoma.
- Carcinoma adenoido cistico.

CC BY NC SA

- Carcinoma a piccole cellule.
- Melanoma.

CARCINOMA A CELLULE SQUAMOSE:

ad oggi non si tratta più, come invece avveniva fino a 20-30 anni fa, della neoplasia più frequente in Italia. Fattori di rischio associati allo sviluppo di questo carcinoma sono sicuramente:

- assunzione di alcol.
- Fumo.
- Consumo di bevande calde.
- Infezione da papilloma virus.
- consumo di cibi ricchi di nitrati.

Tale neoplasia interessa generalmente L'ESOFAGO MEDIO ed È LOCALMENTE INVASIVA:

- si estende sotto la mucosa generalmente.
- da metastasi molto spesso presenti già alla diagnosi (30% dei casi) che interessano generalmente:
  - fegato.
  - Polmoni.
  - Ossa.
- Nel complesso è abbastanza responsivo alla radioterapia e alla chemioterapia.

La sua estrema invasività, nonostante la buona responsività, rende la prognosi peggiore rispetto a quella dell'adenocarcinoma.

ADENOCARCINOMA:

abbastanza frequente nei pazienti con REFLUSSO GASTROESOFAGEO, presenta una INCIDENZA IN FORTE AUMENTO in Italia dove arriva a colpire 5/100.000 persone. I fattori di rischio sono in questo caso ovviamente differenti:

- sicuramente la presenza di malattia da reflusso gastroesofageo GERD, soprattutto se complicata da un esofago di BARRETT: si tratta dei fattori di rischio più importanti in assoluto.
- Abitudine all'alcol.
- Abitudine al fumo.
- Obesità.
- L'incidenza si presenta maggiore nel maschio che nella femmina.

La localizzazione è differente rispetto a quanto non avvenga per il carcinoma squamocellulare; si colloca spesso:

- nella parte inferiore dell'esofago.
- Alla giunzione gastroesofagea.

Dove si colloca la maggior parte dei fenomeni di esofago di Barrett.

Se diagnosticato precocemente, la prognosi è buona, ma purtroppo nella stragrande maggioranza dei casi la diagnosi è TARDIVA, in tal caso:

- la sopravvivenza si colloca intorno al 10-13% a 5 anni.
- La metastasi è abbastanza precoce, soprattutto a:
  - fegato.
  - Polmone.

CC BY NC SA

    - Surrene.

SINTOMATOLOGIA:

i sintomi cardine sono tre:

- DISFAGIA progressiva generalmente limitata ai solidi.
- CALO PONDERALE molto importante in questi pazienti.
- ANEMIA.

Singhiozzo cronico, ematemesi, tosse cronica e polmoniti possono essere presenti; nei casi più gravi la formazione di fistole tra esofago e albero bronchiale possono dare delle polmoniti ab ingestis.

DIAGNOSI:

la diagnosi si esegue fondamentalmente grazie a:

- EDGS e biopsie concomitanti, si tratta del metodo diagnostico più sicuro in assoluto.
- RX delle alte vie digestive che spinge alla esecuzione di altre indagini.

Diventa fondamentale, una volta eseguita una diagnosi, stadiare la neoplasia, nel complesso si possono eseguire:

- ecografia endoscopica che consente di valutare con attenzione il livello di invasione locale.
- TC di torace e addome eventualmente si possono eseguire delle PET.

ACALASIA:

PATOLOGIA MOTORIA IDIOPATICA DELL'ESOFAGO caratterizzata da perdita progressiva della peristalsi e della capacità di dilatazione dello sfintere esofageo inferiore, interessa quindi esofago TORACICO E ADDOMINALE. La eziologia è legata in questo caso ad un danneggiamento delle strutture neuronali interne alla parete esofagea: il quadro è dimostrabile a livello autoptico abbastanza chiaramente. Si tratta di una patologia:

- Rara.
- Egualmente incidente nel sesso maschile e nel sesso femminile.
- colpisce ad ogni età, a partire da 25 fino a 60 anni, spesso in associazione a patologie degenerative.

Condizioni associate allo sviluppo di questa patologia da degenerazione neuronale sono sicuramente:

- PATOLOGIE INFETTIVE come:
    - malattia di Chagas.
    - Infezioni da Herpes Virus.
- MALATTIE AUTOIMMUNI come la sindrome di Sjogren.
- AMILOIDOSI.
- SARCOIDOSI.

Si può dire quindi che, quando una causa, seppur non certa, viene individuata, la patologia è secondaria, ma nella stragrande maggioranza dei casi una vera e propria causa non è individuabile.

SINTOMATOLOGIA:

tipica sintomatologia ostruttiva o subocclusiva dell'esofago:

- DISFAGIA che interessa in questo caso SOLIDI E LIQUIDI: soprattutto una disfagia per i liquidi è abbastanza comune in questi pazienti.

CC BY NC SA

- CALO PONDERALE che peggiora progressivamente nel tempo, la malattia è insidiosa e la diagnosi è spesso fatta anni dopo il suo principio.
- RIGURGITO DI CIBO: il cibo non discende dall'esofago allo stomaco e spesso DURANTE LA NOTTE, a causa della posizione assunta dal paziente, si possono avere dei rigurgiti.
- Altri sintomi possibili sono sicuramente:
  - DOLORE TORACICO da SPASMO.
  - PIROSI.
  - SINGHIOZZO.

DIAGNOSI:
la diagnosi si esegue tipicamente con PASTO BARITATO che in questo caso consente di individuare in modo molto semplice la presenza di:

- dilatazione esofagea nella parte superiore alla ostruzione.
- Chiusura netta della parte bassa dell'esofago, si parla di esofago a becco di uccello.

La diagnosi con EDGS è in questo caso difficile: normalmente si insuffla aria nel tratto gastroenterico e di conseguenza si dilata anche la restrizione patologica. La pratica endoscopica è comunque utile ad escludere la presenza di altre patologie maligne.
TEST DELLA COLECISTOCHININA:
il test della colecistochinina può essere molto utile in caso di acalasia: fisiologicamente la colecistochinina induce una inibizione della contrazione di tale sfintere, in caso di acalasia l'effetto risulta opposto, lo sfintere tende cioè a contrarsi e ad aumentare la pressione interna.
LA MANOMETRIA:
la MANOMETRIA in questo caso è un esame NECESSARIO PER VALUTARE IL GRADO DI OSTRUZIONE in quanto consente di valutare il grado di pressione delle diverse regioni del tratto gastroesofageo. Nel complesso ci aspettiamo di registare:

- ELEVATA PRESSIONE DELLO SFINTERE ESOFAGEO INFERIORE (LES) il cui livello correla con la gravità dei sintomi spesso.
- Incompleto rilassamento dello sfintere esofageo inferiore.
- APERISTALSI generalmente presente. Una importante eccezione è quella della ACALASIA VIGOROSA caratterizzata da spasmo diffuso e contrazioni forti.

TERAPIA:
la terapia prevede la valutazione della possibilità di rilassare lo sfintere esofageo inferiore, nello specifico si possono eseguire trattamenti:

- MEDICI tramite l'uso di nitrati e calcio antagonisti: la loro efficacia è relativamente limitata. Sicuramente tale terapia è molto utile per pazienti con sintomi lievi e moderati o che non intendono sottoporsi a terapie endoscopiche.
- ENDOSCOPICI:
  - infiltrazione dello sfintere esofageo inferiore con tossina botulinica iniettabile direttamente per via endoscopica, rilassa la muscolatura locale. L'efficacia della terapia è di circa 6 mesi ma a lungo temine può dare fenomeni di fibrosi.
  - dilatazione pneumatica con palloncini, viene eseguita quando la stenosi è particolarmente importante.
- CHIRURGICI che prevedono una MIOTOMIA LAPAROSCOPICA, si tratta sicuramente

CC BY NC SA

della terapia di scelta in questo caso, può essere accompagnata da fundoplicatio al fine di impedire la formazione di una esofagite da reflusso.

SPASMO ESOFAGEO DIFFUSO

si tratta di una condizione che può presentarsi in due forme:

- contrazioni NON PERISTALTICHE.
- Contrazioni peristaltiche a pressione aumentata, spesso di parla di ESOFAGO A CAVATURACCIOLO.

In ogni caso la causa è una perdita di funzione delle fibre inibitorie della attività contrattile.
Complessivamente si manifesta con un dolore retrosternale di durata variabile a volte da disfagia e può entrare in diagnosi differenziale con un farto miocardico acuto.
Si possono eseguire:

- pasto baritato che dimostra la presenza di un esofago a cavaturacciolo o una pseudodiverticolosi spastica.
- Manometria che consente di fare diagnosi.

Dal punto di vista terapeutico si utilizzano dei nitrati sublinguali, ideali nella riduzione della contrazione muscolare.

SCLERODERMIA:

la sclerodermia, patologia cutanea a carattere autoimmune connettivitico ma non solo, si caratterizza per la presenza di un interessamento esofageo importante con:

- atrofia della muscolatura liscia.
- Fibrosi.

Si manifesta con disfagia per i solidi, rigurgito e acidità.

LE ESOFAGITI EOSINOFILE:

si tratta di una infiltrazione eosinofila allergica o idiopatica delle regioni esofagee, clinicamente possiamo dire che alcuni pazienti, generalmente giovani uomini sui trent'anni, si presentano con una storia di DISFAGIA PARTICOLARE: cibo che si blocca in maniera non progressiva, ma INTERMITTENTE, a periodi. Complessivamente SE SI VA A VALUTARE LA GASTROSCOPIA DI QUESTI PAZIENTI si individuano:

- ESOFAGO macroscopicamente ricoperto di:
  - placche biancastre.
  - Anelli detti shatzki ring.

  La mucosa è fragile.
- BIOPSIA che testimonia presenza di EOSINOFILI a livello del tessuto sottostante ma SOPRATTUTTO A LIVELLO DELLA MUCOSA.

QUADRO CLINICO:
come accennato si manifesta soprattutto in pazienti MASCHI ATOPICI bambini o giovani (20-30 anni); la sintomatologia comprende:

- DISFAGIA con ostruzione del deflusso del BOLO ALIMENTARE generalmente INTERMITTENTE.
- DOLORE RETROSTERNALE.
- PUÒ ASSOCIARSI AD UNA GASTRITE EOSINOFILA (atopica) anche se si tratta di una evenienza rara.

Può essere difficile da distinguere da una ESOFAGITE DA REFLUSSO dove in alcuni casi gli

CC BY NC SA

unici elementi di differenza possono essere:

- alla biopsia IL NUMERO DI EOSINOFILI PRESENTI NEL TESSUTO: il cut off determinato è quello di 15 eosinofili per campo con microscopio ad alta risoluzione.
- Alla endoscopia la localizzazione: generalmente la patologia da reflusso è limitata alla parte bassa dell'esofago, in presenza di gastrite eosinofila, la patologia è distribuita a tutto l'esofago.

TERAPIA E FOLLOW UP:

nel complesso si procede con:

- in primis si procede con inibitori di pompa protonica: se la terapia è efficace e gli accumuli cellulari scompaiono, la eziologia è differente, non si tratta di una vera e propria esofagite eosinofila.
- Se gli inibitori di pompa non sono sufficienti, si passa ad una terapia CON STEROIDI: si tratta l'esofagite come una qualsiasi allergia. Il trattamento può essere somministrato per via orale o addirittura si può far inghiottire lo spry per l'asma.
- La terapia maggiormente specifica prevede l'uso del MONTELUKAST: si tratta di un inibitore del recettore per i leucotrieni efficace per le mastocellule soprattutto, ma applicabile anche in questo caso. L'efficacia è dubbia.

Nonostante il suo aumento di incidenza, tale patologia è generalmente benigna e non sembra avere conseguenze a lungo termine.

ESOFAGITI INFETTIVE:

si tratta anche in questo caso di eventi abbastanza rari, sicuramente le esofagiti infettive più comuni sono determinate da:

- CANDIDA.
- VIRUS HERPES.

ESOFAGITI DA CANDIDA:

si tratta di esofagiti tipiche del paziente immunocompromesso, generalmente:

- malato di AIDS In fase conclamata.
- Paziente IMMUNODEPRESSO per terapie farmacologiche specifiche.
- Paziente DIABETICO.
- paziente ANZIANO.

si manifesta in linea di massima con ODINOFAGIA o DISFAGIA, soprattutto dolore, ma NEL 20% DEI CASI PUÒ ESSERE ASINTOMATICA.

DIAGNOSI:

la diagnosi si esegue con:

- EDGS che dimostra la presenza:
  - macroscopicamente di placche biancastre ed eventualmente ulcerazioni.
  - Consente il prelievo di una biopsia che dimostri la presenza di IFE alla biopsia o la COLTIVAZIONE.
- COLTURA IN VITRO.

TERAPIA:

la terapia prevede l'utilizzo di antifungini specifici come nistatina, ketoconazolo e flucoconazolo. Nella maggior parte dei casi una terapia di 10 giorni con nistatina è particolarmente efficace.

CC BY NC SA

ESOFAGITI DA HERPES:
anche in questo caso il paziente soggetto è un paziente immunocompromesso:

- HIV POSITIVO.
- Sottoposto a terapia con steroidi.
- Affetto da neoplasie ematologiche.

Spesso si accompagna a sintomi sistemici come febbre, calo ponderale e diarrea.
DIAGNOSI:
nel complesso si riconoscono:

- alla EDGS vescicole ed ulcerazioni tipiche del virus herpes.
- Alla BIOPSIA si possono individuare cellule giganti multinucleate e chiaramente una positività alla PCR per il genoma virale.

TRATTAMENTO:
il trattamento prevede l'uso fondamentalmente di ACICLOVIR per via endovenosa.

CC BY NC SA

PATOLOGIE DELLO STOMACO:

le tre principali patologie a carico dello stomaco sono sicuramente:

- GASTRITI.
- MALATTIA ULCEROSA PEPTICA.
- NEOPLASIE.

LE GASTRITI:

non esiste per questo tipo di patologia un inquadramento clinico specifico, possiamo dire che le gastriti sono complessi di:

- sintomi, nello specifico:
  - DOLORE che può presentarsi come puntorio, trafittivo, crampiforme o urente, a localizzazione epigastrica generalmente.
  - NAUSEA: l'infiammazione della parete gastrica inevitabilmente GENERA UNA IPOMOBILITÀ DELLA PARETE per cui il bolo alimentare ristagna, lo stomaco si dilata, tale dilatazione, costante nel tempo, genera la nausea.
  - Vomito, fenomeno che si verifica prevalentemente in risposta a fenomeni più gravi ma che può essere correlato anche alla gastrite.
  - Sanguinamenti.
- Quadri di infiammazione:
  - macroscopicamente visibili in ambito endoscopico.
  - microscopicamente verificabili in ambito anatomopatologico.
- il sanguinamento dallo stomaco o dalle alte vie digerenti, cioè fondamentalmente dal cavo orale fino al legamento del Treitz, si può manifestare in tre modi differenti e spesso copresenti:
  - VOMITO CAFFEANO: si tratta di vomito con sangue digerito, il vomito assume in questo caso un colore nerastro simile a quello dei fondi di caffè.
  - MELENA: emissione di sangue digerito dall'ano, non sempre accompagnato da feci. Il materiale fecale espulso in ogni caso risulta:
    - non formato, semiliquido.
    - Nero piceo, lucido.
    - Dotato di odore caratteristico.
  - EMATEMESI cioè emissione di sangue vivo, rosso con il vomito: si verifica per grandi volumi di sangue che riempiono in modo abbastanza repentino lo stomaco. Limite oltre il quale si verifica l'evento è generalmente un riempimento al di sopra dei 200cc. Il sangue è rosso in quanto non è stato in contatto abbastanza a lungo con l'acido cloridrico presente nello stomaco.

GASTRITI e GASTROPATIE:

nel quadro comunemente definito di GASTRITE possiamo riscontrare di fatto la presenza di almeno due quadri patologici distinti: la GASTRITE e la GASTROPATIA.

- GASTRITE si tratta di una patologia che può presentarsi per cause molto differenti, in ogni caso possiamo distinguere:
  - sulla base delle modalità di insorgenza:
    - GASTRITE ACUTA tipicamente si tratta di gastriti:
      - da helicobacter pylori.
      - Da agenti infettivi differenti dall'helicobacter.

CC BY NC SA

- Gastrite erosiva, si tratta di una condizione tipica di pazienti:
  - di terapia intensiva.
  - In stato di shock.

  Dovuta molto spesso alla ipoperfusione, si caratterizza per erosione della mucosa o ulcerazione della stessa.
- GASTRITE CRONICA che tende ad evolvere in atrofica e quindi in metaplasia intestinale, complessivamente distinguiamo due tipi di gastrite cronica:
  - TIPO A che colpisce prevalentemente il corpo dello stomaco e si presenta in caso di:
    - malattie autoimmuni come la anemia perniciosa, la presenza di anticorpi anti cellule parietali.
    - Acloridria e ipergastrinemia.
  - TIPO B, a predominante interessamento antrale, è dovuto all'helicobacter pylori.

- sulla base della sua gravità:
  - gastrite lieve.
  - Gastrite severa.
  - Gastrite trofica: in questa fase si tratta di una gastrite ancora priva di fenomeni di trasformazione della mucosa.
  - atrofica
  - subtrofica
  - metaplasia intestinale

  le forme di gastrite atrofica, subtrofica, e metaplasica sono FORME DI GASTRITE ASSOCIATE AD UNA MODIFICAZIONE DEL QUADRO CITOLOGICO: seppur raramente le cellule della mucosa gastrica possono subire modificazioni fenotipiche tali da divenire carcinomatose.
- Su base eziologica:
  - GASTRITE CRONICA ASPECIFICA: priva cioè di una causa ben identificata, si lega dal punto di vista eziologico ad emotività, stress, abuso di cibo ed alcol.
  - GASTRITI INFETTIVE cioè gastriti virali, batteriche, fungine e parassitarie.
  - GASTRITI GRANULOMATOSE determinate da morbo di Crohn, sarcoidosi e gastriti da corpo estraneo.
  - FORME PARTICOLARI possono essere legate a malattie del collagene, linfocitosi ed eosinofilia:
    - gastrite linfocitica.
    - Gastrite eosinofila.
    - Gastrite da morbo di Crohn.
    - Gastrite da sarcoidosi.
    - Gastrite granulomatosa idiopatica.
    - Malattia di Menetrier, condizione rara caratterizzata da alterazioni della conformazione delle pliche gastriche.

- GASTROPATIE che si distinguono in:
  - REATTIVE che dipendono dalla reazione a qualcosa che provoca una lesione diretta della mucosa. Queste patologie sono spesso dovute a:

CC BY NC SA

        - alcol, distinguiamo:
            - eventi di tipo acuto associati a consumo occasionale ma massiccio.
            - Eventi cronici dove la gastrite diventa congestizia e il quadro si accompagna a stasi venosa da cirrosi epatica.
        - Fans.
        - Stress.
        - Radiazioni.
        - reflusso biliare, molto probabile in caso di resezione gastrica.
        - Ischemia.
        - Traumi.
        - Stupefacenti.
    - IPERPLASTICHE dovute invece a specifiche patologie:
        - malattia di Mènètrier.
        - Sindrome di Zollinger-Ellison.

SINTOMATOLOGIA:
la gastrite si manifesta fondamentalmente con:

- mal di stomaco o epigastralgia.
- Nausea.
- Vomito.
- Anoressia, il paziente infatti:
    - fatica a mangiare perché spesso mangiare gli provoca dolore.
    - Ha spesso un perenne senso di pesantezza dovuto alla atrofia della mucosa dello stomaco.
- Dispepsia.

la frequenza del sintomo e la sua durata sono importantissimi nel determinare se un paziente necessiti di approfondimenti o meno e LA ANAMNESI HA QUINDI UN RUOLO FONDAMENTALE: la presenza di stress momentanei può provocare una gastrite, ma che non necessita di trattamenti particolarmente invasivi. Anche L'ESAME OBIETTIVO PUÒ ESSERE MOLTO UTILE.

DIAGNOSI STRUMENTALE:
è fondamentale nell'ambito della diagnosi strumentale eseguire:

- EGDS cioè esofagogastroduodenoscopia.
- BIOPSIA eseguibile durante il procedimento di EGDS.

Ricorrere alla gastroscopia non è sempre una scelta consigliata ma dipende in modo molto rilevante dal quadro clinico, si tratta infatti di un approccio invasivo

- per pazienti giovani, ove non ci siano segni di allarme o predisposizioni familiari caratteristiche, si somministra un inibizione di pompa senza ricorrere necessariamente alla gastroscopia.
- per pazienti di età maggiore, sopra i 50 anni, si esegue generalmente una gastroscopia in presenza di sintomatologia, lo stesso vale per pazienti che, seppur giovani, presentano una predisposizione genetica alla malattia.

La gastroscopia è una operazione di routine che, seppur mal vissuta, dura poco, è efficace e si può fare sotto sedazione, concomitantemente si esegue anche una biopsia con una apposita pinza endoscopica della dimensione di un millimetro circa.

<u>LA STRUMENTAZIONE ENDOSCOPICA:</u>
la strumentazione è molto semplice, si tratta semplicemente di un tubo flessibile della

lunghezza di 1-2 metri e rivestito, che penetra nel tratto gastroenterico e raggiunge lo stomaco, questo è dotato di tre canali:

- una luce e delle fibre ottiche.
- Un canale che permette l'introduzione di aria e acqua.
- Un canale che consente di eseguire misure di aspirazione.

Si tratta di una struttura complessa che consente all'endoscopista di eseguire numerose e diverse operazioni.

LE ALTERAZIONI DELLA MUCOSA:

Le alterazioni della mucosa sono chiaramente visibili a livello endoscopico:

- GASTRITE si manifesta con:
  - rossore.
  - Eritema.

  Diffuso a tutta la mucosa infiammata.
- GASTRITE ALCOLICA che si manifesta in modo lievemente differente:
  - rossore.
  - aspetto a watermelon della mucosa gastrica, si formano delle punteggiature iperemiche evidenti.

  Il quadro di gastrite è incentivato dalla stasi del drenaggio venoso che deriva dalla presenza di una cirrosi generalmente e dalla ipertensione portale che ne consegue.

TERAPIA:

l'adozione di misure definite spesso igieniche è fondamentale, lo stile di vita del soggetto è infatti per queste patologie nella stragrande maggioranza dei casi la causa scatenante la gastrite. Si consigliano:

- dieta leggera.
- Eliminazione dei fattori scatenanti, soprattutto FUMO, FANS e ALCOL.
- Inibitori di pompa protonica.

INIBITORI DI POMPA:

sono dei farmaci veramente molto utili, gli inibitori di pompa di nuova generazione hanno sostituito i vecchi antagonisti dell'istamina. Sono facilmente utilizzabili e hanno scarse interazioni farmacologiche, possiamo dire che si utilizzano:

- per 1 settimana in presenza di fenomeni acuti.
- Per un periodo anche molto lungo in presenza di quadri cronici.

Essendo farmaci molto ben tollerati un loro uso anche prolungato non crea generalmente alcun problema.

LA MALATTIA ULCEROSA PEPTICA:

l'ulcera peptica è una soluzione di continuo della mucosa gastrica e della sottomucosa che si sviluppa, generalmente, come ultimo stadio di un processo infiammatorio o come risultato di un processo neoplastico tendente in ogni caso alla necrosi. Le ulcere peptiche possono essere distinte in:

- ULCERE GASTRICHE.
- ULCERE DUODENALI.

Questa distinzione è molto importante non solo in termini di localizzazione ma anche dal punto di vista eziologico e sintomatologico e, di conseguenza, del trattamento.

EPIDEMIOLOGIA:

nei paesi occidentali si tratta di una patologia molto comune, colpisce li 10% della popolazione:

- caratteristica della quarta decade e successive.

BY NC SA

- Predomina il sesso maschile, l'incidenza è:
  - del 12% nel maschio.
  - Del 10% nella femmina.
- Le due forme, gastrica e duodenale, sono decisamente differenti in termini di incidenza clinica:
  - Le ulcere duodenali sono 2-4 volte più frequenti di quelle gastriche; l'incidenza è in calo a causa della eradicazione dell'Helicobacter Pylori.
  - Le ulcere gastriche sono meno frequenti quasi certamente in quanto la sintomatologia è maggiormente silente.

  Dal punto di vista anatomopatologico l'incidenza delle due patologie è simile.
- Colpisce con maggiore frequenza pazienti di ceto medio alto e sottoposti a stress.

IL COSTO DELLA MALATTIA:

la malattia è abbastanza costosa in termini di gestione:

- ospedaliera per il ricovero che le complicanze richiedono sempre.
- Sociale in termini di giorni di attività lavorativa persi.

A questi due importanti ambiti di spesa va aggiunto anche il costo della diagnosi endoscopica e istologica che rappresentano in ogni caso, soprattutto la prima, un costo rilevante.

MORTALITÀ:

il rischio di morire per ulcera peptica è relativamente basso, le complicazioni potenzialmente mortali sono fondamentalmente due:

- PERFORAZIONE.
- SANGUINAMENTO non controllabile.

Grazie agli inibitori di pompa protonica sono state molto ridotte le conseguenze potenzialmente mortali della malattia ulcerosa: oggi la diagnosi è, grazie alla evoluzione della pratica endoscopica e la possibilità di eseguire indagini endoscopiche e radiologiche in modo economico ed efficiente, si interviene sempre più precocemente.

Il controllo ATTIVO della emorragia è spesso difficile ma grazie all'uso di clips, laser e colle biologiche, è RELATIVAMENTE FACILE RIDURRE LA MORTALITÀ ANCHE NELL'EVENTO ACUTO.

EZIOLOGIA:

sicuramente nella eziologia dell'ulcera peptica convivono fattori differenti:

- FATTORI GENETICI testimoniati soprattutto da:
  - elevata frequenza nei gemelli monocoriali.
  - Presenza di recidive e complicanze in ambito familiare abbastanza importanti.
- FARMACI:
  - corticosteroidi, si tratta di farmaci che possono influire in modo importante su questo tipo di patologia:
    - diminuisce il turnover cellulare.
    - Inibisce la produzione di prostaglandine, essenziali per la stimolazione della secrezione gastroprotettiva.
    - Inibizione della attività dei fibroblasti,
  - FANS che come noto oltre ad essere acidi, hanno una attività di inibizione rispetto alla COX delle cellule epiteliali dello stomaco e diminuiscono notevolmente la produzione di prostaglandine.

  In presenza di terapie croniche con farmaci di questo tipo è necessario somministrare gastroprotettori.

CC BY NC SA

- AMBIENTALI, soprattutto relatici alla dieta: caffè fumo ed alcol sono fattori fortemente predisponenti.
- ALTRE PATOLOGIE CONCOMITANTI che molto spesso costringono alla assunzione di farmaci gastrolesivi:
  - insufficienza cardiorespiratoria e renale.
  - Policitemia vera.
  - Gastrorinoma.
  - Iperparatiroidismo.
- FATTORI PSICOSOMATICI: tramite l'attività ipotalamica che stimola la secrezione parasimpatica vagale, stress e situazioni conflittuali o stressanti possono influire direttamente sullo sviluppo di un'ulcera gastrica.
- STAGIONALITÀ: sopratutto le ulcere sanguinanti si manifestano e sviluppano in determinati periodi dell'anno, non sono mai stati eseguiti studi specifici ma si pensa che questo fatto possa essere correlato alla attività delle ghiandole surrenali.
- INFEZIONI BATTERICHE sicuramente rilevanti per quanto riguarda l'HELICOBACTER PYLORI.

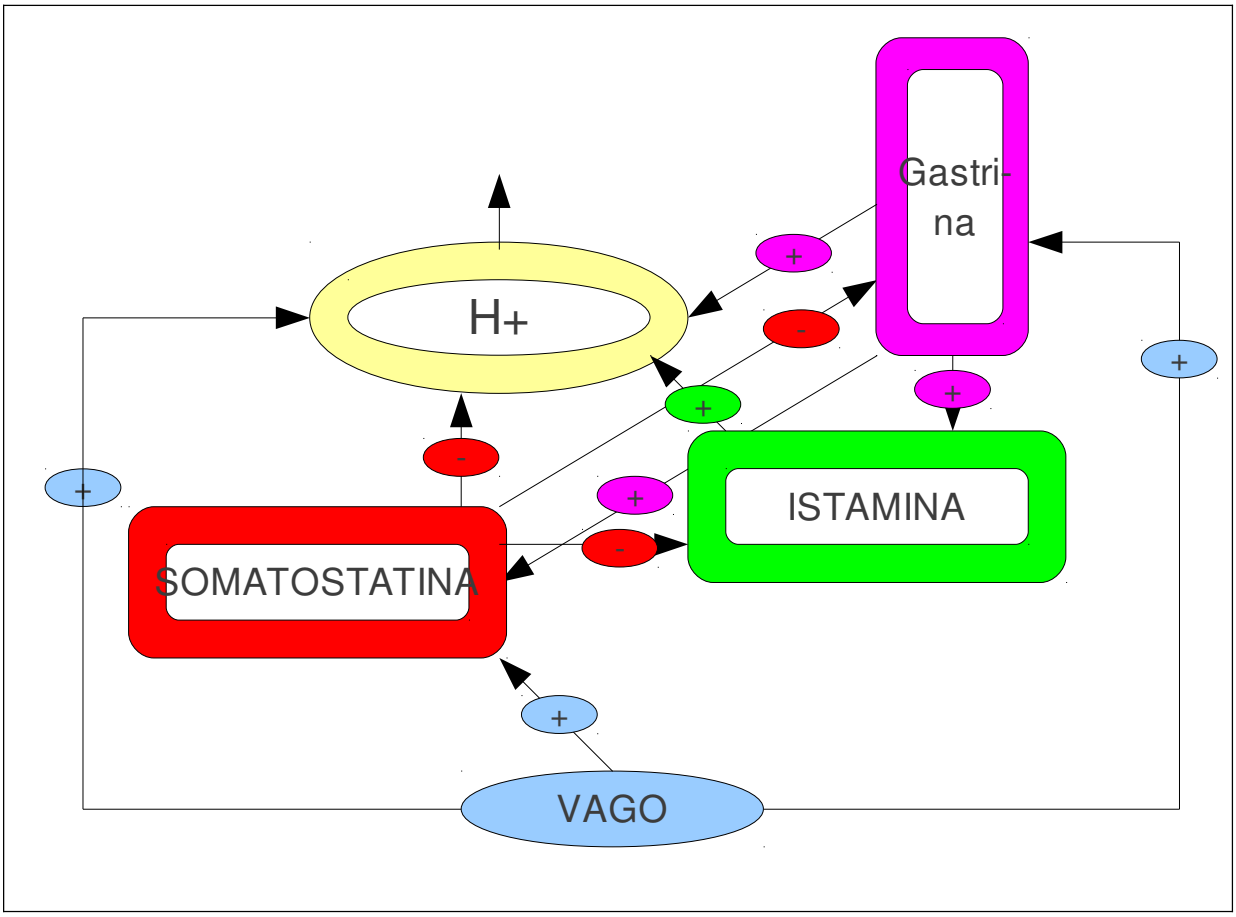
Dal punto di vista pratico possiamo dire che esistono dei fattori lesivi e dei fattori protettivi, lo squilibrio tra questi due induce la formazione di un'ulcera vera e propria:

AGENTI LESIVI	AGENTI PROTETTIVI

• Acido cloridrico.
• Pepsinogeno.
• Sali biliari.
• Batteri.
• Etanolo e altre sostanze come:
  ◦ FANS.
  ◦ Steroidi.
	• Muco e bicarbonato.
	• Giunzioni epiteliali.
	• Riparazione della mucosa per migrazione delle cellule epiteliali.
	• Proliferazione della sottomucosa.
	• Integrità del microcircolo.

BY NC SA

IL CONTROLLO DELLA SECREZIONE GASTRICA:
il controllo della secrezione gastrica di acido cloridrico rappresenta un punto fondamentale nell'evoluzione dell'ulcera pepetica, complessivamente tale controllo può essere schematizzato in questo modo:



LA PRODUZIONE DI MUCO:
uno dei fattori protettivi più importanti in assoluto per la funzione gastrica resta LA PRODUZIONE DI MUCO, il muco viene prodotto da cellule diffuse in tutta la parete gastrica ed essenzialmente la stimolazione a tale produzione è mediata da prostaglandine. La perdita della stimolazione alla produzione di muco è caratteristica della assunzione cronica di FANS.

DIFFERENZE TRA ULCERA GASTRICA E DUODENALE:
come accennato in precedenza le ulcere gastrica e duodenale presentano oltre che una localizzazione differente anche una eziologia differente:

- L'ULCERA DUODENALE è caratterizzata da fenomeni di aumento dei fattori aggressivi e gastrolesivi, sopratutto:
  - l'incremento:
    - della massa delle cellule parietali.
    - del tono vagale.
    - della secrezione di gastrina.
    - della sensibilità delle cellule a fattori di stimolazione.
  - Il decremento dei fattori di inibizione della secrezione gastrica.

  Incrementa fortemente la secrezione di acido.

CC BY NC SA

- L'ULCERA GASTRICA è invece dovuta da un decremento dei fattori difensivi, calano:
  - il livello di produzione delle prostaglandine.
  - Il livello di produzione di muco.
  - L'irrorazione.
  - la integrità della mucosa.

  Essendo la mucosa danneggiata, c'è poca secrezione acida attiva, ma questa poca è sufficiente a creare danni essendo fortemente deficitaria la protezione.

Questa differenza eziologica quindi assume una certa importanza anche dal punto di vista del potenziale trattamento.

SINTOMATOLOGIA:

la sintomatologia nei due casi di ulcera peptica è abbastanza sovrapponibile, possiamo individuare:

- DISPEPSIA.
- EPIGASTRALGIA che si manifesta generalmente con bruciore, tensione, spasmo e senso di pesantezza. Il dolore si presenta generalmente:
  - Ritmico.
  - Variabile: questo vale soprattutto per l'ulcera duodenale dove il dolore si evidenzia principalmente di notte, a stomaco vuoto.
  - Durata variabile ma generalmente intorno all'ora-due ore.

  La differenza sintomatologica, seppur non sempre marcata, è quindi presente:
  - l'ulcera gastrica fa male sempre.
  - L'ulcera duodenale in presenza di materiale alimentare nello stomaco che ne tampona l'acidità, si riduce fortemente la sintomatologia.
- NAUSEA dovuta come accennato alla ipomobilità gastrica.
- VOMITO che si manifesta nel 2-20% dei casi ed è dovuto generalmente ad una stenosi pilorica, sopratutto nel paziente anziano.

<u>DECORSO:</u>

possiamo dire che:

- l'ulcera duodenale non è mai cancerosa.
- L'ulcera gastrica fino a prova contraria viene considerata come un cancro e va sempre analizzata in termini bioptici fino a quando:
  - l'ulcera cicatrizza.
  - L'anatomopatologo evidenzia flogosi cronica non accompagnata da displasia cellulare.

  Si eseguono molteplici biopsie sia al momento della diagnosi sia al momento del controllo, 4-8 settimane dopo l'inizio del trattamento.

Da questo punto di vista quindi il trattamento è molto differente.

In ogni caso entrambe le forme di ulcera peptica tendono:

- a scomparire per il trattamento.
- A recidivare.

DIAGNOSI:

la diagnosi può essere estremamente problematica dal punto di vista clinico, è indispensabile:

- DIMOSTRARE LA PRESENZA DELL'ULCERA tramite endoscopia, RAGGI X ed ECOGRAFIA non sono in grado di aiutare in questo tipo di diagnosi:

CC BY NC SA

    - i raggi X danno molti falsi positivi e falsi negativi, circa il 15-20%.
    - l'ecografia non è in grado di penetrare sufficientemente in profondità per dare un risultato accettabile.
    - La EDGS se eseguita da personale esperto, DA QUASI AL 100% LA GARANZIA DI DIAGNOSI: lo stomaco è un ambiente ristretto e dotato di introflessioni relativamente scarse e di facile esplorabilità.
- Valutare la presenza di complicanze: stenosi, emorragie e simili.
- Individuare fattori favorenti e scatenanti che devono essere il più possibile rimossi.

COMPLICANZE:

le principali complicanze dell'ulcera peptica sono:

- EMORRAGIA:
    - Può presentare gravità differente, da acuta a moderata a cronica, distinguiamo clinicamente:
        - stillicidio, lieve perdita ematica che si manifesta con:
            - pallore.
            - Astenia.
            - Feci nere non sempre presenti o visibili.

          Si manifesta spesso con un calo della emoglobina.
        - sanguinamenti importanti che possono provocare:
            - melena.
            - Vomito caffeano.
            - Instabilità emodinamica: tachicardia, sudorazioni fredde ed eventualmente shock. Quadri di elevata gravità si manifestano soprattutto in presenza di ematemesi.
    - Nel 15% dei casi è il primo sintomo di ulcera gastroduodenale.
    - L'EDGS è l'unico mezzo diagnostico e terapeutico, si esegue una endoscopia d'urgenza, si individua la fonte della emorragia e si tentano delle procedure emostatiche:
        - si infiltra adrenalina nella parete dell'organo.
        - Si inseriscono delle clip.
        - Si applica una terapia laser.

      Nel complesso dipende dalla dimensione dell'ulcera, dal carattere del malato e da diversi fattori.
- PERFORAZIONE che si manifesta con un quadro di addome acuto con obiettività caratteristica:
    - è il primo sintomo nel 5-7% dei casi.
    - La diagnosi è clinica o tramite RX diretta addome che consente di individuare dell'aria libera a livello sottodiaframmatico e la scomparsa dell'ottusità epatica.

  Si procede immediatamente con un intervento chirurgico.
  La PERFORAZIONE DI UN VISCERE È UNA CONTROINDICAZIONE ASSOLUTA ALLA ENDOSCOPIA: si possono creare dei danni veramente importanti aumentando la pressione immettendo aria e quindi incrementando la sintomatologia e la gravità della peritonite.
- PENETRAZIONE molto meno frequente oggi, si tratta di una complicazione delle fasi avanzate della malattia e generalmente si ricorre al medico molto prima che avvenga. Nel complesso si manifesta con:

CC BY NC SA

    - dolore continuo, irradiato al dorso o negli ipocondri.
    - Vomito frequente.
    - Spesso si complica con ascessi.

  Soprattutto se interessano in pancreas i dolori sono estremamente importanti.
- STENOSI PILORICA, più frequente nelle fasi avanzate della malattia, si tratta di una complicanza legata fondamentalmente alla cicatrizzazione del danno mucosale. Si accompagna a:
    - lunga storia di ulcera peptica.
    - Vomito continuo dovuto alla ostruzione.
    - All'esame obiettivo si possono evidenziare:
        - positività al guazzamento.
        - Disidratazione.
    - Alterazioni idroelettriche importanti emergono dagli esami laboratoristici.

FATTORI DI RISCHIO:

i fattori di rischio sono molto importanti in quanto oltre alla terapia farmacologica è essenziale eliminare questi fattori predisponenti per ridurre al minimo il rischio di recidive e il rischio di sviluppare complicazioni. Ricordiamo tra i fattori più importanti:

- fumo.
- Alcol.
- Caffè.
- Stress.
- Infezione da helicobacter Pylori.

Per quanto riguarda l'utilizzo di antinfiammatori esistono oggi, per alcuni usi (non sono sempre indicati), degli INIBITORI DELLA COX 2 SELETTIVI che non bloccano quindi la COX 1 costitutivamente presente, riducendo il danno gastrico.

DIAGNOSI:

la diagnosi e la valutazione di complicazioni richiede spesso l'utilizzo, oltre ad anamnesi ed esame obiettivo, di:

- esami ematochimici, soprattutto per quanto concerne il calo della emoglobina nelle emorragie croniche.
- Sangue occulto nelle feci: si eseguono tre campionature, se 2 su 3 risultano positive, ci si allarma, ma la positività di un solo campione non è indicativa.
- GASTROSCOPIA con BIOPSIE.
- Test relativi alla presenza dell'helicobacter pylori, sono test tipicamente suddivisibili in due categorie:
    - INVASIVI:
        - test dell'ureasi su biopsia.
        - Coltura del microbo.
        - Istologia.
    - NON INVASIVI:
        - urea breath test.
        - Sierologia.
        - Ricerca dell'antigene nelle feci.

Se il paziente rifiuta la gastroscopia, si può eseguire una RX del tubo digerente, ma si tratta di una misura terapeutica non molto utile.

ITER TERAPEUTICO:

CC BY NC SA

l'iter terapeutico può essere molto lungo nel tempo e richiedere molto impegno da parte del paziente; nello specifico ricordiamo che la terapia prevede sempre:

- riduzione del dolore.
- Utilizzo di Inibitori di pompa protonica o antagonisti dell'istamina.
- Eliminazione dei fattori di rischio, soprattutto:
  - riduzione dello stress.
  - Privilegiare una dieta proteica e limitare l'assunzione di lipidi.
- Prevenzione delle recidive.

TERAPIA FARMACOLOGICA:
la terapia farmacologica prevede fondamentalmente l'utilizzo di:

- inibitori di pompa protonica, hanno una azione antalgica molto rapida e favoriscono la cicatrizzazione, riducono inoltre l'incidenza di recidive.
- Protettori della mucosa che sono sicuramente molto importanti.
- Antibiotici specifici per l'eradicazione dell'helicobacter:
  - metronidazolo.
  - Amoxicillina.
  - Macrolidi.
  - Tetraciclina.

CANCRO DELLO STOMACO:

esistono due tipologie di cancro dello stomaco:

- ADENOCARCINOMA sicuramente il più comune.
- LINFOMA GASTRICO meno comune ma comunque presente.

sono due patologie molto molto differenti che comportano un iter terapeutico completamente differente e prognosi molto diversa.

ADENOCARCINOMA GASTRICO:
è molto comune nelle regioni giapponesi soprattutto e quindi nelle regioni occidentali, molto meno nel sud del mondo: la dieta sopratutto a base di pesce sembra essere legata a questo quadro epitemiologico.
Negli anni '80 l'adenocarcinoma gastrico era la principale causa di morte per cancro, con il tempo, grazie soprattutto alla evoluzione delle pratiche endoscopiche, tale incidenza si è molto ridotta. Nel complesso ricordiamo:

- dall'essere la seconda causa di morte per cancro nel 1996 è passato oggi a rappresentare una percentuale molto bassa del totale delle neoplasie maligne, circa il 10%.
- L'incidenza nel sesso maschile è doppia rispetto al sesso femminile.
- È una patologia neoplastica dell'età avanzata, interessa la settima decade soprattutto.
- La sopravvivenza è del 10-20% a 5 anni.

Esistono due tipologie di adenocarcinoma gastrico, nello specifico ricodiamo:

- TIPO INTESTINALE strettamente legato a fattori ambientali, si riscontra soprattutto in occidente e in Giappone in particolare:
  - soprattutto pazienti anziani.
  - Segue una scala evolutiva abbastanza precisa:
    - gastrite cronica attiva.
    - gastrite trofica.
    - displasia di basso grado: fino a questo stadio della alterazione funzionale e

CC BY NC SA

cellulare della mucosa è ancora possibile la guarigione completa.
    - Displasia di alto grado: giunti a questo punto non è possibile tornare indietro.
    - Adenocarcinoma gastrico, che si sviluppa soprattutto in presenza di fattori predisponenti.

  Se la patologia viene diagnosticata allo stato di displasia di alto grado, si può anche eseguire una resezione gastrica parziale.
- TIPO DIFFUSO colpisce persone più giovani, spesso donne sotto i 50 anni. Questo tipo di neoplasia non presenta una evoluzione istologica:
    - non si manifesta con lesioni precancerose.
    - Presenta probabilmente basi genetiche piuttosto che ambientali.
    - Presenta una prognosi più severa.

FATTORI DI RISCHIO PER L'ADENOCARCINOMA DI TIPO INTESTINALE:
i fattori di rischio sono molto numerosi, nello specifico ricordiamo:

- presenza di helycobaceter, estremamente importante.
- Storia familiare.
- Forse l'uso di alimenti in salamoia e la conservazione in aceto possono predisporre alla malattia.
- Gastroresezione: chi subisce interventi per ulcere peptiche, va sempre controllato, si verificano spesso reflussi duodenali e biliari che possono favorire lo sviluppo di questo tipo di patologia.

In presenza di una GASTRITE TROFICA il paziente va sempre e comunque controllato soprattutto in relazione al tempo di esposizione ai fattori predisponenti eventualmente presenti: se il paziente ha 40 anni e presenta una infezinoe da helicobacter ad una gastrite cronica, va controllato e monitorato in modo costante, se ha 80 o 90 anni, non ha senso sottoporre il paziente ad interventi invasivi.

SINTOMATOLOGIA:
dal punto di vista sintomatologico somiglia ad un'ulcera, nel complesso la sintomatologia è classificabile in tre stadi differenti:

- EARLY GASTRIC CANCER: si tratta di una patologia ASINTOMATICA NELL'80% DEI CASI.
- ADVANCED GASTRIC CANCER che si manifesta con:
    - calo ponderale.
    - Epigastralgia simile a quella presente nell'ulcera.
    - Nausea, vomito, anoressia, sarcofobia.
    - Sanguinamento che si manifesta soprattutto con melena, vomito caffeano, eventualmente ematemesi. Molto comuni sono le anemizzazioni.
- SINDROMI PARANEOPLASTICHE.

DIAGNOSI:
oltre ad ANAMENSI ed ESAME OBIETTIVO sono molto importanti dal punto di vista diagnostico:

- ESAMI DI LABORATORIO come EMOCROMO e GICA: il GICA è un marcatore neoplastico che, se presente ad alte dosi nel sangue, è fortemente indicativo.
- EDGS con BIOPSIA.
- ECOENDOSCOPIA, si tratta di un esame estremamente utile, ci consente di determinare se:
    - la parete gastrica è interessata a tutto spessore.

BY NC SA

    - Se i tessuti vicini sono infiltrati.
    - Se sono presenti linfonodi invasi dalla malattia.

  Consente una STADIAZIONE MAGGIORMENTE PRECISA E DETTAGLIATA DELLA NEOPLASIA.

LA STADIAZIONE:
momento fondamentale del processo diagnostico è la stadiazione, essenziale anche a fine terapeutico. Nel complesso l'adenocarcinoma gastrico può essere stadiato in questo modo:

- Tis: carcinoma in situ o intraepiteliale.
- T1: early gastric cancer che invade invece la sottomucosa.
- T2: invade la tonaca muscolare e la sottomucosa.
- T3: infiltra la sierosa.
- T4: infiltra le strutture adiacenti l'organo.

La diffusione metastatica è molto importante si parla, anche in questo caso, di M0 ed M1. La patologia interessa fondamentalmente la via ematica e linfatica e porta a:

- fegato nel 40% dei casi.
- Polmone e midollo osseo.
- Annessi, soprattutto nel caso del TUMORE DI CRUCKEMBERG: si tratta di una neoplasia gastrica che si propaga per via endocelomatica soprattutto all'ovaio; le cellule tumorali si sfaldano dalla sierosa gastrica e cadono attraverso il peritoneo e il cavo del Douglas fino a raggiungere l'ovaio.

TERAPIA:
la terapia dipende, ovviamente, dallo stadio diagnosticato della neoplasia:

- MUCOSECTOMIA è indicata nelle forme di EARLY GASTRIC CANCER o precedenti, consente una guarigione rapida.
- CHIRURGIA che può esser curativa o palliativa, il transito gastrointestinale va infatti garantito in ogni caso. L'intervento palliativo si esegue abboccando un'ansa intestinale allo stomaco si fa quindi una GASTROENTEROANASTOMOSI che consente il passaggio del bolo alimentare dall'esofago verso il tenue in ogni caso.

PREVENZIONE
anche in questo caso la dieta e le abitudini di vita sono molto importanti dal punto di vista preventivo PRIMARIO, si consiglia in ogni caso la eradicazione dell'helycobacter. Come prevenzione SECONDARIA si eseguono follow up abbastanza serrati nei pazienti affetti da ulcera gastrica.
EDGS:
le indicazioni di accesso per una EDGS preventiva sono differenti da paese a paese:

- in Giappone si tratta di una MISURA DI SCREENING, molto efficace vista la elevata incidenza della malattia, dai 35 anni in su viene eseguita a spese dello stato.
- In Italia l'esecuzione di EDGS in forma di screening non avrebbe senso vista l'incidenza relativamente limitata della malattia, si esegue in ogni caso COME MISURA PREVENTIVA IN SOGGETTI A RISCHIO.

Individuare dei BIOMARKERS GENETICI che possano aiutare nell'identificazione dei soggetti a rischio sarebbe sicuramente utilissimo, ma non si tratta di una misura ad oggi applicabile.

LINFOMA GASTRICO:
si tratta di una neoplasia molto meno diffusa, riguarda circa il 3-6% delle neoplasie

CC BY NC SA

maligne gastriche ed è diffusa soprattutto in nordafrica e medioriente:

- colpisce soprattutto persone giovani.
- Predomina nel sesso maschile.

SINTOMATOLOGIA:

molto spesso la sintomatologia è aspecifica e interessa poco il tratto gastroenterico, nello specifico generalmente si manifesta con:

- sudorazioni notturne.
- Prurito.
- Febbricola.
- Edema.
- Diarrea.
- Epigastralgia, unico sintomo normale e apprezzabile anche in presenza di altre neoplasie gastriche.

Lo stomaco può essere la sede di origine o la localizzazione secondaria della malattia. Questo tipo di linfomi:

- sono non hodgking NEL 95% DEI CASI.
- Possono derivare dal MALT come avviene nel 35-40% dei casi.

La particolarità di questo tipo di neoplasia è che nel 72-98% dei casi si associa ad una infezione da HELICOBACTER, SOPRATUTTO da HELICOBACTER CAG-A.
La sieropositività incrementa il rischio di andare incontro a patologie di questo tipo.

DIAGNOSI:

anche in questo caso anamnesi ed esame obiettivo sono utili, ma sicuramente EGDS e biopsia possono essere molto utili così come endoscopia e TC-addominale.

STADIAZIONE:

anche in questo caso molto importante, si valuta soprattutto l'interessamento linfonodale:

- I tumore senza interessamento linfonodale.
- II linfonodi sopradiaframmatici coinvolti.
- III linfonodi sopra e sottodiaframmatici coinvolti.
- IV interessamento extralinfonodale.

TERAPIA:

la terapia è in questo caso prevalentemente CHEMIOTERAPICA, il quadro endoscopico si modifica radicamente se la chemioterapia risulta efficace. Dal punto di vista terapeutico sono importanti inoltre:

- RADIOTERAPIA.
- TERAPIA CHIRURGICA anche se in modo minore.

In alcuni casi È SUFFICIENTE LA RIMOZIONE DELL'HELICOBACTER PYLORI PER PORTARE LA MALATTIA A GUARIGIONE: si tratta di una evento registrato abbastanza di frequente seppur insolito.
La chemioterapia per questo tipo di neoplasia, inoltre, è piuttosto ben tollerata e anche dopo pochi cicli non resta altro che una cicatrice.

PARTICOLARI OPERAZIONI ENDOSCOPICHE:

molto comune è la ESTRAZIONE DI CORPI ESTRANEI tramite ENDOSCOPI DOTATI DI PINZE: molto spesso pazienti psichiatrici possono inghiottire batterie, lame e oggetti di vario tipo; in questi casi pinze e reti sono molto importanti per prelevare questi oggetti.
Ricordiamo che:

- quanto poco più grande di una moneta da 200L non è in grado di oltrepassare il piloro e decubita nell'antro gastrico impedendo al bolo di passare.

cc BY NC SA

- Le batterie sono chiaramente tossiche e rilasciano sostanze alcaline corrosive.

BOLO:
succede a volte che dei pazienti inghiottano dei bocconi troppo grandi che non riescono a superare l'esofago e quindi a raggiungere lo stomaco, nel caso specifico è sufficiente generalmente inserire dell'aria nella parte alta dell'esofago per spingere il bolo verso lo stomaco.

PALLONE INTRAGASTRICO:
si tratta di un presidio per la terapia dell'obesità patologica: si inserisce un palloncino sgonfio nella cavità gastrica che viene gonfiato con aria per un volume di circa 500-600cc: la presenza di questo corpo gonfio toglie spazio al bolo alimentare in arrivo e riduce la sensazione della fame. A sei mesi dal posizionamento:

- si assiste in media ad una perdita di peso di 15kg.
- Il palloncino va rimosso in quanto la sua tenuta non è più garantita: si esegue una endoscpia per rimuoverlo.

PEG:
sistema di nutrizione parenterale che viene adottato quanto la persona, per svariati motivi, non si nutre più per via orale: viene introdotta una sonda sotto guida endoscopica e si pianta un device che fuoriesce dalla parete gastrica verso l'esterno e viene collegato ad un catetere tramite il quale si alimenta il paziente.

CC BY NC SA

PREVENZIONE DEL CANCRO DEL COLON RETTO

le patologie neoplastiche del colon retto sono delle patologie sulle quali è possibile intervenire precocemente incidendo in modo molto importante sulla salute del paziente. Gli interventi risolutivi, molto spesso semplici, possono comprendere:

- endoscopia.
- intervento chirurgico, chiaramente maggiormente invasivo.

Più precoce è l'intervento, più rapida e semplice è la risoluzione del problema.

EPIDEMIOLOGIA, FATTORI DI RISCHIO E SIGNIFICATO DELLO SCREENING:

Dal punto di vista epidemiologico esiste un piano nazionale di prevenzione i cui obiettivi sono:

- ridurre l'incidenza delle neoplasie maligne del colon retto.
- ridurre la mortalità delle neoplasie del colon retto.
- Aumentare la sopravvivenza e migliorare la qualità della vita del paziente malato.

Tre sono le neoplasie, come noto, in cui l'intervento medico precoce è fondamentale: tumore della cervice uterina, cancro della mammella e cancro del colon retto.
Il cancro del colon retto è:

- IL SECONDO CANCRO PER INCIDENZA sia nell'uomo che nella donna preceduto unicamente rispettivamente dal cancro al polmone e alla mammella. Non essendo invece la neoplasia gastrica così frequente, non si esegue lo screening.
- IL SECONDO CANCRO PER MORTALITÀ.

Entro i 75 anni la attesa di andare incontro ad una neoplasia del colon retto è:

- 4-6% nel maschio.
- 2,5-4% nella donna.

Nel 90% dei casi si tratta di un processo di EVOLUZIONE LENTA DI POLIPI ADENOMATOSI che sono una EVENIENZA ESTREMAMENTE COMUNE: si tratta di lesioni neoplastiche benigne, non si tratta di lesioni cancerose ma che presentano, anche se non sistematicamente, una tendenza alle evoluzione maligna. Complessivamente:

- Il polipo nasce benigno.
- prolifera in senso neoplastico.
- Diviene eventualmente maligno.

Colpire il polipo adenomatoso nella sua forma benigna, significa risolvere il problema alla radice senza dover ricorrere a procedure chemioterapiche o interventi chirurgici.

LA PROCEDURA DI RIMOZIONE DEL POLIPO:

la identificazione e la rimozione del polipo viene eseguita normalmente per via endoscopica, nel complesso:

- nel 90% dei casi si tratta della evoluzione lenta di polipi adenomatosi.
- I polipi sono quasi sempre asportabili per via endoscopica.
- Molto spesso vengono identificati e rimossi adenomi per via benigna.

ogni polipo viene analizzato in termini ISTOPATOLOGICI per determinarne lo stato istologico, nello specifico:

- il polipo può essere completamente benigno.
- Il polipo può essere parzialmente benigno e parzialmente maligno.
- Il polipo può presentare natura completamente maligna e richiedere, in caso di

invasione della sottomucosa, la rimozione di un tratto di intestino.
Quasi sempre è possibile risolvere il tutto con un intervento endoscopico.

FATTORI DI RISCHIO:

i fattori di rischio sicuramente sono di aiuto nell'identificare paziente eventualmente predisposti allo sviluppo di questa patologia, ma nel 75% dei casi un carcinoma nel colon retto si verifica senza che questi fattori di rischio siano riconoscibili. I fattori di rischio riconosciuti sono in ogni caso:

- ambientali.
- Genetici.
- Familiari.
- Legati a malattie infiammatorie dell'intestino.

FATTORI AMBIENTALI:

fattori ambientali di interesse fondamentale sono sicuramente:

- consumo di grassi animali.
- ingestione di carne soprattutto di manzo.
- dieta ipercalorica.
- dieta povera di fibre.
- Alcool.

una dieta equilibrata deve essere fondamentale in termini di prevenzione di questo tipo di neoplasie.

FATTORI GENETICI E FAMILIARI:

fattori di rischio genetici e familiari, non modificabili fondamentalmente, sono:

- età superiore ai 50 anni: dopo i 50 anni il rischio incrementa in modo esponenziale con l'andare dell'età.
- malattie infiammatorie croniche intestinali cioè MORBO DI CROHN E COLITE ULCEROSA
- poliposi adenomatosa, nello specifico:
  - FAP o poliposi adenomatosa familiare: in questi pazienti il numero di polipi può essere veramente importante, i parenti di primo grado di malati di FAP devono essere sottoposti a controllo endoscopico già a 20 anni e possono necessitare in forma preventiva di resezioni coliche molto importanti.
  - Sindrome di Gardner: patologia genetica caratterizzata dalla presenza di una grande quantità di polipi, anche 100-1000 a livello dell'intestino crasso e per la presenza di:
    - osteomi multipli.
    - Fibromatosi.

    Di fatto si tratta della variante più comune in assoluto della FAP, ma viene considerata come un quadro a se stante.
- HNPCC hereditary non poliposis colon cancer, si parla nello specifico di sindrome di Lynch, distinguiamo:
  - sindrome di Lynch di tipo I caratterizzata dalla insorgenza di una neoplasia colica in età giovane, circa 45 anni.
  - sindrome di Lynch di tipo II che si caratterizza per la insorgenza di neoplasie coliche maligne, ma anche:
    - neoplasie endometriali.

        - Neoplasie ovariche.
        - Neoplasie gastriche.
        - Neoplasie del tratto urinario.
        - Neoplasie dei dotti biliari.
- Anamnesi familiare positiva per:
    - carcinoma colon-rettale
    - Adenoma colon-rettale in età inferiore a 60 anni.
- Anamnesi personale di:
    - adenoma colon-rettale
    - carcinoma colon-rettale
    - neoplasie maligne a seno, utero ed ovaio.

L'incremento del rischio per familiarità è molto importante come emerge dalla tabella:

RISCHIO FAMILIARE PER IL CCR	
SETTING FAMILIARE	RISCHIO STIMATO
1 parente di I grado con CCR	incremento del rischio di 2-3 volte
2 parenti di I grado con CCR	incremento del rischio di 3-4 volte
1 parente di I grado con CCR diagnosticato prima dei 50 anni	incremento del rischio di 3-4 volte
1 parente di II o III grado con CCR	incremento del rischio di 1.5 volte
2 parenti di II grado con CCR	incremento del rischio di 2-3 volte
1 parente di I grado con polipo adenomatoso	incremento del rischio di 2 volte

in presenza di familiarità e patologie genetiche predisponenti un incremento dei controlli è essenziale, soprattutto a partire dai 40 anni se non prima.
In linea generale si identificano due categorie di pazienti:

- PAZIENTI CON FAMILIARITÀ per i quali a 40 anni comincia a crescere l'incidenza.
- PAZIENTI SENZA FAMILIARITÀ per i quali a 45-50 comincia ad esserci un incremento della incidenza.

La fascia di rischio maggiore si colloca quindi tra i 45 e 70 anni.
CLASSIFICAZIONE DEI PAZIENTI:
nel complesso per quanto concerne la applicazione di misure di screening si individuano tre categorie di pazienti:

- PAZIENTI A BASSO RISCHIO asintomatici sopra i 50 anni.
- PAZIENTI A MEDIO RISCHIO con storia personale o familiare di polipi adenomatosi o CCR.
- PAZIENTI AD ALTO RISCHIO in quanto portatori di:
    - FAP.
    - HNPCC.
    - MICI estesa e di lunga durata: in presenza di forme gravi di queste patologie l'incidenza di CCR ARRIVA ANCHE AL 100%. Quando l'interessamento di una patologia supera i 2/3 della estensione colica, è indispensabile aumentare il numero dei controlli.

Questo approccio comporta il fatto che:

- nei parenti di I grado di soggetti con CCR diagnosticato ad età inferiore a 60 anni o soggetti parenti di due individui affetti da CCR a prescindere dall'età, si procede ad una COLONSCOPIA 10 ANNI PRIMA RISPETTO ALLA ETÀ NORMALMENTE PREVISTA O 10 ANNI PRIMA DELL'ETÀ DEL PIÙ GIOVANE PARENTE AFFETTO.

- Nei soggetti di età maggiore a 50 anni con senza altri fattori di rischio, si esegue un sangue occulto fecale ANNUALE con COLONSCOPIA eseguita come approfondimento diagnostico.

la diagnosi precoce da una sopravvivenza in ogni caso del 90%, se invece la diagnosi è tardiva, il problema si risolve solo nel 15-20% dei casi: la aggressività diagnostica e di screening è fondamentale.

APPLICAZIONE DELLE STRATEGIE DI SCREENING:

come accennato in altre sedi, sicuramente uno screening ha senso di essere eseguito quando:

- la malattia è comune e ha importanti livelli di mortalità e morbilità.
- I test di screening sono accurati nella diagnosi di lesioni agli stadi iniziali e sono abbastanza facilmente accettati dal paziente
- il trattamento delle lesioni precoci migliora la prognosi.
- Quando ci sono evidenze che i benefici siano maggiori di rischi e costi.

Questi limiti impongono una attenta riflessione riguardo alle scelte che un sistema sanitario fa quando si trova ad affrontare certi tipi di patologie.

LO SVILUPPO DEI POLIPI ADENOMATOSI:

nel complesso possiamo dire che:

- il 95% dei carcinomi del colon retto sviluppa a partire da polipi.
- Il 10% dei polipi non diagnosticati e rimossi si sviluppa a cancro.
- La sequenza di sviluppo e degenerazione che porta da un polipo ad un cancro richiede circa 10 anni di tempo.
- Sopra i 50 anni la prevalenza è circa del 25%.
- il 40% degli adenomi si localizza a monte della flessura splenica.
- Il rischio di recidive una volta eliminato un polipo è:
  - ad un anno del 2,6%.
  - a tre anni del 3,3%.

Questo assume una importanza fondamentale nella valutazione delle tecniche di screening che vengono scelte:

- è indispensabile identificare una strategia di controllo che consenta di valutare le regioni oltre la flessura splenica del colon.
- È indispensabile dare ai controlli una tempistica adeguata a prevenire la evoluzione di polipi a carcinomi.

diversi studi hanno dimostrato come effettivamente la pratica endoscopica associata ad una polipectomia riduca fortemente il rischio di neoplasie maligne. È importante inoltre nella valutazione della validità delle diverse strategie utilizzate distinguere tra:

- SCREENING cioè lo studio su una popolazione asintomatica per identificare soggetti a rischio per cancro o adenoma.
- DIAGNOSI: studio di persone sospette portatrici di cancro del colon retto o adenomi, si esegue tipicamente in pazienti che presentano:
  - dimagrimenti ad eziologia non nota, soprattutto se non c'è perdita di appetito.
  - Alterazioni dell'alvo, repentine e prive di causa apparentemente.
- SORVEGLIANZA cioè lo studio di popolazioni ritenute a rischio.

LE STRATEGIE DI SCREENING:

le strategie di screening eseguite e sperimentate sono numerose e presentano aspetti positivi

o negativi:

- ricerca biannuale o annuale del sangue occulto nelle feci sicuramente:
  - è poco costoso.
  - È facilmente accettato dalla popolazione.

  D'altro canto la garanzia di diagnosi non c'è e ci possono essere dei falsi positivi importanti.
- Sigmoidoscopia ogni 5 anni: si esegue per esempio in Inghilterra. Sicuramente presenta dei vantaggi:
  - si esegue in 5 minuti consente di studiare la parte sinistra del colon dove si trova la maggior parte dei polipi e, di conseguenza, dei tumori.
  - Si trascura una buona parte del colon, a partire dalla flessura splenica, dove si colloca il 40% dei polipi.
- Esecuzione prima di sangue occulto nelle feci e quindi di colonscopia.
- Clisma opaco che prevede:
  - pulizia dell'intestino.
  - Esecuzione di un clistere di bario.

  È a questo punto possibile studiare l'andamento del Bario nell'intestino del paziente e valutare per sottrazione di immagine la presenza di polipi. Si tratta di una tecnica poco utilizzata infatti:
  - sottopone la popolazione ad irradiazione.
  - Da spesso risultati falsamente negativi e falsamente positivi.
- Colonscopia ogni 10 anni: viene proposta in alcuni casi come screening.
- Colonscopia virtuale: metodica radiodiagnostica eseguita con TAC multistrato che consente di ricostruire la struttura colica in 3 dimensioni. Si tratta di una tecnica molto moderna e poco invasiva, tuttavia:
  - è abbastanza costosa.
  - Non ci sono evidenze relative alla sua efficacia.
- Capsule a somministrazione orale: si tratta di piccoli devices che eseguono scatti fotografici ogni 2 secondi; al momento per la diagnosi di neoplasie coliche non sono utili in quanto il lume in questa sede è praticamente virtuale e la capsula non è in grado di raggiungere la parete. Queste capsule si sono rivelate molto utili nella diagnosi di patologie del TENUE: si tratta dell'unico mezzo diagnostico utile in questo caso.

IL SANGUE OCCULTO FECALE.

Si tratta di una tecnica semplice e poco costosa, efficace e positiva:

- per i cancri del colon retto nel 50-70% dei casi.
- Per i polipi adenomatosi nel 20-40% dei casi.

La sensibilità è sicuramente buona per quanto riguarda il carcinoma del colon retto, ma non è affatto buona per quanto riguarda i polipi adenomatosi. Ricordiamo:

- si possono registrare FALSI POSITIVI e FALSI NEGATIVI:
  - una falsa positività non è tanto grave dal punto di vista diagnostico: il paziente viene sottoposto ad una colonscopia che non individua nulla.
  - Una falsa negatività può invece essere molto problematica: ad oggi i test immunoenzimatici presentano gradi di falsa negatività molto bassi e sono in grado di rilevare anche piccolissime quantità di sangue occulto nelle feci.
- Il test va ripetuto ogni anno o due anni: l'adenoma può diventare rilevabile anche in un

arco di tempo molto stretto.
- La colonscopia in caso di positività va sempre eseguita come controllo diagnostico.

Definire l'intervallo tra due test consecutivi non è sempre facile e molto spesso la scelta è determinata dalle necessità economiche: generalmente il controllo è biennale, in alcuni casi quadriennale.
Le difficoltà relative alla applicazione di questo tipo di screening sono molte:
- COMPLIANCE: la risposta effettiva al richiamo inviato ai pazienti è variabile ma non raggiunge mai il 100%.
- COMPLIANCE rispetto alla eventuale successiva COLONSCOPIA: solo l'80-85% dei pazienti si sottopone ad una colonscopia di controllo dopo che il test è risultato positivo.

Nel momento in cui si esegua una colonscopia di controllo, arrivare al ceco è fondamentale per valutar adeguatamente la presenza di polipi e carcinomi. La riduzione della mortalità è in ogni caso elevata, del 15-20%, e anche l'incidenza di carcinoma, questo si traduce in un costo che è anche relativamente limitato, intorno ai 25.000€ all'anno per vita salvata.
La procedura è fondamentalmente la seguente:
- il paziente riceve la lettera di invito al controllo.
- Porta il campione in farmacia e il campione viene inviato alla analisi.
- Il campione analizzato se positivo viene inviato al centro tumori.
- Dal centro tumori viene inviata al paziente una lettera a presentarsi per una colonscopia di controllo.

LA SIGMOIDOSCOPIA:
la sigmoidoscopica consente di valutare:
- sigma.
- Colon discendente.

Fino alla flessura splenica. La applicazione della sigmoidoscopia dimostra una riduzione della mortalità abbastanza elevata, intorno al 50-80%. I limiti di questa pratica sono abbastanza importanti:
- IL 40% DEGLI ADENOMI E DEI TUMORI È CONCENTRATO AL DI SOPRA DELLA FLESSURA SPLENICA.
- I polipi iperplastici distali non sono predittivi della presenza di adenomi prossimali: a prescindere dal risultato quindi, non è possibile dire nulla di quanto si può rinvenire a livello prossimale.
- La presenza di adenomi distali minori di 5mm non consente di escludere la necessità di colonectomia.
- Considerando tutti i pazienti che vengono sottoposti a questo tipo di approccio, si colgono circa il 68-80% delle malattie avanzate.
- Non vengono colte 52-60% delle neoplasie avanzate prossimali.

Considerando che la preparazione del paziente è la stessa e i costi non molto differenti, sarebbe forse più adeguato prendere in considerazione una colonscopia.
<u>COMPLICANZE:</u>
la sigmoidoscopia è ovviamente una procedura a rischio, si sono registrate:
- perforazioni.
- Emorragie a seguito di polipectomie o altre manovre.

I rischi non vanno quindi sottovalutati.

Giordano Perin; fisiopatologia medica: gastroenterologia 3: prevenzione del CCR

LA COLONSCOPIA:
la colonscopia prevede la esplorazione con un endoscopio di tutta la regione intestinale fino al CIECO a di valutare quindi anche quanto si colloca a monte della flessura splenica fino alla valvola ileocecale e alla appendice. Nel complesso:

- Sensibilità e specificità sono elevate: consente di individuare polipi sia allo stadio iniziale sia allo stadio avanzato.
- Molto spesso una seduta unica è sufficiente sia per la diagnosi che per la terapia: salvo problemi legati a sanguinamenti in corso o problemi di coagulazione, si esegue una polipectomia immediatamente.
- Previene più dell'80% delle neoplasie.
- Protegge per 10 anni, il tempo necessario allo sviluppo della sequenza adnoma-cancro: durante questo periodo generalmente si eseguono dei test per il sangue occulto nelle feci.
- Riduce l'incidenza del cancro in percentuali molto elevate, fino al 77%.

<u>COMPLICANZE:</u>
si tratta anche in questo caso di un esame INVASIVO e le conseguenze possono essere in alcuni casi imprevedibili, nello specifico ricordiamo:

- li rischio di PERFORAZIONE è presente anche se molto basso, lo 0,05%, e richiede sempre un intervento chirurgico immediato.
- sanguinamento che comunque si arresta molto facilmente tramite l'endoscopio stesso, il rischio è basso in ogni caso, intorno allo 0,15-0,2%. si possono utilizzare:
  - soluzioni liquide.
  - Clips.
  - Laser.

<u>LA PREPARAZIONE DEL PAZIENTE:</u>
la preparazione deve sempre essere eseguita al meglio: se il colon non viene ben pulito prima della colonscopia, eseguire tale operazione è inutile.
<u>EFFICACIA E PROBLEMATICHE DELLO SCREENING PER ADULTI ASINTOMATICI:</u>
gli studi finora eseguiti hanno cercato di dimostrare come l'esecuzione di una sola colonscopia nel corso della vita, eseguita tra 50 e 60 anni, possa essere utile, se il risultato fosse stato negativo, si è proseguito con il normale controllo del sangue nelle feci. Nel complesso è dimostrata la enorme utilità di questa procedura capace di individuare:

- lesioni neoplastiche maligne prima non individuate con il sangue occulto nelle feci.
- Adenomi sia minori che maggiori di un centimetro.

Sicuramente quindi la esecuzione della colonscopia è molto utile, tuttavia:

- È COSTOSA.
- IL PAZIENTE NON SI FA ESAMINARE CON FACILITÀ: si tratta di un esame invasivo con una certa percentuale di rischio.

Non sempre l'anestesista può essere presente in sede, di conseguenza:

- antidolorifici e sedativi molto efficaci come il propofol, che consentirebbero di addormentare il paziente, possono essere utilizzati solo dall'anestesista.
- Antidolorifici ipnotici e di altro tipo possono essere somministrati da qualsiasi medico, ma non sempre sono efficaci.

L'insuccesso della procedura o la sua interruzione possono essere dovute a:

- dolore.

- Intestino non adeguatamente pulito: a volte non si procede perché viene perso il significato diagnostico della procedura.
- Angolazioni intestinali importanti che non consentono di portare a termine la procedura.
- Scarsa COMPLIANCE dove il paziente decide di non sottoporsi al controllo per paura del dolore o delle complicanze.
- Complicanze dirette come perforazione e sanguinamento, sono molto rare.
- Complicanze della polipectomia: il sanguinamento a volte è inevitabile, possono esserci anche delle perforazioni.

A prescindere da questo, il controllo va sempre fatto e il guadagno in termini di vite salvate è sempre presente.

COLONSCOPIA VIRTUALE:

come accennato in precedenza si tratta della alternativa alla colonscopia, si tratta di una procedura che presenta:

- ASPETTI POSITIVI:
  - non dolorosa anche se il colon deve essere gonfiato per poterla eseguire e questo ovviamente provoca un certo fastidio.
  - Richiede l'uso di una tac spirale, generalmente disponibile.
  - È abbastanza sensibile e specifica per lesioni di grosse dimensioni.
- ASPETTI NEGATIVI:
  - sottopone ad una quantità di raggi notevole.
  - Ha un certa difficoltà nel diagnosticare lesioni sotto il centimetro, solo il 25% vengono individuate.
  - Non sono possibili biopsie e polipectomie e di conseguenza diagnosi istologiche.
  - Ci sono spesso falsi positivi.

Ad oggi viene considerata una tecnica utilizzabile, ma generalmente non preferita alla colonscopia.

TEST	PERFORMANCE	COMPLESSITÀ	EFFICACIA POTENZIALE	RISCHIO DEL TEST
FOBT fecal occult blood test	Intermedia per cancro, bassa per il polipo	minima	bassa	basso
Sigmoidoscopia flessibile	Alta fino a metà del colon	intermedia	intermedia	intermedio
FOBT + sigmoidoscopia flessibile	Stessa della sigmoidoscopia flessibile e FOBT	intermedia	intermedia	intermedio
DCBE double contrast barium enema	elevata	elevata	elevata	intermedio
colonscopia	elevata	elevata	elevata	Il più elevato

LE MALATTIE INFIAMMATORIE INTESTINALI

le malattie infiammatorie dell'intestino sono fondamentalmente ragruppabili in tre categorie:

1. COLITE ULCEROSA caratterizzata da ulcerazioni infiammatorie del colon.
2. MORBO DI CROHN caratterizzata da una infiammazione transmurale che può tradursi in:
    1. ileite.
    2. Colite.
    3. Ileocolite.

    Può interessare cioè praticamente tutto il tratto intestinale.
3. ALTRE COLITI spesso definite coliti indeterminate, come:
    1. colite microscopica.
    2. Colite da diversione.
    3. Colite da diverticoli.
    4. Pouchite (infiammazione del reservoir ileale).

    Rappresentano circa il 10-15% delle IBD.

IN LINEA GENERALE POSSIAMO DIRE CHE UNA MALATTIA INFIAMMATORIA CRONICA È IL RISULTATO DI UNA INAPPROPRIATA RISPOSTA ALLA FLORA BATTERICA ENDOGENA, CON O SENZA COMPONENTE AUTOIMMUNE.

EPIDEMIOLOGIA:

nel complesso si tratta di patologie tipiche dei paesi occidentali industrializzati e, non è noto perché, si presentano con maggiore frequenza nei paesi nordici come la svezia. Nel corso dei decenni l'incidenza delle due patologie classicamente definite infiammatorie intestinali (colite ulcerosa e morbo di Chron) è aumentata: le due patologie presentano ad oggi una incidenza paragonabile che si attesta:

- intorno a 4-6 casi su 100.000 di popolazione per il morbo di chron:
    - il gradiente di incidenza aumenta da nord a sud e da ovest a est.
    - Incidenza generalmente a partire dai trent'anni.
- Intorno ai 10 casi su 100.000 di popolazione per la colite ulcerosa:
    - predilige giovani adulti.
    - Si presenta in modo eguale nei due sessi.

L'insorgenza è tipicamente intorno ai 20-40 anni e si accompagna ad alcuni fattori di rischio molto importanti:

- FUMO che presenta effetto:
    - inducente il morbo di Chron.
    - Protettivo rispetto alla colite ulcerosa: sembra che l'acido nicotinico in qualche misura riduca il rischio di sviluppare tale malattia.
- APPENDICECTOMIA che:
    - non si associa ad un aumento del rischio per il morbo di Chron, ma ne incrementa la gravità se eseguita durante il corso della malattia.
    - Diminuisce il rischio di colite ulcerosa.
- ECCESSO DI IGIENE IN ETÀ INFANTILE:
    - si associa ad un incremento del rischio per il morbo di Chron.

CC BY NC SA

    - Non si accompagna a variazioni del rischio di contrarre colite ulcerosa.

  Sembra che i bambini esposti a maggiori quantità di antigeni nell'infanzia maturino il loro sistema immunitario in modo più completo.
- ASSUNZIONE DI ELEVATE QUANTITÀ DI CARBOIDRATI RAFFINATI che incrementa il rischio di colite ulcerosa.

EZIOLOGIA:

l'eziologia di queste patologie non è del tutto chiara, nel complesso ricordiamo:

- INFEZIONI PERSISTENTI, anche se non è del tutto chiaro il ruolo degli agenti infettivi, sappiamo che diversi mycobatteri non direttamente patogeni possono provocare in modelli animali quadri di morbo di Crohn, non è chiaro quali siano i fattori che possono indurre lo sviluppo di questi eventi nell'uomo.
- DISEQUILIBRI DELLA FLORA INTESTINALE anche non correlati allo sviluppo di una infezione vera e propria.
- ALTERAZIONI DELLA INTEGRITÀ DELLA MUCOSA che permette la infiltrazione di microorganismi.
- ALTERAZIONI DELLA RISPOSTA IMMUNITARIA quali:
    - perdita di tolleranza rispetto ad una flora intestinale normale.
    - Iperattivazione cellulare.
    - Riduzione dei processi fisiologici di apoptosi.

PATOGENESI:

i processi patogenetici coinvolti nello sviluppo delle malattie croniche infiammatorie intestinali rientrano in tre grandi categorie:

- SUSCETTIBILITÀ GENETICA dimostrata dal fatto che:
    - c'è una suscettibilità familiare alla malattia, la concordanza tra gemelli omozigoti risulta:
        - del 50% nel morbo di Chron.
        - Del 15% nella colite ulcerosa.
    - Molti geni posti su diversi cromosomi contribuiscono allo sviluppo della malattia.
    - Una mutazione correlata allo sviluppo del morbo di Chron è relativa al gene NOD-2: si tratta di un recettore per l'LPS e si pensa che possa essere coinvolto in questi meccanismi di iperreattività.
- ANTIGENI INTESTINALI la cui presenza è fondamentale, ricordiamo che:
    - la riduzione della alimentazione per bocca blocca la fase acuta della malattia riducendo i substrati utili ai batteri presenti a livello intestinale.
    - È fondamentale un equilibrio tra la flora probiotica e la flora pro-infiammatoria per garantire un adeguato comportamento della mucosa.
- TRIGGER AMBIENTALI che giocano un ruolo molto importante:
    - alterazioni della flora batterica determinate da dieta ed antibiotici.
    - Alterazioni della mucosa intestinale determinati da:
        - infezioni.
        - Antinfiammatori non steroidei.
        - Fumo.
        - Stress.

CC BY NC SA

LA COLITE ULCEROSA:

la colite ulcerosa è una patologia infiammatoria cronica intestinale che:

- coinvolge solo il crasso, al contrario del morbo di Chron.
- Può interessare solo uno o più segmenti del colon.
- Colpisce solo la mucosa, non penetra nelle regioni sottostanti.
- Provoca la formazione di lesioni continue.

IPOTESI EZIOPATOGENETICA SPECIFICA:

sono due le ipotesi ritenute maggiormente valide:

- I IPOTESI, che prevede la coesistenza di due fattori:
  - un fattore infettivo in grado di innescare un incremento della produzione di:
    - ossido nitrico.
    - Radicali liberi dell'ossigeno.
  - Un fattore genetico caratterizzato dalla presenza di una minore produzione di antiossidanti.
- II IPOTESI che di nuovo prevede la presenza di due fattori:
  - la attivazione di geni che svolgono una attività protettiva nei confronti della mucosa intestinale rispetto a batteri ivi presenti.
  - Un miglioramento delle condizioni igieniche che, riducendo gli antigeni batterici, incrementa il rischio di autoimmunità.

QUADRO ANATOMOPATOLOGICO:

il quadro anatomopatologico di questo tipo di patologie non è patognomico e l'istologia non consente di dare una diagnosi definitiva, nel complesso in ogni caso si possono osservare:

- ulcerazione.
- Ascessi criptici cioè dovuti all'accumulo di neutrofili nelle cripte intestinali.
- Deplezione di muco.
- Presenza di un infiltrato infiammatorio cronico di linfociti e macrofagi.

Dal punto di vista della localizzazione ricordiamo che:

- inizia sempre dal RETTO.
- Interessa progressivamente il colon sinistro e quindi tutto il colon.
- Giunge infine all'ileo terminale provocando la cosiddetta “backwash ileitis”.

QUADRO CLINICO:

il quadro clinico anche in questo caso è abbastanza generico:

- diarrea cronica muco-ematica.
- Dolori crampiformi.
- Nausea e vomito.
- Febbre, soprattutto nelle fasi acute.

Esistono diverse varietà in termini di quadro clinico, distinguiamo infatti:

- ACUTO, un episodio unico di durata di due-tre settimane.
- SUBACUTO A POUSSES SUCCESSIVE caratterizzato da:
  - fasi di riaccensione di qualche settimana o mese.
  - Periodi di asintomaticità di durata anche molto prolungata, fino ad un anno.
- INIZIALMENTE SUBACUTO E POI CRONICO-CONTINUO.

CC BY NC SA

- VARIETÀ CRONICA CON SINTOMATOLOGIA CONTINUA.
- COMPLICANZE che possono essere:
  - emorragia massiva.
  - Megacolon tossico.
  - Perforazione libera.
  - Occlusione.
  - Ascessi e fistole perianali.
  - Carcinoma.

ESAMI DI LABORATORIO:
il quadro è molto simile a quello del morbo di Chron, si possono registrare:

- anemizzazioni.
- Aumento del numero delle piastrine.
- Incremento di VES e PCR.
- Incremento del numero di globuli bianchi nelle feci.
- Calo della albumina ematica.

IL MORBO DI CHRON:

il morbo di chron differisce in modo importante dalla colite ulcerosa in quanto:

- il coinvolgimento delle strutture intestinali può essere completo, le ulcerazioni possono andare dal cavo orale fino all'ano. Generalmente il coinvolgimento è limitato ad ileo e cieco almeno nelle prime fasi, raramente coinvolge il solo colon.
- Il pattern di infiammazione è segmentale: segmenti di intestino sono colpiti dalla patologia, non c'è continuità nelle lesioni.
- La mucosa presenta un andamento a CIOTTOLATO dovuto alla presenza di una alternanza tra ulcere trasversali e ulcere orizzontali e mucosa normale.
- La infiammazione interessa anche gli strati più profondi della parete, predisponendo alla formazione di fistole.

IPOTESI EZIOPATOGENETICA SPECIFICA:
complessivamente si pensa che il morbo di Crohn insorga a seguito di un processo patogenetico complesso:

- una predisposizione genetica che si manifesta in un difetto della REGOLAZIONE IMMUNITARIA.
- Lo sviluppo di una stimolazione persistente delle cellule immunitarie gastrointestinali, mediata in particolare da:
  - FATTORI AMBIENTALI predisponenti come:
    - alimenti.
    - Fumo.

    Sopratutto, ma anche altri.
  - FATTORI INFETTIVI legati alla esposizione ad antigeni, in particolare:
    - micobatteri.
    - Elementi della flora intestinale.
    - Elementi batterici e fungini occasionalmente presenti nel tratto gastroenterico.
- Questo processo infiammatorio tende alla cronicità e libera grandi quantità di:

CC BY NC SA

    - prostanoidi.
    - Leucotrieni.
    - PAF.
    - Metaboliti reattivi dell'ossigeno.

QUADRO ANATOMOPATOLOGICO:
quando rivenute, esistono in questo caso delle lesioni PATOGNOMICHE, SI TRATTA DI GRANULOMI CON CELLULE GIGANTI, queste sono tuttavia riscontrabili solo nel 10% dei casi. La localizzazione è:

- ileo e altre localizzazioni nell'80% dei casi.
- Ileo nel 40-60% dei casi.
- Colon nel 20-40% dei casi.
- Cavo orale nel 10-20% dei casi.
- L'interessamento digiunale, di stomaco e duodeno e di esofago è un evento sporadico.

QUADRO CLINICO:
tipicamente il quadro clinico del morbo di Chron è:

- diarrea cronica:
    - muco ematica in caso di interessamento colico.
    - Non ematica ma con grandi quantità di feci liquide se colpisce l'ileo.
- Dolori crampiformi.
- Nausea e vomito.
- Febbre, soprattutto nelle fasi acute.

Il quadro clinico è variabile in relazione alla forma in cui la malattia si presenta, in relazione cioè a:

- localizzazione.
- Estensione.
- Comportamento anatomopatologico che può presentarsi.
    - Infiammatorio.
    - Fibrosante.
    - Perforativo.

<u>ESORDIO CLINICO:</u>
l'esordio clinico può presentarsi:

- subdolo, aspecifico e non inquadrabile.
- Acuto, di tipo:
    - similappendicolare.
    - Complicato da:
        - occlusione.
        - Emorragia.
        - Perforazione.
        - Megacolon tossico.

ESAMI DI LABORATORIO:
analogamente a quanto detto per la colite ulcerosa, si registrano sicuramente:

- anemizzazioni.

CC BY NC SA

- Aumento del numero delle piastrine.
- Incremento di VES e PCR.
- Incremento del numero di globuli bianchi nelle feci.
- Calo della albumina ematica.

COMPLICANZE:
sicuramente il morbo di Chron rappresenta una entità clinica maggiormente pericolosa in termini di possibili complicanze, nello specifico si posso formare:

- quadri infiammatori acuti evidenti con:
  - dolore addominale.
  - Addome pastoso alla palpazione profonda.
  - Febbricola.
  - Diarrea.
  - Anoressia.
- Fistolizzazioni, molto gravi ed indotte da danneggiamento della mucosa a tutto spessore:
  - con altre sezioni dell'intestino e possono risultare asintomatiche.
  - Con la vescica e danno quindi luogo a pneumaturia e fecaluria e infezioni ricorrenti delle vie urinarie.
  - Retroperitoneali che possono provocare i segni di un ascesso dello psoas:
    - dolore a schiena, anca e coscia.
    - Zoppicamento.
  - Con la vagina dando quindi luogo alla emissione di feci o aria.
  - Con l'addome o con la cute perianale, si osserverà in questo la fuoriuscita di feci dalla cute: generalmente tali fistole si formano su cute debole, per esempio a livello di ombelico o cicatrici chirurgiche.
- Ostruzioni e subocclusioni derivate da fenomeni cicatriziali prolungati; è tipico in questi pazienti lo sviluppo di una sindrome di Koenigh, si tratta di una sindrome caratterizzata da:
  - dolore crampiforme a livello addominale dovuto ad una substenosi.
  - Iperperistaltismo.
  - Emersione di rumori di filtrazione: materiale gassoso e liquido passa attraverso la substenosi e libera l'ansa a monte.

  I sintomi tipici sono:
  - crampi post prandiali.
  - Distensione.
  - Borborigmi.
  - Vomito.
- Microperforazioni che si accompagna a quadri:
  - di simil appendicite se si verificano nella parte terminale dell'ileo.
  - Di simil peritonite se si verificano nella parte terminale del sigma.

MANIFESTAZIONI EXTRAINTESTINALI DELLE IBD:

si tratta di manifestazioni molto differenti tra loro, nel complesso riconosciamo:

CC BY NC SA

- a livello del cavo orale la formazione di AFTE, espressione diretta della malattia nel caso del morbo di Chron.
- A livello dell'OCCHIO possiamo avere:
  - episclerite.
  - Uveite.
- ARTRITI anche molto significative e coincidenti solitamente con le fasi acute della malattia, si presentano:
  - monoarticolari.
  - Asimmetriche.
  - Maggiormente importanti a livello delle grandi articolazioni.

  Non c'è nessun interessamento della siniovia e non compaiono noduli sottocutanei, la artrite inoltre è quasi sempre sieronegativa.
- SPONDILITE ANCHILOSANTE E SACROILEITE, generalmente ad andamento indipendente (non si associano alle fasi acute della malattia).
- ERITEMA NODOSO.
- COMPLICAZIONI VASCOLARI tipiche delle malattie infiammatorie.
- MALATTIE DEGENERATIVE DELL'OSSO COME OSTEPENIA ED OSTEOPOROSI, lo sviluppo di queste patologie si associa a fattori di rischio ben precisi come razza, dieta, storia familiare di osteoporosi, scarsa attività fisica, menopausa, infiammazione, uso di corticosteroidi e malassorbimento che coinvolga il calcio.
- COLANGITE SCLEROSANTE, malattia discussa in precedenza, da un ittero ostruttivo con coinvolgimento epatico importante.
- CANCRO COLON RETTALE, conseguenza maggiormente temuta, possiamo dire che:
  - il rischio comincia a crescere dopo 10 anni di malattia.
  - Il rischio dopo 30 anni di malattia aumenta del 20%.

  fattori di rischio aggiuntivi sono sicuramente relativi all'età di insorgenza e alla estensione della malattia. Dal punto di vista preventivo ricordiamo che:
  - se la malattia colpisce il colon, si eseguono serialmente dei controlli con 4 prelievi:
    - ogni 10 cm nel colon prossimale.
    - Ogni 5 cm a partire dal sigma.

    Se viene identificato un evento displastico, si procede al trattamento.
  - Se viene colpito l'ileo il rischio di neoplasia è praticamente nullo.

Il morbo di Chron nello specifico può anche provocare:

- un aumento del rischio di calcolosi biliare legato al calo del riassorbimento di sali biliari e della circolazione enteroepatica.
- Fenomeni di malassorbimento.
- Il profilo infiammatorio può provocare il deposito di amiloide sistemico.

DIAGNOSI:

la diagnosi non è sempre semplice, anzi spesso richiede un tempo abbastanza lungo, sicuramente:

- PER QUANTO RIGUARDA LA COLITE ULCEROSA, che colpisce il colon, LA DIAGNOSI COLONSCOPICA è la opzione migliore, si possono registare:

CC BY NC SA

- iperemia.
- Sanguinamento.
- Ulcere.

Se la patologia perdura da molto tempo, essendo spesso presenti delle ulcere sottominate, si possono formare dei processi RIGENERATIVI che assumono la forma di pseudopolipi: parte della mucosa beante nel lume sviluppa appunto la forma di uno pseudopolipo.

- PER QUANTO RIGUARDA IL MORBO DI CHRON che spesso colpisce il tenue, l'approcio endoscopico non ha significato, di fatto si utilizzano:
  - enteroTC.
  - Videocapsule.
  - RX.

  si possono notare:
  - restringimento del lume intestinale.
  - Aspetto nodulare dell'immagine con edemi e ulcere.

  In caso di interessamento colico, sarà possibile individuare delle lesioni prima aftoidi e poi maggiormente profonde nella mucosa intestinale.

LA TERAPIA:

gli obiettivi della terapia sono:

1. indurre una remissione della fase acuta, si possono utilizzare:
   1. per la COLITE ULCEROSA:
      - aminosalicilati.
      - Corticosteroidi.
      - Azotioprina.
      - Ciclosporina.
   2. Per il MORBO DI CHRON
      - aminosalicilati.
      - Antibiotici.
      - Corticosteroidi.
      - Immunomodulatori.
      - Diete ben definite.
2. Mantenere lo stato di remissione più a lungo il possibile, si possono utilizzare:
   1. per la COLITE ULCEROSA:
      - aminosalicilati.
      - Azotioprina.
   2. Per il MORBO DI CHRON:
      - immunomodulatori.
      - Amminosalicilati.
      - Antibiotici.
3. Incrementare la qualità della vita.
4. Evitare la tossicità a lungo termine della malattia e della terapia.

LA TERAPIA CHIRURGICA:

le indicazioni alla terapia chirurgica sono differenti nel morbo di Crohn e nella colite ulcerosa:

CC BY NC SA

- MORBO DI CROHN:
  - fallimento o intolleranza della terapia medica.
  - Tutte le complicanze che vanno trattate acutamente.
  - Cancerizzazione.
  - Grave alterazione dell'accrescimento staturo-ponderale nel bambino.
- RETTOCOLITE ULCEROSA:
  - fallimento o intolleranza alla terapia medica.
  - Complicanze.
  - Cronicizzazione.
  - Cancerizzazione.
  - Grave alterazione dell'accrescimento staturo-ponderale nel bambino.

CC BY NC SA

MORBO DI CROHN E COLITE ULCEROSA A CONFRONTO:

RETTOCOLITE ULCEROSA		MORBO DI CROHN
• Il rapporto maschio-femmina è di 2 a 1. • il fumo rappresenta un fattore predisponente. • L'appendicectomia rappresenta un fattore peggiorativo. • La componente genetica è probabilmente maggiormente presente.	ASPETTI EPIDEMIOLOGICI	• Il rapporto maschio-femmina è di 1 a 1. • il fumo rappresenta un fattore protettivo. • L'appendicectomia rappresenta un fattore protettivo. • La componente genetica è meno rappresentata.
• Parte dal retto e si estende in senso retrogrado a tutto il colon, non prosegue oltre le ultime anse dell'ileo. • Procede attraverso un quadro di questo tipo: ◦ edema della mucosa. ◦ Emorragia. ◦ Ulcerazione. ◦ Formazione di pseudopolipi.	ASPETTI ANATOMOPATOLOGICI	• Il coinvolgimento intestinale è intermittente e molto variabile. ◦ Potenzialmente interessa tutto il tratto gastroenterico dall'ano al cavo orale. ◦ L'ileo terminale è interessato nell'80% dei casi. ◦ Sono interessati spesso solo tenue o solo colon o entrambi. ◦ Spesso il retto non è coinvolto. • Procede attraverso un quadro di questo tipo: ◦ processo transumrale. ◦ Diffusione segmentaria alle aree sane.
• Megacolon tossico.	COMPLICANZE POSSIBILI	• Fistole. • Ascessi. • Perforazioni. • Stenosi.
• Diarrea, rettoralgia e muco nelle feci. • Dolore crampiforme. • Proctite. • ESAME OBIETTIVO: ◦ dolore alla esplorazione rettale. ◦ addome dolorabile alla palpazione in alcuni casi. ◦ Megacolon tossico. ◦ Febbre e anemia.	ASPETTI SINTOMATOLOGICI	Dipende dalla sede e dal tipo di coinvolgimento (infiammatorio fibrostenotico fistolizzante), possiamo avere: • ileocolite. • Digiunoileite. • Colite con interessamento perianale. • Interessamento gastroduodenale.

MALATTIE DA MALASSORBIMENTO

le malattie da malassorbimento rappresentano un quadro molto complesso di patologie caratterizzate dalla presenza di un diminuito assorbimento di elementi nutritivi della dieta tramite la mucosa intestinale.

SINTOMI GENERALI DELLE MALATTIE DA MALASSORBIMENTO:

in linea generale possiamo dire che le malattie da malassorbimento si caratterizzano per una serie di sintomi che, seppur non sempre presenti, possono essere utili nel definirne la natura e quindi una diagnosi. Nel complesso ricordiamo:

- STEATORREA cioè incremento della secrezione di lipidi con le feci, in particolare si parla di steatorrea quando più del 6% dei lipidi assunti con la dieta viene eliminato con le feci. Due importanti accezioni nelle patologie da malassorbimento che non presentano steatorrea sono:
  - deficienza primitiva di lattasi.
  - Anemia perniciosa.

  In questo caso si tratta di deficit molto specifici.
- DIARREA, è fondamentale distinguere tra:
  - la diarrea come SINTOMO percepito dal paziente come un decremento della consistenza delle feci o un aumento del numero delle defecazioni o semplicemente un incremento della motilità intestinale in alcuni casi.
  - La diarrea come SEGNO, definita come l'incremento di:
    - del numero delle evacuazione.
    - Della non formazione delle feci.
    - Del peso delle feci che deve superare complessivamente i 300g.

    In presenza di una dieta molto ricca di fibre, si può arrivare a considerare normale un peso delle feci nelle 24 ore di 400g.

DIARREA OSMOTICA E DIARREA SECRETIVA:

è fondamentale dal punto di vista dell'approccio clinico alla malattia distinguere tra questi due tipi di diarrea:

- DIARREA OSMOTICA dovuta al mancato assorbimento di un dato elemento che attira osmoticamente liquidi e sali attraverso la mucosa intestinale.
- DIARREA SECRETIVA dovuta alla secrezione di grandi livelli di liquidi ed elettroliti dalla mucosa.

Per distinguere tra questi due quadri si possono eseguire due tipi di indagine:

- VALUTAZIONE DEL VOLUME DELLE FECI A DIGIUNO PER 24 ORE: se il volume delle feci diminuisce in modo importante nel corso delle 24 ore allora probabilmente il responsabile dell'evento è un nutriente che non viene assorbito, al contrario se il volume non diminuisce, allora la diarrea è probabilmente secretiva.
- ELETTROLITI DELLE FECI che prevede la valutazione della concentrazione di sodio e cloro nelle feci; complessivamente la formula utilizzata è la seguente:

  $$2*([Na^+] \text{ fecale} + [K^+] \text{ fecale}) < \text{omoslarità delle feci}$$

  la presenza di un gap anionico consistente deve far pensare alla presenza di qualche

CC BY NC SA

elemento che non sia ne sodio ne potassio nelle feci responsabile della diarrea del paziente. Ricordiamo che:

- l'osmolarità normale delle feci è 300mosmol/kg/H_2O.
- Una osmolarità minore di 290mosmol/kg/H_2O riflette la presenza di acqua o liquidi aggiunti.
- Se la differenza calcolata tra i due elementi dell'equazione è maggiore a 50, si parla di gap osmolare.
- Se la differenza calcolata è inferiore a 25, non si considera che possa essere responsabile della diarrea un elemento della dieta malassorbito.

MALASSORBIMENTO DEI SINGOLI NUTRIENTI:

il malassorbimento di diversi tipi di alimenti è variabile in relazione alla regione del tratto gastroenterico interessata dalla specifica malattia presente, in ogni caso possiamo distinguere:

- malassorbimento dei lipidi.
- Malassorbimento dei carboidrati.
- Malassorbimento delle proteine.

Ciascuna di queste tre categorie presenta caratteristiche proprie anche se generalmente le patologie da malassorbimento interessano più di una componente.

IL MALASSORBIMENTO LIPIDICO:

il malassorbimento lipidico si manifesta fondamentalmente come STEATORREA e necessita per poter avvenire in modo adeguato, si una serie di meccanismi utili a:

- sintesi e secrezione dei sali biliari.
- Azione digestiva degli enzimi pancreatici.
- Assorbimento da parte degli enterociti del lume.

Distinguiamo quindi diverse cause di steatorrea:

CONDIZIONE NECESSARIA ALL'ASSORBIMENTO	CONDIZIONE NECESSARIA ALLA SUA REALIZZAZIONE	POSSIBILE PATOLOGIA CHE NE RIDUCA LA FUNZIONE
Sintesi dei sali biliari	Funzione epatica conservata	Cirrosi epatica
Secrezione della bile	Funzionalità della via biliare	Cirrosi biliare primitiva
Persistenza degli acidi biliari coniugati nella bile secreta	Adeguata carica batterica del tenue	Diverticoli del digiuno, resezione della valvola ileocecale
Digestione	Adeguata secrezione delle lipasi o della loro attivazione	Pancreatite cronica, fibrosi cistica, gastrinoma (riduzione del pH duodenale e inattivazione delle lipasi)
Assorbimento, uptake e riesterificazione	Integrità della mucosa	Celiachia e resezione massiva.
Gestione dei lipidi dopo l'assorbimento	Presenza di lipoproteine e funzionalità del sistema linfatico	Abetalipoproteinemia e linfangectasia intestinale.

ALTRE POSSIBILI FORME DI MALASSORBIMENTO LEGATE AL METABOLISMO LIPIDICO:

- Altra possibile diarrea associata al metabolismo dei sali biliari è la diarrea da mancato

assorbimento di acidi biliari nel colon: questi elementi richiamano cloro dalle cellule e inducono un incremento del volume dei liquidi provocando una importante diarrea. Questo tipo di diarrea risponde molto bene alla terapia con colestiramina.

- Fisologicamente la maggior parte degli acidi grassi non esterificati a catena corta come:
  - acetato.
  - Proprionato.
  - Butirrato.

  Sono prodotti dai batteri del colon a partire da carboidrati non assorbiti, questi elementi:
  - rappresentano gli anioni più importanti presenti nelle feci.
  - Il butirrato rappresenta la principale forma di nutrimento della mucosa colica per traspirazione.
  - La maggior parte delle diarree da antibiotici è dovuta ad una alterazione della flora batterica colica che non produce più butirrato a sufficienza.

IL MALASSORBIMENTO DEI CARBOIDRATI:

i carboidrati sono assorbiti solo a livello del tenue e solo in forma di monosaccaridi, la loro importanza è tanto alta che il sistema di assorbimento è generalmente ridondante, gli unici deficit degni di nota sono quindi il DEFICIT DI LATTASI e la CELIACHIA anche se quest'ultima si presenta con un quadro molto più importante rispetto a quello di un malassorbimento.

IL DEFICIT DI LATTASI:

si tratta di una condizione estremamente comune soprattutto nell'adulto, complessivamente:

- si manifesta con:
  - diarrea osmotica.
  - Dolore crampiforme.
  - Flatulenza.
- I sintomi incrementano con la velocità dello svuotamento gastrico, il latte scremato di conseguenza, meno ricco di lipidi, peggiora il quadro.
- È possibile eseguire, quando il quadro è suggestivo e si vuole avere una diagnosi, l'hydrogen breath test dopo somministrazione di lattosio.

Altro possibile test è il test del D-XILOSIO che viene assorbito solo nel tenue prossimale, deficit del suo assorbimento possono indicare una patologia duodeno-digiunale.

IL MALASSORBIMENTO DELLE PROTEINE:

un deficit proteico vero e proprio è raro anche in presenza di un danno esteso alla mucosa, si manifesta in ogni caso con una ipoproteinemia e la formazione di ascite ed edemi.

Si parla di:

- deficit di enterochinasi.
- Sindrome di hartnup.
- Cistinuria.

APPROCCIO AL PAZIENTE:

ad oggi è difficile vedere una malattia da malassorbimento allo stadio avanzato e la presenza di una patologia di questo tipo deve essere sospettata in presenza di alterazioni che possono

CC BY NC SA

essere considerate anche minori e che interessano generalmente UN SOLO ELEMENTO. Generalmente la patologia da malassorbimento è legata alla presenza di una disfunzione focale ed è solitamente sito specifica. Ricordiamo:

- acido folico, ferro e calcio vengono assorbiti unicamente a livello del tenue prossimale, soprattutto il duodeno.
- Acidi biliari e vitamina B12 vengono assorbiti unicamente a livello dell'ileo.
- L'assorbimento di una grande quantità di nutrienti essenziali, come glucosio, aminoacidi e lipidi, avviene prevalentemente nelle parti iniziali del tenue, ma a seguito di problemi di malassorbimento, le parti più distali del tenue stesso possono adattarsi e divenire capaci di supplire parzialmente se non completamente a tale funzione.

ELEMENTI UTILI ALLA DIAGNOSI:

sicuramente l'elemento diagnostico di maggiore aiuto è la analisi delle feci nelle 24 ore, ma si tratta di una raccolta difficile e di un dato difficilmente identificabile. Altri test utili possono essere:

- esami di laboratorio di routine che possono indurre un sospetto clinico in quanto individuano una specifica deficienza che può essere relativa a diversi agenti nutritivi. Test particolarmente utili sicuramente riguardano:
  - colesterolo.
  - Albumina.
  - Vitamine liposolubili come A, D, E e K.
  - Vitamina B12 e folati.
- TEST DI SHILLING, si tratta di un test estremamente utile nella valutazione dei livelli di assorbimento della vitamina B 12 e non solo come vedremo:
  - PRIMA FASE:
    - si somministra per via parenterale una dose saturante di vitamina B12: è fondamentale a saturare le riserve organiche di vitamina B12 ai fini del test.
    - si somministra una piccola aliquota di vitamina B12 marcata con cobalto radioattivo.
    - se l'assorbimento avviene correttamente a livello intestinale, tra le 24 e le 72 ore dalla assunzione si dovrebbe trovare NELLE URINE UNA CERTA DOSE DI RADIOATTIVITÀ, essendo tutte le riserve di vitamina B12 sature, pari al 34-36% della radioattività inizialmente iniettata: se QUESTA RADIOATTIVITÀ NON È PRESENTE, ALLORA LA VITAMINA NON È STATA ASSORBITA.
  - SECONDA FASE, si esegue nel momento in cui si sia apprezzato un mancato assorbimento di vitamina B12, consente di determinare se il problema sia o meno a carico del fattore intrinseco:
    - le riserve di vitamina B12 vengono nuovamente saturate con una iniezione parenterale.
    - si somministra in associazione alla vitamina B12 MARCATA ANCHE IL FATTORE INTRINSECO: se il problema è legato veramente alla mancata produzione di fattore intrinseco, allora sarà presente radioattività a livello delle urine.

Di fatto un malassorbimento di cobalamina può essere presente in concomitanza ad una

CC BY NC SA

lunghissima serie di patologie differenti:

1. ANEMIA PERNICIOSA caratterizzata dalla presenza di una reazione autoimmune diretta contro i meccanismi di assorbimento della vitamina B12, in particolare a livello gastrico e a livello intestinale.
2. PANCREATITE CRONICA dove viene persa la capacità del succo pancreatico di scindere la vitamina B12 dal legame con il suo carrier. Nonostante la scarsa specificità della valutazione dell'assorbimento della forma cristallina della vitamina B12, il test di shilling resta utile nella valutazione della funzione del pancreas.
3. ACLORIDRIA patologia caratterizzata dalla mancata secrezione di un fattore essenziale ad escindere la vitamina B12 dalle proteine del cibo cui è legata.
4. SINDROME DA IPERPROLIFERAZIONE BATTERICA caratterizzata da una diminuzione dell'assorbimento della vitamina B12 a causa dell'elevato consumo della stessa da parte dei batteri presenti in loco.
5. DISFUNZIONE ILEALE: caratterizzato da un deficit di assorbimento della vitamina B12 a livello della mucosa ileale stessa.

TEST DELLA SECREZIONE URINARIA DI D-XYLOSIO:
il D-xilosio è uno zucchero pentoso che viene assorbito a livello della regione duodeno-digiunale ed escreto con le urine, nel complesso:

- si somministrano 25 g di xilosio per via orale.
- Si raccolgono le urine nelle 5 ore successive.

Una escrezione urinaria inferiore a 4.5g indica la presenza di un deficit di assorbimento intestinale.
ESAME RADIOLOGICO:
l'esame radiologico tramite l'uso di contrasto baritato è fondamentale in diverse occasioni, la presenza di un normale esame radiologico con contrasto baritato non esclude in ogni caso la presenza di un deficit di assorbimento.
BIOPSIA DELLA MUCOSA INTESTINALE:
sicuramente si tratta del metodo migliore per valutare la presenza di deficit di assorbimento, soprattutto in presenza di steatorrea e diarrea documentate. Nel complesso sono tre i quadri che si possono individuare alla analisi endoscopica e bioptica:

- lesioni diffuse e specifiche, si tratta di quadri rari sfortunatamente ma quando presenti si diagnosticano facilmente.
- Lesioni irregolari specifiche: la mucosa è anormale in modo diffuso, ma non si possono individuare delle regioni specificamente maggiormente coinvolte e significative, spesso sono necessari prelievi seriati.
- Lesioni diffuse non specifiche tipiche di una buona parte delle patologie da malassorbimento.

Sicuramente un vantaggio ulteriore determinato dalla biopsia, è la possibilità di rinvenire la presenza di specifici agenti microbici.
I quadri endoscopici e patologici tipici delle diverse patologie sono riportati nella tabella:

LESIONE	QUADRO ISTOPATOLOGICO
LESIONI DIFFUSE E SPECIFICHE:	
Malattia di Wippel	Macrofagi con inserti PAS positivi nella lamina propria.

agammaglobulinemia	Assenza di plasmacellule, villi normali o assenti.
Abetalipoproteinemia	Villi normali ma cellule epiliali con vacuoli lipidici post prandiali.
LESIONI IRREGOLARI SPECIFICHE:	
Linfoma intestinale	Cellule maligne nella lamina propria e nella sottomucosa.
Linfangectasia intestinale	Linfatici dilatati, villi alterati.
Gastroenterite eosinofila	Infiltrati eosinofili della lamina propria e della mucosa.
amiloidosi	Depositi di amiloide.
Morbo di Chron	Granulomi non caseosi
mastocitosi	Infiltrati di mastocellule nella mucosa.
LESIONI DIFFUSE E NON SPECIFICHE	
Morbo celiaco	Villi corti o assenti, infiltrato mononucleato, danno alle cellule epiteliali, ipertrofia delle cripte.
Sprue tropicale	Simile la morbo celiaco.
Iperproliferazione batterica	Villi danneggiati, infiltrato leucocitario.
Deficienza di folati	Villi accorciati, megalocitosi, calo delle mitosi nella mucosa.
Deficienza di vitamina B12	Villi accorciati, megalocitosi, calo delle mitosi nella mucosa.
Enterite attinica	Villi accorciati, megalocitosi, calo delle mitosi nella mucosa.
Sindrome di Zollinger-Ellison	Ulcerazioni della mucosa ed erosioni.
Malnutrizione da scarso introito calorico e proteico	Atrofia dei villi e iperproliferazione batterica secondaria.
Enterite da farmaci	Istologia variabile.

IL MORBO CELIACO:

sopratutto in Europa il morbo celiaco rappresenta una delle cause più comuni di malassorbimento. La eziologia di questo tipo di patologia non è del tutto nota, tuttavia sappiamo sono coinvolti:

- fattori ambientali.
- Fattori immunologici.
- Fattori genetici.

Nel complesso la sintomatologia può emergere appena dopo la nascita o in età anziana, non ci sono regole. Complessivamente sono due i punti fondamentali che accomunano i pazienti malati di morbo celiaco:

1. la presenza di una biopsia del tenue ANORMALE.
2. Il miglioramento di questo quadro istopatologico in presenza di una DIETA CHE ELIMINI IL GLUTINE.

Le modificazioni della mucosa vanno peggiorando a partire dalla regione più prossimale andando verso quella più distale e nel complesso la gravità dei sintomi correla in modo diretto

con queste modificazioni istologiche.
I quadri di emersione della malattia sono fondamentalmente due:

- emersione con la introduzione nella dieta del glutine in forma di cereali, il paziente va poi incontro ad una serie di eventi di remissione e riaggravamento della patologia.
- Emersione della patologia nell'età adulta o nell'adolescenza, per motivi non del tutto chiari. Anche in questo caso la patologia presenta manifestazioni altalenanti.

SINTOMATOLOGIA:
la sintomatologia è estremamente variabile da caso a caso, si possono avere quadri tragicamente complessi e compromessi dovuti ad un malassorbimento di una grande quantità di nutrienti o quadri completamente asintomatici, nel complesso la patologia si caratterizza comunque quasi sempre per la mancanza di un dato elemento che viene assorbito nei tratti più prossimali del tenue, tra questi ricordiamo:

- folati.
- Ferro.
- Elementi proteici.

Ad oggi grazie ai nuovi test sierologici e ai criteri diagnostici introdotti, la diagnosi viene posta molto prima che si manifestino dei veri e propri sintomi. I sintomi possono in ogni caso essere:

- diarrea.
- Steatorrea.
- Calo ponderale.
- Sintomi extraintestinali secondari al malassorbimento:
  - anemia.
  - Osteomalacia.
  - Dermatite erpetiforme.
  - Ipoprotidemia.
- Malattie associate come:
  - diabete di tipo I.
  - tiroiditi.
  - Sindrome di Sjogren.
  - Sindrome di Down.

<u>LA DIARREA NEL PAZIENTE CELIACO:</u>
la diarrea nel paziente celiaco è un evento abbastanza comune, si pensa sia dovuta a:

- steatorrea dovuta alle alterazioni della mucosa intestinale indotte dalla infiammazione.
- Deficienza secondaria di lattasi che è un enzima extracellulare, tipicamente posizionato nei villi intestinali.
- Malassorbimento degli acidi biliari.
- Incremento della secrezione della mucosa dovuto alla iperplasia delle cripte.

EZIOLOGIA:
la eziologia della celiachia non è chiara, sicuramente come accennato in precedenza giocano un ruolo più o meno importante:

- fattori AMBIENTALI cioè la esposizione alla GLIADINA, una componente del glutine, contenuta in:

    - frumento.
    - Farro.
    - Orzo.
    - Segale.
    - Avena.
    - Kamut.
- Fattori IMMUNOLOGICI identificati grazie alla presenza di anticorpi specifici:
    - IgA antigliadina.
    - IgA antiendomisiali.
    - IgA anti tTG o transglutaminasi tissutale.

  La presenza di questi anticorpi non è diagnostica, ma spinge alla esecuzione di una biopsia duodenale di approfondimento.
- Fattori GENETICI la cui presenza è dimostrata dal fatto che la incidenza di questa patologia è molto variabile nei diversi cluster di popolazione e dal fatto che l'incidenza di questa patologia è del 10% nei pazienti parenti di primo grado di un malato. Si è riscontrata una associazione con l'HLA-DQ2: tale associazione è tanto stretta che in sua assenza la diagnosi di morbo celiaco deve essere esclusa, chiaramente in presenta di tale allele non si determina necessariamente la patologia.

DIAGNOSI:

una biopsia del tenue è fondamentale come accennato a fini diagnostici e andrebbe eseguita in tutti i pazienti che presentino un quadro suggestivo dal punto di vista dei sintomi o un quadro suggestivo dal punto di vista sierologico. Anche una volta eseguita la biopsia, la diagnosi non è certa e viene posta unicamente SE IL QUADRO ISTOLOGICO REGREDISCE IN PRESENZA DI UNA DIETA PRIVA DI GLUTINE. Ci aspetta anche una diminuzione del titolo degli anticorpi precedentemente descritti ed eventualmente la loro scomparsa. Ritrovamenti anatomopatologici classici sono:

- assenza dei villi o riduzione della loro altezza.
- Perdita delle cellule dotate di villi.
- Iperplasia delle cripte dovuta ad una iperplasia delle cellule che le compongono, si forma in questo caso una ATROFIA DEI VILLI ma non della intera mucosa.
- Deformazione e spostamento dei nuclei che divengono apicali e cubici.
- Incremento di linfociti e plasmacellule nella lamina propria.

La scomparsa di questi elementi alla biopsia successiva, consente di stabilire una diagnosi.

<u>LA RISPOSTA ALLA DIETA PRIVA DI GLUTINE:</u>

il 90% dei pazienti celiaci risponde a pieno alla terapia di rimozione del glutine dalla dieta, solo il 10% non risponde adeguatamente. I pazienti NON RESPONSIVI:

- possono rispondere alla rimozione di altri tipi di proteine come per esempio quelle della soia.
- Possono rispondere ad una terapia cortisonica o immunosoppressiva.
- Possono non rispondere ad alcuna terapia e sviluppare un quadro fatale.

COMPLICANZE:

le complicazioni possibili del morbo celiaco sono molto differenti:

- NEOPLASIE MALIGNE sia gastrointestinali che extraintestinali ed eventualmente

anche LINFOMI INTESTINALI A CELLULE T: il sospetto clinico per quanto riguarda almeno le neoplasie intestinali e i linfomi intestinali emerge in caso di peggioramento improvviso del quadro in un paziente prima responsivo alla dieta priva di glutine.
- ULCERE INTESTINALI.
- SPRUE COLLAGENOSO caratterizzato dalla formazione di depositi di collagene o materiale simile a livello della membrana basale.

SPRUE TROPICALE:

si tratta di una patologia da malassorbimento ad eziologia non chiara che colpisce nativi ed emigrati in determinate regioni tropicali, si caratterizza per:
- diarrea cronica.
- Steatorrea.
- Perdita di peso.
- Deficit nutrizionali.

L'incidenza può arrivare al 5-10% in alcuni casi.
Dal punto di vista istologico si possono rinvenire quadri di alterazione mucosale simili a quelli del morbo celiaco che si risolvono assieme alla sintomatologia se il paziente si sposta dalle regioni a clima tropicale in cui si trova per portarsi una regione a clima temperato.
Nonostante la eziologia sia ancora non chiara, la patologia risponde agli antibiotici e si pensa quindi possa essere causata da uno o più agenti infettivi.

DIAGNOSI:

anche in questo caso la diagnosi è basata sulla valutazione istopatologica dell'intestino tenue, nel complesso alterazioni anche di lieve entità in un paziente con i sintomi sopra descritti e che ha vissuto di recente o soggiornato in un paese tropicale, può indurre una corretta diagnosi.

TERAPIA:

la terapia dipende naturalmente dalle intenzioni del paziente:
- per una terapia a breve termine si utilizzano antibiotici ad ampio spettro assieme a folati per ripristinare eventuali anomalie ematologiche o prevenirle.
- Per una terapia più prolungata, 6 mesi, si utilizzano generalmente delle tetracicline.

SINDROME DELL'INTESTINO CORTO:

si tratta di un termine utilizzato per indicare una lunga serie di conseguenze che tipicamente avvengono dopo resezioni intestinali di una certa entità, nello specifico i fattori che influenzano lo sviluppo di tale patologie e le sue caratteristiche sono:
- lo specifico segmento, digiunale o dell'ileo, resecato.
- La lunghezza del segmento resecato.
- L'integrità della valvola ileocecale.
- Il coinvolgimento o meno dell'intestino crasso.
- La malattia residua ed eventualmente cronica presente a livello del tenue o del crasso.
- Il grado di adattamento della restante parte dell'intestino.

L'ADATTAMENTO:

l'adattamento delle parti residue dell'intestino è un evento fondamentale nel paziente dopo la resezione: sono necessari 6-12 mesi perché gli elementi residui del tratto intestinale si adattino adeguatamente alla nuova condizione. Questo ha naturalmente delle implicazioni:

CC BY NC SA

- la necessità di sottoporre il paziente a nutrizione parenterale per un periodo anche molto lungo.
- L'impossibilità di sapere come e quando la funzione intestinale tornerà a livelli accettabili.

SINTOMATOLOGIA:
sicuramente la sintomatologia di questa complessa sindrome è molto importante:

- DIARREA che risulta particolarmente importante per resezioni che interessino l'ileo e la valvola ileocecale. La eziologia di tale sintomo è molto complessa e contribuiscono numerosi fattori:
  - incremento della quantità degli acidi biliari che penetrano nel colon.
  - Sovraproliferazione batterica dove la flora colica prolifera nel tenue provocando modificazioni importanti della sua fisiologia.
  - Riduzione della attività della lattasi, tipica in seguito a resezioni importanti del tenue.
- SINTOMI EXTRAINTESTINALI, ricordiamo:
  - CALCOLI RENALI dovuti all'incremento del livello di ossalato circolante: si osserva tipicamente in pazienti che hanno subito resezioni importanti del tenue e si pensa sia dovuto ad un incremento della sensibilità della mucosa colica legato all'aumento della concentrazione di acidi biliari o al decremento dell'assorbimento di acidi grassi che, legando il calcio, rendono assorbibile l'ossalato. Si parla nel caso specifico di IPEROSSALURIA ENTERICA.
  - IPERSECREZIONE GASTRICA probabilmente dovuta alla mancanza di meccanismi a feedback di partenza dal tenue che dovrebbero inibire la attività gastrica.

TERAPIA:
gli obiettivi della terapia sono:

- ridurre il volume delle feci espulse.
- Istituire una dieta congrua con le nuove condizioni intestinali.

Eventualmente si possono utilizzare degli inibitori di pompa per diminuire la iperacidità gastrica e una terapia di supporto può essere essenziale per le ipovitaminosi o i sintomi della iponutrizione.

SINDROME DA IPERPROLIFERAZIONE BATTERICA:

si tratta di una sindrome dovuta alla IPERPROLIFERAZIONE DI BATTERI TIPICI DELLA FLORA COLICA NELL'INTESTINO TENUE, si caratterizza per:

- diarrea.
- Steatorrea.
- Anemia macrocitica.

La patologia è dovuta fondamentalmente ad un fenomeno di STASI che può essere:

- anatomica cioè legata a modificazioni della anatomia intestinale; cause comuni sono:
  - diverticoli.
  - Fistole e restringimenti luminali.
  - Interventi chirurgici con resezioni ed anastomosi gastrodigiunali.
  - Bypass intestinali.

CC BY NC SA

    - Dilatazione di una precedente anastomosi intestinale.
- Funzionale cioè legata ad assenza di peristalsi.

PATOGENESI:

le due categorie batteriche maggiormente coinvolte sono COLI E BACTEROIDES, questi batteri provocano:

- sequestro di VITAMINA B12 necessaria alla loro crescita che si traduce in una anemia macrocitica per il paziente. Non si registra un deficit di folati in ogni caso.
- Alterazione degli ACIDI BILIARI CONIUGATI che rende impossibile la aggressione delle micelle in quanto gli acidi biliari non coniugati vengono riassorbiti rapidamente. Sviluppa una forma di STEATORREA.

DIAGNOSI:

la diagnosi può essere fatta valutando i livelli di folati e vitamina B12, estremamente discordanti: mentre la vitamina B12 viene utilizzata dai batteri e sottratta all'assorbimento, i folati vengono prodotti dai batteri e il loro assorbimento aumenta in modo molto importante. Tale disparità consente di distinguere la patologia da forme di altro tipo.

TRATTAMENTO:

nel complesso possiamo avere:

- il trattamento primitivo dovrebbe essere diretto alla correzione del deficit anatomico se presente.
- L'uso di antibiotici ad ampio spettro è sicuramente efficace:
    - è indispensabile prestare attenzione ad evitare di stimolare la formazione di resistenze antibiotiche.
    - La terapia va sostenuta almeno per un certo periodo:
        - 3 settimane.
        - Fino alla scomparsa dei sintomi.

    La terapia antibiotica è molto empirica vista la enorme quantità di batteri potenzialmente coinvolti.

MALATTIA DI WHIPPLE:

si tratta di una patologia cronica sistemica caratterizzata da:

- diarrea.
- Steatorrea.
- Perdita di peso.
- Artralgia.
- Sintomi neurologici fino alla demenza, segno di una cattivissima prognosi.
- Sintomi cardiovascolari.

L'eziologia della patologia in questione è attibuita al Tropheryma whipplei: si tratta di un bacillo gram positivo dotato di bassa patogenicità ma alta infettività.

DIAGNOSI:

il sospetto clinico è indotto dalla presenza di una patologia sistemica sovrapposta a diarrea e steatorrea, si possono poi eseguire degli approfondimenti precisi:

- BIOPSIA DEL TENUE che individua la presenza di:
    - macrofagi con inserti PAS positivi.
    - Piccoli bacilli.

- PCR per la identificazione del Tropheryma Whipplei.
- Coltura in vitro del Tropheryma Whipplei.

TRATTAMENTO:
il trattamento prevede una lunga terapia antibiotica di durata annuale basata su:

- trimetoprim.
- Sulfametossazolo.
- Cloranfenicolo, soprattutto in caso di intolleranza rispetto ad altri antibiotici.

ENTEROPATIE PROTEINO DISPERDENTI:

si tratta di un vaso gruppo di patologie caratterizzato da:

- ipoproteinemia.
- Edema.

In assenza di proteinuria, malattia renale e patologie epatiche. Ben 65 differenti patologie possono presentare un quadro di enteropatia proteino disperdente, queste vengono normalmente raggruppate in tre categorie:

- ULCERAZIONI MUCOSALI dove le proteine vengono perse per essudazione della mucosa, quadri tipici sono:
  - colite ulcerosa.
  - Carcinomi gastrointestinali.
  - Ulcera peptica.
- ALTERAZIONI DELLA PERMEABILITÀ DELLA MUCOSA per danno immunologico per esempio, in questo caso le proteine attraversano in senso contrario la mucosa e vengono disperse. Casi tipici sono:
  - morbo celiaco.
  - Morbo di Menetrier o gastropatia ipertrofica.
- DISFUNZIONE LINFATICA sia primitiva che secondaria: in assenza di una causa ostruttiva meccanica o anatomica, la ostruzione linfatica viene detta LINFANGECTASIA INTESTINALE.

DIAGNOSI:
la diagnosi è suggerita dalla presenza di edema e soprattutto dalla presenza di una IPOPROTEINEMIA CHE INTERESSA SIA LE GLOBULINE, SIA LE ALBUMINE. Sicuramente un metodo per la valutazione della capacità di assorbimento delle proteine prevede la ingestione da parte del paziente di proteine radiomarcate cui segue la valutazione della concentrazione delle stesse nelle feci.

TERAPIA:
si procede generalmente:

- con la ricerca della causa prima della patologia e la valutazione della possibilità di correggerla.
- In assenza di una causa correggibile, come avviene in presenza di linfangectasia intestinale, si procede alla correzione della dieta:
  - riduzione dell'introito di lipidi.
  - Utilizzo di MCTs medium chain triglycerides: questi trigliceridi a catena corta hanno la capacità di incrementare l'assorbimento intestinale di amminoacidi.

CC BY NC SA

IL COLON IRRITABILE

la sindrome del colon irritabile è una patologia funzionale caratterizzata da:

- dolore addominale o disturbi addominali.
- Alterazioni dell'alvo.

In assenza di alterazioni strutturali intestinali, in questo caso la diagnosi è CLINICA, complessivamente si tratta di:

- una delle condizioni più comuni in assoluto al mondo: si pensa che il 10-20% degli adulti e adolescenti presenti una patologia
- Una condizione poco compresa nel suo complesso e la cui eziologia è poco chiara.
- Inficia anche significativamente la qualità della vita comporta delle spese anche notevoli per il sistema sanitario.
- A seconda dei casi si associa con altri tipi di patologie:
  - alterazione della motilità del tratto gastroenterico.
  - Iperalgesia viscerale.
  - Disturbi della interazione tra il tratto gastroenterico e l'attività cerebrale.
  - Alterazioni o eventi del sistema nervoso autonomo o endocrini.
  - Fattori genetici e ambientali.
  - Disturbi psicologici.

  La presenza di questi ulteriori elementi è molto variabile in termini di incidenza.

ASPETTI CLINICI:

nel complesso il quadro del paziente affetto da colon irritabile è:

- di qualsiasi età, ma generalmente i sintomi cominciano prima dei 45 anni.
- Si tratta molto spesso di donne, circa l'80% delle pazienti.

SINTOMATOLOGIA:

il sintomo cardine è un disturbo o un dolore addominale non ben determinato di durata di almeno 3 giorni al mese negli ultimi tre mesi, tale dolore o fastidio risponde ad almeno due delle seguenti caratteristiche:

- si allevia con la defecazione.
- Si accompagna spesso ad alterazione della consistenza delle feci.
- Si accompagna spesso ad alterazione della frequenza dell'alvo.

Altri sintomi associati ma che non rientrano nei criteri di definizione sono sicuramente diarrea, sensazione di un incompleto svuotamento intestinale e alterazioni più generiche dell'alvo.

IL DOLORE ADDOMINALE:

il dolore addominale è come accennato un sintomo cardine, ma nei diversi casi di colon irritabile si presenta estremamente variabile, nel complesso si colloca:

- nel 25% dei casi all'ipogastrio.
- Nel 20% dei casi al fianco sinistro.
- Nel 10% dei casi all'epigastrio.

Spesso inoltre fenomeni crampiformi si sovrappongono ad un quadro di dolore continuo. Carattere molto importante è il fatto che questo dolore non si associa praticamente mai ad una malnutrizione.

CC BY NC SA

Spesso questi pazienti si svegliano di notte per il dolore o la necessità di andare in bagno, reale o percepita, molte donne inoltre percepiscono un peggioramento della sintomatologia abbinato al ciclo mestruale o alla fase premestruale, la sintomatologia inoltre è peggiorata molto spesso da stress emotivi e simili.

ALTERAZIONE DELL'ALVO:

anche la alterazione dell'alvo è un quadro abbastanza tipico in queste patologie, nel complesso:

- alcuni pazienti presentano un quadro prevalentemente stiptico.
- Alcuni pazienti presentano un quadro prevalentemente diarroico.

Nella stragrande maggioranza dei casi il paziente sperimenta un periodo di qualche mese di stipsi seguiti da periodi brevi di diarrea, spesso associata a stress emotivi.

La secrezione di muco con le feci è possibile, ma non si associa a nessun quadro infiammatorio specifico.

GAS E METEORISMO:

meteorismo e una sensazione di produzione di grandi quantità di gas è abbastanza comune: di fatto è dimostrato che il gas prodotto da questi pazienti è identica a quella degli altri pazienti, ma la sensazione di ipomobilità intestinale e di un gonfiore costante fanno percepire il tutto come una vera e propria patologia.

SINTOMATOLOGIA DELLA PARTE ALTA DELL'APPARATO GASTROENTERICO:

dal 25 a 50% dei pazienti affetti da colon irritabile presentano sintomi di:

- dispepsia, un sintomo tipicamente sovrapposto a quelli di colon irritabile.
- Bruciore di stomaco.
- Nausea.
- Vomito.

Molto spesso anche la dispepsia è ciclica e periodica come diarrea e stipsi e quadri dell'una o dell'altra possono sovrapporsi tra loro: si pensa che anche la dispepsia rientri di fatto in un ambito di un singolo più complesso quadro patologico gastrointestinale.

CLASSIFICAZIONE DELLA GRAVITÀ DELLA MALATTIA:

complessivamente distinguiamo tre categorie di gravità della patologia correlati a tre differenti approcci terapeutici come vedremo:

- FORMA LIEVE che rappresenta la maggior parte dei casi:
  - sintomi incostanti.
  - Spesso non correla con difficoltà psicosociali.
- FORMA MODERATA caratterizzata da sintomi maggiormente costanti, spesso correla con problemi di tipo psicosociale.
- FORMA SEVERA, molto rara, richiede un trattamento psichiatrico ben preciso.

FISIOPATOLOGIA:

la fisiopatologia del colon irritabile non è del tutto chiara, anzi, sono state fatte numerose proposte; ricordiamo che:

- i pazienti affetti da colon irritabile tendono a presentare un incremento della motilità intestinale direttamente nelle fasi post prandiali o a seguito di stimolazioni dirette.
- I pazienti presentano spesso una ipersensibilità a stimoli viscerali: nel 74% dei pazienti con colon irritabile, il semplice passaggio del bolo nel cieco attraverso la valvola

CC BY NC SA

ilecocelae provoca dolore.
- Sembra che la assunzione di lipidi riduca la sensazione di dolore associata al colon irritabile.
- Non si registrano altre reazioni di ipersensibilità in sede non gastrointestinale.

EZIOLOGIA DELLA IPERSENSIBILITÀ GASTROINTESTINALE:
si pensa che la eziologia di questa ipersensibilità trovi le sue radici in:
- un incremento della sensibilità dell'organo legata al reclutamento di recettori silenti.
- Iperattività spinale legata alla attivazione di ossido nitrico e di altri neurotrasmettitori.
- Alterazioni della modulazione endogena, cioè corticale e del tronco encefalico, delle fibre afferenti al sistema nervoso centrale.
- Modificazioni a lungo termine, dovute alla plasticità neuronale, portano ad un incremento della sensibilità generica a stimoli viscerali ed eventualmente ad un incremento della scarica neuronale anche per stimoli non subliminali.
- Sembra inoltre che le cellule enterocromaffini presenti nel colon siano particolarmente sviluppate in questi pazienti

La presenza di un ruolo del sistema nervoso centrale è suggerita in modo molto importante dalla interazione tra eventi emozionalmente provanti o stressanti con la sintomatologia e dall'effetto sicuramente presente della terapia diretta ad alleviare sintomi centrali su questo tipo di paziente. Circa l'80% dei pazienti presenta patologie psichiatricamente o psicologicamente rilevanti al momento della diagnosi.
COLON IRRITABILE POST INFETTIVO:
in alcune pazienti sorprattutto è stato constatato come evento scatenante la patologia, soprattutto in pazienti giovani con un quadro tipicamente diarroico, una infezione da:
1. campylobacter.
2. Salmonella.
3. Shigella.

DIAGNOSI E APPROCCIO AL PAZIENTE:
essendo assenti anomalie patognomiche per questa patologia, la diagnosi è una diagnosi di esclusione che prevede la valutazione delle varie e diverse possibilità: la assenza di quadri di peggioramento significativo, la assenza di dimagrimenti importanti, la assenza di sangue nelle feci e di quadri infiammatori sistemici, induce a pensare ad un quadro di colon irritabile.
- Qualità, tempistiche e tipo di dolore suggeriscono la assenza di patologie specifiche.
- La presenza di una storia familiare per questa patologia.
- La presenza di concomitanti patologie psicologiche o psichiatriche.

SOSPETTO CLINICO E DIAGNOSI:
una volta innescato un sospetto clinico specifico, è indispensabile controllare:
- analisi completa del sangue.
- Esame colonscopico o sigmoidoscopico.
- Controllo della presenza di segni di parassitosi nelle feci.
- In pazienti con più di 40 anni sarà necessario eseguire un DCBE double contrast barium enema.
- È necessario valutare la possibilità che vi siano:
  - un deficit di lattasi.

    - Un morbo celiaco silente.

TRATTAMENTO:

cruciale nel trattamento della patologia è l'impatto iniziale:

- spiegazione della natura della patologia e di cosa possa aiutare o meno a sviluppare la sintomatologia e prevenirla.
- Evitare i cibi che possono provocare la sintomatologia: generalmente il paziente sa cosa è più pericoloso e fastidioso.

Altri trattamenti prevedono l'uso di:

- fattori che regolarizzino l'alvo, soprattutto:
    - incremento dell'introito di fibre con la dieta.
    - Utilizzo eventualmente di un supplemento di fibre dietetiche.

  Sicuramente questo ha degli effetti positivi sulla sintomatologia, non è chiaro se diversi tipi di fibre possano avere effetti diversi sulla sintomatologia.
- Antispasmici, soprattutto anticolinergici che rallentano il transito intestinale.
- Agenti antidiarroici: agonisti oppiacei ad azione periferica sono sicuramente il trattamento di scelta iniziale per questi pazienti, l'effetto è multiplo in quanto oltre ad agire sulla motilità intestinale riducono anche la percezione del dolore viscerale.
- Trattamento antidepressivo che per esempio se impostato con antidepressivi triciclici ha più effetti:
    - da un lato migliora i sintomi psicologici.
    - Dall'altro riduce la motilità intestinale e riduce la sensibilità della mucosa.
- Terapia per il meteorismo.
- Agonisti e antagonisti del recettore della serotonina ad azione gastroenterica.
- Attivatori dei canali al calcio.

Complessivamente la strategia farmacologica dipende dal livello della sintomatologia:

- PER SINTOMI LIEVI la terapia richiede fondamentalmente:
    - educazione.
    - Rassicurazione.
    - Modificazioni della dieta e dello stile di vita.
- PER SINTOMI DI MEDIA ENTITÀ la terapia richiede fondamentalmente:
    - antismasmici.
    - Antidiarroici.
    - Supplementi di fibre.
    - Modulatori della serotonina ad azione gastroenterica.
- PER SINTOMI DI GRAVITÀ ELEVATA i pazienti sono seguiti in centri specifici e spesso sono richieste terapie a carattere psicologico o psichiatrico.

CC BY NC SA

LE PANCREATITI ACUTE

la pancreatite acuta è una flogosi acuta del parenchima pancreatico e dei tessuti peripancreatici secondaria alla attivazione degli enzimi pancreatici a alla liberazione di citochine con conseguenti fenomeni di autodigestione a livello locale e potenziale coinvolgimento sistemico.
Generalmente la sequenza di eventi è la seguente:

- la pancreozimina e colecistochinina, indotte dai processi digestivi, provocano un incremento della secrezione pancreatica.
- Un ostacolo si oppone al flusso del succo pancreatico verso il duodeno.
- La stasi del succo pancreatico, le cui componenti presentano attività autocatalitica, provoca una attivazione precoce e anomala degli enzimi digestivi.
- Si sviluppa la pancreatite acuta.

Un ruolo molto importante nel controllo della secrezione pancreatica è svolto da diversi fattori umorali:

- la secretina, indotta dall'aumento della acidità gastrica durante il pasto e la digestione induce il rilascio di succo pancreatico.
- La CCK induce un incremento del rilascio di enzimi lipolitici e pancreatici in generale.
- Il VIP agisce come agonista della secretina.
- Esistono numerosi peptidi inibitori.
- I meccanismi che fisologicamente contengono la attivazione degli enzimi pancreatici sono due:
  - la presenza di un enzima in grado di ridurre la attivazione degli enzimi pancreatici e situato nel pancreas stesso.
  - Il fatto che tutti gli enzimi pancreatici sono sintetizzati in forma di precursori che si attivano per azione autocatalitica unicamente in ambiente adatto e in caso di stasi.

Esiste un importantissimo meccanismo di feedback negativo che interessa la secrezione della CCK: normalmente nel tratto gastroenterico troviamo il CCK-RP fattore che induce il rilascio di CCK, tale fattore proteico in assenza di proteine nel lume intestinale, viene rapidamente aggredito dalle proteasi pancreatiche limitandone quindi la attività.

EPIDEMIOLOGIA:

l'incidenza è di circa 29 casi ogni 100.000 abitanti l'anno, ricordiamo che:

- è particolarmente elevata nei paesi occidentali.
- Colpisce i maschi tra i 45 e 55 anni.
- Colpisce le femmine tra 55 e 65 anni.

Non è del tutto chiaro per quale motivo vi sia questa differenza di età.

CLASSIFICAZIONE DELLE PANCREATITI ACUTE:

sicuramente la classificazione più tipica è relativa al quadro clinico del paziente, distinguiamo quindi:

- PANCREATITE LIEVE che si verifica nel 75-80% dei casi e si caratterizza per:
  - scarsa o assente alterazione funzionale.
  - Decoroso privo di complicanze.

  La condizione interessa praticamente il solo pancreas e si traduce spesso in un edema pancreatico.

- PANCREATITE SEVERA che si verifica nel 20-25% dei casi e si caratterizza per:
  - complicanze locali quali ascite, necrosi e infezione. La necrosi pancreatica può poi evolvere a:
    - pseudocisti pancreatiche.
    - Ascesso pancreatico.
  - Complicanze generali quali SIRS, sepsi, insufficienza renale e respiratoria, MOD.

  si registra una vera e propria necrosi pancreatica.

EZIOLOGIA:

nella stragrande maggioranza dei casi la causa è di tipo BILIARE, un piccolo calcolo può:

- chiudere l'ampolla di Vater per ostruzione diretta.
- Passando attraverso la via biliare provocare un edema della papilla e quindi ridurre il flusso del succo pancreatico.

Alte cause possibili sono sicuramente:

- alcol, e si parla di pancreatite alcolica, acconta circa per il 10-30% dei casi, l'incidenza è molto variabile in relazione alle abitudini della popolazione in esame.
- Sostanze tossiche e farmaci.
- Metaboliti: iperparatiroidismo che provoca un aumento della calcemia.
- Trami: traumi del pancreas possono provocare edema ed eventualmente necrosi del pancreas stesso.
- Infezioni: il pancreas istologicamente è molto simile ad una ghiandola salivare e come tale può risultare interessato da una infezione da VIRUS DELLA PAROTITE EPIDEMICA, sia nell'adulto che nel bambino. Spesso si manifesta con :
  - dolore addominale.
  - segni di pancreatite.
  - Parotite precedentemente diagnosticata.

  È importante ricordare in ogni caso che la presenza di una sola amilasemia in queste condizioni non è sufficiente a determinare la diagnosi in quanto anche la necrosi delle ghiandole salivari libera amilasi.

  Altri virus potenzialmente coinvolti sono:
  - coxsaeckie virus.
  - Citomegalovirus.
- Cause iatrogene, la ERCP per esempio, si tratta di una procedura che molto spesso provoca una pancreatite acuta lieve, anche nel 5-20% dei casi.
- Fibrosi cistica.
- alterazioni della vascolarizzazione che si traducono in pancreatiti acute da ipoperfusione, possono essere causate da:
  - traumi.
  - Ustioni.
  - Prolungato stato di ipoperfusione viscerale come nello shock ipovolemico.

ASPETTI ANATOMOPATOLOGICI:

come accennato esistono due forme di pancreatite clinicamente parlando, queste generalmente trovano un corrispettivo anatomopatologico in:

- forma edematosa, meno grave e caratterizzata da alterazioni strutturali del pancreas limitate.

- forma necrotico emorragica o PANE:
  - non si registrano generalmente grosse ed importanti emorragie, queste possono verificarsi nel momento in cui siano interessati i grossi vasi peripancreatici.
  - Si formano generalmente delle microemorragie legate a fenomeni TROMBOTICI dei piccoli vasi che causano la necrosi.

  La forma necrotico emorragica può evolvere a seconda dei casi in forme differenti, ricordiamo:
  - completo riassorbimento e restitutio ad intregrum della ghiandola, si tratta dell'evenienza migliore in assoluto chiaramente.
  - Colliquazione del tessuto necrotico con formazione di PSEUDOCISTI cisti cioè non limitate da un epitelio vero e proprio come le cisti pancreatiche. Le pseudocisti a loro volta possono:
    - riassorbirsi.
    - Accrescersi: sarà necessario quindi un intervento chirurgico per poterle eliminare.
  - Formazione di una pancreatite necrotico infetta o PANI: dopo circa 7-10 giorni la raccolta necrotica va incontro ad un processo infettivo vero e proprio, va distinta clinicamente dalla febbre caratteristica del processo post infiammatorio, prima di 7 giorni, non si parla mai di PANI.
  - ascesso pancreatico che rappresenta una PANI localizzata.

Prima di eseguire un qualsiasi intervento chirurgico si attende per due motivi:

- il primo è che una pancreatite non complicata non viene trattata chirurgicamente.
- Il secondo è che con il tempo, sotto controllo medico naturalmente, le aree di necrosi pancreatica tendono ad autolimitarsi e divenire chirurgicamente più facilmente individuabili e trattabili.

Nel momento in cui sarà necessario eseguire l'intervento quindi, bisognerà eliminare i tessuti:

- pancreatici compromessi.
- Peripancreatici.

ASPETTI CLINICI:

come accennato i due quadri clinici di pancreatite acuta severa e lieve si distinguono per la presenza nella prima di un interessamento sistemico, distinguiamo quindi:

- SINTOMI LOCALI comuni sia alla pancreatite acuta lieve che a quella severa e che possono essere più intensi nella seconda. Ricordiamo:
  - DOLORE generalmente post prandiale tardivo, circa 2-3 ore dopo pasti importanti, di tipo:
    - intenso.
    - Terebrante.
    - Epigastrico, la sede specifica dipende dall'area di parenchima pancreatico primitivamente interessato dalla flogosi.
    - Si irradia agli ipocondri a cintura, in direzione anteroposteriore al dorso.
    - Possono risultare interessati per dolore riferito anche:
      - punti frenici.
      - Spalla.

    Il paziente si presenta presenta a busto piegato in avanti (il dolore si aggrava in posizione supina), mani incrociate sull'epigastrio sul quale esercita una pressione,

NON C'È CONTRATTURA DI DIFESA IN QUESTO CASO.
    - DISTENSIONE ADDOMINALE: la flogosi interessa tutto il peritoneo posteriore e può manifestarsi in un ILEO PARALITICO LOCALIZZATO DELLA PRIMA ANSA DIGIUNALE SOPRATTUTTO. Si registra spesso, nel 65-80% dei casi.
    - TUMEFAZIONE EPIGASTRICA, che si regista nel 5-20% dei casi.
    - ASCITE PANCREATICA.
    - SEGNO DI CULLEN cioè una ecchimosi in regione periombelicale o lombare, dovuta alla digestione dei tessuti retroperitoneali che, superficializzandosi, si manifesta in questo modo.
    - SEGNO DI GRAY TURNER cioè lo sviluppo di ecchimosi della medesima eziologia a livello dei fianchi.
- SINTOMI GENERALI caratteristici della pancreatite acuta grave e molto variabili in intensità, sono:
    - NAUSEA.
    - VOMITO.
    - FEBBRE come accennato.
    - ITTERO che si registra nel 15-30% dei casi e può verificarsi per due cause:
        - calcolo incuneato nella via biliare tanto che generalmente il quadro inizia con una colica di tipo biliare.
        - Edema della testa del pancreas o aree necrotiche sviluppatesi con la flogosi che comprimono il coledoco nel suo tratto intrapancreatico bloccando il deflusso della bile.
    - DISPNEA se si manifesta una ARDS.
    - EMORRAGIE DIGESTIVE.
    - SHOCK generalmente derivato da una SIRS che si registra molto spesso, può evolvere a seconda delle condizioni concomitanti a:
        - shock ipovolemico.
        - Shock settico.
        - Shock misto: generalmente le componenti eziologiche di questo shock sono miste e difficili da controllare.

    Evolve molto spesso a disfunzione multipla d'organo.

DEFIZIONE DI SIRS, SEPSI, SEPSI SEVERA E SHOCK SETTICO

	TEMPERATURA	FREQUENZA CARDIACA	FREQUENZA RESPIRATORIA	GLOBULI BIANCHI	INFEZIONE	MOD	IPOTENSIONE
SIRS	<36°o >38°	>90 bpm	>20 atti minuto o $paCO_2$ >32mmhg	>12.000 o <4000 o >10% forme immature	no	no	no
SEPSI	2 o più segni di SIRS				sì	no	no
SEPSI SEVERA	2 o più segni di SIRS				sì	sì	no
SHOCK SETTICO	2 o più segni di SIRS				sì	sì	sì

DIAGNOSI:

la diagnosi di pancreatite acuta si avvale di:

- quadro sintomatologico abbastanza evidente a chiaro.
- INDAGINI DI LABORATORIO:
    - Amilasemia e amilasuria, presenti ed elevate anche nelle infezioni o affezioni delle ghiandole salivari. Si tratta di test gravati da due inconvenienti:
        - il valore tende a scendere velocemente, dopo 24-48 ore dall'esordio l'amilasi

sierica totale tende a scendere.
        - Più grave è il danno pancreatico, meno amilasi viene prodotta nelle fasi successive a quella acuta.
        - Si possono registrare come accennato diversi falsi postivi, in caso di:
            - affezioni delle ghiandole salivari.
            - Chetoacidosi.
    - Lipasemia e lipasuria che sono invece:
        - ESCLUSIVE DELLE PANCREATITI.
        - PRESENTI MOLTO PIÙ A LUNGO NEL PLASMA, possono rimanere elevate anche per 7-14 giorni.
    - PCR, estremamente utile nel follow up del paziente, assieme alla TC.
    - Leucocitosi neutrofila.
    - ipocalcemia: il calcio ematico tende in caso di pancreatite a depositarsi in corrispondenza della aree necrotico emorragiche e cala la sua concentrazione dopo qualche giorno.
    - Iperglicemia dovuta ad una alterata regolazione del metabolismo glucidico dovuto alla morte delle cellule delle isole pancreatiche.
    - Incremento della LDH, indice molto generico ma che se molto aumentato è un indice prognostico negativo.
    - Alterazioni di SGOT/SGPT.
    - acidosi metabolica o mista.
- INDAGINI RADIOLOGICHE che risultano fondamentali in quanto sono le uniche che consentono di quantificare il danno pancreatico:
    - TC con mezzo di contrasto, si tratta dell'esame principe, consente di visualizzare:
        - lesioni pancreatiche e raccolte sieroematiche eventualmente presenti.
        - Interessamento dei tessuti peripancreatici.
        - La sede delle raccolte ematiche e sierose extrapancreatiche addominali: si possono analizzare le docce parietocoliche destra e sinistra e i recessi peritoneali.

      In rari casi la raccolta di liquido prosegue verso lo jato di Bochtelev o lo jato Aortico del diaframma provocando delle GRAVI MEDIASTINITI individuabili solo grazie a questa metodica.
    - ECOGRAFIA che in assenza di anse poste anteriormente al pancreas consente di valutare praticamente tutto l'organo, eventualmente individua “l'ansa sentinella”, prima ansa del digiuno che si dilata in caso di infiammazione. Tale tecnica clinicamente purtroppo presenta dei forti limiti per due motivi:
        - generalmente il paziente è molto robusto e l'adipe non consente una visualizzazione adegauta.
        - L'ileo paralitico impone una distensione delle anse che riduce la possibilità di penetrazione da parte degli ultrasuoni.

      Tale indagine è in ogni caso utile per valutare che non vi siano dei danni a livello DELLA COLECISTI e va SEMPRE E COMUNQUE FATTA.
    - DIRETTA ADDOME: può dimostrare la presenza di livelli ideoaerei o eventualmente, molto raramente, la presenza di un calcolo.
    - COLANGIO RMN capace di visualizzare calcoli eventualmente presenti.

    - ECOENDOSCOPIA sempre molto utile nella ricerca del calcolo.
    - ERCP che IN QUESTO CONTESTO HA UN VALORE UNICAMENTE TERAPEUTICO IN QUANTO CONSENTE DI ELIMINARE IL CALCOLO, va eseguita possibilmente entro le prime 72 ore, dopo di che il danno diviene tanto irreversibile che la procedura, nonostante l'eventuale successo, non migliora la prognosi.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE:

valutando la sintomatologia generalmente la diagnosi differenziale è abbastanza agevole:

- colecistite acuta che si caratterizza per un dolore completametne differente:
    - dolore localizzato all'ipocondrio destro.
    - contrattura di difesa che manca completamente nella pancreatite.
- Occlusione intestinale: se meccanica da dei dolori completamente differenti, di tipo crampiforme.
- Perforazioni gastriche o intestinali che provocano generalmente un dolore a pugnalata seguito dal rapido sviluppo di una contrattura di difesa dovuto alla irritazione peritoneale.
- Infarto intestinale, in alcuni casi difficile da differenziare:
    - il dolore iniziale presenta caratteristiche molto simili.
    - La localizzazione può essere spesso, per la struttura della vascolarizzazione intestinale la stessa.
    - Non da contrattura di difesa almeno nelle prime fasi.

  Una differenza importante è legata al fatto che tale dolore al contrario di quello della pancreatite, anche se non è sempre vero, si può verificare in qualsiasi momento della giornata senza alcun rapporto ben preciso con i pasti. Dal punto di vista laboratoristico generalmente amilasi e lipasi non aumentano.
- Infarto del miocardio: se interessa la parete inferiore del cuore la diagnosi differenziale può risultare difficile, il dolore è infatti molto simile.
- Fissurazione e rottura di un aneurisma aortico: segni di shock e ipotensione sono decisamente preponderanti in questo caso.
- Polmonite franca lobare che può dare una distribuzione del dolore all'addome, in sede sottodiaframmatica. La diagnosi può essere:
    - relativamente agevole se viene eseguito un esame obiettivo del polmone.
    - Difficile se ad una pancreatite si sovrappone, per effetto dei mediatori infiammatori, un interessamento mediastinico con versamento pleurico secondario.

COMPLICANZE;

le complicanze possono essere molto importanti clinicamente parlando:

- COMPLICANZE LOCALI cioè:
    - infezioni della necrosi del pancreas che può derivare da germi presenti:
        - nell'intestino, soprattutto tenue naturalmente.
        - Nelle vie biliari.
        - Nel sangue.
    - emorragia da pseudoanerisma arterioso.
    - emorragie digestive.
    - fistole intestinali e necrosi coliche dovute a trombosi acuta dei vasi mesenterici soprattutto.

    - idroureteronefrosi: si verifica se il processo infiammatorio è tale da provocare una espansione del pancreas che interessi anche l'uretere.
- SHOCK che può evolvere ad ARDS e MOD.
- INSUFFICIENZA RENALE SECONDARIA.
- COAGULAZIONE INTRAVASCOLARE DISSEMINATA.

INCIDENZA DELLE COMPLICANZE:

l'incidenza globale di queste complicanze, locali o generalizzate, del 30% circa,

- 80% dei casi nella PANE.
- 9% nella pancreatite edematosa.

È però importante ricordare il fatto che il rischio di infezione della necrosi pancreatica aumenta in modo considerevole nel tempo: alla seconda settimana raddoppia e alla terza raggiunge il 60%.

PROGNOSI:

nel 70% dei casi si assiste ad una guarigione completa nell'arco di 3 settimane, ma in caso di pancreatite acuta severa il rischio di mortalità è piuttosto elevato e variabile nelle diverse settimane:

- I settimana:
    - la mortalità è del 50%.
    - la causa di morte è una disfunzione multipla d'organo dovuta a SHOCK MISTO.
- II settimana durante la quale la mortalità è del 20%, relativamente bassa.
- III settimana, durante la quale:
    - il rischio di mortalità è del 70%.
    - si verifica la maggior parte delle infezioni.

Nella sua forma acuta quindi, la patologia è estremamente pericolosa.

INDICI DI EVOLUZIONE DELLA MALATTIA NEL TEMPO:

gli indici di evoluzione della malattia, molto utili per valutare la prognosi del paziente sono:

- PCR.
- interleuchina 1β.
- Interleuchina 6.

dei tre generalmente viene valutata la PCR, si tratta dell'indice meno costoso e più facile da valutare.

La valutazione del paziente può essere in ogni caso eseguita tramite:

- criteri di GLASGOW, che consentono la attribuzione di un punteggio di gravità.
- Criteri di RANSON che consentono la valutazione complessiva del paziente sia all'ingresso in reparto sia dopo 48 ore in modo differente a seconda che la pancreatite presenti causa biliare o meno.

LE PANCREATITI CRONICHE

la pancreatite cronica è una malattia infiammatoria cronica del pancreas, caratterizzata istologicamente da:

- processi FOCALI DI FIBROSI ed ATROFIA del tessuto acinoso.
- lesioni OSTRUTTIVE DUTTALI.

Una pancreatite cronica, visti i correlati anatomopatologici, si traduce in una COMPLETA DEFUNZIONALIZZAZIONE DEL PANCREAS che viene sostituito da tessuto fibroso.

EPIDEMIOLOGIA:

si tratta di una patologia non infrequente, soprattutto nel nord est italiano, si accompagna infatti ad un elevato consumo di etanolo. In linea generale ricordiamo che:

- nei paesi occidentali colpisce circa 3-6 persone su 100.000 abitanti.
- È prevalente nel sesso maschile.
- L'età di insorgenza è tra 30 e 40 anni.

CLASSIFICAZIONE EZIOLOGICA:

le pancreatiti croniche si possono dividere in diverse categorie:

- PANCREATITE CRONICA DUTTALE O D'AMONT, si forma a monte di una stenosi o substanosi ed è dovuta alla formazione di una ipertensione a livello degli acini con conseguente retrodiffusione enzimatica e danno tissutale nel parenchima pancreatico. Si verifica in caso di:
  - odditi.
  - Neoplasie: ogni area neoplastica del panceas si circonda di una regione di pancreatite cronica che può rendere difficile la diagnosi.
  - stenosi successiva ad una pancreatite acuta di tipo:
    - cicatriziale.
    - da pseudocisti.
- PANCREATITE CRONICA NON DUTTALE, si caratterizza per la presenza di due fattori fondamentali:
  - un fattore genetico predisponente, si parla di:
    - gruppo 0.
    - antigene di istocompatibilità HLA B13.
  - Un fattore ambientale o contestuale come:
    - assunzione di etanolo.
    - Malnutrizione.
    - Ipercalcemia.
    - Iperlipidemia.
    - Emocromatosi.

  In questo caso infatti si formano DEI TAPPI PROTEICI che tendono A CALCIFICARE dovuti ad una alterazione della composizione del succo pancreatico, complessivamente possiamo registrare:
  - Aumento della componente proteica.
  - aumento delle concentrazioni di calcio.

CC BY NC SA

Come fattori inducenti tale fenomeno e capaci di generare una ipertensione localizzata.

- PANCREATITI A CAUSA GENETICA come:
  - fibrosi cistica.
  - Morbo di Wilson.
- PANCREATITI CRONICHE DA VASCULOPATIA, le vasculopatie che possono indurre una riduzione della vascolarizzazione pancreatica e conseguentemente una pancreatite cronica, soprattutto a nell'età anziana. Si parla spesso di pancreatite cronica senile.
- PANCREATITI IDIOPATICHE:
  - pancreatite cronica giovanile.
  - Pancreatite cronica infiammatoria essenziale.

A seconda del tipo di interessamento strutturale registrato possiamo avere:

- pancreatite dei piccoli dotti.
- pancreatite dei grandi dotti.

PATOGENESI:

dal punto di vista della patogenesi possiamo dire che i PROCESSI PATOGENETICI EFFETTIVAMENTE COINVOLTI nella maggior parte dei casi sono due:

- IPERASSUNZIONE DI ETANOLO, l'etanolo infatti:
  - perossida i lipidi di membrana.
  - Altera la concentrazione proteica nel succo pancreatico, in particolare altera il rapporto tra:
    - tripsinogeno.
    - Inibitori.

    Che normalmente è di 1:1. Aumenta inoltre la concentrazione proteica generale.
  - induce la formazione di tappi proteici.
  - Diminuisce la attività della PSP, pancreatic stone protein, che stabilizza il calcio in soluzione.
- DIMINUZIONE PSP, pancreatic stone protein, che stabilizza il calcio in soluzione.

ASPETTI ANATOMOPATOLOGICI:

come accennato in precedenza il processo è principalmente di natura FIBROSANTE, complessivamente registriamo:

- un aumento di volume del pancreas che si dimostra con:
  - aree di colorito biancastro grigiastro.
  - consistenza dura
  - tumefazioni discrete a volte difficilmente distinguibili dal carcinoma pancreatico.
- dotto di wirsung calcoloso, fortemente alterato nella sua conformazione e spesso invaso da calcoli.
- Ectasia dei dotti collaterali di I e II ordine.
- Presenza di cisti e pseudocisti.
- Sclerosi del tessuto pancreatico.

ASPETTI CLINICI:

CC BY NC SA

il quadro clinico, come accennato, può presentarsi:

- ASINTOMATICO, si tratta di pancreatiti croniche che evolvono senza dolore e possono presentare:
  - MALASSORBIMENTO.
  - STEATORREA, presenza di lipidi nelle feci.
  - CREATORREA, presenza di fibre muscolari indigerite nelle feci.
- SINTOMATICO, caratterizzato da:
  - dolore nel 90% dei casi, si presenterà:
    - terebrante e continuo anche se raramente può presentarsi crampiforme, sicuramente il dolore si presenterà:
      - di lunga durata.
      - Ricorrente.
    - Postprandiale.

    A lungo termine, con l'esaurimento della funzione pancreatica e la fibrosi completa dell'organo, il dolore scompare.
  - Ittero lieve e di breve durata, si registra di circa il 30% dei casi.
  - Nausea e vomito.

  Generalmente il dolore locale permane locale e non si registra un interessamento sistemico vero e proprio.
- COMPLICATO, le complicanze in questo caso sono praticamente ineluttabili, il processo interessa infatti anche i tessuti circostanti e la ghiandola diventa sempre più dura e alterata:
  - ittero ingravescente e progressivo: simile a quello registrato in caso di neoplasia pancreatica avanzata, in alcuni casi solo la anamnesi consente di distinguere tra i due aspetti.
  - stenosi duodenale con conseguente vomito.
  - ipertensione portale settoriale: la compressione interessa la vena splenica che può essere compressa o addirittura chiusa.
  - Possono risultare a causa della pressione sulla vena splenica, interessate le vene del fondo dello stomaco che divengono turgide e possono eventualmente sanguinare.
  - Diabete mellito: a lungo termine possono divenire stenotiche le arteriole che irrorano le insule pancreatiche provocando una insufficienza delle stesse che si traduce in un diabete mellito.

OBIETTIVITÀ:

sicuramente possiamo distinguere la presenza di:

- un decadimento del trofismo generale.
- Tumefazione pancreatica.
- Dolore elettivo alla palpazione dell'addome.

DIAGNOSI:

dal punto di vista pratico la diagnosi può essere supportata da:

- ASPETTI LABORATORISTICI, ricordiamo che amilasemia e milasuria permangono alte solo nella fase acuta, nella fase cronica difficilmente lo sono, di conseguenza:

CC BY NC SA

    - in presenza di valori di amilasemia elevati, si deve pensare ad una pseudocisti.
    - Si possono valutare le concentrazioni di bicarbonati ed enzimi pancreatici nel succo duodenale, dopo la stimolazione con CCK o pancreatozimina.
    - Si possono determinare i livelli di lipidi e proteine nelle feci.
    - Si possono dosare i livelli di enzimi pancreatici nelle feci.
- ASPETTI DI DIAGNOSTICA PER IMMAGINI, complessivamente si possono utilizzare:
    - diretta addome, poco utilizzata oggi, un tempo poteva essere utile per individuare regioni calcificate a livello del pancreas.
    - Ecografia che nel paziente magro da ottimi risultati.
    - TC, esame principe in questo caso.
    - Biopsia transparietale guidata che consente di distinguere tra pancreatite cronica e cancro molto spesso.
    - Biopsia transduodenale.
    - ERCP: consente il prelievo diretto del succo pancreatico e sua analisi, se positivo per neoplasia consente di fare diagnosi, in caso contrario sono necessari ulteriori approfondimenti.
    - Pasto baritato, consente di eliminare altre possibili cause.
- TEST DELLA SECRETINA si tratta di un test estremamente sensibile e specifico:
    - si somministra della secretina che conseguentemente dovrebbe aumentre i livelli di CCK che dovrebbe indurre una secrezione pancreatica.
    - Si valutano le concentrazioni di enzimi e bicarbonato nel duodeno.

  Purtroppo il test risulta positivo solo quando la funzione esocrina è al di sotto del 60%.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE:

questa condizione infiammatoria e fibrosante va distinta essenzialmente da:

- CANCRO DEL PANCREAS, condizione estremamente pericolosa, come accennato a volte l'approccio bioptico è essenziale.
- Ulcera gastrica o duodenale, confondibile eventualmente in termini di sintomatologia.
- litiasi biliare che può dare vita a pancreatiti acute ricorrenti o a fenomeni comunque di interessamento pancratico.
- Angina pectoris.
- Insufficienza vascolare celiaco mesenterica.
- Aneurisma della aorta addominale.
- Porfiria.
- Enterite segmentaria.

TERAPIA

la terapia è fondamentalmente chirurgica e si esegue in caso di complicanze le indicazioni sono:

- dolore resistente alla terapia medica o che induce dipendenza dalla stessa.
- Complicanze clinicamente rilevanti.

CC BY NC SA

TEST DIAGNOSTICI PER PATOLOGIE AUTOIMMUNI

Molto spesso una delle sintomatologie più evidenti e precoci delle connettiviti sono PATOLOGIE DI NATURA REUMATICA.

LE MALATTIE REUMATICHE:

LE MALATTIE REUMATICHE SONO MALATTIE ESTREMAMENTE DIFFUSE che spesso si incontrano in medicina generale: le patologie di natura reumatica rappresentano il 70% delle richieste di assistenza ai medici di base. Si tratta di malattie che si caratterizzano per interessamento di:

1. articolazioni.
2. Tessuti extraarticolari quali TENDINI GUAINE MUSCOLI.
3. Tessuto connettivo di sostegno.

Dal punto di vista pratico si possono classificare in due grandi categorie:

- DEGENERATIVE caratterizzate da un processo di progressiva alterazione del normale stato di equilibrio biologico di una parte dell'organismo, un esempio tipico è l'artrosi. Sono sicuramente:
  - LE PATOLOGIE MAGGIORMENTE DIFFUSE E NUMEROSE, sono infatti spesso associate al normale avanzare dell'età.
  - Sono causate dalla normale degenerazione delle strutture cartilaginee.
- INFIAMMATORIE meno diffuse, si tratta di problematiche non legate all'età, ma ad altri tipi di problemi generalmente di natura AUTOIMMUNE, si caratterizzano per i caratteri tipici della infiammazione:
  - RUBOR.
  - TUMOR.
  - CALOR.
  - DOLOR.
  - FUNCTIO LESA.

SINTOMI FUNZIONALI:

si definiscono in questo modo fondamentalmente SINTOMI MEDICI INSPIEGABILI dal punto di vista eziologico ma che si manifestano con caratteri tipici, nello specifico LE SINDROMI REUMATICHE DI QUESTO TIPO SONO ABBASTANZA FREQUENTI.

CLASSIFICAZIONE DELLA PATOLOGIE REUMATICHE:

- PATOLOGIE INFIAMMATORIE quali:
  - artriti primarie e spondilo-entesoartriti.
  - connettiviti e vasculiti.
  - Artriti da agenti infettivi.
  - artropatie da microcristalli e dismetaboliche.

  si caratterizzano per CHIARI SEGNI EMATOCHIMICI DI NATURA INFIAMMATORIA.
- PATOLOGIE DISCUTIBILMENTE DI CARATTERE INFIAMMATORIO:
  - artrosi.
  - affezioni dolorose non traumatiche del rachide.
  - reumatismi extra-vascolari.
  - sindromi neurologiche neurovascolari e psichiche.
  - malattie dell'osso.
  - malattie congenite del connettivo.
  - neoplasie e malattie correlate.

CC BY NC SA

- Altre malattie con possibili manifestazioni reumatologiche.

NON DANNO SEGNI DI INFIAMMAZIONE SISTEMICA.

la artrosi è si una patologia degenerativa, ma in ogni caso anche in patologie di questo tipo, seppur non evidenti, si hanno fenomeni infiammatori: LE PATOLOGIE DA USURA SONO INSOMMA SPESSO ASSOCIATE A PROBLEMI DI NATURA INFIAMMATORIA.

IL PROCESSO DIAGNOSTICO:

a seguito della visita e della prima valutazione si possono eseguire quindi DEGLI ESAMI DI LABORATORIO: non esistono degli esami di laboratorio che consentano di dare delle diagnosi precise ed immediate, è quindi indispensabile un esame clinico preciso del malato.

INTERPRETAZIONE DEI TITOLI ANTICORPALI:

L'AUMENTO DEL TITOLO DI ANTICORPI ANTISTREPTOLISINICI PER ESEMPIO, associato a patologie di tipo reumatico, NON È UN INDICE SUFFICIENTE AD INDICARE LA PRESENZA DI PATOLOGIE DI TIPO REUMATICO. Normalmente un individuo può presentare un incremento del titolo di antistreptolisina:

- per semplice memoria immunitaria come avviene nella stragrande maggioranza dei casi.
- per patologie di natura reumatoide.

Il fattore reumatoide per esempio incrementa nel 90% dei casi per motivi che prescindono dalla patologia reumatoide stessa.

L'UTILIZZO DELL'ESAME CLINICO:

gli esami clinici, la cui efficacia è molto migliorata nel corso del tempo, hanno oggi una elevata sensibilità e specificità, e possono essere utilizzati per:

- aiutare l'inquadramento clinico, sono nello specifico un supporto alla DIAGNOSI, nello specifico possono essere utili:
  - la valutazione di fattori complemento.
  - I titoli anticorpali.
  - Il dosaggio delle citochine anche se questo viene eseguito meno di frequente.
- valutare il follow up del paziente: viene monitorata la attività della patologia nel tempo, soprattutto NEL MONITORAGGIO DELLA FUNZIONALITÀ DEGLI ORGANI COLPITI come la funzionalità ematopoietica, intestinale e molto altro a seconda, naturalmente, della diversa patologia presa in considerazione.
- aiuta nella impostazione della terapia immunosoppressiva e nella sua valutazione:
  - consente interventi terapeutici maggiormente precoci.
  - consente di valutare l'associazione di farmaci immunosoppressivi.

  ad oggi i farmaci utilizzabili non sono molto precisi nella loro azione e la valutazione globale della loro attività è spesso fondamentale[1].

LE CONNETTIVITI:

LA CONNETTIVITA È UNA MALATTIA INFIAMMATORIA SISTEMICA CARATTERIZZATA DA:

- EZIOLOGIA IGNOTA.
- MULTIFATTORIALITÀ.
- NATURA IMMUNOMEDIATA: questo aspetto è emerso direttamente dalla valutazione della efficacia delle terapie immunosoppressive, cosa che non avverrebbe in caso di fenomeni di natura tumorale[2].

1 Si cerca oggi di sviluppare farmaci capaci di agire sui meccanismi di INTERCOMUNICAZIONE tra le cellule in questione.

2 Prima di impostare una terapia di natura IMMUNOSOPPRESSIVA bisogna infatti sempre considerare la presenza eventuale di:
  - patologie neoplastiche.

- PRESENZA DI PARTICOLARI TIPI DI AUTOANTICORPI che nel soggetto sano generalmente, ma non assolutamente, non ci sono: normalmente individui malati di patologie autoimmuni presentano autoanticorpi già una decina d'anni prima della emersione evidente della sintomatologia.

CAMPIONI SIGNIFICATIVI:
I soldati della guerra del Golfo, oggi affetti da patologie di natura autoimmune in modo statisticamente anomalo, sono oggetto di studio in quanto per questi soldati, essendo stati eseguiti dei test ematici prima della guerra in modo estremamente specifico, possono essere seguiti sul lungo periodo. Un caso particolare sicuramente è relativo alla possibilità della attività stimolatoria rispetto a patologie di natura autoimmune, ad oggi generalmente smentiti, dello squalene, utilizzato nella produzione di vaccini contro l'antrace per questi soldati.

DIVERSI TIPI DI CONNETTIVITI E VASCULITI:
nel complesso sotto il nome di connettiviti vanno numerose e diverse patologie, nello specifico ricordiamo che tra le patologie denominate CONNETTIVITI E VASCULITI rientrano:

- LUPUS ERITEMATOSO SITEMICO E DISCOIDE.
- CONNETTIVITI MISTE.
- MIOSITI.
- SCLERODERMIA.
- DERMATOMIOSITE.
- ARTRITE REUMATOIDE.
- SINDROME DI SJOGREN e forme correlate.
- SINDROME DA SOVRAPPOSIZIONE.
- VASCULITI SISTEMICHE.
- SINDROME DA ANTICORPI ANTI FOSFOLIPIDI.
- POLIMIALGIA REUMATICA.
- ERITEMA NODOSO.
- PANNICULITI.
- POLICONDRITI.

SINTOMATOLOGIA ED ESAMI EMATOCHIMICI:
La attività infiammatoria, in virtù del sistema ridondante delle citochine e dell'interessamento sistemico, provoca diversi sintomi apprezzabili in diversi ambiti, si possono in ogni caso dei sintomi di tipo COMUNE che generalmente si associano alla attività infiammatoria, e sintomi di tipo SPECIFICO che sono estremamente indicativi.
<u>SINTOMI COMUNI:</u>

- febbre,
- artropatia.
- mialgie e astenia.
- sierositi.
- ipergammaglobulinemia.
- anemia.

<u>SINTOMI SPECIFICI:</u>

- PORPORA che si associa a VASCULITI.
- FENOMENO DI RAYNAULD: vasospasmo eccessivo per uno stimolo fisiologico di vasocostrizione per stimoli simpatici. Si associa a:
  - sclerosi sistemica progressiva.
  - patologie infettive.

in questi termini è importante ricordare la riemersione di patologie quali una tubercolosi.

CC BY NC SA

    - Lupus eritematoso sistemico.
- MIOSITE, infiammazione muscolare, generalmente associata a POLIMIOSITE
- SINDROME SICCA che caratterizza la sindrome di Sjorgen: si tratta di una sintomatologia associata a secchezza delle mucose e mancata secrezione lacrimale e salivare.
- ANEMIA EMOLITICA e LEUCOPENIA che si associano a LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO.
- FATTORE REUMATOIDE che si riscontra presente soprattutto in caso di:
    - ARTRITE REUMATOIDE.
    - SINDROME DI SJOGREN.

la sintomatologia quindi spinge il medico a richiedere degli esami che possono essere più o meno indicativi, sempre ricordando che l'incremento di un fattore ematico può non essere sempre associato alla patologia.

IL VALORE DEL TEST.

soprattutto per questo tipo di patologie, prima di fare delle diagnosi, è necessaria una valutazione specifica della sintomatologia e del singolo caso, in ogni caso, per necessità, nel corso del tempo sono stati valutati metodi STATISTICI PER DETERMINARE LA VALIDITÀ DI UN TEST; NELLO SPECIFICO DEFINIAMO:

- SENSIBILITÀ: probabilità che un soggetto malato presenti un dato segno clinico. Un elevato valore di sensibilità consente eliminare la presenza di falsi negativi, dal punto di vista formale si scrive:

$$SS=\frac{VP}{VP+FN}$$

  LA SENSIBILITÀ È LA CAPACITÀ DI IDENTIFICARE CORRETTAMENTE I SOGGETTI MALATI.
- SPECIFICITÀ: probabilità che un soggetto non malato non presenti un dato segno clinico. Maggiore è il valore più si abbassa la probabilità di incontrare falsi positivi.

$$SP=\frac{VN}{VN+FP}$$

  LA SPECIFICITÀ IDENTIFICA I SOGGETTI NON MALATI CORRETTAMENTE.

A partire dal concetto di SENSIBILITÀ E SPECIFICITÀ si possono inoltre ricavare VALORI PREDITIVI positivi e negativi per cui SI ASSOCIA AD UN SEGNO UN VALORE SPECIFICO:

- VALORE PREDITIVO POSITIVO esprime la probabilità che un soggetto con risultato positivo al test sia realmente affetto da malattia, dipende da:
    - specificità.
    - prevalenza cioè numero di malati nel periodo di tempo della malattia nella popolazione.

  Dal punto di vista statistico si esprime in questo modo:

$$PPV=\frac{VP}{VP+FP}$$

- VALORE PREDITIVO NEGATIVO esprime la probabilità che un soggetto con risultato negativo al test sia realmente non affetto dalla malattia. Dal punto di vista statistico si definisce in questo modo:

CC BY NC SA

$$NPV=\frac{VN}{VN+FN}$$

ESAMI DI LABORATORIO:
gli esami di laboratorio utili nella diagnosi di questo tipo di patologie possono essere relativi a:

- indici di FLOGOSI.
- Indici di FUNZIONE D'ORGANO come per esempio test relativi alla EMATOPOIESI o alla FUNZIONALITÀ RENALE, valutazione generalmente eseguita tramite le urine. ED EPATICA, con l'analisi per esempio delle feci.
- Marker della RISPOSTA IMMUNITARIA.
- Esame del LIQUIDO SINIOVIALE eseguito soprattutto se risulta incerta la diagnosi iniziale.
- ALTRI TEST relativi per esempio a:
  - APTT.
  - Funzione ormonale.
  - Metabolismo.
  - Valori del ferro.
  - Markers neoplastici.
  - HLA.

	ESAMI DI BASE	ESAMI SPECIFICI
EMATICI	emocromocitometrico	autoanticorpi
	VES	complemento
	PCR	crioglobuline
	profilo proteico	ferritinemia
	fibrinogeno	enzimi muscolari
	coagulazione	dosaggi ormonali
	acido urico	antigeni anti HLA
	calcio	
	fosforo	
	sideremia	proteinuria nelle 24h
URINE	caratteri fisici	clearance elettroliti
	proteine	
	cellule	
	microcristalli	
LIQUIDO SINOVIALE		chimico fisico
		complemento
		esame colturale
		ricerca fattori specifici

naturalmente è indispensabile valutare LO STATO COMPLESSIVO DELL'ORGANISMO DEL PAZIENTE tramite esami del sangue ed esami delle urine, SI POSSONO POI ANDARE AD INDAGARE SPECIFICI ASPETTI DELLA MALATTIA IN ESAME.

MALATTIE AUTOIMMUNI ORGANO SPECIFICHE:

CC BY NC SA

si tratta di patologie che generalmente sono di competenza del singolo specialista e non dell'immunologo, quantomeno non direttamente.

GLI INDICATORI DELLE PATOLOGIE AUTOIMMUNI E REUMATICHE:

indicatori di patologie autoimmuni possono essere molti e diversi come sottolineato in precedenza.

INDICATORI DI FLOGOSI:

gli indicatori di flogosi, estremamente utili a livello clinico, sono fondamentalmente:

1. LA VES.
2. LA PCR.
3. IL FIBRINOGENO.

LA VES:

esame sensibile ma poco specifico, si tratta di un indice relativo alla SINTESI DI PROTEINE LEGATA ALLA ATTIVITÀ INFIAMMATORIA DELLA PATOLOGIA NEL SUO COMPLESSO che alterano la attività di eritrosedimentazione e di repulsione tra i globuli rossi incrementando la VES e decrementando la normale attività repulsiva. Nello specifico la VES è influenzata da numerosi fattori che possono essere confondenti rispetto all'esame:

- CONCENTRAZIONE DELLE PROTEINE PLASMATICHE.
- NUMERO E MORFOLOGIA DEGLI ERITROCITI, le anemie incrementano la ves in quanto le forze elettrostatiche repulsive diminuiscono.
- VISCOSITÀ DEL PLASMA.
- FARMACI come i contraccettivi orali.
- OBESITÀ che sembra influisca sulla attività secretiva della IL6.

FATTORI CHE POSSONO PROVOCARE UN INCREMENTO DELLA VES:

- ETÀ in particolare sopra i 50 anni la VES tende a salire. Ricordiamo che in linea generale il controllo della tolleranza in generale con l'età tende a calare, di conseguenza è normale e fisiologico un lieve incremento della attività infiammatoria autoimmune anche in casi clinici non rilevanti.
- SESSO FEMMINILE in associazione a mestruazioni, uso di anticoncezionali e gravidanza.
- PROTEINE DELLA FLOGOSI che possono essere incrementate per varie ragioni.
- IPERCOLESTEROLEMIA.
- MACROCITOSI legato spesso ad anemia perniciosa che può essere associata a:
  - patologie autoimmuni.
  - gastriti trofiche legate ad alcolismo.
- EMOCONCENTRAZIONE legata ad una disidratazione.

Significativi possono essere gli errori tecnici in relazione alla temperatura soprattutto.

FATTORI CHE POSSONO PROVOCARE UN CALO DELLA VES:

- POLICITEMIA.
- LEUCOCITOSI MARCATA.
- DEFORMAZIONI DEI GLOBULI ROSSI:
  - anemia falciforme.
  - Anisocitosi globuli rossi di diverse dimensioni, piccoli e grandi.
  - Acantocitosi.
  - Microcitosi globuli rossi di piccole dimensioni.
  - Sferocitosi con formazione di globuli rossi di piccole dimensioni privi di forma

CC BY NC SA

biconcava detti sferociti.

- ALTERAZIONI DI COMPONENTI QUALI:
  - aumento dei sali biliari.
  - Glucocorticoidi ad alte dosi.
  - Ipofibrinogenemia.

Anche in questo caso errori tecnici legati per esempio a scarso uso di anticoagulanti o temperatura di esecuzione troppo bassa possono alterare il risultato del test.

LA PCR:

esame aspecifico anche in questo caso ma molto utilizzato nella valutazione della attività flogistica.

IL FIBRINOGENO:

altro marker utilizzatissimo, aumenta in modo lievemente differente alla PCR nel tempo e in modo relativamente simile alla VES.

ALTERAZIONI DELLE CELLULE DEL SANGUE:

diverse patologie di natura autoimmune possono provocare variazioni di diversi valori ematologici, nello specifico ricordiamo:

- LEUCOPENIA marcatore quasi patognomico del LUPUS ERITEMATOSO SITEMICO.
- LEUCOCITOSI associata per esempio alla GOTTA, situazione opposta a quella del lupus con un superaumento di questi globuli.
- ANEMIA spesso testata con il TEST DI COOMBS.
- PIASTINOPENIA.
- PIASTRINOSI.

soprattutto ANEMIE, PIASTRINOPENIE E LEUCOPENIE AUTOIMMUNI tramite questi indicatori si possono valutare soprattutto patologie quali piastrinopenie, leucopenie e anemia AUTOIMMUNI.

ANEMIA NELLE PATOLOGIE INFIAMMATORIE CRONICHE:

nelle patologie flogistiche spesso si osservano concomitanti ANEMIE la cui gravità generalmente è direttamente correlata allo stato della infiammazione. Per quanto riguarda la valutazione e la eventuale associazione della anemia allo stato infiammatorio o ad altre cause, si possono valutare:

- FOLATI e VITAMINA B12 tra le cause principali di anemia.
- I LIVELLI DI FERRO:
  - SISTEMICI valutabili tramite la SIDEREMIA: si tratta della valutazione di livelli ematici di transferrina satura; questo valore:
    - risulta diminuito in caso di DEFICIENZE ALIMENTARI DEL FERRO.
    - Risulta diminuito anche IN CASO DI PATOLOGIE INFIAMMATORIE: LE PROTEINE EMATICHE IN CASO DI FLOGOSI DIMINUISCONO.
  - TISSUTALI valutabili tramite I LIVELLI DI FERRITINA, la ferritina, al contrario della transferrina, si comporta in questo modo:
    - risulta diminuita in CASO DI MANCANZA DI FERRO.
    - Risulta aumentata IN CASO DI FLOGOSI.

  somministrare del FERRO PER UNA DIAGNOSI ERRATA DI DEFICIENZA DI ASSUNZIONE È UN ERRORE: l'incremento del ferro stimola il suo deposito tissutale e di fatto incrementa la attività flogistica.

  L'epcidina è un ormone proteico scoperto di recente, capace di influire in modo significativo sulle concentrazioni di ferro ematiche: tale ormone regola la attività della ferroportina, il trasportatore del ferro tra interno ed esterno della cellula

caratteristico di macrofagi e di cellule dell'epitelio gastrointestinale.
- I LIVELLI DEI MARKER DI FLOGOSI: la presenza concomitante di marker flogistici guida verso una diagnosi di anemia da flogosi.

GLI AUTOANTICORPI:

il dosaggio degli autoanticorpi è fondamentale per IL FOLLOW UP DEL PAZIENTE AFFETTO DA PATOLOGIA AUTOIMMUNE e PER IL CONTROLLO DELLA TERAPIA.
gli anticorpi rivolti contro bersagli antigenici di natura cellulare, possono presentare come obiettivo diversi distretti. In una cellula possiamo distinguere a questo proposito fondamentalmente:

- DISTRETTO NUCLEARE E SONO DETTI ANTICORPI ANTI NUCLEO.
- DISTRETTO CITOPLASMATICO che contiene numerosi bersagli molecolari quali:
  - T RNA SINTETASI.
  - IL CITOPLASMA DEI NEUTROFILI e SPECIFICHE PROTEINE IN ESSI PRESENTI, tali patologie sono strettamente legate a VASCULITI.
- COMPONENTI STRUTTURALI della membrana cellulare O STRUTTURE CHE CON LA MEMBRANA INTERAGISCONO, si parla soprattutto di ANTICORPI RIVOLTI CONTRO FOSFOLIPIDI ANIONICI DI MEMBRANA. Nel complesso tali patologie sono associate a:
  - COAGULOPATIE SU BASE EREDITARIA: si tratta di patologie di scoperta relativamente recente. Il danno associato è di tipo chiaramente TROMBOTICO ed è dovuto a:
    - ADESIONE dell'autoanticorpo ALLA CELLULA ENDOTELIALE e stimolazione di uno stato proinfiammatorio che ne porta alla attivazione in senso coagulativo e alla eventuale distruzione.
    - ADESIONE dell'autoanticorpo ALLA STRUTTURA PIASTRINICA e ATTIVAZIONE DELLA PIASTRINA.

    Soggetti giovani con patologie di tipo trombotico, che non presentano altri fattori di rischio, possono presentare questo tipo di disfunzioni.
  - QUADRI INFIAMMATORI LOCALI dove l'autoanticorpo aderisce a CELLULE DELLA IMMUNITÀ come monociti macrofagi o simili.
  - INFIAMMAZIONI DELLA UNITÀ FETOPLACENTARE in particolare in relazione a problemi di carattere ostetrico che si manifestano come POLIABORTIVITÀ RECIDIVA: aborti ripetuti in fasi precoci della gravidanza possono essere spiegati in questo modo.

Gli autoanticorpi possono poi essere molto differenti tra loro: un paziente malato per esempio di LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO può presentare ANTICORPI COMPATIBILI CON UNA GRANDE QUANTITÀ DI ANTIGENI ma nella pratica DIAGNOSITCA e TERAPEUTICA se ne utilizzano solo alcuni al fine di:

- testare la terapia.
- Seguire il decorso della patologia.

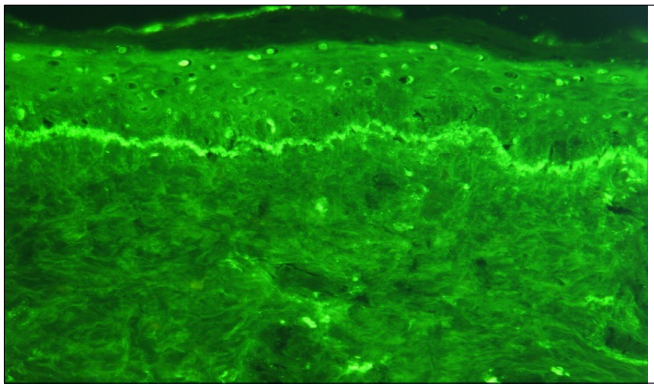
ANTICORPI ANTI NUCLEO:

nella valutazione laboratoristica di questo tipo di fattosi si utilizzano cellule umane alterate, per esempio derivate da una neoplasia geneticamente alterata in modo relativamente significativo, in questo modo:

- si prepara il campione.
- Lo si pone in contatto con il siero.
- Si utilizzano degli anticorpi anti anticorpi marcati.
- Si valuta la fluorescenza del campione.

BY NC SA

Oggi molto spesso si utilizza L'ELISA che risulta meno affidabile: spesso si cercano ANTICORPI ANTI ENA O ANTI NUCLEO ANTIGENE NUCLEO ESTRAIBILE e la valutazione tramite ELISA non risulta abbastanza significativa rispetto alla analisi con



Test di immunofluorescenza su campione di tessuto epiteliale: si individuano anticorpi diretti contro la membrana basale e anticorpi diretti contro strutture nucleari delle cellule epiteliali.

immagine tratta da wikipedia

IL TITOLO ANTICORPALE:

il titolo anticorpale è molto importante e si definisce come L'ULTIMA DILUIZIONE A LIVELLO DELLA QUALE SI OSSERVA LA RISPOSTA RISPOSTA ANTICORPALE NEL CAMPIONE. È importante ricordare il fatto che L'ESSERE UMANO PRESENTA SEMPRE UNA QUANTITÀ DI AUTOANTICORPI ma questi autoanticorpi sono TENUTI SOTTO CONTROLLO DA MECCANISMI CELLULARI DI REGOLAZIONE, dal punto di vista laboratoristico diciamo che:

- un titolo fino a 1:40 VIENE CONSIDERATO NORMALE.
- un titolo di 1:80 è relativamente significativo.
- un titolo di 1:160 o superiore VIENE CONSIDERATO SIGNIFICATIVO.

SE IL TITOLO È SIGNIFICATIVO È NECESSARIO INDAGARE NELLO SPECIFICO QUALE SIA IL TARGET DELL'ANTICORPO.

DIVERSI OBIETTIVI DEGLI ANTICORPI ANTI NUCLEO:

anticorpi anti nucleo possono essere diretti contro bersagli cellulari di diversa entità, nello specifico:

- ANTICORPI ANTI ACIDI NUCLEICI classificabili a loro volta in:
  - anti monostrand e anti doublestrand del DNA.
  - anti complesso DNA/istone cioè anti nucleosomi.
- ANTI PROTEINE NUCEARI-NUCLEOLARI e detti ANTI ENA antigene nucleo estraibile, nello specifico possono essere:
  - ANTI ISTONI.
  - ANTI RNP.
  - ANTI PROTEINE DEL NUCLEO O DEL NUCLEOLO tra cui ricordiamo per esempio anticorpi anti RNA SINTETASI.

discriminare tra i diversi anticorpi rispetto al loro obiettivo è significativo per esempio in relazione al LUPUS:

- gli anticorpi anti double strand del DNA sono CARATTERISTICI DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO.
- reazioni allergiche a farmaci, anche a lungo termine, possono provocare la emersione di anticorpi self reattivi CHE PROVOCANO UNA SINTOMATOLOGIA DETTA LUPUS FARMACOLOGICO: in nessun caso per questi pazienti si possono trovare anticorpi anti double strand DNA.

DIVERSA DISTRIBUZIONE DEGLI ANTICORPI ANTI NUCLEO:

CC BY NC SA

la diversa distribuzione del pattern di fluorescenza può essere significativa rispetto alla valutazione della posizione dell'autoanticorpo, distinguiamo diversi pattern:

- OMOGENEO distribuito ed associato per esempio a LUPUS.
- PERIFERICO o MARGINALE ancora associato al lupus.
- NUCLEOLARE con anticorpi rivolti quindi contro il DNA o RNA nucleolare.
- PUNTEGGIATO.
- CENTROMERO.

LE CELLULE LE:
negli anni 70 nella diangosi di patologie quali il LUPUS si ricercavano le cosiddette cellule LE o del lupus eritematoso: si tratta DI CELLULE MACROFAGICHE CHE HANNO ENDOCITATO CELLULE GRANULOCITICHE AGGREDITE DA ANTICORPI ANTI NUCLEO, tali cellule assumevano alla osservazione un aspetto caratteristico. Oggi non si esegue più in quanto esistono metodi molto più rapidi e indicativi.

CAUSA DELLA COMPARSA DI AUTOANTICORPI ANTI NUCLEO:
possiamo dire che la possibile causa della comparsa di anticorpi anti nucleo può essere molto variabile, nello specifico tra le cause principali riconosciamo:

- MALATTIE AUTOIMMUNI che risultano determinabili con differenti gradi di positività:

patologia	% di positività
LES	95-100
LES da farmaci	100
epatite autoimmune	100
sclerodermia	60-80
dermatomiosite	30-80
sindrome di Sjogren	40-70

- FARMACI.
- PATOLOGIE INFETTIVE CRONICHE che spesso presentano cross reattività, soprattutto:
  - ascessi.
  - TBC.
  - endocardite batterica subacuta.
  - malaria.
  - infezioni da EBV.
- NEOPLASIE.
- PARENTI APPARENTEMENTE SANI DI PAZIENTI CON PATOLOGIE AUTOIMMUNI: di frequente parenti sani di malati possono presentare anticorpi anti nucleo, anche se l'autoanticorpo c'è l'individuo non è necessariamente malato e la condizione nello specifico va valutata in prima battuta sulla base della sintomatologia. Ricordiamo che anche in questo caso:
  - le predisposizioni genetiche sono sicuramente presenti.
  - le condizioni ambientali sono fondamentali per innescare questo meccanismo di autoimmunità.

  In una stessa famiglia insomma, POSSIAMO AVERE I MEDESIMI ANTICORPI ma POSTI IN AMBIENTI E IN ASSOCIAZIONE A SUBSTRATI DIFFERENTI per cui lo sviluppo della patologia può essere molto variabile.
- SOGGETTI SANI presentano autoanticorpi in incremento in rapporto con l'età.

spesso insomma PATOLOGIE DI ALTRO CARATTERE POSSONO PORTARE ALLA

CC BY NC SA

FORMAZIONE DI QUESTI ANTICORPI e la valutazione deve sempre essere eseguita sul campo.
VALUTAZIONE DEL TEST:
un tipico esempio a questo proposito sono gli autoanticorpi anti DNA sono ESTREMAMENTE SPECIFICI NEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO, dal punto di vista della analisi laboratoristica possiamo distinguere tre fasce:

- una fascia di netta NEGATIVITÀ.
- una fascia DUBBIA.
- una fascia di POSITIVITÀ.

L'interpretazione deve quindi essere eseguita con attenzione.
TEST DISPONIBILI:
si possono utilizzare nella analisi di questi test:

- RADIO BINDING TEST o TEST DI BARR: si tratta di un test molto preciso che consente di dare una valutazione in termini di mU/L degli anticorpi presenti.
- IFI o VALUTAZIONE DELLA REATTIVITÀ DEGLI ANTICORPI RISPETTO A RITHIDIA LUCILIAE, un protozoo ricco di DNA NATIVO: la reazione di immunofluorescenza consente di determinare LA AFFINITÀ DEGLI ANTICORPI IN QUESTIONE, solo anticorpi ad alta affinità, infatti, si associano al protozoo in questione.
- ELISA molto utilizzato sempre con i limiti sopra descritti: consente tramite l'utilizzo di enzimi la individuazione dell'anticorpo, ma non ne consente una precisa collocazione nell'ambiente.

UTILIZZO DEGLI ANTICORPI ANTI DNA:
si tratta di anticorpi che risultano FACILMENTE UTILIZZABILI NELLA VALUTAZIONE DEL FOLLOW UP DELLA PATOLOGIA: incrementi dei livelli di autoanticorpi sono legati in modo molto stretto alle fasi di riacutizzazione; spesso si eseguono valutazione in parallelo delle concentrazioni di COMPLEMENTO.
ANTICORPI ANTI FOSFOLIPIDI:
si tratta di anticorpi che si associano specificamente a fosfolipidi anionici di membrana, storicamente si inquadrano in due categorie:

1. ANTICORPI ANTI CARDIOLIPINA di tipo IgM o IgG:
    1. un tempo veniva utilizzato per lo screening della sifilide, si esegue ancora oggi ma la patologia è molto meno diffusa di un tempo, nello specifico il test si chiama VDRL.
    2. spesso pazienti con LUPUS presentano QUESTA REATTIVITÀ POSITIVA accompagnata, chiaramente, da una negatività per tutte le analisi TREPONEMICHE relative alla SIFILIDE.

    Gli anticorpi anti CARDIOLIPINA presentano una REATTIVITÀ CROCIATA PER LIPIDI ANIONICI DI MEMBRANA quali per esempio fosfatidil serina, fosfatidil inositolo, fosfatidil etanolamina. Dal punto di vista sintomatologico questi pazienti spesso presentano una NOTEVOLE PREDISPOSIZIONE A FENOMENI DI NATURA TROMBOTICA o patologie di altro tipo, tali anticorpi infatti attaccano:
        1. piastine attivandole.
        2. Endotelio attivandolo.
        3. Il sincizio trofobalsto provocando POLIABROTIVITÀ.
2. ANTICORPI ANTI COFATTORE definiti in questo modo generico e analizzati generalmente in caso di positività ad indagini rivolte alla cardiolipina, nello specifico si tratta di:

1. una molecola che reagisce con il fosfolipide anionico di membrana.
2. associata a fosfolipidi anionici di membrana diversi dalla cardiolipina..

in linea generale possiamo dire che LO SVILUPPO DELLA REAZIONE AUTOIMMUNE È LEGATA A MODIFICAZIONI DI TALI FOSFOLIPIDI e DELLA RISPOSTA IMMUNITARIA che si possono verificare in caso di:

3. traumi.
4. flogosi.
5. infezioni.

Cofattori noti sono sicuramente i seguenti:

1. beta 2-glicoproteina 1: fattore di reattività ad oggi ricercato a livello clinico e molto significativo in associazione con patologie di natura trombotica.
2. anti protrombina, test non eseguito da tutti i laboratori ma estremamente specifico e indicativo.
3. anti annessina V che è una proteina che interagisce con il trofoblasto.
4. proteina C attivata e proteina S che sono molecole associate ai meccanismi di controllo della COAGULAZIONE.
5. LDL ossidate.

<u>RICERCA DELL'ANTICOAGULANTE LUPICO:</u>

SI DEFINISCE ANTICOAGULANTE LUPICO UN ANTICORPO CHE INTERFERISCE CON LA ATTIVAZIONE DELLA PROTROMBINA IN VITRO, tale fattore presenta quindi in VITRO una attività ANTICOAGULATIVA per cui anche in presenza di:

- fattori della coagulazione.
- Anticorpi anti fosfolipidi di membrana.

IMPEISCONO I FENOMENI DI COAGULAZIONE, nello specifico SI VALUTA IL TEMPO DI TROMBOPLASTINA PARZIALE con MEMBRANE LIPIDICHE e che ALLUNGANO IL TEMPO DI COAGULAZIONE IN MODO MOLTO SIGNIFICATIVO. Tali anticorpi si comportano in modo molto differnte in vivo e in vitro:

- provocano una patologia TROMBOTICA IN VIVO.
- Provocano una mancata coagulazione IN VITRO.

Generalmente nello screening di questo tipo di fattore vengono eseguite delle analisi molto precise, nello specifico:

- VALUTAZIONE DEL TEMPO DI TROMBOPLASTINA PARZIALE sfruttando eventualmente:
  - caolino.
  - aPTT.
  - veleno di vipera Russel diluito.
- SI VALUTA QUELLA CHE PUÒ ESSERE UNA MANCATA CORREZIONE DEL PROLUNGAMENTO CON MIXING DI PLASMA NORMALE.
- CORREZIONE OTTENUTA CON AGGIUNTA DI FOSFOLIPIDI di modo da incrementare il substrato utile.
- Si procede infine alla ESCLUSIONE DI TUTTE LE ALTRE COAGULOPATIE.

se tutto questo non risulta positivo, si passa a considerare la presenza di ANTICORPI ANTI FOSFOLIPIDI ANIONICI DI MEMBRANA.

ANTICORPI ANTI ANTIGENI CITOPLASMATICI:

sono anticorpi caratteristici di pazienti che presentano patologie infiammatorie della parete vasale, nello specifico si registrano:

- infiltrati leucocitari.
- edemi.

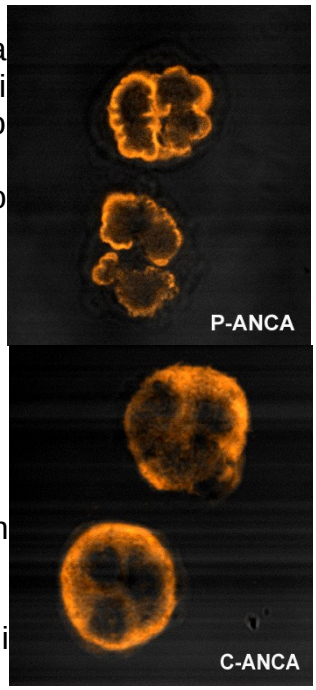
CC BY NC SA

- infiammazione del vaso.

IN QUESTO CASO C'È UN DANNO DELLA PARETE DEL VASO, molto differente dal caso precedente, in questi soggetti generalmente si INDIVIDUANO ANTICORPI ANTI ANCA O ANTICORPI ANTI CITOPLASMA DEL NEUTROFILO

ANALISI DELLA PRESENZA DI ANTICORPI:

gli anticorpi anti ANCA possono essere sensibili a componenti presenti in diverse sedi del citoplasma del neutrofilo, nello specifico distinguiamo:



- P-ANCA perinucleari che non devono essere confusi alla analisi con fluorescenza con anticorpi anti nucleo per cui l'osservazione deve essere eseguita attentamente. Possiamo dire che tali anticorpi possono:
  - REAGIRE CON LA MIELOPEROSSIDASI dando spesso quadri di VASCULITE quali:
    - micropoliangioite.
    - Sindrome di Churg Strauss.
  - REAGISCONO CON DIVERSE MOLECOLE:
    - malattie croniche gastroenteriche quali:
      - epatiti autoimmuni.
      - colite ulcerosa.
    - Altre vasculiti a quadro maggiormente sistemico.
- C ANCA citoplasmatici che si riconoscono facilmente in quanto:
  - REAGISCONO CON LA PROTEINASI 3.
  - SONO ASSOCIATI A VASCULITI come la sindrome di Wegner.

generalmente si eseguono test di controllo con ELISA in associazione a mieloperossidasi e proteinasi 3 a conferma della eventuale diagnosi.

Come gli anticorpi anti nucleo tipici del lupus ANCHE GLI ANTICORPI ANTI ANCA SONO UN OTTIMO METODO DI VALUTAZIONE DEL FOLLOW UP DEL PAZIENTE: la loro diminuzione si associa ad un netto miglioramento delle condizioni di vita del paziente.

LE CRIOGLOBULINE:

Le CRIOGLOBULINE sono dei complessi molecolari composti di ANTICORPI e ANTIGENI ma non solo, che si complessano tra loro, e che SEMPRE IN OGNI CASO CONTENGONO AUTOANTICORPI, caratterizzati dalla CAPACITÀ DI FORMARE UN PRECIPITATO IN CASO DI CALO DELLA TEMPERATURA CORPOREA. Il prelievo si esegue a siringa calda a 37°, se sono presenti crioglobuline, il precipitato si forma in tempi molto brevi e sparisce riportando la provetta a temperatura corporea.

CRIOGLOBULINEMIA:

si tratta della valutazione della concentrazione di crioglobuline nel sangue, dato molto importante, si definisce in percentuale, nello specifico:

- GRADO I con critocrito minore del 5%.
- GRADO II con critocrito tra 5 e 25%.
- GRADO III con critocrito superiore a 25%.

Esistono diversi tipi di crioglobuline a seconda della componente in immunoglobuline che presentano:

- aggregazione di molecole tutte uguali tra loro prodotte per esempio da UN MIELOMA MULTIPLO
- anticorpi di tipo IgG o IgM che possono essere

CC BY NC SA

- mono clonali.
- Poli clonali.

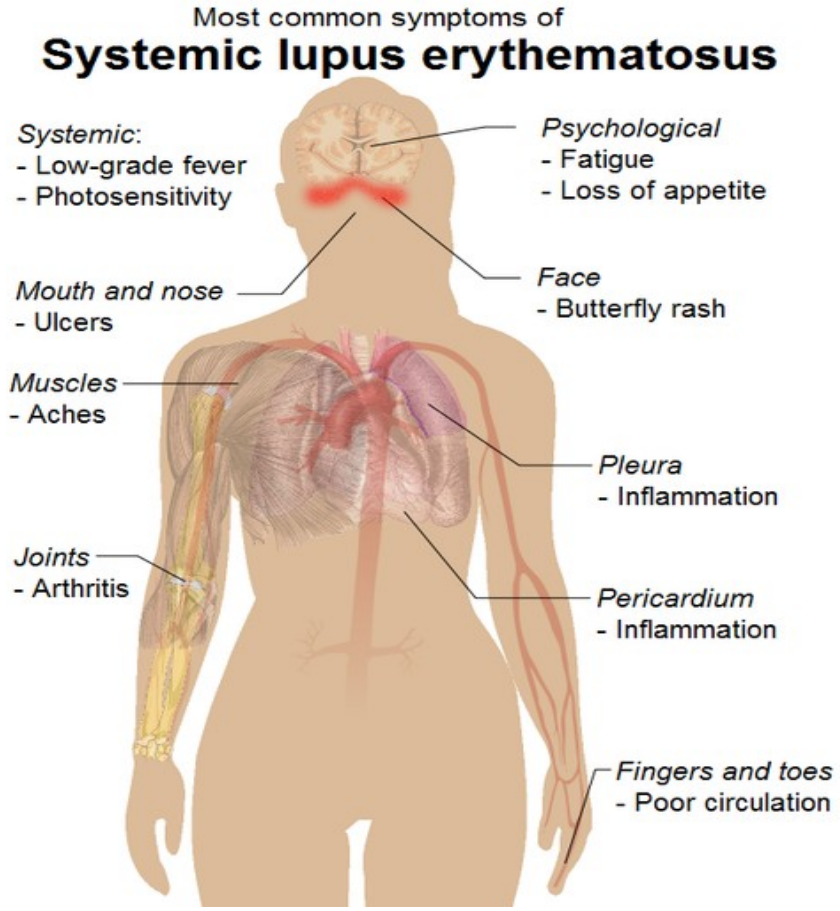
BY NC SA

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

Il lupus eritematoso sisemico è una patologia autoimmune molto particolare e i sistemi potenzialmente affetti da tale patologia possono essere molto diversi: si tratta del paradigma delle patologie sistemiche autoimmuni connettivitiche e si estrinseca tipicamente in un quadro di danno ANTICORPO MEDIATO.

DEFINIZIONE DI LUPUS:

malattia infiammatoria multisistemica ad eziologia sconosciuta caratterizzata da un estremo polimorfismo clinico e dalla presenza di differenti autoanticorpi alcuni dei quali capaci di generare un effetto diretto CITOTOSSICO diretto altri invece partecipanti alla formazione di IMMUNOCOMPLESSI.



EPIDEMIOLOGIA DEL LUPUS:

si tratta di una malattia rara, presenta infatti:

- una PREVALENZA di 10-40/100.000 abitanti nel complesso della popolazione.
- Una INCIDENZA di 2-8/100.000 abitanti l'anno.

seppur rara tale patologia può divenire significativa per le numerose manifestazioni che presenta. IL LUPUS è una malattia cronica che non può essere curata: è possibile migliorare la situazione clinica del paziente tramite terapie di vario tipo, ma ad una risoluzione completa non si giunge mai.

<u>INCIDENZA SUL SESSO FEMMINILE:</u>

le FEMMINE soprattutto in FASE FERTILE sono molto più soggette al lupus e in generale a tutte le patologia genetiche di tipo connettivitico: sembra che l'incidenza della patologia autoimmune sia associata, almeno in alcuni suoi aspetti, alla attività

ESTROPROGESTINICA. Da diversi studi è inoltre emerso che le femmine di numerose specie animali producono una maggiore quantità di anticorpi rispetto a quanto non sia per i maschi.

Questa patologia sembra sia inoltre associata a cliniche che possono non essere specifiche, si parla spesso di CONNETTIVITI INDIFFERENZIATE: si tratta di condizioni per cui si hanno dei fenomeni di AUTOREATTIVITÀ, ma la cui sintomatologia non risulta classificabile in un quadro patologico ben definito. Possiamo spesso in questi casi riscontrare:

- uno stato infiammatorio generico A LIVELLO SOPRATTUTTO EMATICO.
- eventuali manifestazioni organo specifiche, ma che non rientrano in termini canonici in una patologia autoimmune.
- positività rispetto ad autoanticorpi anche diversi tra loro.

LA GENESI DELLA AUTOREATTIVITÀ:

la genesi dei processi di autoreattività associati al lupus può essere dovuta a:

- INCREMENTO DELLA ATTIVITÀ DEL SISTEMA IMMUNITARIO di dipendenza:
  - dei LINFOCITI B che innescano i processi di produzione degli anticorpi.
  - Dei linfociti T che innescano la reazione immunitaria in generale.
- MANCATA CLEARANCE DI IMMUNOCOMPLESSI, che si verifica soprattutto in soggetti:
  - con deficienze del complemento, nello specifico C4, uno degli elementi iniziali: tale condizione è strettamente associata a patologie di tipo LUPUS SIMILE.
  - Ridotta funzionalità dei recettori per le immunoglobuline.
  - Ridotta funzionalità dei recettori per il complemento.
- ALTERATA CLEARANCE DI CORPI APOPTOTICI per cui i corpi apoptotici permangono in sede per un tempo eccessivamente lungo
  - o per mancata clearance.
  - o per deformazione del corpo apoptotico stesso.

  Esponendo ANTIGENI CHE NORMALMENTE NON VENGONO VISTI DAL SISTEMA IMMUNITARIO.

A prescindere dalla causa genetica coinvolta, LA CAUSA PRIMA È SEMPRE E CHIARAMENTE MULTIFATTORIALE e ad essa contribuiscono fattori di tipo:

- AMBIENTALE.
- GENETICO.

FATTORI GENETICI:

LA MULTIFATTORIALITÀ emerge in modo evidente nella concordanza tra gemelli monozigoti e dizigoti dove raggiunge il rispettivamente il 25 e il 2%, percentuali relativamente basse quindi. Da questi dati emerge il fatto che IL VINCOLO GENETICO NON È COSÌ SIGNIFICATIVO, ma che sicuramente è presente UN CARATTERE POLIGENETICO EREDITABILE. Molto spesso figli, cugini e altri parenti possono PRESENTARE AUTOANTICORPI ma certo non è detto presentino un quadro patologico completo come quello di un lupus eritematoso sistemico.

MODELLI ANIMALI:

un tipico modello animale per il lupus eritematoso sistemico è sicuramente IL TOPO, il lupus murino è stato studiato con attenzione in quanto in questo modello animale risulta particolarmente frequente e trasmissibile tramite manipolazioni della proliferazione della popolazione. Nello specifico sono stati individuati numerosi geni coinvolti

CC BY NC SA

GENI COINVOLTI NELLA EZIOLOGIA DEL LUPUS	
UOMO	TOPO
MHC II	MHC II
TCR	Fas
C2-C4-C1q	BCL2
TGF beta	C2-C4-C1q
TCR beta	IL 4-10-5
Fc gamma R	TNF e TNR-R
TNF	CD28
	INF alfa e beta

I geni coinvolti sono quindi molti e molto diversi.
FATTORI AMBIENTALI:
UN ELEMENTO CERTAMENTE INFLUISCE SULLA PATOGENESI DEL LUPUS: LE RADIAZIONI UV, tali raggi alterano i cheratinociti stimolando l'esposizione di molecole nucleari che possono sensibilizzare il sistema immunitario in modo molto significativo. Spesso la esposizione al sole PEGGIORA LA CONDIZIONE DEL PAZIENTE.
Numerosi sono inoltre i fattori che, si ipotizza, potrebbero essere coinvolti:

- ormoni sessuali la cui concentrazione è strettamente associata alla attività di linfociti di tipo TH2, nello specifico sappiamo che questa linea cellulare è stimolata da ormoni lipidi quali:
  - cortisolo.
  - progesterone.
  - estradiolo.
  - testosterone.

  Una gravidanza quindi, che incrementa i livelli di progesterone, STIMOLA IN MODO ESPLOSIVO LA PROLIFERAZIONE DI TH2 e di conseguenza LA PRODUZIONE DI ANTICORPI: le pazienti affette da lupus in gravidanza sono pazienti da tenere sotto stretto controllo. Al contrario per patologie a sfondo prevalentemente citotossico e TH1 dipendenti, una gravidanza ha effetti palliativi notevoli.
- fattori dietetici.
- fattori infettivi che possono stimolare l'esposizione di antigeni o fenomeni di cross reattività.
- Farmaci.
- sostanze chimiche.

Numerose e diverse componenti esogene quindi possono fare da TRIGGER per una patologia come questa.

LA SINTOMATOLOGIA:

il danno autoimmune si attua in questi paziente MEDIALMENTE ALMENO IN 3-4-5 ORGANI O SISTEMI e risulta sempre e comunque accompagnato da uno stato patologico infiammatorio diffuso a tutto l'organismo.

SINTOMI DI ESORDIO:

i sintomi di esordio sono generalmente abbastanza omogenei nella popolazione dei malati di lupus, nello specifico:

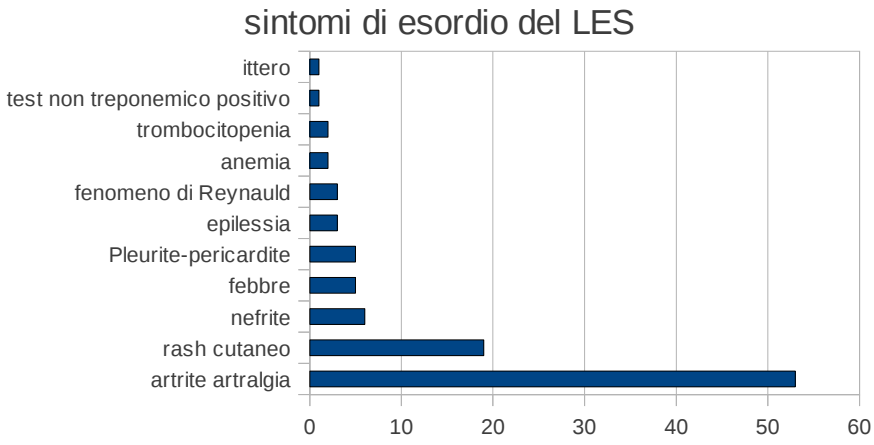
- ARTRITE-ARTRALIGIA si estrinseca nel 53% dei casi: si tratta di una sintomatologia comune a diverse patologie di natura autoimmune, una su tutte l'artrite reumatoide. Questo aspetto è legato alla elevata sensibilità di queste

CC BY NC SA

strutture a insulti di vario genere: artralgie si verificano in caso di malattie infettive come l'influenza o per stati infiammatori diffusi.

- RASH CUTANEO nel 19% dei casi: si tratta di una manifestazione rossastra a livello cutaneo, un eritema o eruzione cutanea. Generalmente si manifesta come una lesione:
  - rossastra.
  - gonfia.
  - dolorosa soprattutto in dati soggetti in dipendenza dell'approfondarsi della lesione stessa.
- NEFRITE nel 6% dei casi.
- FEBBRE.
- PLEURITE-PERICARDITE, interesse quindi delle sierose, si parla di SIEROSITI.
- EPILESSIA.
- FENOMENO DI REYNAULD dato da mancata vascolarizzazione di date regioni cutanee.
- CITOPENIE di natura autoimmune soprattutto:
  - ANEMIE che si manifestano anche molto rapidamente.
  - TROMBOCITOPENIA.
- TEST PER LA SIFILIDE NON TREPONEMICI falsamente positivi possono manifestarsi come primi sintomi di questa patologia.
- ITTERO.

SINTOMO	%
artrite artralgia	53,00%
rash cutaneo	19,00%
nefrite	6,00%
febbre	5,00%
Pleurite-pericardite	5,00%
epilessia	3,00%
fenomeno di Reynauld	3,00%
anemia	2,00%
trombocitopenia	2,00%
test non treponemico positivo	1,00%
ittero	1,00%



La sintomatologia risulta nella maggior parte dei casi difficile da riconoscere come manifestazione di un lupus eritematoso sistemico.

SINTOMI GENERALI:

sono sintomi presenti nel 95% dei pazienti effetti da tale patologia e che non sono in alcun modo indicativi, ma comunque presenti:

- febbre.
- nausea.
- anoressia.
- calo ponderale.

si perde in generale il SENSO CENESTESICO, viene meno cioè il senso del benessere: si

CC BY NC SA

tratta ancora una volta di una condizione estremamente generica e che si verifica in numerosi e diversi quadri patologici.

SINTOMI MUSCOLO SCHELETRICI:

si manifestano nel 95% dei casi.

Mentre nella artrite reumatoide il coinvolgimento articolare è ineluttabile e si presenta come una tumefazione associata a rigidità articolare prolungata oltre i 90 minuti dopo il risveglio, nel lupus non è sempre così. Il quadro sintomatologico può essere molto differente da caso a caso, possiamo riconsocere:

- ARTROPATIA che può essere:
  - GRAVE e quindi simile dal punto di vista della manifestazione all'artrite reumatoide
  - LIEVE o addirittura NON VISIBILE come avviene nella maggior parte dei casi.
- MIOPATIA E MIALGIA, molti pazienti affetti da lupus presentano:
  - una lunga storia di ripetute crisi di dolori muscolari e spossatezza spesso tanto gravi da costringere a letto.
  - spesso si manifestano soli, cioè accompagnati da febbre ma privi di tutte le altre manifestazioni caratteristiche.
- NECROSI ISCHEMICA OSSEA molto meno frequente, si verifica solo nei casi più gravi e porta alla degradazione della struttura ossea.
- SINDROMI ALGODISTROFICHE molto meno presenti.

La maggior parte dei pazienti affetti da lupus presenta una patologia FIBROMIALGICA caratterizzata da dolori e disturbi GENERICI E DIFFICILMENTE INDIVIDUABILI, a volte confusi con quadri di natura psicologica.

<u>DIAGNOSI DIFFERENZIALE DELLE MANIFESTAZIONI ARTRITICHE:</u>

come accennato in precedenza:

- nella stragrande maggioranza dei casi si possono avere a livello articolare delle lievi deformazioni o gonfiori, possiamo quindi dire che:
  - una artrite reumatoide si manifesta con un gonfiore maggiormente marcato e diffuso.
  - Il LES si manifesta con quadri meno gravi, gonfiori a livello delle articolazioni delle dita per esempio.
- In rari casi maggiormente gravi, SI POSSONO AVERE DELLE LESIONI DELLE STRUTTURE ARTICOLARI DELLE MANI fino alle DITA A SOFFIO DI VENTO, anche in questo caso è possibile distinguere tre i due quadri patologici:
  - nella artrite reumatoide ALLA RADIOGRAFIA SI OSSERVA UNA LESIONE DISTRUTTIVA DELLE STRUTTURE OSSEE E ARTICOLARI.
  - nel LES IL DANNO si presenta EXTRAARTICOLARE quindi:
    - LA STRUTTURA OSSEA ALLA RADIOGRAFIA RISULTA INTEGRA salvo casi estremi di necrosi ischemica ossea che sono, in ogni caso, molto rari.
    - LA LESIONE INTERESSA PRINCIPALMENTE LE STRUTTURE TENDINEE.

SINTOMI CUTANEI:

si verificano nel'80% dei casi.

La FOTOSENSIBILITÀ A QUESTO PROPOSITO È FONDAMENTALE: nei pazienti affetti da lupus, a causa dei danni provocati dai raggi UV sulle strutture cutanee, anche una esposizione di soli 10 minuti alla luce solare provoca la emersione di lesioni estremamente significative soprattutto a livello di volto, collo e parte superiore degli arti.

Le lesioni cutanee da lupus possono essere distinte in diverse categorie:

- RASH MALARE: si tratta di semplici arrossamenti che al contatto risultano STABILI.

CC BY NC SA



Tipico eritema a farfalla del lupus eritematoso sistemico: evidente il fatto che l'eritema NON INTERESSA L'ALA DEL NASO.
immagine tratta da wikipedia

- SI TRATTA DI FORME DERMATITI.
- Presentano natura INFIAMMATORIA e sono spesso GONFI anche se non sempre: questo aspetto li distingue dalle normali lesioni cutanee.
- SI APPROFONDANO NELLA CUTE.

È importante ricordare che sistematicamente nei pazienti affetti da lupus, un'area a livello della PARTE LATERALE DELL'ALA DEL NASO sul solco NASO-GENIENO, VIENE RISPARMIATA DAL RASH.

- FORMA CUTANEA SUBACUTA. si tratta di lesioni:
  - maggiormente approfondite nella cute.
  - A carattere maggiormente infiammatorio:
    - soprattutto in periferia tali lesioni risultano maggiormente ARROSSATE E RILEVATE fino al rossastro.
    - spesso l'area centrale risulta chiara e non rilevata.

    si parla di lesione a coccarda.
  - più difficili da eliminare: queste lesioni possono prolungarsi nel tempo molto al lungo.

  Sistematicamente alla osservazione di queste lesioni viene richiesta una biopsia.
- LUPUS DISCOIDE caratterizzato dalla presenza di una lesione cutanea cronica, generalmente non interessa altri organi:
  - le lesioni sono maggiormente diffuse sulla cute.
  - possono provocare CICATRICI PERMANENTI molto spesso: la lesione si ritira, ma permane uno sfondo connettivale cicatriziale molto significativo.
  - la malattia si porta in profondità e interessa anche I DISTRETTI IPODERMICI.

  Nel caso in cui la lesione si approfondi in modo molto consistente può provocare seri danni.



Lesione da LUPUS DISCOIDE: risulta be visibile lo sfondo cicatriziale rosato nella parte inferiore della lesione.
immagine tratta da wikipedia

- LUPUS PROFUNDUS caratterizzato da lesioni delle strutture ipodermiche: si possono osservare delle FORME CICATRIZIALI IPODERMICHE che risultano visibili sulla superficie cutanea. Si parla spesso di LUPUS CELLULITICO.
- ALOPECIA DA LES: la dermatite che interessa il cuoio capelluto provoca una forte caduta dei capelli, spesso risulta difficilmente individuabile.
- LESIONI MUCOSITICHE DA LES, si tratta di lesioni delle mucose soprattutto orali, generalmente:
  - ulcere gonfie.
  - Dotate di fondo cheratinizzato.
  - sono molto dolorose.
  - Possono interessare anche le strutture nasali.
  - sono lesioni a lenta risoluzione.
- DANNO ISCHEMICO DA OSTRUZIONE VASALE:
  - oscuramento del letto vascolare ungueale a causa della ostruzione delle strutture vasali a monte dello stesso.
  - lesioni vascolari a livello delle dita.

CC BY NC SA

  - si possono eventualmente formare delle ESCARE secondarie al danno ischemico.
  - lesioni estremamente diffuse possono manifestarsi per esempio a livello degli arti inferiori.

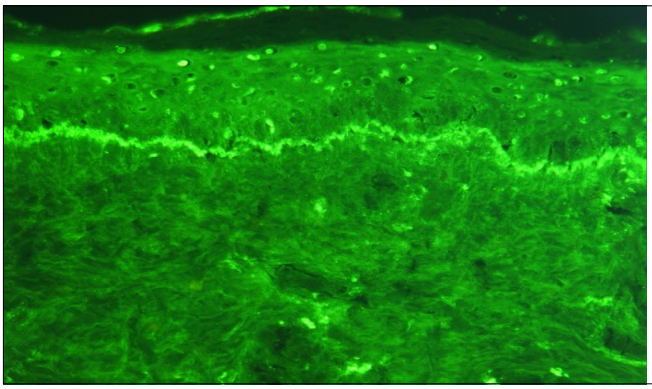
  Il rischio di accidente cardiovascolare per queste persone incrementato di 7-10 volte: per pazienti affetti da questa sintomatologia, soprattutto se questo emerge in modo evidente a seguito di esami specifici, si può ricorrere a terapie anticoagulanti. È in fase di discussione la terapia con statine.
- LIVAEDO RETICULARIS per cui uno spasmo vasale genera lesioni tali da provocare un danno ischemico-infiammatorio a strutture vasali, soprattutto degli arti superiori.

<u>STUDIO DELLE LESIONI CUTANEE TRAMITE BIOPSIA:</u>

la biopsia di queste lesioni si esegue generalmente prelevando un cilindro di cute comprendente anche le parti più profonde, quelle cioè non epiteliali, della cute stessa:

- immediatamente emerge, alla osservazione del campione, lo stato infiammatorio del tessuto, soprattutto a livello della GIUNZIONE DERMO-IPODERMICA e si parla di DERMATITE LUPICA.
- si esegue GENERALMENTE un LUPUS BAND TEST di immunofluorescenza diretta: si esegue con anticorpi:
  - anti immunoglobulina.
  - anti complemento.

  Si valuta soprattutto la DISTRIBUZIONE delle lesioni e degli anticorpi, possiamo distinguere:
  - lupus eritematoso sistemico caratterizzato da una distribuzione degli anticorpi SOSTANZIALMENTE UBIQUITARIA nel campione.
  - Lupus discoide nel quale LA DISTRIBUZIONE È LOCALIZZATA ad una specifica regione a livello ipodermico.



Lupus band test, molto ben visibile la concentrazione della immunofluorescenza a livello della giunzione dermoipodermica, in questo caso si apprezzano anche degli anticorpi a livello nucleare nelle cellule epiteliali soprastanti.

immagine tratta da wikipedia

SINTOMI EMATOLOGICI-IMMUNOLOGICI:

si manifestano nell'85% dei casi.

Le manifestazioni sono soprattutto:

- CITOPENIE legate alla distruzione cellulare mediata da anticorpi.
- ANTICOAGULANTE LUPICO che si individua, come visto in precedenza, grazie a specifici test.
- LINFOADENOPATIA E SPLENOMEGALIA soprattutto come manifestazione delle fasi di riacutizzazione della malattia, interessa principalmente i linfonodi:
  - ascellari.
  - inguinali.

CC BY NC SA

In caso di gonfiore prolungato nel tempo risulta fondamentale una biopsia per escludere la presenza di malattie linfoproliferative.

DISORDINI EMATOLOGICI:

- LEUCOPENIA che si verifica SEMPRE E COMUNQUE per malati di lupus: generalmente i leucociti non arrivano oltre i 3500/mm^3. Generalmente la leucopenia non interessa i granulociti e di per se stessa non predispone in modo specifico a infezioni, non richiede quindi trattamenti.
- ANEMIA EMOLITICA CON RETICOLOCITOSI: non si riscontra sempre, ma è abbastanza comune.
- LINFOPENIA: la gran parte della leucopenia è legata proprio ad una diminuzione del numero dei linfociti totali che arriva anche a 1500/mm^3.
- TROMBOCITOPENIA presente ma non sempre: per questi pazienti, anche per trombocitopenie sotto le 40.000 piastrine per mm^3, in assenza di difetti di coagulazione, non si ricorre a terapia.

DISORDINI IMMUNOLOGICI:

è possibile riscontrare la presenza di:

- ANTICORPI CIRCOLANTI ANTI dsDNA, specifici, come noto, del LUPUS.
- ANTICORPI ANTI Sm o antigeni anti nucleo estraibili.
- ANTIFOSFOLIPIDI, generalmente considerati indicativi se confermati per due volte come positivi nelle 8 settimane, nello specifico si dosano:
  - anticardiolipina.
  - antiglicoproteina beta 2.
  - anticoagulante lupico.

  Risulta indicativo eventualmente anche un TEST DI WASSERMAN FALSAMENTE POSITIVO.

SINTOMATOLOGIA NERVOSA:

Si verificano nel 60% dei casi.

Per quanto riguarda questa sintomatologia SI PARLA DI LUPUS NEUROPSICHIATICO: non sempre i danni risultano fisicamente visibili, spesso si tratta di problemi di natura FUNZIONALE; normalmente si utilizza LA RISONANZA MAGNETICA PER INDAGARE QUESTO TIPO DI FENOMENI in quanto risulta maggiormente indicativa, sono infatti facilmente visibili:

- danni a livello della GLIA.
- danni a livello PARENCHIMALE DI ALTRI ORGANI.

dalla risonanza magnetica, di gran lunga preferibile alla TAC in questo contesto, si passa eventualmente a valutare tecniche di imaging molto sofisticate come la SPECT.

MANIFESTAZIONI DEL LUPUS NEROPSICHIATRICO:

generalmente le manifestazioni sono le seguenti:

- FUNZIONALI quali:
  - depressione.
  - mania.
  - Ansia.

  Fino eventualmente a turbe del linguaggio.
- STATI CONFUSIONALI ACUTI e PSICOSI si collocano a metà tra danni di natura funzionale e danni di natura invece organica.
- ORGANICI tra cui ricordiamo:
  - cefalea soprattutto legata ad ipertensione endocranica benigna, si verifica nel 35% dei casi.

CC BY NC SA

  - epilessia che si verifica nel 15-20% dei casi.
  - lesioni dei nervi cranici o periferici, si manifestano nel 10-15% dei casi.
  - fenomeni cerebrovascolari acuti, anche fenomeni microtrombotici che causano piccole ischemie.

Molto spesso NON SI RIESCE A RISALIRE ALLA CAUSA PRIMA DEL SINTOMO. Ricordiamo che:

- possono verificarsi delle forme di POLINEURITI PERIFERICHE, soprattutto nell'infanzia, estremamente difficili da inquadrare.
- La psicosi generata dal lupus non deve essere confusa con LA PSICOSI INDOTTA DA GLUCOCORTICOIDI che si manifesta tipicamente nelle prime settimane dall'inizio della terapia, soprattutto per dosi elevate di questi farmaci.

<u>EZIOLOGIA DELLA PATOLOGIA NERVOSA DA LUPUS:</u>

come accennato in precedenza il danno neurologico da lupus può interessare due parti del sistema nervoso:

- NEUROPATIA PERIFERICA che presenta fondamentalmente due cause:
  - ischemia dei vasa nervorum.
  - risposta autoimmune a livello nervoso, soprattutto diretta contro la guaina mielinica.
- NEUROPATIA CENTRALE che si caratterizza per deficit maggiormente evidenti relativi per esempio a DEAMBULAZIONE, EMICRANIA E ALTRE PATOLOGIE.
  Soprattutto in caso di lesioni del sistema nervoso centrale, diviene indispensabile determinare se vi siano o meno lesioni di tipo:
  - FLOGISTICO.
  - VASCULITICO.
  - TROMBOTICO.

Mezzo di indagine preferenziale, come accennato in precedenza, è la RISONANZA MAGNETICA seguita eventualmente da PET.

È infine importante ricordare che l'aspetto psicologico e psichiatrico della malattia È SPESSO DOVUTO ALL'IMPATTO PSICOLOGICO DELLA MALATTIA STESSA; lo stress può essere all base per esempio di fenomeni quali:

- ansia.
- depressione.
- Implemento dei sintomi fisici soprattutto per quanto riguarda il dolore.

SINTOMATOLOGIA CARDIOVASCOLARE:

si presenta con una frequenza del 60%.

fondamentalmente si manifesta tramite:

- pericardite soprattutto in relazione ad un eventuale versamento pericardico che può essere anche ASINTOMATICO.
- Endocarditi che possono essere molto pericolose: si formano spesso delle VEGETAZIONI VALVOLARI O ENDOCARDICHE prive di AGENTE INFETTIVO.
- Miocardite.
- Ipertensione arteriosa legata soprattutto all'incremento del rischio di aterosclerosi spesso associato anche alla presenza di anticorpi anti fosfolipidi.
- ipertensione polmonare molto grave: si tratta di un patologia morfofunzionale caratterizzata da ispessimento fibroso di distretti interstiziali che porta al restringimento del lume delle strutture vascolari respiratorie.
- infarto del miocardio associato a problemi di natura vascolare causati dalla autoreattività verso componenti piastriniche ed endoteliali mediate da anticorpi

CC BY NC SA

antifosfolipidi.
- Trombosi arteriose o venose, presentano una incidenza minore, intorno al 15%.

Per quanto riguarda questo aspetto della patologia lupica è importante ricordare che si tratta di una condizione in continua evoluzione e che di conseguenza VA MONITORATA CONTINUATIVAMENTE nel tempo: anche a distanza di qualche anno possono comparire anticorpi precedentemente non diagnosticati.

SIEROSITI NON PERICARDICHE:

le sierositi legate alla stato infiammatorio della mucose sono molto comuni nel LUPUS, nello specifico ricordiamo che si possono verificare, oltre alla pericardite:

- un accumulo a livello pleurico.
- Un accumulo a livello ascintico.

si tratta chiaramente di ESSUDATI alla analisi, anche se caratterizzati da una certa SCARSEZZA IN COMPONENTI FLOGISTICHE in quanto, di fatto, non sono presenti patogeni.

LE LESIONI VASCOLARI NEL LUPUS:

le lesioni vascolari associate al lupus possono presentare classicamente tre eziologie:

- INFIAMMATORIA.
- TROMBOTICA.
- ALTRE FORME ASSOCIATE.

Le espressioni più comuni a livello vascolare sono:

- VASCULITI che di fatto presentano una base fortemente infiammatoria, si caratterizzano per:
  - ispessimento intimale.
  - necrosi fibrinoide, caratteristica di patologie autoimmuni a carico delle arteriole.
  - depositi a livello di parete e lume di materiale:
    - proteinaceo.
    - Acidofilo.
    - PAS positivo.

  Si riscontra sistematicamente la presenza di mediatori infiammatori quali ANTICORPI E FATTORI DEL COMPLEMENTO fattore che differenzia la lesione da una trombosi normale.
- LEUCOTROMBOSI: si tratta di fenomeni trombotici legati alla formazione di complessi addensati di piastrine e globuli bianchi; tali complessi tendono a sciogliersi con il tempo in quanto non sono dei veri e propri coaguli, ma possono provocare seri danni.
- TROMBOSI DA ANTI FOSFOLIPIDI ad eziologia in questo caso trombotica, si registrano spesso:
  - ispessimento della parete.
  - restringimento del lume.
  - trombosi.

  il danno ischemico è presente, ma NON È VASCULITICO, mancano immunocomplessi e componenti del complemento.
- ANTIANTICORPI ANTI ANTIGENI CEREBRALI.
- ADCC.

IL QUADRO DI DANNEGGIAMENTO VASCOLARE PUÒ ESSERE QUINDI MOLTO DIFFERENTE A SECONDA DELLA NATURA DEGLI AUTOANTICORPI CHE IL PAZIENTE PRODUCE. A volte risulta difficoltoso discernere tra danni GENERATISI RECENTEMENTE e danni invece pregressi e presenti da tempo.

SINTOMATOLOGIA POLMONARI:
come accennato in precedenza i sintomi polmonari possono essere associati a:

- versamento pleurico di tipo essudatizio causato da una pleurite.
- Ipertensione polmonare.
- Polmonite lupica.
- Sindromi emorragiche vasculitiche.
- Embolia polmonare.

SINTOMATOLOGIA RENALE:
si registra circa nel 50% dei malati di lupus.
Generalmente le manifestazioni renali si estrinsecano in:

- nefrite lupica, sicuramente la più comune.
- Sindrome nefrosica.
- Insufficienza renale.
- Uremia.

Molto spesso queste manifestazioni restano silenti fino alla sindrome nefrosica o alla insufficienza renale.
Dal punto di vista eziologico il danno renale può essere dovuto a:

- DEPOSITI DI IMMUNOCOMPLESSI:
  - CIRCOLANTI che giungono tramite il sangue direttamente a livello del rene veicolati dalle enorme quantità di sangue circolante.
  - FISSAZIONE IN SITU per associazione ad un target antigenico presente direttamente a livello renale.
- DANNI DI NATURA DIRETTAMENTE VASCOLARE.

<u>CONSEGUENZE RENALI:</u>
il danno renale si manifesta:

- nella analisi urinaria con:
  - proteinuria con escrezione di proteine superiore a 0,5g nelle 24 ore.
  - cilindri urinari; si tratta di formazioni cilindriformi che hanno assunto tale conformazione geometrica durante il passaggio attraverso il tubulo; si tratta di complessi formati di sostanze:
    - PROTEICHE e vengono per questo motivo detti CILINDRI IALINI.
    - CELLULARI che possono invece essere di due tipi:
      - bianchi.
      - rossi.

    In linea generale la presenza di cilindri INDICA UN INTERESSAMENTO RENALE ALTO, una alterazione dei processi di filtrazione renale che risulta tanto più grave tanto più significativa è la dimensione del cilindro.
  - EMATURIA che diviene significativa se maggiore ai 5g per campo.
  - PIURIA significativa con un numero maggiore di 10 leucociti per campo, in assenza di processi infettivi chiaramente.

  Rispetto alle manifestazioni della patologia assume un ruolo fondamentale il CUT OFF diagnostico.
- nella analisi ematica: si valuta fondamentalmente la CREATININA SIERICA, questa molecola proteica viene:
  - sempre e comunque rilasciata dal muscolo, soprattutto in fase di attività.
  - viene smaltita direttamente attraverso il glomerulo renale.

  Nel momento in cui per un qualsiasi motivo le strutture di filtrazione siano alterate, la creatinina non viene smaltita e si accumula nel sangue.

CC BY NC SA

VARIETÀ CLINICHE DELLA NEFROPATIA LUPICA:
a seconda del differente grado di gravità possiamo distinguere nefropatie lupiche di:

- CLASSE I caratterizzate da anomalie urinarie minime o assenti.
- CLASSE II caratterizzate da anomalie urinarie minime o assenti associate a:
  - proteinuria di 1g/die.
  - Una imunocomplementemia lievemente abbassata.
- CLASSE III alterazioni urinarie notevoli, si arriva anche alla insufficienza renale, si registrano:
  - ematuria.
  - cilindruria.
  - proteinuria maggiore ad 1g/die.
  - Ipertensione frequente.
- CLASSE IV insufficienza renale marcata, si caratterizza per:
  - ematuria.
  - marcata cilindruria.
  - Proteinuria nefrosica.
  - Immuncomplementemia marcatamente bassa.
  - Ipertensione frequente.
- CLASSE V protinuria nefrosica in questo caso molto frequente, ma assente l'insufficienza renale.

Generalmente nel momento in cui la proteinuria si porta al di sopra dei 3g/die, si parla di sindrome nefrosica CHE DEVE ESSERE ASSOLUTAMENTE CURATA, nel caso in cui si sviluppi una insufficienza renale cronica, il trattamento diviene molto molto difficoltoso:

- dialisi.
- Trapianto.

Questi interventi risultano particolarmente difficoltosi sia per la giovane età del paziente, sia per le conseguenze che comportano sul sistema immunitario.
VALUTAZIONE DEL CAMPIONE BIOPTICO:
grazie al prelievo del campione bioptico è possibile eseguire un controllo molto specifico di quello che risulta essere il danno renale.
CLASSIFICAZIONE ANATOMOPATOLOGICA DELLA NEFRITE LUPICA:
la nefrite lupica dal punto di vista anatomopatologico risulta classificabile in diverse categorie a gravità differente, nello specifico possiamo registrare:

- CLASSE I nefrite mesangiale minima, la sintomatologia non è molto significativa.
- CLASSE II proliferativa mesangiale.
- CLASSE III nefrite lupica focale nel momento in cui interessi il 50% dei glomeruli.
- CLASSE IV nefrite lupica diffusa, risulta classificabile in due categorie:
  - IV segmentale.
  - IV globale.
- CLASSE V nefrite lupica membranosa.
- CLASSE VI nefrite lupica sclerosante avanzata, il danno è ormai molto avanzato.

Alla biopsia questa classificazione ci consente di determinare con precisione dei cut off, nello specifico:

- SE SI ARRIVA ALLA GLOMERULONEFRITE SEGMENTALE, caratterizzata da:
  - proliferazioni endo od extra glomerulari.
  - Depositi di immunocomplessi subendoteliali.
  - alterazioni mesangiali.

  L'intervento deve essere immediato e la situazione risulta ancora in buona parte

reversibile.

- SI SI ARRIVA ALLA GLOMERULONEFRITE DIFFUSA PROLIFERATIVA con la perdita fondamentalmente della funzione del glomerulo, si assiste a:
  - fibrosi diffusa.
  - Presenza di un infiltrato infiammatorio grave.
  - danno vascolare diffuso.
  - Forte danneggiamento interstiziale.

  IL DANNO È ORMAI IRREVERSIBILE E QUALSIASI INTERVENTO NON PUÒ RIPRISTINARE LA FUNZIONALITÀ RENALE.

Nel momento in cui si intuisca, per i diversi segnali che ne derivano, CHE IL SISTEMA RENALE STA CEDENDO, BISOGNA ANDARE IMMEDIATAMENTE AD ANALIZZARE I MECCANISMI DI DANNO E QUINDI ELABORARE UNA TERAPIA; ricordiamo inoltre che circa nel 5% dei pazienti AFFETTI DA LUPUS, IL SINTOMO RENALE È QUELLO CHE SI PALESA PER PRIMO e generalmente avanza con la maggiore gravità nel corso del tempo.

VALUTAZIONE DELLA PRESENZA DI IMMUNOCOMPLESSI:

la presenza degli immunocomplessi va valutata a livello dalla BIOPSIA: si utilizzano anti IgG umane marcate con fluresceina e si valuta il pattern di distribuzione della fluorescenza.

Possiamo distinguere fondamentalmente:

- IMMUNOFLUORESCENZA PUNTIFORME DIFFUSA: si verifica nel momento in cui L'IMMUNOCOMPLESSO SI DEPOSITI IN QUELLA SEDE TRAMITE IL CIRCOLO EMATICO.
- IMMUNOFLUORESCENZA OMOGENEA E DIFFUSA: si verifica nel momento in cui L'IMMUNOCOMPLESSO SI FORMI DIRETTAMENTE IN SEDE, come avviene in caso di presenza di antigeni glomerulari presenti in sede.

INDICI DI ATTIVITÀ:

alla analisi microscopica si possono individuare alcuni indici specifici per quantificare il livello della alterazione, nello specifico possiamo individuare:

- INDICI DI ATTIVITÀ:
  - PROLIFERAZIONE CELLULARE.
  - NECROSI FIBRINOIDE e CARIORESSI
  - PRESENZA DI SEMILUNE CELLULARI.
  - PRESENZA DI TROMBI JALINI che formano le cosiddette ANSE A FILO DI FERRO.
  - PRESENZA DI UNA INFILTRAZIONE LEUCOCITARIA.
- INDICI DI CRONICITÀ:
  - ANOMALIE GLOMERULARI in particolare:
    - glomeruloscelerosi.
    - semilune fibrose.
  - ANOMALIE TUBULO INTERSTIZIALI:
    - fibrosi interstiziali.
    - atrofia tubulare.

SINTOMATOLOGIA GASTROINTESTINALE:

si verifica circa nel 45% dei casi.

La sintomatologia intestinale può divenire estremamente grave e portare alla perforazione intestinale ed eventualmente alla morte; in linea generale si registrano:

CC BY NC SA

- mesenteriti.
- ascite da sierosite.
- aumento di indici di citonecrosi epatici, soprattutto nel momento in cui la patologia risulti particolarmente attiva.

Spesso la patologia evolve tanto rapidamente da essere non recuperabile dal punto di vista chirurgico.

ASPETTI GINECOLOGICO OSTETRICI:

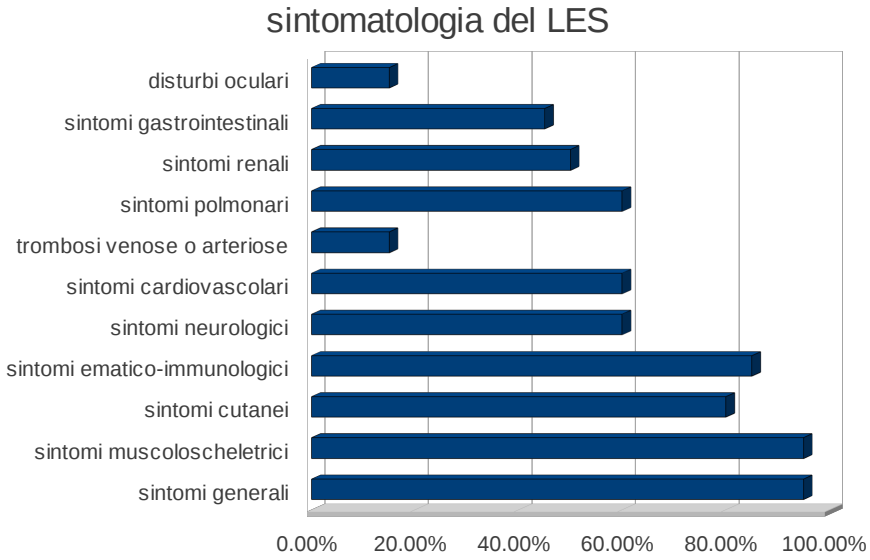
gli aspetti ginecologico ostetrici di questa patologia sono molto rilevanti:

- come sappiamo la gravidanza stimola la attività dei Th2, di conseguenza incrementa le probabilità della insorgenza di una sintomatologia lupica anche grave.
- Come sappiamo gli anticorpi in forma di IgG sono in grado di oltrepassare la placenta e di portarsi a livello del sangue fetale provocando;
  - aborto ricorrente.
  - Preecclampsia.
  - patologia della unità feto placentare.

  Nei casi di maggiore gravità si arriva a quello che viene definito LUPUS NEONATALE caratterizzato da:
  - miocardiopatia fetale: soprattutto anticorpi anti Ro/SSA hanno la capacità di agire sul tessuto miocardico provocano un BLOCCO ATRIOVENTRICOLARE. Il periodo di maggior richio è tra le 17 e le 28 settimane e la situazione va tenuta attentamente sotto controllo.
  - Disfunzioni epatiche.
  - rash malare.

  Se il bambino sopravvive al parto, la sintomatologia presenta una durata di 2-3 mesi, fino fondamentalmente alla scomparsa degli anticorpi presenti in circolo.

SINTOMO	%
sintomi generali	95.00%
sintomi muscoloscheletrici	95.00%
sintomi cutanei	80.00%
sintomi ematico-immunologici	85.00%
sintomi neurologici	60.00%
sintomi cardiovascolari	60.00%
trombosi venose o arteriose	15.00%
sintomi polmonari	60.00%
sintomi renali	50.00%
sintomi gastrointestinali	45.00%
disturbi oculari	15.00%



ANDAMENTO E VALUTAZIONE DELLA PATOLOGIA:

a seconda del diverso tipo di anticorpo presente nel sangue del paziente, si possono avere sintomatologie di diverso tipo e di diversa entità: l'analisi di questi aspetti ha reso possibile la associazione tra SINDROMI CLINICHE e PROFILI ANTICORPALI prevalenti.

L'ANDAMENTO DELLA MALATTIA:

come noto la malattia tende ad accendersi e spegnersi a periodi alterni; i periodi di attività possono essere associati eventualmente ad un trigger specifico, ma questo non sempre

CC BY NC SA

viene riconosciuto od individuato, e ANALISI EMATICHE VANNO ESEGUITE COSTANTEMENTE NEL TEMPO, anche nel momento in cui il paziente stia bene, ottimi indicatori per la attività della malattia sono sicuramente:

- la valutazione del CALO DI C3.
- La valutazione dell'incremento degli ANTICORPI ANTI DNA.

Spesso la loro valutazione nel tempo aiuta a determinare se vi sarà o meno una crisi.

ALTRI TEST UTILI:

generalmente i test utili alla valutazione della malattia e al suo andamento sono IL CALO DEL C3 e L'INCREMENTO DEGLI ANTICORPI ANTI DNA che è sicuramente il test dotato di maggiore specificità, tuttavia si possono valutare alcuni parametri NON SPECIFICI PER IL LES:

- CALO DELL'EMATOCRITO
- CONTA LEUCOCITARIA PIASTRINA
- CREATININEMIA
- ESAME DELLE URINE COMPLETO
- VES, PCR
- LIVELLI CIRCOLANTI E URINARI DI COMPONENTI DEL COMPLEMENTO oltre a C3 ovviamente.
- ANTICORPI ANTI NUCLEO ESTRAIBILE.
- ANTI Ro/SSA.
- Test di coombs diretto.
- APTT allungato.
- Anticorpi anti fosfolipidi.

I primi sei sono sicuramente i test maggiormente significativi tra quelli non considerati specifici per il lupus.

A seconda della diversa gravità del profilo, si possono ESEGUIRE ANALISI ED ESAMI CON MAGGIORE O MINORE FREQUENZA.

LINEE GUIDA PER LA CLASSIFICAZIONE DEL LUPUS:

già dal 1997 sono state elaborate delle linee guida per cui la raccolta di 4 sintomi presenti nella seguente lista consente di dare una diagnosi di lupus, nello specifico:

1. ERITEMA MALARE.
2. ERITEMA DISCOIDE.
3. FOTOSENSIBILITÀ.
4. ULCERE ORALI.
5. ARTRITE.
6. SIEROSITE.
7. ALTERAZIONI RENALI.
8. DANNI NEUROLOGICI.
9. ALTERAZIONI EMATOLOGICHE, soprattutto:
    1. LEUCOPENIA con una conta leucocitaria inferiore a 4000/mm^3.
    2. LINFOPENIA con una conta linfocitaria inferiore a 1500/mm^3.
    3. TROMBOCITOPENIA con meno di 100.000 piastrine/mm^3.
10. DISTURBI IMMUNOLOGICI associati alla presenza dei diversi autoanticorpi, nello specifico:
    1. anticorpi anti DNA.
    2. Anticorpi anti SM.
    3. Anticorpi ANTI CARDIOLIPINA.

CC BY NC SA

4. LAC+.
11. ANTICORPI ANTI ANTIGENI NUCLEARI, per esempio anticorpi anti ANA, previa esclusione di condizioni farmaco indotte.

Nel caso in cui la sintomatologia sia chiaramente suggestiva, ma non si possano identificare 4 dei sintomi sopra descritti, si parla di:

- lupus paucisintomatico.
- oligolupus.

Anche se in termini tecnici è più corretto parlare di CONNETTIVITE INDIFFERENZIATA: spesso nel tempo tali condizioni evolvono fino a dimostrare la presenza di un lupus o di altre patologie di natura autoimmune.

LUPUS FARMACO INDOTTI:

molto spesso il LUPUS FARMACO INDOTTO è un lupus paucisintomatico, generalmente possiamo dire che i farmaci associati a questo tipo di patologia si possono dividere in tre categorie sulla base della frequenza dell'effetto collaterale, sicuramente tra i COMUNI ricordiamo:

- idralazina.
- Procainamide.

Altri farmaci associati sono riportati nella tabella.

COMUNI	RARI	POSSIBILI
idralazina	isoniazide	Metil-dopa
pracainamide	clorpromazina	D-penicillamina
	fenitolina	captopril
	atenalolo	sali d'oro
	primidone	sulfasalazina
	chinidina	carbonato di Litio
		Reserpina
		Metiltiouracile
		minocilina

generalmente questo tipo di manifestazioni si verificano a LUNGO TERMINE rispetto alla assunzione del farmaco, in termini di settimane o mesi.

La frequenza dei diversi tipi di anticorpo è differente nel lupus farmaco indotto rispetto al lupus eritematoso sistemico idiopatico, nello specifico ricordiamo:

- nel 100% dei pazienti affetto da lupus da farmaci si possono riscontrare anticorpi anti ANA.
- Nel 95% dei casi si assiste invece alla presenza di anticorpi anti istoni.

La presenza di altri tipi di anticorpi presenta in questi pazienti una incidenza minima.

CC BY NC SA

SINDROME DI SJOGREN

Si tratta di una connettivite caratterizzata da un interessamento infiammatorio cronico delle ghiandole esocrine, con la presenza di infiltrati linfocitari ed evoluzione in fibrosi, particolarmente evidente a carico di ghiandole:

- salivari.
- Lacrimali.

Ove si configura un quadro caratterizzato da IPOSECREZIONE GHIANDOLARE.
Dal punto di vista pratico definiamo due tipi di sindrome di Sjogren:

- PRIMITIVA si tratta di una connettivite isolata ed autonoma.
- SECONDARIA compare in presenza di altre connettiviti; si tratta di una condizione relativamente frequente, anche nel 30% dei casi.

SINDROME SICCA:
la sindrome di Sjogren si manifesta tipicamente con quella che viene definita SINDROME SICCA, si tratta di una sindrome da iposecrezione caratterizzata da:

- XEROSTOMIA legata alla iposecrezione salivare: secchezza del cavo orale.
- XEROFTALMIA legata alla iposecrezione lacrimale: secchezza dell'occhio e mancata umetazione palpebrale.

Si tratta DEI SINTOMI CHE NELLA MAGGIOR PARTE DEI CASI IDENTIFICANO LA PATOLOGIA.
Generalmente a livello clinico si definiscono dei cut off specifici: SE LA SINTOMATOLOGIA PRESENTA UNA DURATA SUPERIORE AI 3 MESI, SI PARLA DI QUADRO CRONICO DA SINDROME SICCA, in caso contrario, si tende a determinare la presenza di altre cause possibili.
ALTRE SINTOMATOLOGIE:
oltre alla sindrome sicca è possibile nei pazienti affetti da sindrome di Sjogren la presenza altri sintomi quali:

- problemi a livello vaginale: bruciori durante il rapporto ma anche in condizioni normali.
- scarsa secrezione a livello bronchiale.
- dispepsia: sensazione di rallentamento in ambito digestivo, la sindrome interessa infatti ANCHE IL PANCREAS in alcuni casi.

A volte si possono avere delle LITIASI a livello delle ghiandole salivari CHE POSSONO PORTARE ALLA OSTRUZIONE DEI DOTTI, si tratta in ogni caso di evenienze rare, la iposecrezione è nella stragrande maggioranza dei casi legata alla presenza di una reattività autoimmune.
SOSPETTO DIAGNOSTICO DI SINDROME DI SJOGREN:
il sospetto diagnostico di sindrome di Sjogren si innesca:

- in PRESENZA DI SINDROME SICCA come accennato in precedenza.
- In PRESENZA DI ELEVATI LIVELLI SIERICI DI FATTORE REUMATOIDE: l'associazione è molto più significativa in questo caso, possiamo dire che LA PRESENZA DI FATTORE REUMATOIDE è ESTREMAMENTE SIGNIFICATIVA.
- COMPARSA DI SINDROME SICCA IN UN PAZIENTE CHE PRESENTA UN'ALTRA CONNETTIVITE: il fenomeno dell'overlapping interessa un po'tutte le grandi connettiviti, ma sicuramente in ordine di frequenza LUPUS e ARTRITE REUMATOIDE.

EPIDEMIOLOGIA:

BY NC SA

si tratta di una sindrome ABBASTANZA DIFFUSA, presenta infatti:

- una PREVALENZA DELLO 0,25-0,5%.
- colpisce per la maggior parte DONNE: IN RAPPORTO si ha una INCIDENZA DI 9:1; si tratta di una delle patologie autoimmuni in assoluto più esclusive dell'ambito femminile.
- presenta una maggiore incidenza nella fascia d'età tra 40 e 60 anni.

SINTOMATOLOGIA CLINICA:

dal punto di vista clinico si possono osservare fondamentalmente:

- INGROSSAMENTO DELLE GHIANDOLE SOPRATTUTTO SALIVARI.
- LINGUA SECCA.
- SI POSSONO FORMARE ASCESSI E PROCESSI INFIAMMATORI a livello ODONTOIATRICO, questo è dovuto:
  - alla mancanza di LISOZIMA.
  - Alla mancanza di LUBRIFICAZIONE del cavo orale.
- XEROFTALMIA soprattutto occhi arrossati e difficoltà nello sbattere le palpebre.

VALUTAZIONE CLINICA DELLA XEROSTOMIA:

alla ispezione si valutano fondamentalmente:

- aspetto.
- si fa tenere la bocca aperta per qualche minuto al paziente e si valuta quanta saliva produce.
- si eseguono eventualmente degli esami maggiormente precisi per quantificare la saliva prodotta.

a seguito del primo approccio clinico, si possono eventualmente valutare DEGLI ALTRI ESAMI quali la SCIALOSCINTIGRAFIA, si tratta di un test basato sul tecnezio 99 che valuta l'uptake si sostanze dal sangue da parte delle ghiandole salivari.

VALUTAZIONE CLINICA DELLA XEROFTALMIA:

Un tempo veniva utilizzato un test basato su un colorante, il rosa di bengala, oggi non utilizzabile in quanto tale colorante è tossico. Ad oggi si utilizzano comunemente due test.

TEST DI SHIRMER:

si esegue fondamentalmente in questo modo:

- si utilizza una cartina millimetrata.
- si pone in contatto la cartina con la parte inferiore dell'occhio per alcuni minuti.
- si valuta quanto liquido viene prodotto in termini di millimetri.

BREAK-UP TIME TEST:

in questo caso:

- si pone una sostanza colorata sulla congiuntiva, al di sopra del liquido lacrimale.
- si valuta dopo quanto tempo si rompe altera la vescicola.

PIÙ RAPIDAMENTE SI ROMPE LA VESCICOLA, MENO UMETATO È L'OCCHIO.

ALTRE POSSIBILI CAUSE DI SINDROME SICCA:

altre possibili cause possono, soprattutto per quanto riguarda la forma ACUTA, provocare una sindrome sicca, ricordiamo sicuramente TRA LE CAUSE MAGGIORMENTE COMUNI L'UTILIZZO DI FARMACI ANTICOLINERGICI.

CC BY NC SA

XEROSTOMIA	XEROFTALMIA	TUMEFAZIONE PAROTIDEA
farmaci (anticolinergici)	farmaci	infezioni virali
disturbi psichici	flogosi cronica	sarcoidosi
terapia radiante locale	lesioni palpebrali	amiloidosi
diabete mellito	neuropatia	dismetabolismi
infezioni		acromegalia
traumi		ipogonadismo

FORME CLINICHE E TERAPIA:
per quanto riguarda la terapia possiamo dire che:

- per la sintomatologia OCULARE esistono dei prodotti che possono essere molto utili.
- Per la sintomatologia ORALE non ci sono prodotti propriamente adatti: esistono dei GEL che, seppur efficaci, presentano dei metodi di somministrazione difficoltosi.
- esistono anche dei prodotti PROCOLINERGICI: si può eventualmente sovrastimolare il sistema colinergico e quindi la salivazione. L'utilizzo di questi farmaci presenta tuttavia effetti collaterali notevoli quali:
  - pesantezza di stomaco.
  - Cefalea.
  - nausea.
- farmaci immunosoppressivi possono essere utili per le sindromi associate alla sindrome di Sjogren ma non hanno particolare effetto sulla SINDROME SICCA.

Dal punto di vista pratico si definiscono diverse forme cliniche:

- lievi od oligoasintomatiche, fortunatamente trattabili.
- gravi con coinvolgimento sistemico evidente.
- il 5-10% dei pazienti affetti da sindrome di SJOGREN VANNO INCONTRO A LINFOMA: nello sviluppo di questa sindrome una popolazione di linfociti tende a svilupparsi sempre di più fino ad arrivare ad una patologia a carattere MONOCLONALE LINFOPROLIFERATIVA. Tale patologia:
  - generalmente non è aggressiva.
  - generalmente è associata al MALT.

<u>SCREENING DELLA POPOLAZIONE AFFETTA DA LINFOMA:</u>
sono stati documentati dei fattori laboratoristici molto importanti correlati clinicamente e laboratoristicamente allo sviluppo del LINFOMA. Si possono eseguire quindi delle indagini di tipo:

- LABORATORISTICO per cui si registrano:
  - ridotti livelli sierici di complemento.
  - crioglobulinemia mista monoclonale.

  Si tratta di indici di proliferazione linfatica e di monoclonalità.
- CLINICO:
  - persistente ingrossamento delle ghiandole salivari: tali ghiandole nei pazienti normali VANNO INCONTRO AD IPOTROFIA A SEGUITO DEL PROCESSO INFIAMMATORIO, in questi pazienti NON SUCCEDE E LE GHIANDOLE RIMANGONO IPERTROFICHE.
  - Splenomegalia.
  - Linfoadenopatia.
  - Porpora palpabile.
  - ulcerazioni in sede cutanea agli arti inferiori.

CC BY NC SA

in presenza di questi segni si cerca di ACCELERARE IL PIÙ POSSIBILE IL PROCESSO DIAGNOSTICO di modo DA BLOCCARE LO SVILUPPO DELLA LINFOADENOPATIA.

LA SINTOMATOLOGIA SIERICA:

è indispensabile in questa sede DIMOSTRARE LA PRESENZA DI UNA AUTOREATTIVITÀ, soprattutto in relazione a:

- fenomeni di AUTOSUGGESTIONE che possono influire in modo significativo sulla sintomatologia riferita.
- NEUROPATIE PERIFERICHE possono associarsi a sindromi simili come la sindrome sicca: la mancanta stimolazione nervosa alla secrezione porta alla genesi di un quadro di questo tipo.

LA DIAGNOSI DEVE ESSERE FATTA IN MODO MOLTO CONTROLLATO.

LA RICERCA DEGLI ANTICORPI:

a livello laboratoristico si possono individuare specifici pool di anticorpi:

- anticorpi anti NUCLEO che sono presenti quasi sistematicamente.
- anticorpi anti ANTIGENE NUCLEO ESTRAIBILE, generalmente anticorpo:
  - anti SSB.
  - anti SSA.

  sono estremamente diffusi in questi pazienti.
- fattore reumatoide.

CRITERI DIAGNOSTICI:

punti utili al riconoscimento diagnostico della sindrome di Sjogren sono i seguenti:

1. SINTOMI OCULARI.
2. SINTOMI A LIVELLO ORALE.
3. PROVE DIAGNOSTICHE DI XEROFTALMIA.
4. COINVOLGIMENTO DELLE GHIANDOLE SALIVARI.
5. CARATTERI ISTOPATOLOGICI SUGGESTIVI alla BIOPSIA DELLE GHIANDOLE SALIVARI MINORI, nello specifico si parla di:
   - UN AGGREGATO DI 50 CELLULE MONONUCLEATE OGNI $4mm^2$.
   - 50% DEI LOBULI INFILTRATI DA LINFOMONOCITI: l'infiltrato nello specifico deve essere formato per il 50% almeno da linfociti CD5.

   Il prelievo bioptico si esegue:
   - generalmente sulle ghiandole salivari minori che si trovano sul fondo del cavo orale.
   - non sulla ghiandola parotide: il prelievo bioptico sulla ghiandola parotide presenta dei rischi significativi associati al fatto che la ghiandola è attraversata dal nervo facciale.

   Esami di diagnostica per immagini possono eventualmente mettere in evidenza:
   - LA PRESENZA DI UN INGRANDIMENTO della ghiandola.
   - EVENTUALMENTE UNA ATROFIA GHIANDOLARE soprattutto se la sindrome è presente ed attiva da lungo tempo.

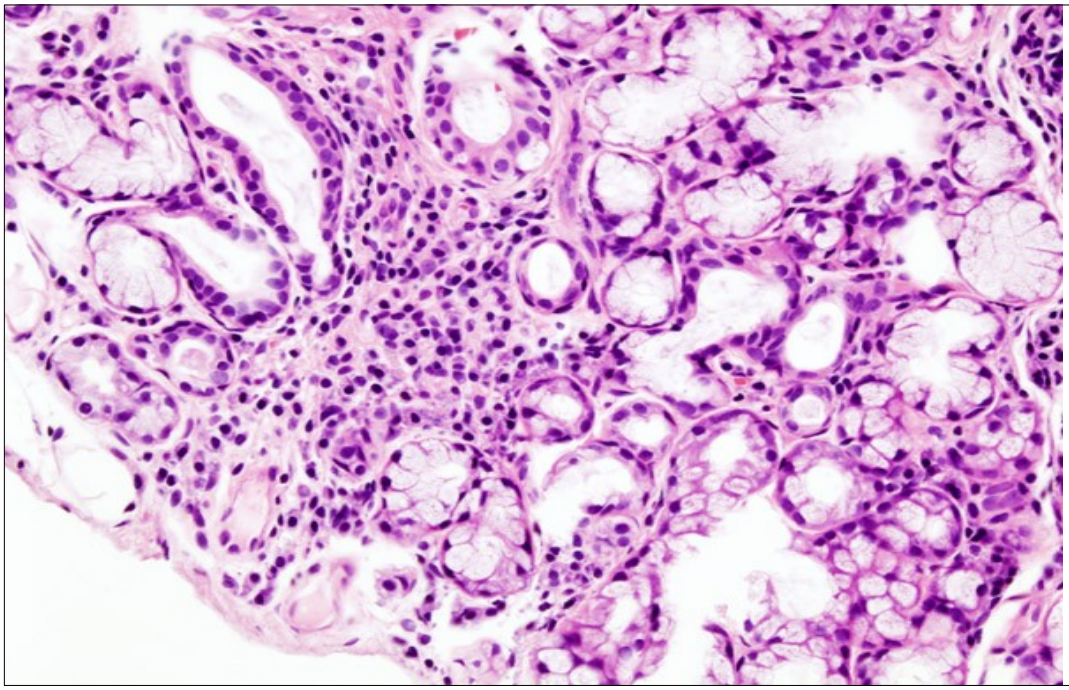
   Complessivamente queste prove danno L'EVIDENZA DIAGNOSTICA DELLA PRESENZA DI UNA FLOGOSI LOCALIZZATA: QUESTO SEGNO RISULTA ASSENTE IN CASO DI NEUROPATIA PERIFERICA.
6. ALMENO UN AUTOANTICORPO tra i seguenti:
   - ANA anti nucleo.
   - SSA anti nucleo estraibile.
   - SSB anti nucleo estraibile.

CC BY NC SA

- fattore reumatoide.

La diagnosi si considera valida se sono presenti:

- 3 tra i segni 3 ,4, 5, 6.



Biopsia di una ghiandola salivare minore che presenta un evidente infiltrato leucocitario.

immagine tratta da wikipedia

ASSOCIAZIONE CON ALTRE PATOLOGIE:

la associazione con altri tipi di patologie autoimmuni è molto comune per quanto riguarda la sindrome di Sjogren, nello specifico si possono registrare:

- ALTRE CONNETTIVITI quali:
  - artrite reumatoide.
  - crioglobulinemia.
  - LES.
  - sclerosi sistemica progressiva.
- SINTOMI SPECIFICI quali:
  - GASTRITE autoimmune, spesso legata a difetti secretivi legati alla sindrome stessa.
  - TIROIDITE: speso non conclamata ma subclinica, riscontrabile unicamente a livello EMATICO.
  - EPATITI autoimmuni.
  - TUBULOPATIA RENALE.
  - NEUROPATIA PERIFERICA.
  - VASCULOPATIA.
  - CALO DELLE CELLULE EMATICHE, possono essere presenti seppur rale, generalmente si tratta di leucopenia e di piastrinopenia.

Gli esami VANNO QUINDI AMPLIATI PER DETERMINARE QUALE SIA LO STATO DI SALUTE COMPLESSIVO DEL SOGGETTO.

COLONIZZAZIONI BATTERICHE:

si pensa che alcune infezioni batteriche e virali quali:

- virus dell'epatite C.

CC BY NC SA

- helicobacter pylori.

possano esser associati allo sviluppo di questi fenomeni di AUTOIMMUNITÀ ed eventualmente ad un incremento del rischio dello sviluppo di LINFOMI.

BY NC SA

MALATTIE INFIAMMATORIE MUSCOLARI

generalmente la tipica malattia infiammatoria muscolare viene definita MIOSITE, tale patologia spesso nella pratica clinica si associa a PATOLOGIE DI NATURA DERMICA.
Dal punto di vista pratico riconosciamo la presenza di:

- FORME IDIOPATICHE a causa ignota, si parla di:
  - polimiosite.
  - Dermatomiosite.
  - dematomiosite giovanile: si tratta di una patologia particolarmente grave caratterizzata da aspetti clinici che la differenziano dalla dermatomiosite adulta.
  - miosite associata ad altre collagenopatie.
  - miosite associata a paologia neolpastica: in effetti la miosite può essere associata ad una patologia paraneoplastica, mentre un tempo la associazione veniva considerata matematica, ad oggi al ricerca di una neoplasia è da effettuarsi nel momento in cui non si riscontrino forme di autoimmunità.
  - Miosite a corpi inclusi.
- Miositi da INFEZIONI.
- Miositi da FARMACI.
- Miositi da AGENTI TOSSICI.

La sintomatologia generale fondamentalmente è la seguente: il paziente si mostra STANCO inizialmente tanto da essere costretto a letto, generalmente il quadro sintomatologico peggiora nel tempo fino a generare problemi di masticazione e deglutizione.

EPIDEMIOLOGIA:

l'incidenza è bassa, 0,5-9 casi su un milione, nello specifico:

- il rapporto donna uomo è più alto rispetto a patologie autoimmuni di altro genere quali LES o SJOGREN, è infatti di 2:1.
- UN ANTIGENE NUCLEARE specifico correlato a questa patologia è il JO-1.

LA POLIMIOSITE:

si utilizzano ad oggi dei criteri diagnostici risalenti al 1975 e tuttora validi, si parla di un quadro di POLIMIOSITE se si riscontrano:

1. DEBOLEZZA MUSCOLARE fino eventualmente a:
   1. disfagia.
   2. disturbi respiratori.
2. ELEVAZIONE SIERICA DEGLI ENZIMI DI ORIGINE MUSCOLARE, le cellule muoiono a causa delle effetto proinfiammatorio legato alla patologia e liberano sostanze quali:
   1. CPK.
   2. aldolasi.
   3. SGOT.
   4. LDH.

   i marcatori più significativi sono sicuramente CPK e ALDOLASI, i più specifici.
3. MODIFICAZIONI DI TIPO MIOPATICO DELL'ELETTROMIOGRAMMA, nello specifico si registrano pattern di alterazione della attività elettrica muscolare. Alterazioni classicamente associate alla attività infiammatoria muscolare sono:
   1. unità brevi, piccole, polifasiche.
   2. Fibrillazione.

CC BY NC SA

3. Onde positive.
4. Irritabilità inserzionale.
5. Scariche insolite ad alta frequenza.

4. ALTERAZIONI OSSERVABILI ALLA BIOPSIA MUSCOLARE DIAGNOSTICA: sono difficilmente leggibili, spesso sono necessari degli specialisti nella lettura della biopsia muscolare. Possiamo dire che:
   1. il danno è difficile da vedere.
   2. il danno può essere non localizzato nel punto in cui si esegue il prelievo.

   Alcune regole fondamentali sono:
   - Non si eseguono biopsie dove si registrano tracciati elettromiografici.
   - Si consiglia di ESEGUIRE UN MAPPING IN RISONANZA MAGENTICA, si individuano determinate zone che risultano infiammate o almeno sembrano infiammate per eseguire la biopsia.
   - LA BIOPSIA SI ESEGUE SOLO:
     - a seguito della registrazione di un INCREMENTO DI CPK E ALDOLASI: questi fattori devono essere molto aumentati, per quanto riguarda la CPK deve risalire da 190 a 1000-2000.
     - una volta appurata la assenza di LESIONI TRAUMATICHE MUSCOLARI e ECCESSI DI ATTIVITÀ FISICA.
     - Una volta ESCLUSO L'UTILIZZO DI STATINE che 2 volte su 10 provocano una INFIAMMAZIONE MUSCOLARE abbastanza significativa da portare i valori ematici di CPK anche a 4000.
     - è necessario escludere miopatia da ipotiroidismo.
5. RASH CUTANEO: si verifica a volte in associazione alle miositi e determina un quadro di DERMATOMIOSITE.

LA DERMATOPOLIMIOSITE:

spesso alla miosite si associano lesioni CUTANEE MOLTO SIGNIFICATIVE che suggeriscono l'individuazione di un quadro di DERMATOMIOSITE, nello specifico le lesioni che maggiormente si riscontrano sono:

- PAPULE DI GOTTRON, si tratta di DERMATITI che si sviluppano:
  - a livello del dorso della mano.
  - a livello delle regioni articolari.
- RASH ELIOTROPO: colorazione BLUVIOLASTRA COLOR RUGGINE A LIVELLO DELLE PALPEBRE a seguito della esposizione al sole, È LOCALIZZATA A LIVELLO DELLA PALPEBRA, risulta completamente differente dal rash cutaneo lupico.
- ERITEMA MACULARE più simile ad una lesione cutanea di eziologia lupica, si verifica nelle regioni di:
  - collo.
  - torace superiore.
  - Spalle.
  - Viso.
  - regione frontale.

  Molto meno frequente rispetto a papule di Gottron e rash eliotropo.
- TELENGECTASIE E STRIE NERASTRE alle dita delle mani: nello specifico si forma una cute ingrossata e indurita a livello soprattutto delle mani. Molto meno frequente rispetto a papule di Gottron e rash eliotropo.

le lesioni possono diventare anche IRREVERSIBILI soprattutto nel tempo.

CC BY NC SA



A sinistra RASH ELIOTROPO a livello palpebrale, a destra PAPULE DI GOTTRON.

immagine tratta da wikipedia
immagine tratta da wikipedia



LA RABDOMIOLISI:
si tratta della conseguenza di un VASTO DANNO NECROTICO MUSCOLARE a cui consegue un rapido e significativo incremento della CPK, nello specifico si verifica per:

- TRAUMA.
- FARMACI E SOSTANZE TOSSICHE.
- VIRUS.
- BATTERI.
- PATOLOGIE DEL METABOLISMO.
- CONNETTIVITI.

La presenza di una rabdomiolisi non indica quindi nello specifico una connettivite, ma nel momento in cui vi siano delle lesioni non spiegabili con eziologie di differente natura, è necessario approfondire l'indagine.

PATOLOGIE ASSOCIATE:

nel momento in cui si riscontri un quadro clinico di questo tipo, una volta eseguiti i vari esami di analitici relativi allo stato del muscolo, è indispensabile valutare lo stato complessivo dell'organismo, nello specifico si possono riscontrare:

- PATOLOGIA INFIAMMATORIA DEI DISTRETTI POLMONARI, si tratta di una infiammazione alveolare e interstiziale, è necessario intervenire immediatamente in questi casi.
- NEOPASIE.

Sono stati individuati alcuni parametri fondamentali che si DISSOCIANO significativamente dal rischio di presentare in concomitanza alla miosite una patologia neoplastica:

- età inferiore a 40 anni.
- associazione PM/DM con altre connettiviti.
- presenza di anticorpi JO1: antigeni di tipo NUCLEO ESTRAIBILE, in presenza di questi JO1 si ha una elevata probabilità di andare incontro a DERMATOMIOSITI ed eventualmente A COMPLICAZIONI POLMONARI.

CONNETTIVITE MISTA DI SHARP:

si tratta di una CONNETTIVITE relativamente rara distinta per i seguenti criteri diagnostici:

- CRITERI CLINICI:
  - miosite grave.
  - Fenomeno di reynauld.
  - Tumefazione delle mani.
  - Acrosclerosi.
  - Sinovite.
- ANALISI SIEROLOGICA che mette in evidenza ANTICORPI ANTI ANTIGENE NUCLEO ESTRAIBILE RNP-U1.

L'effetto sintomatico può essere simile a quello del lupus, ma si definisce per la presenza

CC BY NC SA

di questo particolare tipo di antigene nucleo estraibile.
Spesso si riscontrano sovrapposizioni con patologie quali LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO e SINDROME DI SJOGREN.

BY NC SA

SCLEROSI SISTEMICA PROGRESSIVA

Si tratta anche in questo caso di una patologia a carattere immunomediato, la natura e la progressione della risposta immunitaria sono tuttavia meno evidenti rispetto ad altre patologie a carattere connettivitico.
La patologia nel suo complesso si caratterizza per una PERDITA DELLA ELASTICITÀ DELLE STRUTTURE ELASTICHE CUTANEE E UN DEPOSITO DI SOSTANZA FIBROSANTE IN DIVERSE REGIONI DEL CORPO:

- l'aspetto maggiormente evidente si manifesta a livello cutaneo: il paziente dimostra un indurimento a livello
  - DEL POLPASTRELLO.
  - DELLE DITA DEI PIEDI.
  - DEL MALLEOLO.
- Una forte fibrosi si sviluppa spesso anche a livello di numerosi ORGANI INTERNI interessando anche SISTEMATICAMENTE L'ORGANISMO.

La scarsa presenza di un infiltrato immunitario è dovuta al fatto che il tessuto al momento della diagnosi è ESTREMAMENTE DEGRADATO e di conseguenza non si trovano COMPLESSI DI TIPO AUTOIMMUNE o CELLULE DEL SISTEMA IMMUNITARIO. È nota e dimostrata la presenza di autoanticorpi di diversa natura, la azione di queste molecole è generalmente quella di indurre DUE FENOMENI FONDAMENTALI:

- MECCANISMI DI STIMOLAZIONE ALLA FIBROSI:
  - anticorpi che inducono la attività di fibroblasti.
  - anticorpi che inducono una reattività che porta ad una generica risposta cicatriziale.
- MECCANISMI DI VASOSPASMO per cui si hanno degli spasmi vascolari periferici notevoli che portano:
  - a fenomeni ischemici DETTI FENOMENI DI REYNAUD.
  - a fenomeni ischemici DI ORGANI INTERNI come:
    - apparato respiratorio.
    - cuore.
    - rene.
    - Apparato gastrointestinale.

nel complesso si va incontro ad un DANNEGGIAMENTO TISSUTALE NOTEVOLE CHE PORTA ALLA FIBROSI.

EPIDEMIOLOGIA:

dal punto di vista epidemiologico ricordiamo che:

- l'incidenza è relativamente bassa, 4-12 casi su un milione di individui l'anno.
- età di esordio preferenziale è intorno ai 20-50 anni.
- rapporto tra femmine e maschi relativamente basso, 4 a 1.
- la razza nera sembra sia maggiormente affetta da questo tipo di patologia.

Sono state ipotizzate alcune associazioni importanti tra la comparsa di quadri di SCLEROSI SISTEMICA PROGRESSIVA e fattori AMBIENTALI:

- in buona parte degli individui affetti da tale patologia possiamo rinvenire anticorpi diretti contro CITOMEGALOVIRUS e PARVOVIRUS B19, tale associazione potrebbe suggerire un mimetismo molecolare alla base della patologia, tale mimetismo non è ancora in ogni caso stato dimostrato.
- Quadri simili alla sclerodermia ma differenti dal punto di vista laboratoristico e

CC BY NC SA

parzialmente anche dal punto di vista clinico, sono stati associati a intossicazioni alimentari da oli da cucina e alimenti ad elevato contenuto di L triptofano.

- Numerose sostanze sono state associate alla comparsa di tale patologia: sicuramente significativa la possibile associazione con l'inalazione di cristalli di silice e la presenza di protesi al silicone.
- Naturalmente anche in questo caso diversi medicinali possono essere causa di questo tipo di patologia.

DEFINIZIONE

la sclerosi sistemica progressiva è una connettivite che interessa in particolare i distretti vascolari arteriolari e capillari con fenomeni di vasospasmo ed obliterazione a cui seguono fenomeni di ischemia tissutale, ispessimento e fibrosi della cute e del sottocute (sclerodermia) associati ad un variabile interessamento viscerale sopratutto polmonare, intestinale, cardiaco e renale. Dal punto di vista clinico nella realtà dei fatti si possono incontrare quadri molto differenti riconducibili al complesso di sclerosi sistemica progressiva:

- SINDROME CREST sclerodermia limitata a determinate regioni, per esempio la SCLERODATTILIA che si manifesta unicamente a livello delle ESTREMITÀ DEGLI ARTI SUPERIORI, in particolare:
  - settori distali dell'avanbraccio.
  - settori della mano.
  - polpastrelli e dita.

  sono spesso coinvolti anche:
  - MALLEOLO E PIEDE.
  - VOLTO.

  La sclerosi si accompagna a perdita di elasticità del tessuto.
- SS sine scleroderma, patologia che presenta unicamente interessamento viscerale, si tratta di una situazione molto particolare e molto rara: in casi molto rari infatti LA SCLEROSI AVVIENE PRIMA A LIVELLO DEGLI ORGANI INTERNI PIUTTOSTO CHE A LIVELLO DELLA CUTE.
- CRISI RENALE ACUTA: sclerosi del tessuto RENALE ESTREMAMENTE RAPIDA, molto rara; si può manifestare come esordio della malattia o accompagnata da un quadro evidente.

SCLERODERMIA:

la sclerodermia è la manifestazione maggiormente evidente della sindrome in questione, clinicamente meno rilevante, si manifesta con diversi quadri:

- MORFEA che risulta:
  - inizialmente caratterizzata da:
    - area fibrotica centrale biancastra.
    - area periferica arrossata.
  - Tende a svilupparsi in una lesione cicatriziale strabile.

  La pericolosità e il dolore associati sono relazionati alla regione in cui la lesione si forma.
- SCLERODERMIA LINEARE,
- SCLEROSI A COLPO SI SCIABOLA.



Morfea sulla schiena di un paziente caucasico affetto da SSP.
immagine tratta da wikipedia

FORMA INFANTILE:

esiste anche una gravissima forma infantile di questa malattia:

cc BY NC SA

la patologia provoca in questo caso un problema di sviluppo notevole andando ad intaccare le strutture ossee e impedendone lo sviluppo.

SINTOMI DI ESORDIO:

la sclerosi sistemica progressiva può presentare, come accennato, quadri di sviluppo e manifestazione molto differenti.

FENOMENO DI REYNAULD

il sintomo di esordio per eccellenza è sicuramente IL FENOMENO DI REYNAUD che si presenta in questo caso molto spesso DIFFUSO A DIVERSE REGIONI DEL CORPO, generalmente si può rinvenire:

- su entrambe le mani.
- sul padiglione auricolare.
- a livello dei piedi e malleoli.

MANIFESTAZIONE CLINICA:

il fenomeno di Reynaud si manifesta tipicamente in questo modo:

- CHIUSURA DEI CAPILLARI periferici della mano cui segue chiaramente un IMPALLIDIMENTO DELLA STESSA.
- RIAPERTURA DEL CAPILLARE il capillare circondato da tessuto ischemico preleva rapidamente ossigeno dal sangue che DIVIENE CIANOTICO, IL DITO ASSUME UNA COLORAZIONE VIOLASTRA.
- ARROSSAMENTO.



Mani con fenomeno di Reynaud, come si può osservare il fenomeno è molto variabile nelle sue manifestazioni.
immagine tratta da wikipedia

Nel complesso il fenomeno di Raynaud può presentarsi anche come sola cianosi o solo impallidimento e le diverse fasi possono non presentarsi nella loro interezza.

CLASSIFICAZIONE DEI FENOMENI DI REYNAUD:

nel complesso il fenomeno di Reynaud può essere classificato in due forme:

1. FORMA PRIMITIVA caratterizzata dalla presenza di una CAUSA REVERSIBILE e assolutamente benigna, cioè non progressiva né peggiorativa. Nel complesso le cause possono essere
   - esagerata sensibilità al freddo come avviene nel 12% dei casi.
   - Acrocianosi con cute fredda e cianotica alle basse temperature in modo uniforme sulle mani e sui piedi.

   Si caratterizza per la presenza di una SIMMETRIA NEGLI ATTACCHI accompagnata da:
   - una associazione evidente alla esposizione a basse temperature.
   - Mancanza di alterazioni dal punto di vista capillaroscopico.
   - Mancata elevazione dei markers infiammatori come VES e PCR.
   - Assenza di alti quadri associati alla sclerosi sistemica progressiva come disfunzioni tiroidee.
   - Esordio giovanile, prima dei 14 anni.
2. FORMA SECONDARIA a patologie di tipo AUTOIMMUNE, nello specifico vanno valutate quindi:
   - acroscolerosi e scelrosi periorale.
   - Dattilia e calcificazioni a livello delle dita.
   - Sindrome sicca.
   - Ipostenia, febbre, artromialgia, calo ponderale.

CC BY NC SA

Si manifesta generalmente in età superiore ai 30 anni.

FATTORI PREDISPONENTI ALLO SVILUPPO DEL FENOMENO:
i fattori predisponenti sono differenti tra maschio e femmina.

- MASCHIO:
  - età avanzata.
  - fumo.
- FEMMINA:
  - uso di alcol.
  - terapia sostitutiva.
  - fumo: il fumo oltre ad essere un fattore CHE FAVORISCE IL FENOMENO, lo INCREMENTA IN MODO SIGNIFICATIVO QUANDO PRESENTE.

INTERPRETAZIONE DELL'INSORGENZA DEL FENOMENO:
nel caso in cui il fenomeno sia strettamente localizzato, si pensa ad una eziologia di tipo locale anche di natura non autoimmune come:

- una embolia.
- problemi di carattere meccanico come deformazioni delle regioni claveari.

Il fenomeno di Reynaud si presenta quindi anche in quadri non patologici, ma nella SCLERODERMIA TALE FENOMENO PUÒ PRECEDERE L'EMERSIONE DEL PROBLEMA A LIVELLO SISTEMICO ANCHE DI 8-10 ANNI.

- CAPILLAROSCOPIA: indagine fondamentale che viene eseguita in ambito dermatologico con un microscopio e consente l'osservazione del LETTO UNGUEALE, consente di definire se il fenomeno in questione sia o meno patologico:
  - un quadro fisiologico si caratterizza per la presenza di ANSE ROSEE E REGOLARI con CAPILLARI DI DIMENSIONI UGUALI TRA LORO.
  - Un quadro patologico si caratterizza tipicamente per la presenza di:
    - pochi capillari.
    - capillari alterati in forma e dimensioni, eventualmente dei MEGACAPILLARI molto significativi circondati da aree vuote.
    - Fenomeni edemici ed emorragici locali evidenti.

Una volta emerso un problema di tipo autoimmune di questo tipo, il paziente va SEGUITO CONTINUAMENTE NEL TEMPO, si esegue una CAPILLAROSCOPIA ALMENO UNA VOLTA ALL'ANNO.

LA SINDROME ISCHEMIA RIPERFUSIONE:
come noto durante un tessuto che permane per un certo periodo di tempo privato del normale flusso ematico e di ossigeno, attiva dei meccanismi di smaltimento dei residui energetici, le basi puriniche derivate dalla degradazione dell'ATP, che se esposti ad elevate dosi di ossigeno portano alla produzione di radicale superossido. Il fenomeno di Reynaud, soprattutto se applicato ad organi interni, provoca un quadro tipicamente paragonabile a quello di una sindrome da ischemia riperfusione a livello locale: tale fenomeno potrebbe significativamente incrementare il danno tissutale indotto dalla malattia.

LA SINDROME DA ISCHEMIA RIPERFUSIONE:
a causa del calo delle concentrazioni di ATP la cellula CONTINUA LA SUA DEGRADAZIONE DELLA ADENOSINA E, una volta terminato l'utilizzo energetico degradando l'ATP ad AMP produce:

- adenosina.
- Adenina.

CC BY NC SA

- Ipoxantina.
- Xantina.

la xantina viene poi DEGRADATA AD ACIDO URICO ed ELIMINATA; questo tipo di reazione è catalizzato da due enzimi:

- XANTINA DEIDROGENASI in situazione normale.
- XANTINA OSSIDASI che si attiva per modificazione della xantina deidrogenasi in CASO DI IPOSSIGENAZIONE.

Se a seguito della attivazione della XANTINA OSSIDASI, quindi ipossia, si somministra ossigeno, questo enzima produce:

- ACIDO URICO.
- ANIONE SUPEROSSIDO.

l'anione SUPEROSSIDO e le diverse molecole da esso derivate PORTANO AD UN NETTO INCREMENTO DEL DANNO NECROTICO PER DISTRUZIONE DIRETTA DELLE STRUTTURE CELLULARI VICINE.

ALTRI FATTORI COINVOLTI NELLA SINDROME DA ISCHEMIA RIPERFUSIONE:

oltre all'incremento dei livelli di ossigeno sicuramente giocano un ruolo molto importante anche altri due fattori:

- il paradosso del pH: il ripristino troppo rapido del pH causa un netto incremento del danno tissutale.
- Il calcio: l'ingresso di calcio nella cellula, determinato dalle alterazioni dei meccanismi di pompa di membrana legato al calo della efficienza energetica della cellula, è alla base della attivazione di enzimi lipo e proteolitici che causano la distruzione della cellula.
- PTP permeability transition pore: poro presente a livello della membrana del mitocondrio che, attivato dalle fortissime alterazioni dell'ambiente intracellulare, provoca la perdita del potenziale mitocondriale e la liberazione di un ulteriore pool di calcio.

PUFFY SCLERODERMA:

si tratta di un fenomeno MENO CLASSICO, si tratta di una tumefazione delle regioni di:

- POLSO.
- MANI.
- DITA.
- VOLTO eventualmente.

in queste fasi è ATTIVA LA COMPONENTE INFIAMMATORIA che PRECEDE QUELLA SCLEROTICO-ISCHEMICA. Nello specifico:

- la mano si gonfia.
- la cute diventa pallida in quanto tesa.
- le dita assumono un aspetto a salsicciotto.

ricordiamo in ogni caso che SI POSSONO AVERE DEI FENOMENI DI NATURA SIMILE MA ASSOCIATI AD ALTRE CONNETTIVITI.

EVOLUZIONE DEL DANNO VASCOLARE:

il fenomeno di Reynauld, che si caratterizza per la presenza di un danno vascolare attivo, EVOLVE NELLA FORMAZIONEE DI AREE INFARTUALI CUTANEE che possono:

- presentare dimensioni differenti e più o meno significative.
- presentarsi rapidamente e repentinamente.

L'evoluzione del danno infartuante può essere molto grave fino alla formazione di aree di necrosi molto forti e autoamputazioni.

Conseguenza diretta del fenomeno di Reynaud possono essere anche:

- ACROMIOLISI: lisi delle strutture ossee e muscolari, molto grave.
- DANNEGGIAMENTO DEGLI ORGANI INTERNI.
- DOLORE MOLTO FORTE: le ulcere su base ischemica sono estremamente dolorose e difficilmente gestibili.

CC BY NC SA

- TELEANGECTASIE, formazione di aree di arteriolopatia dilatativa legate alla formazione di MEGAARTERIOLE che si identificano molto bene:
  - premendo queste lesioni la regione impallidisce, al contrario delle porpore che non scompaiono.
  - sono piane.
- DEPOSITI ANOMALI DI CALCIO E SALI DI CALCIO in ambito di:
  - periostio.
  - sottocute.
- ALTERAZIONE DELLA STRUTTURA DELLA MANO:
  - alterazioni della struttura elastica e fibrosi.
  - alterazioni di ossificazione.
  - alterazioni della postura articolare della mano.
  - acrolisi per cui si accorcia la struttura del dito con dolore notevole.
- FACIES CARATTERISTICA: si sviluppa a volte la cosiddetta FACIES SCLERODERMICA, una facies caratterizzata dalla presenza di una tensione cutanea superficiale molto forte accompagnata dalla distensione e scomparsa delle rughe cutanee. La tensione può divenire tale da rendere difficoltosa la apertura della rima buccale e provocare problemi di masticazione e gengiviti; si perde il caratteristico rossore del prolabio.

IL DANNO IMMUNOMEDIATO:

Non è stato possibile quantificare quanto conti rispetto alla formazione del fenomeno fibrotico sclerotico il danno immunomediato, è noto in ogni caso che:

- SOLUZIONI IMMUNODEPRESSIVE NON HANNO DATO RISULTATI SODDISFACENTI: terapie a base di cortisonici e immunosoppressivi di diversa categoria non sono efficaci.
- SOLUZIONI VASODILATATIVE basate soprattutto su:
  - MIMETICI DELLA PGE1 o prostaciclina.
  - ANTAGONISTI DEL RECETTORE DELLA ENDOTELINA.

  possono addirittura migliorare la situazione morfofunzionale capillare periferica.

Le alterazioni vascolari della sclerosi sistemica progressiva non vanno confuse con quelle che possono essere manifestazioni di patologie diabetiche avanzate.

In ogni caso per questo tipo di patologia la IMMUNOFLUORESCENZA RISULTA NEGATIVA.

MANIFESTAZIONI SISTEMICHE:

le manifestazioni sistemiche della sclerosi sistemica progressiva sono sicuramente dal punto di vista clinico l'aspetto maggiormente preoccupante, dal punto di vista pratico ricordiamo:

- FIBROSI POLMONARE: la fibrosi delle strutture polmonari può essere più o meno evidente, ma spesso le alterazioni si manifestano CON:
  - DISPENA.
  - ALTERAZIONI DI SCAMBI GASSOSI ALVEOLARI.

  nell'ambito della emersione della connettivite si possono avere delle ALVEOLITI soprattutto inizialmente. La valutazione della funzionalità polmonare si può eseguire eventualmente test di tipo FUNZIONALE COME IL TEST DI DIFFUSIONE ALVEOLO CAPILLARE DEL MONOSSIDO DI CARBONIO che determinano quanto e se sia alterata la barriera alveolare in relazione alla eventuale fibrosi alveolare. Individuato un problema a livello polmonare, la patologia va seguita con attenzione nel corso del tempo.

CC BY NC SA

- IPERTENSIONE POLMONARE: danno di tipo fibrotico sul versante arterioso polmonare, si tratta di una patologia che avanza gradualmente con decorso anche indipendente da gravi danni di natura cutanea. Dal punto di vista istologico si tratta di un ispessimento e fibrosi della tonaca intima, l'aumento della pressione polmonare al di sopra dei 25mmHg di media, può provocare gravi conseguenze:
  - A LIVELLO CARDIACO dove l'ecocardiogramma può palesare delle gravi alterazioni della tenuta valvolare della tricuspide e in generale della funzione del cuore destro.
  - A LIVELLO POLMONARE tramite DLCO.
  - Nel caso in cui il problema sia significativo e necessiti di una valutazione maggiormente accurata, si inserisce un catetere nell'atrio destro e si valuta la pressione presente nello stesso.
- RENE dove la manifestazione è simile a quella della ipertensione essenziale; si eseguono spesso degli esami quali:
  - ecografia renale.
  - biopsia renale.

  Generalmente il quadro è progressivo nel tempo, ma come accennato in precedenza si può arrivare alla manifestazione acuta con una insufficienza renale rapida ed eventualmente la morte del paziente.
- APPARATO DIGERENTE dove le problematiche possono essere differenti:
  - INSUFFICIENZA DELLO SFINTERE ESOFAGEO INFERIORE: la rigidità della regione esofagea accompagnata dalla insufficienza, dovuta alla fibrosi, della attività dello sfintere esofageo inferiore, genera dei fenomeni di reflusso e delle gravi ulcerazioni esofagee. Dal punto di vista diagnostico si eseguono:
    - esofagogastroscopia.
    - valutazione di:
      - pHmetria gastroesofagea.
      - pressione gastrica tramite manometria gastrica.
  - DISFAGIA.
  - DIVERTICOSI DELL'INTESTINO.
- CUORE: a livello cardiaco le manifestazioni della sclerosi sistemica progressiva si manifestano generalmente tardivamente come gravi insufficienze o aritmie significative. Le manifestazioni possibili sono differenti:
  - alterazione della funzione muscolare cardiaca fino alla insufficienza.
  - Alterazione della funzione di trasmissione dello stimolo fino alla aritmia.
  - Vasospasmo delle arteriole coronariche.
  - Ipertensione polmonare.

  In rari casi si può arrivare al tamponamento cardiaco per lesione del pericardio.
- APPARATO MUSCOLOSCHELETRICO: l'apparato muscoloscheletrico può essere intaccato dalla malattia in modo molto differente.
  - RIDUZIONE DELLA MOBILITÀ ARTICOLARE.
  - FRIZIONE DEL TENDINE SULLA SUPERFICIE OSSEA.
  - RARAMENTE si possono avere delle forme infiammatorie come la ARTRITE REUMATOIDE o la POLIARTRITE ASIMMETRICA EROSIVA.
  - DEBOLEZZA MUSCOLARE.
  - Molto raramente forme infiammatorie che interessino il muscolo.
- ALTRE MANIFESTAZIONI:
  - sclerosi delle ghiandole salivari e lacrimali fino alla sindrome sicca.

CC BY NC SA

- Sclerosi della ghiandola tiroide fino all'ipotiroidismo.
- Durante la gravidanza vi sono effettivamente numerosi rischi aggiuntivi per la salute del feto.
- Nel maschio si possono verificare dei fenomeni di disfunzione erettile dovuti alla sclerosi vasale.

ANALISI EMATICA:

è possibile rinvenire nel campione diversi markers importanti:

- ANTICORPI ANTI NUCLEO sono sempre presenti.
- FATTORE REUMATOIDE.
- CRIOGLOBULINE che si trovano ababstnza spesso.
- AUMENTO DEL RAPPORTO CD4/CD8.
- ANTICORPI SPECIFICI:
  - SCL70 anti topoisomerasi prima, si riscontrano nel 20-40%, si tratta di un ANTI ANTIGENE NUCLEO ESTRAIBILE.
  - S-CREST anticorpi anti centromero, si riscontrano nell'80% dei casi, anche in questo caso si tratta di un marker molto specifico.

SINDROME CREST:

molto più frequente rispetto alla sclerosi sistemica progressiva, questi soggetti presentano un quadro cutaneo meno evidente; la sintomatologia caratteristica prevede:

- CALCINOSI sottocutanea.
- Fenomeni di RAYAUD.
- ESOFAGEAL DISMOBILITY fino al reflusso gastroesofageo come accennato.
- SCLERODATTILIA.
- TELENGECTASIA molto frequente.

Nella forma di CREST associata alla presenza di anticorpi anti centromero, incrementa anche il rischio di patologie quali:

- FIBROSI POLMONARI.
- IPERTENSIONE POLMONARE.

CC BY NC SA

LE VASCULITI:

con il termine VASCULITE si indica un danno propriamente immunomediato, caratterizzato dalla presenza di cellule che infiltrano la parete del vaso interessato, prevalentemente di tipo T o di tipo CTL.

DEFINIZIONE:

si tratta di quadri clinici molto differenti accomunati dalla presenza di un quadro di risposta immunitaria rivolta contro le strutture vasali:

- arteriose
- venose.

con differenti espressioni di danno istomorfologico. Una risposta sistemica si verifica in praticamente tutti i quadri di vasculite in modo anche molto significativo.

NON SAPPIAMO CON PRECISIONE QUALE SIA LA CAUSA quantomeno non per tutti i quadri vasculitici noti, sicuramente tra le eziologie più significative ricordiamo:

- tumori.
- proteine esogene.
- farmacologiche.
- infettive.
- autoimmuni propriamente dette, si tratta di CONNETTIVITI vere e proprie. Il quadro di autoreattività può essere molto differente:
  - ANTICORPO MEDIATO:
    - immunocomplessi: si tratta di un quadro tipico di patologie autoimmuni come il lupus eritematoso sistemico, in questo caso l'eziologia del danno vascolare è legata ad un incremento di permeabilità vascolare che genera la formazione di depositi di immunocomplessi nelle regioni limitrofe al vaso, tali depositi stimolano una reattività di tipo monocito macrofagico che provoca il danno vascolare.
    - anticorpi ANCA: anticorpi anti citoplasma dei nertrofili, anticorpi di tipo autoreattivo classificabili in due categorie, cANCA citoplasmatici e pANCA perinucleari.
    - Anticorpi diretti contro la PARETE DEL VASO SANGUIGNO soprattutto rispetto a molecole espresse dall'endotelio.
  - RISPOSTA IMMUNITARIA DI TIPO TCD4: le cellule di tipo T sono ritenute ad oggi in alcuni casi responsabili della formazione di quadri vasculitici, soprattutto per quanto riguarda quadri di arteriti granulomatose. La reattività delle cellule T sarebbe in questo caso stimolata dalla attivazione proinfiammatoria delle cellule endoteliali: tali cellule acquisiscono infatti la capacità di produrre fattori proinfiammatori e HLA di classe II agendo di fatto come delle APC. Alla attività proinfiammatoria è anche da imputarsi la forte adesività delle strutture endoteliali stesse che stimola la formazione di infiltrati cellulari.
  - RISPOSTA IMMUNITARIA DI TIPO CTL: si tratta di una risposta citotossica diretta contro il vaso sanguigno, analogamente al caso precedente dipende dalla esposizione di antigeni e dalla attività quindi delle cellule endoteliali.

QUADRO CLINICO:

nel complesso il quadro clinico può essere molto differente da caso a caso, distinguiamo vasculiti:

- acute che portano alla morte del paziente in pochi mesi.

CC BY NC SA

- Subacute.
- Croniche.

A seconda poi della entità dell'interessamento della arteria possiamo riconoscere vasculiti:

- segmentarie: l'interessamento di segmenti separati della arteria può dare problemi relativi alla presenza di biopsie falsamente negative.
- Generalizzata dove la arteria è interessata in toto.

Anche la parete vascolare può essere interessata solo parzialmente dalla patologia, non sempre tutte e tre le tonache vascolari sono coinvolte nel processo infiammatorio e non sempre il lume è colpito dalla patologia.
possiamo dire a che, a prescindere dalla causa che ha scatenato la vasculite, si riscontra un quadro di questo tipo:

- una risposta infiammatoria del vaso, caratterizzata da rubor, tumor, calor e dolor.
- un incremento della permeabilità vasale cui conseguono chiaramente:
  - edema.
  - stravaso cellulare, soprattutto tramite DIAPEDESI.
- si formano delle LESIONI SPECIFICHE DELLA CUTE, nello specifico:
  - porpore palpabili, si tratta di porpore di color rosso vinoso in un contesto di lesioni che diventeranno PAPULARI:
    - questo è dovuto all'accumulo di emazie nel versante extravascolare.
    - Il colore resta tale non varia con la pressione: da questo punto di vista somiglia ad una lesione petecchiale.
  - noduli: lesioni rosso brunastre:
    - diventano dure.
    - si approfondano nella cute raggiungendo derma e ipoderma.

Dal punto di vista clinico è importante ricordare il fatto che le vasculiti possono:

- COINVOLGERE SOLO LA CUTE.
- COINVOLGERE VASI DI ORGANI PROFONDI, tra questi ricordiamo:
  - miocardio.
  - visceri intestinali.
  - Polmoni.

  Questo avviene soprattutto in caso di VASCULITI IDIOPATICHE GENERALIZZATE, ad eziologia cioè non nota, che provocano un quadro sistemico e di compromissione generale molto grave.

Molto spesso un quadro di COMPROMISSIONE GENERALE ACCOMPAGNA LA PATOLOGIA, abbiamo:

- perdita di peso.
- perdita dell'appetito.
- malessere generale.
- stato depressivo del soggetto.
- alterazione di quella che è la qualità di vita del soggetto.

Dal punto di vista clinico si tratta spesso di patologie infiammatorie croniche e sistemiche: la mobilizzazione del sistema immunitario riduce fortemente la capacità dell'organismo di rispondere agli stimoli esterni.

FATTORI CHE SUGGERISCONO UN COINVOLGIMENTO IMMUNITARIO:

come accennato le vasculiti possono essere indotte da cause differenti, fattori che ci possono portare a pensare che si tratti di patologie a carattere immunomediato sono sicuramente:

- IMMUNOCOMPLESSI CIRCOLANTI.

cc BY NC SA

- AUMENTATI LIVELLI DI CITOCHINE.
- ANTICORPI CONTRO ANTIGENI LEUCOCITARI E DELLA PARETE VASCOLARE.
- INFILTRATO LEUCOCITARIO PERIVASALE.
- EFFICACIA DI UNA TERAPIA IMMUNOSOPPRESSIVA.

SVILUPPO DELLA MALATTIA:

nel complesso la patologia vasculitica si sviluppa in questo modo:

- POLIMORFONUCLEATI attivati possono PRODURRE E MOBILIZZARE PROTEINE FUNZIONALI IMPORTANTI che possono essere riconosciute e dare vita a quadri di AUTOREATTIVITÀ fino alla produzione di ANTICORPI ANCA.
- Un quadro a carattere infiammatorio richiama il POLIMORFONUCLEATO.
- La risposta immunitaria locale risulta in questo caso eccessiva in quanto alimentata da due fattori distinti:
  - autoanticorpi di tipo ANCA: il loro legame con la cellula immunitaria stimola in modo fortissimo la attivazione della stessa con conseguente incremento della attività di produzione di ROS e sistemi microbicidici non ossigeno dipendenti.
  - Attivazione dell'endotelio mediata dallo stimolo infiammatorio.

Il quadro complessivo si traduce in una flogosi molto forte che provoca il danno vasculitico.
Si tratta di una ipotesi ma probabilmente della ipotesi maggiormente vicina alla realtà.
Da questo processo di attivazione endoteliale e leucocitaria conseguirebbe la formazione di fenomeni di:

- EDEMA.
- INCREMENTO DELLA ATTIVITÀ PIASTRINICA.
- PROLIFERAZIONE ENDOTELIALE.

LA PROLIERAZIONE ENDOTELIALE porta quindi alla OCCLUSIONE DEL VASO provocando ovviamente:

- ischemia.
- infarti.

Anche in questo caso quindi l'aspetto maggiormente preoccupante della patologia è proprio il quadro ischemico.

CLASSIFICAZIONE DELLE VASCULITI:

la classificazione delle vasculiti può essere molto differente a seconda dell'aspetto preso in esame della patologia, alcuni quadri vasculitici inoltre non sono per la loro complessità facilmente classificabili.

DISTINZIONI EZIOLOGICHE:

- VASCULITI SISTEMICHE PRIMARIE O IDIOPATICHE di cui è IGNOTA LA CAUSA, possono interessari vasi di piccolo medio o grosso calibro.
- VASCULITI SISTEMICHE ASSOCIATE A MALATTIE NOTE, sono associate generalmente a specifiche condizioni cliniche: patologie a carattere reumatologico, patologie neoplastiche, malattie infettive e non solo.
- VASCULITI DA CAUSE NOTE, tipicamente associate a:
  - farmaci.
  - vaccini.
  - sieri.
  - punture di insetti.
  - Tubercolosi.
- FORME SIMIL-VASCULITICHE

DISTINZIONI SULLA BASE DEL TIPO DI VASO INTERESSATO:

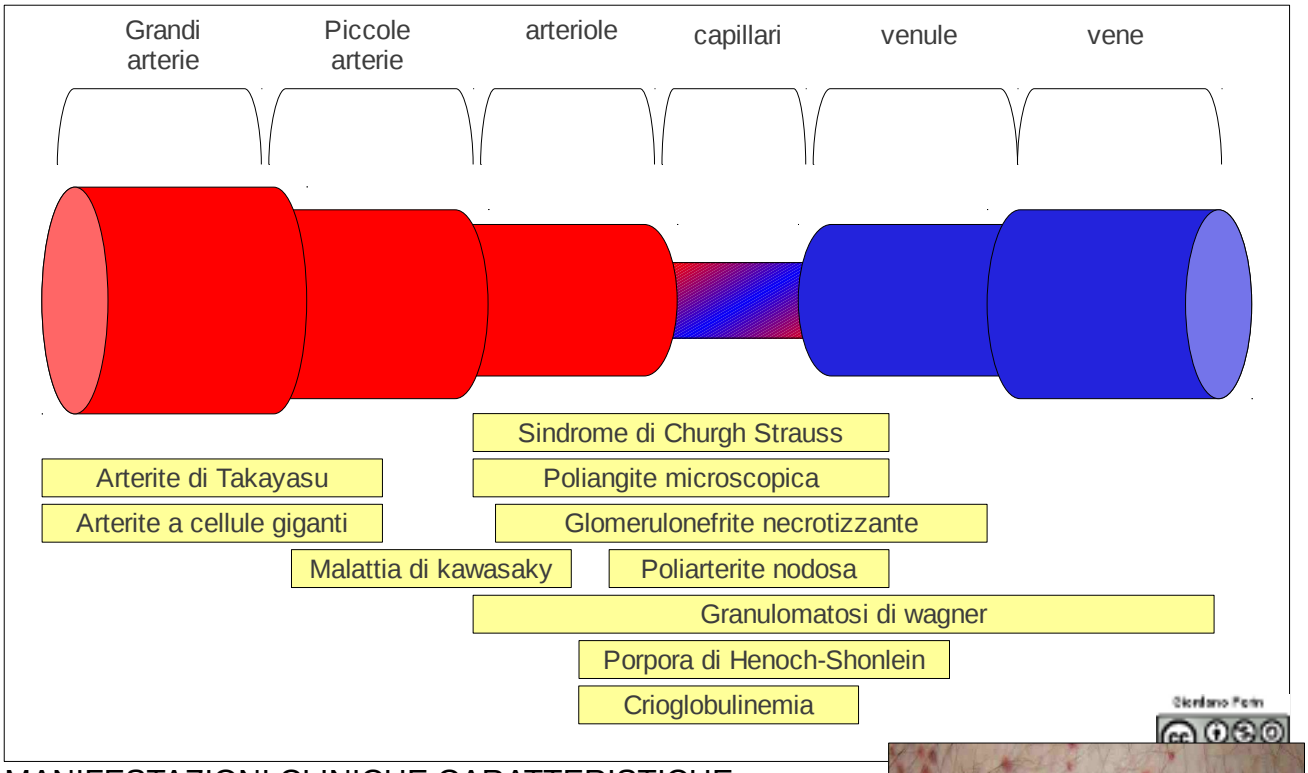
- ARTERIE di grosso calibro come:

CC BY NC SA

    - arterite di Takayasu.
    - Arterite a cellule giganti.
- ARTERIE di calibro minore come la arterite di kawasaki.
- ARTERIOLE E CAPILLARI come:
    - glomerulonefrite necrotizzante.
    - Poliangite microscopica.
    - Sindrome di Curgh Strauss.
- VENULE E VENE:
    - poliarterite nodosa.
    - Porpora di Henoch-Shonlein.
    - Crioglobulinemia.

La granulomatosi di Wegner per esempio colpisce trasversalmente arteriole, capillari venule e vene.
Possiamo quindi distinguere:

- vasculiti dei GRANDI VASI.
- Vasculiti dei PICCOLI VASI.
- Vasculiti dei VASI MEDI.



MANIFESTAZIONI CLINICHE CARATTERISTICHE:
Le diverse patologie non sono identiche tra loro chiaramente, ma sono presenti dei denominatori comuni caratteristici:

- sintomi generalizzati a carattere infiammatorio.
- sintomi e segni di danno d'organo.
- segni di flogosi a livello ematico.
- Anemia secondaria.
- Segni e sintomi cutanei.



Porpora cutanea.
immagine tratta da wikipedia

- Sintomi neurologici.
- Segni oculari.
- Problemi cardiologici, renali e dell'apparato gastroenterico.
- Alterazioni muscoloscheletriche.

Dal punto di vista clinico sono molto importanti aspetti quali:

- presenza di autoanticorpi:
  - ANCA come accennato.
  - ANTI ENDOTELIO solitamente valutati di routine.
- analisi istomorfologica da prelievo di tessuto: LA ANALISI DEL TESSUTO PRELEVATO È FONDAMENTALE a DETERMINARE LA GRAVITÀ E LA NATURA DEL QUADRO.
- esami strumentali tra cui sicuramente:
  - ecodoppler.
  - Angiografia.
  - angio TC.
  - angio RMN.

  soprattutto per le patologie che interessano i grossi vasi.

Le manifestazioni cutanee caratteristiche sono tipicamente:

- PORPORA lesione cutanea rossastra con macchie che non scompaiono con la compressione.
- LIVAEDO RETICULARIS aspetto marezzato e reticolare della cute dovuto alla emersione delle strutture vasali sulla cute.
- NODULI ben distinguibili dalla porpora, lesioni localizzate e profonde di consistenza dura.
- VASCULITE URTICARIOIDE si tratta di una reazione POMFOIDE localizzata alla regione del vaso.
- POLICONDRITE RECIDIVANTE lesioni a livello di cartilagini per esempio auricolari.
- MORBO DI BECHET si tratta di lesioni mucositiche, lesioni vasculitiche si aprono sulla cute e sulle mucose.
- ORTICARIA che va verificata in termini eziologici:
  - se associata ad una porpora e con durata maggiore a 24 ore, si può trattare di un quadro vasculitico.
  - La associazione a fenomeni angioedematosi è invece prevalentemente legata ad altre eziologie come per esempio patologie allergiche.

  La eziologia del fenomeno orticariode va sempre approfondita:
  - la presenza di alterazioni infiammatorie sistemiche è indicativa generalmente di quadri di vasculite.
  - La presenza di elevati livelli di IgE e assenza di fattori sistemici della infiammazione può essere indicativa di patologie a carattere allergico.
  - La eosinofilia può essere molto utile.

  L'eventuale valutazione finale viene eseguita con la ricerca degli autoanticorpi.

CC BY NC SA



Lesione orticarioide al piede.

immagine tratta da wikipedia

POLIMIALGIA REUMATICA:

Esistono dei soggetti che sviluppano rapidamente SINTOMI DI NATURA GENERALIZZATA accompagnati da ALTERAZIONI A LIVELLO MUSCOLARE E ARTICOLARE con un forte dolore localizzato e riduzione della mobilità delle articolazioni:

- progressivo calo della motilità.
- Alterazioni dei cingoli scapolare e pelvico.

in questi casi NON PREDOMINA LA FLOGOSI VASALE QUANTO PIUTTOSTO UN DANNO A LIVELLO MUSCOLARE E ARTICOLARE che si manifesta come:

- artrite periferica.
- Polimialgia, non si manifestano generalmente delle vere e proprie miositi: il dolore è legato alla presenza di un danno tendineo e fasciale, non un vero danno muscolare.
- Elevati livelli di indici flogistici sistemici.

La sensazione dolorosa risulta incrementata dalla presenza di una forte risposta sistemica.

GLI ANTICORPI ANCA:

come accennato gli anticorpi ANCA sono autoanticorpi rivolti contro antigeni dei neutrofili e si dividono in:

- cANCA citoplasmatici, rivolti contro la PROTEINASI 3.
- pANCA perinucleari, sono rivolti:
  - nei quadri vasculitici molto spesso contro la MIELOPEROSSIDASI.
  - In diversi quadri autoimmuni anche contro lattoferrina, elastasi, catepsina G, beta glucuronidasi, lisozima e perossidasi eosinofila.

DISTRIBUZIONE DEGLI ANTICORPI ANCA NELLE DIVERSE PATOLOGIE:

nelle diverse patologie gli anticorpi ANCA di tipo p e c possono essere diversamente presenti: mentre in alcuni casi predomina decisamente un tipo di anticorpi, in altri si riscontra la presenza di entrambi.

- Granulomatosi idiopatica necrotizzante e granulomatosi rapida progressiva con semilune per esempio presentano una netta prevalenza di p-ANCA.
- Poliangioite microscopica e sindrome di Crugh strauss presentano dei quadri intermedi.
- Granulomatosi di Wegner presenta tipicamente una prevalenza di c-ANCA.

INTERPRETAZIONE DEI TITOLI DI ANTICORPI ANCA:

il riscontro di anticorpi ANCA e la valutazione del loro titolo nel tempo può essere molto di aiuto, nello specifico:

- nella definizione della malattia.
- nella definizione della gravità e ingravescenza della patologia.

CC BY NC SA

PATOLOGIE SIMIL-VASCULITICHE:
è indispensabile distinguere tra una vera e propria vasculite e patologie che presentano manifestazioni simili quali:

- ENDOCARDITE INFETTIVA che provoca come sappiamo lesioni a carattere microembolico con emboli settici.
- INFEZIONI.
- DIC coagulazione intravascolare disseminata.
- EMBOLISMO DA COLESTEROLO.
- ABUSO DI STUPEFACENTI soprattutto abuso di cocaina e anfetamine: anche in questo caso il danno è a carattere ischemico.
- AMILOIDOSI E SARCOIDOSI.
- NEOPLASIE EMBOLIGENE.
- SINDROME DA ANTICORPI ANTI FOSFOLIPIDI: in questo caso si verificano fenomeni embolico trombotici, ma non risposte a carattere flogistico sulla parete del vaso.

SPECIFICI TIPI DI VASCULITE:

Esistono numerosi tipi di vasculiti, dal punto di vista della frequenza in ogni caso è importante ricordare che le più comuni sono sicuramente la vasculite CRIOGLOBULINEMICA e la vasculite DA CONNETTIVITE; caso particolare è la vasculite CUTANEA LEUCOCITOCLASTICA, abbastanza comune, che non presenta generalmente un interessamente sistemico significativo.
Dal punto di vista della frequenza ricordiamo in ogni caso:

VASCULITE	%	VASCULITE	%
vasculite crioglobulinemica	25.00%	PAN	4.00%
vasculite da connettivite	11.00%	arterite di takayasu	3.00%
vasculite cutanea leucocitoplastica	9.00%	arterite a cellule giganti di Horton	2.00%
vasculite paraneoplastica	8.00%	malattia di Buerger	2.00%
vasculiti non classificabili	8.00%	arterite di Kavasaki	1.00%
porpora di shonlein henoch	6.00%	sindrome di Churg Strauss	1.00%
sindrome di Bechet	6.00%	micorpoliangioite	1.00%
vasculiti da farmaci	5.00%	sindrome di Goodpasture	1.00%
granulomatosi di wegner	5.00%	vasculite isolata del SNC	1.00%

VASCULITI DEI GROSSI VASI ARTERIOSI:
le vasculiti dei grossi vasi interessano unicamente l'AORTA e DIRAMAZIONI DELLA STESSA, nello specifico ricordiamo:
ARTERITE A CELLULE GIGANTI o ARTERITE TEMPORALE DI HORTON:
Questo tipo di vasculite interessa principalmente i grossi vasi di COLLO E CAPO, soprattutto diramazioni della arteria carotide, risulta evidente nella arteria temporale che si manifesta in un dolore alle tempie molto forte. Si tratta in ogni caso di una patologia a carattere sistemico che interessa l'aorta e le sue principali diramazioni. Si manifesta con:

- ALTERAZIONI DELLA ARTERIA TEMPORALE:
  - cefalalgia temporale: la alterazione autoimmune segmentale della arteria provoca una cefalea significativa.
  - l'arteria temporale risulta deformata, irrigidita e a forma di cordone.

CC BY NC SA

    - Si registrano forti variazioni del polso temporale a destra e a sinistra.

  La lesione è a carattere segmentale di conseguenza una BIOPSIA deve analizzare un segmento consistente della arteria per poter essere attendibile.
- danni a livello di arteria retinica: una delle conseguenze peggiori è la perdita della vista da ischemia retinica.
- SINTOMI SISTEMICI SIGNIFICATIVI: febbre, anemizzazione, debolezza, perdita di peso, anoressia, artralgia.

Più rari e tardivi sono i sintomi correlati ad organi interni che possono subire danni ischemici importanti. Sicuramente molto rilevante è al possibile formazione di UN ANEURISMA AORTICO che è sicuramente la principale causa di morte per questi pazienti.

ASPETTI MICROSCOPICO ISTOLOGICI:

dal punto di vista istologico si formano degli infiltrati MONONUCLEATI a livello delle arterie di grosso e medio calibro che frequentemente portano alla formazione di CELLULE GIGANTI DI LANGHANS. Nel complesso si registrano:

- proliferazione della tonaca intima.
- Frammentazione della tonaca elastica della arteria.
- Attivazione di cellule T CD4+: tale attivazione origina probabilmente dalla tonaca avventizia dove queste cellule orchestrano la attivazione e trasformazione dei macrofagi e la attivazione delle cellule dendritiche.

La presenza di una risposta autoimmune di questo tipo e la presenza di una popolazione di cellule T relativamente ristretta, fondamentalmente mono o oligoclonale, suggerisce la presenza di un antigene specifico non ancora identificato sulla struttura della arteria.

EPIDEMIOLOGIA:

questo tipo di arterite si manifesta sopratutto dopo i 60 anni e si associa spesso a POLIMIALGIA REUMATICA (40-60% dei casi). Analogamente ad altre patologie autoimmuni è più comune nelle donne.

CRITERI DIAGNOSTICI:

la diagnosi di arterite temporale di Horton si esegue valutando la presenza di almeno tre dei seguenti criteri:

- ETÀ DI INSORGENZA maggiore di 50 anni, colpisce soprattutto donne.
- VES superiore ai 50mm/h, incrementi della PCR possono essere significativi.
- CEFALEA RECENTE.
- ANORMALITÀ DELLE ARTERIE TEMPORALI.
- BIOPSIA DELLA ARTERIA TEMPORALE ANORMALE: come accennato una biopsia deve comprendere una sezione consistente della arteria, da 3 a 5cm.

Oltre alla indagine bioptica è possibile analizzare le strutture arteriose tramite la valutazione con ecodoppler.

La diagnosi precoce è fondamentale AL FINE DI IMPOSTARE UNA TERAPIA IMMUNOSOPPRESSIVA PIÙ RAPIDAMENTE IL POSSIBILE, un ritardo nella impostazione della immunosoppressione può risultare anche fatale: la arteria temprale può mostrare anche a due settimane dall'inizio del trattamento chiari segni di vasculite. Se adeguatamente trattata, la patologia guarisce senza reliquati: si utilizza generalmente una terapia cortisonica a scalare per un periodo di due anni.

POLIMIALGIA REUMATICA:

come accennato nel 40-60% dei casi la arteite temporale di Horton si associa a polimialgia reumatica, si tratta di una patologia:

- con incidenza consistente: 15-50 casi all'anno ogni 100.000 abitanti nella fascia d'età sopra i 50 anni.
- SINTOMATOLOGIA:
  - dolore persistente della durata di almeno un mese con rilevante rigidità dopo il riposo notturno, interessa soprattutto:
    - cingolo scapolare
    - cingolo pelvico.

  Possono essere necessarie anche delle ore prima che sia possibile muovere correttamente soprattutto gli arti superiori.
- non è presente un interessamento infiammatorio articolare diretto: la sintomatologia è unicamente PERIFERICA ED ESTERNA ALLA STRUTTURA ARTICOLARE.
- gli indici di flogosi sono MOLTO ELEVATI IN QUESTO CASO.

La terapia prevede la somministazione di piccole dosi di cortisone che generalmente nell'arco di qualche giorno risolvono il problema, la terapia è in ogni caso estremamente prolungata nel tempo.
È importante ricordare inoltre che circa il 20% dei pazienti che soffrono di polimialgia reumatica vanno incontro, nel tempo, allo sviluppo di una arterite temporale.
ARTERITE DI TAKAYASU:
Si tratta di una PATOLOGIA CRONICA INFIAMMATORIA NON ATEROSCELROTICA DELLA AORTA E DELLE SUE DIRAMAZIONI: colpisce soprattutto donne giovani tra 15 e 40 anni,
ASPETTI ISTOLOGICO MICROSCOPICI:
si formano lungo la parete arteriosa nella tonaca media degli infiltrati CELLULARI MONONUCLEATI con la formazione, eventualmente, di cellule giganti, con il tempo si sviluppano:

- lesioni obliteranti delle strutture arteriose di calibro minore soprattutto.
- Fibrosi in ambito della tonaca media e avventizia delle diverse arterie coinvolte: con l'avvento di questa fase generalmente scompare l'infiltrato cellulare.

Dal punto di vista diagnostico ANGIOGRAFIA e ANGIOTAC sono sicuramente molto utili, è indispensabile una analisi accurata della aorta e delle sue prime diramazioni.
SINTOMATOLOGIA:

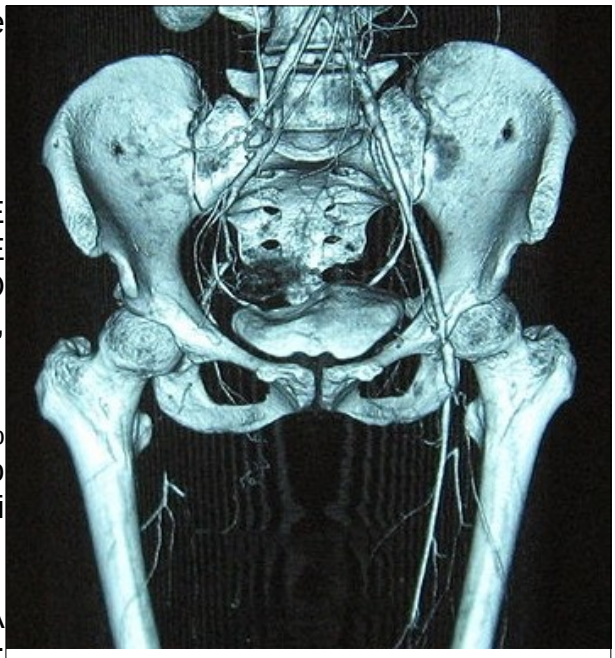
- compromissione generale: decadimento fisico, febbre, perdita di peso, anoressia, segni rilevanti di flogosi sistemica.
- SEGNI E SINTOMI SPECIFICAMENTE CORRELATI ALLA VASCULITE:
  - alterazione dei polsi arteriosi e riduzione della ampiezza degli stessi.
  - Soffi arteriosi.
  - Ipertensione secondaria.
  - Eventi ischemici diffusi che possono interessare strutture cerebrali, strutture retiniche, strutture muscolari.

  Più raro l'interessamento della arteria polmonare o eventualmente cardiomegalia.

CRITERI DIAGNOSTICI:

- età inferiore ai 40 anni.
- Claudicatio alle estremità.

- Riduzione del polso brachiale.
- Variazioni repentine di pressione arteriosa.
- Soffio in regione aortica o succlaveare.
- Anomalie arteriografiche.



Angiografia di un paziente con morbo di Buerger: si nota molto bene l'occlusione della femorale destra, la femorale sinistra risulta stenotica.
immagine tratta da wikipedia

MORBO DI BUERGER

si tratta di una POLIANGIOITE OBLITERANTE che provoca forti fenomeni di ISCHEMIA CHE PROVOCA FENOMENI NECROTICI MOLTO GRAVI, non trattabile dal punto di vista medico, porta spesso ad amputazioni.

EPIDEMIOLOGIA:

colpisce soprattutto giovani maschi che nel 78% dei casi sono fumatori, i fumatori sembrano particolarmente predisposti allo sviluppo di queste patologie.

ASPETTI MICROSCOPICO ISTOLOGICI:

si tratta di una patologia INFIAMMATORIA SEGMENTARIA NON ATEROSCELROTICA: analogamente ai casi precedenti SI TRATTA DI INFILTRATI CELLULARI MONONUCLEATI CON CELLULE GIGANTI. Questi infiltrati si sviluppano a tutto spessore sulla arteria interessando spesso anche i vasa vasorum.

SINTOMATOLOGIA:

- DANNO SUBOCCLUSIVO che da caratteristicamente caludicatio intermittens, dolore alle estremità.
- DANNO ISCHEMICO che provoca chiaramente ischemie prolungate locali, ulcere necrotiche e gangrena agli arti.
- SINTOMATOLOGIA NON ARTERIOSA che tipicamente provoca:
  - fenomeni di Reynaud.
  - Tromboflebiti venose migranti superficiali, simili alla sindrome di Trousseau.

EVOLUZIONE DELLA PATOLOGIA:

la patologia NON RISPONDE IN MODO ACCETTABILE ALLA TERAPIA IMMUNOSOPPRESSIVA, cosa che avviene invece normalmente nelle arteriopatie autoimmuni di altro tipo. È importante ricordare che:

- il danno ischemico avanza inesorabilmente a dispetto di qualsiasi intervento immunosoppressivo.
- Segni sistemici di flogosi e compromissione generale non sono sempre presenti, al contrario delle arteriti precedentemente analizzate.

VASCULITI DEI VASI DI MEDIO CALIBRO:

si tratta di arteriolopatie fondamentalmente che possono interessare anche vasi precapillari.

PANARTERITE NODOSA:

si tratta di una patologia dei medi e piccoli vasi, soprattutto medi. Si tratta di una patologia molto studiata negli anni 70 associata storicamente con una infezione da VIRUS B DELL'EPATITE tanto che la associazione è fondamentalmente sempre presente. Si tratta

CC BY NC SA

di una patologia estremamente grave spesso e non essendo presente una cura efficace, diviene frequentemente mortale.
ASPETTI MICROSCOPICO ISTOLOGICI:

- lesioni istologicamente focali, segmentarie, con necrosi fibrinoide. La lesione tende a coinvolgere soprattutto le biforcazioni delle strutture arteriose.
- L'infiltrato in questo caso è pleiomorfo: sono presenti infatti linfomonociti, neutrofili ed eosinofili disposti lungo tutte le tonache della struttura arteriosa; si tratta di una tipica manifestazione mista dove coesistono fenomeni di fogosi acuta e cronica accompagnati da un principio di fibrosi.

È normalmente presenta una coesistenza tra lesioni attive e lesioni cicatriziali: la lesione cicatriziale non risolve in ogni caso il problema e risulta spesso subocclusiva od occlusiva.
SINTOMATOLOGIA:
la sintomatologia generalmente è variabile in relazione alla qualità del vaso interessato, in generalmente il danno può presentare carattere:

- ISCHEMICO OCCLUSIVO come avviene molto spesso.
- ANEURISMATICO: la formazione di aneurismi di diametro di 1cm circa è caratteristica di questa patologia.
- PORPORE soprattutto nelle regioni delle gambe dove nelle parti basse si possono avere delle vere e proprie ecchimosi.
- ESCARE in alcune aree in cui si possono avere necrosi vere e proprie, si parla di PORPORE NECROTIZZANTI GRAVI, caratteristiche della PAN.
- FORME SISTEMICHE possono essere molto gravi; si possono registrare fenomeni di necrosi negli organi interni:
  - emorragici.
  - Infartuali.
  - Necrotici.
- LIVAEDO RETICULARIS forme infiammatorie a carico di vasi di piccolo e medio calibro.

Gli organi maggiormente colpiti sono sicuramente:

- RENE: abbiamo generalmente una glomerulonefrite segmentaria necrotizzante accompagnata da un quadro di ipertensione renale; dal punto di vista pratico non c'è una diretta risposta contro la struttura glomerulare ma la alterazione della arteriole è tale da portare ad una glomerulonefrite vera e propria.
- CUTE.

La patologia si accompagna sempre ad una GRAVE SINTOMATOLOGIA SISTEMICA con:

- febbre.
- Dimagrimento.
- Cachessia.
- Dolore muscolare molto forte dovuto ad infarti muscolari.
- Ipertensione a rapida evoluzione non responsiva ad anti ipertensivi.
- Dolore testicolare.

FATTORI DIAGNOSTICI PER LA PAN:

- calo ponderale di 4kg.
- livaedo reticularis.
- dolore testicolare a carattere ischemico locale.
- mialgie debolezza muscolare, dolore soprattutto agli arti inferiori.
- Polineuropatia.

CC BY NC SA

- Ipertensione arteriosa.
- aumento della creatininemia e della azotemia.
- Nota infezione da HBV.
- anomalie arteriografiche.
- reperto bioptico con granulociti e mononucleati nella parete vasale.

3 criteri diagnostici positivi associati danno una sensibilità intorno all'86%.

ARTERIOLITE DI KAWASAKI:

si tratta di una patologia multisistemica grave tipica dell'infanzia:

- nasce con una condizione simile a quella di una infezione virale a carattere ESANTEMATICO:
  - FEBBRE elevata e remittente della durata di 5-25giorni accompagnata da irritabilità neurologica.
  - SPOSSATEZZA.
  - LESIONI MUCOSALI a livello di:
    - labbra.
    - Cute.
    - Lingua rosso lampone.
    - Desquamazione del cavo orale.

    a carattere esfoliativo.
  - RASH POLIMORFO A LIVELLO DEL TRONCO.
  - ADENOPATIA LATEROCERVICALE NON PURULENTA.

  Le lesioni tendono a migliorare dal punto di vista clinico con l'abbassarsi della febbre. Il quadro iniziale quindi difficilmente identificabile.
- prosegue nonostante la terapia antibiotica e antipiretica:
  - gli indici di flogosi incrementano nonostante la terapia.
  - Le terapie sono completamente inefficaci.
  - Reperti microbiologici risultano negativi.
- il quadro diviene SEMPRE PIÙ ESTESO NON RISULTA CONTROLLABILE DAL PUNTO DI VISTA INFETTIVO, si tratta infatti di una forma VASCULITICA: dopo qualche settimana i danni possono DIVENIRE ANCHE FATALI, soprattutto a livello CARDIACO con aneurismi e infarti coronarici. La topografia del danno è simile a quella della PANARTITE NODOSA DELL'ADUTO.

TERAPIA:

la terapia prevede in questo caso iniezioni di immunoglobuline umane che come effetto hanno quello di indurre UNA TOLLERANZA: si tratta di una terapia efficace soprattutto se abbinata ad una terapia antinfiammatoria con aspirina per esempio. Naturalmente la terapia in questione può avere degli effetti collaterali gravi correlati a reattività allotipica soprattutto.



Possibili sintomi di una arterite di kawasaki:
A-Interessamento congiuntivale bilaterale.
B-lingua a lampone e labbra arrossate.
C-rash eritematoso del perineo.
D-eritema delle palme delle mani.
E-eritema del dorso del piede.
F-desquamazione a livello delle dita.
H-desquamazione perineale.
immagine tratta da wikipedia

CC BY NC SA

ARTERITI DEI PICCOLI VASI:
le situazioni cliniche in questo tipo comprendono patologie A CARATTERIE DI IPERSENSIBILITÀ con INFILTRATO POLIMORFONUCLEATO A CARATTERE ORTICARIOIDE. Quadri caratteristici sono:

- PORPORA LEUCOCITOCLASTICA: porpora non piana caratterizzata da rilievi nodosi, la porpora che si forma è tipicamente a insorgenza rapida, 12 ore, tipicamente ACUTA.
- CRIOGLOULINEMIA MISTA ESSENZIALE associata ad infezioni da HCV.
- PORPORA DI HENOCH SHONLEIN tipicamente pediatrica.
- VASCULITE ORTICARIODE.
- ERITEMA ELEVATUM DIUTINUM.

spesso in questi quadri è presente un FATTORE CHE FA TIPICAMENTE DA TRIGGER, generalmente un ANTIGENE CHE STIMOLA LA FORMAZIONE DI IMMUNOCOMPLESSI; tale agente può presentare natura:

- virale.
- Batterica.
- Farmaceutica.

Il quadro di porpora deve essere distinto chiaramente da quadri tipo porpora trombotica trombocitopenica.
<u>VASCULITE LEUCOCITOCLASTICA:</u>
le manifestazioni cliniche cutanee sono:

- porpora palpabile, generalmente una manifestazione rotondeggiante di 1-3mm di diametro
- dal punto di vista istologico microscopico SI TRATTA DI UN INFILTARTO POLIMORFONUCLEATO accompagnato dal passaggio di emazie e fibrina provocando fenomeni necrotici.
- INTERESSAMENTO CUTANEO prevalente quasi sempre, gli organi interni sono raramente coinvolti in questi quadri patologici.
- raramente sono coinvolti:
  - cuore
  - polmone
  - sistema nervoso centrale

  se è interessata solo la cute la prognosi non è particolarmente negativa.


Porpora leucocitoclastica alla gamba.
immagine tratta da wikipedia

SINTOMI CUTANEI:

- ORTICARIA:
  - lesioni di durata superiore alle 24 ore.
  - Risoluzione con relative ecchimosi.
  - Sensazione urente piuttosto che prurito.
- PORPORA LEUCOCTICOLASTICA PALPABILE:
  - come accennato rotondeggiante di 2-3cm di diametro.
  - Spesso a livello degli arti inferiori, ma anche in altra sede.

Manifestazioni più rare sono artralgie e linfoadenopatie.
<u>VASCULITE DA IPERSENSIBILITÀ:</u>
nel 50% dei casi non è nota la eziologia di questo tipo di patologia, per quanto riguarda il restante 50% dei casi ricordiamo tra le principali eziologie:

- infezioni, circa il 20% dei casi:

CC BY NC SA

  - epatite B e C.
  - PARVOVIRIS.
  - citomegalovirus.
  - streptococchi.
- Farmaci nel 10-15% dei casi:
  - antibiotici, nel 46% dei casi si tratta di beta lattamici.
  - Analgesici, soprattutto FANS.
  - Diuretici.
  - Altri farmaci.
- Altre rilevanti cause possono essere sicuramente:
  - connettiviti sistemiche come avviene nel 10% dei casi.
  - Neoplasie, anche se molto raramente.
  - Altri tipi di sensibilità correlate a diversi allergeni, circa nel 9% dei casi.

PORPORA DI SHONLEIN-HENOCH O PORPORA ANAFILATTOIDE:



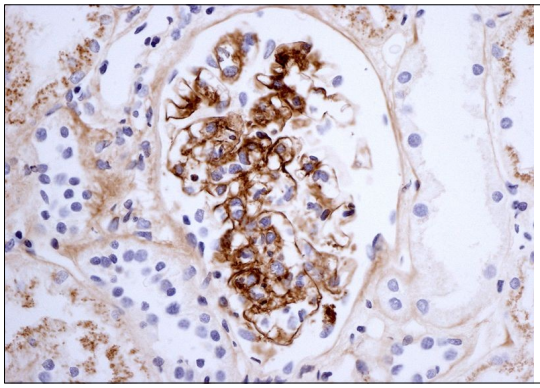
Porpora di ShonleinHenoch,
immagine tratta da wikipedia

particolare tipo di vasculite che interessa BAMBINI E ADULTI GIOVANI; nell'80% dei casi si presenta con la triade:

- vasculite con porpora leucocitoclastica palpabile.
- Artrite anche se spesso si tratta di una POLIARTRALGIA.
- dolore addominale con interessamento mesenterico tipo colica, si accompagna a diarrea ematica e sangue occulto nelle feci.

Il quadro autoimmune è mediato in questo caso da IgA che formano immunocomplessi in associazione al complemento: un incremento sensibile dei livelli di IgA si riscontra nel 50% dei pazienti circa, generalmente a livello bioptico si registra la presenza di complessi immuni composti di antigeni, IgA e C3.
Nel 20-50% dei paziente si assiste ad un QUADRO DI GLOMERULONEFRITE fino ad EMATURIA E PROTEINURIA: generalmente si rivolve spontaneamente senza complicazioni, ma in alcuni casi può divenire anche progressiva.

EPIDEMIOLOGIA:
colpisce soprattutto i bambini tra 4 e 7 anni e contribuisce in numero variabile tra 5 e 24 accessi nei reparti pediatrici all'anno: la patologia è abbastanza comune quindi e prevale anche se in maniera minima nella popolazione femminile.



Biopsia di un glomerulo di un paziente affetto da tale malattia, mostra la presenza di complessi di IgA e C3.

immagine tratta da wikipedia

CRIOGLOBULINEMIA:
Si tratta di una patologia infiammatoria delle strutture vasali di piccolo calibro dovuta al

deposito di IMMUNOCOMPLESSI CHE SI FORMANO E PRECIPITANO CON L'ABBASSAMENTO DELLA TEMPERATURA. Analogamente ai casi precedenti si hanno spesso delle forme IDIOPATICHE ad eziologia ignota (come le crioglobulinemie miste essenziali o la Sindrome di Meltzer e Franklin); numerose forme presentano tuttavia una eziologia nota:

- da epatite C.
- infezioni parassitarie e batteriche.
- malattie linfoproliferative.
- Malattie autoimmuni di interesse reumatologico.
- Epatopatie infiammatorie croniche.

In linea generale possiamo dire che si formano degli immunocomplessi di immunoglobuline, nel caso specifico possiamo ricordare tre quadri:

- TIPO I (20%): i depositi sono dovuti alla formazione di una Ig monoclonale, tipicamente succede in caso di MIELOMA MULTIPLO O MACROGLOBULINEMIA DI WALDESTROM.
- TIPO II (30%): le crioglobuline sono in questo caso miste con immunoglobuline:
  - di tipo IgG
  - di tipo IgM che presentano attività di FATTORE REUMATOIDE: queste ultime sono MONOCLONALI e dirette contro parti stabili delle precedentemente citate IgG.
- TIPO III (50%) dove entrambe le immunoglobuline coinvolte sono POLICLONALI, sia la immunoglobulina originale, sia la immunoglobulina precipitante. Dal punto di vista pratico le eziologie possono essere molto differenti:
  - malattie infettive, soprattutto HCV, HBV, HAV, mononucleosi, morbo di lyme, citomegalovirus, endocardite batterica subacuta e molte altre.
  - Malattie autoimmuni come lupus eritematoso sistemico, sindrome di Sjogren, sclerodermia, polimiosite e molte altre.
  - Cirrosi biliare.
  - Glomerulonefrite proliferativa.

SINTOMATOLOGIA:
i sintomi possono essere molto diversi, sicuramente riconosciamo:

- SINTOMI COMUNI:
  - porpora.
  - artralgie-artrite.
  - Ipostenia.
- SINTOMI FREQUENTI:
  - polineuropatia
  - alveolite linfocitaria subclinica.
- MENO COMUNI:
  - TRIADE DI MELZER COMPLETA, cioè porpora, artrite, ipostenia.
  - patologia renale: generalmente si tratta (80% dei casi) di glomerulonefrite membranoproliferativa.
  - Sindrome di Sjogren secondaria.
  - Patologie del sistema nervoso centrale.
  - Gastroenterite.
  - patologie cardiache.

Dal punto di vista clinico è importante ricordare la associazione con infezioni da HCV: si stima che il 5% dei pazienti con una infezione cronica da HCV vadano incontro nel corso

CC BY NC SA

della loro vita ad una patologia di questo tipo.
INDAGINI LABORATORISTICHE:
dal punto di vista laboratoristico sicuramente si possono ritrovare:

- elevati livelli di indici infiammatori.
- Immunocomplessi circolanti.
- Ipocomplementemia.
- Fattore reumatoide.

MICROPOLIANGIOITE**:**
Si tratta di una POLIARTERITE MICROSCOPICA che coinvolge soprattutto il livello RENALE NEFRITICO e responsabile per questo di insufficienze renali fulminanti che portano alla dialisi in tempo molto breve; oltre al versante renale possono essere interessati anche:

- vasi alveolari polmonari.
- piccoli vasi di altri distretti come cute, articolazioni, muscoli, sistema nervoso e diverse sierose.

Viene spesso definita una patologia PAUCIMMUNE: i prelievi eseguiti dimostrano scarsa presenza di COMPLEMENTO E DI IMMUNOCOMPLESSI che sembra non siano rilevanti quindi dal punto di vista patogenetico.
EZIOLOGIA:
sembra che anche in questo caso giochino un ruolo importante gli ANCA: questi sono presenti nel 75% dei pazienti e sono soprattutto rivolti contro la mieloperossidasi.
SINDROME DI CHURGH STRAUSS:
La particolarità di questa patologia è che si associa praticamente sistematicamente ad una storia di ASMA O ALLERGIA PREGRESSA: si sviluppano spesso delle polmoniti eosinofile ed eosinofilie evidenti; Sono spesso interessati piccoli e medi vasi arteriosi e capillari venosi.
ASPETTI MICROSCOPICO ISTOLOGICI:
in questo caso a livello del vaso si formano delle LESIONI GRANULOMATOSE EXTRAVASCOLARI NECROTIZZANTI CON INFILTRATI EOSINOFILI, tipicamente le sedi di formazione sono:

- polmone.
- Apparato gastrointestinale.
- Milza.
- Cuore.
- Molto raro l'interessamento renale.

EPIDEMIOLOGIA:
si tratta di una patologia piuttosto rara: si stima una incidenza annuale di 1-3 pazienti per milione di persone. Anche in questo caso le donne sono lievemente maggiormente soggette alla patologia con una rapporto di 1,2 a 1.
SINTOMATOLOGIA:

- SINTOMI DI MALESSERE GENERALE: debolezza, febbre, astenia, anoressia; si tratta di sintomi caratteristici di quadri infiammatori prolungati nel tempo e a carattere cronico.
- COINVOLGIMENTO POLMONARE: sicuramente predominante sia per le patologie allergiche associate alla sindrome, sia per il quadro patologico specifico con infiltrati eosinofili.
- MONONEURITI si riscontrano nel 72% dei pazienti.

- RINITI ALLERGICHE E SINUSITI nel 62% dei pazienti,
- LESIONI CUTANEE sono abbastanza comuni, avvengono circa nel 52% dei pazienti: si tratta generalmente di porpore e noduli cutanei e sottocutanei.
- Seppur più raro si registra un coinvolgimento CARDIACO nel 14% dei pazienti.

Anche in questo caso sono spesso presenti (48% dei casi) degli ANCA diretti contro la mieloperossidasi.

GRANULOMATOSI DI WEGNER:

Si tratta di un'altra forma granulomatosa, gli infiltrati sono in questo caso LINFOMONOCITARI O POLIMORFONUCLEATI a seconda dello stadio infiammatorio preso in considerazione e la vasculite è tipicamente una VASCULITE SEGMENTARIA NECROTIZZANTE, di fatto interessano:

- VIE RESPIRATORIE alte e basse: la vasculite risulta da questo punto di vista molto aggressiva: il quadro può restare silente molto a lungo, ma può manifestarsi, come avviene spesso, con tosse, emottisi, dispnea, dolore toracico.
- RENE spesso interessato in modo molto significativo.
- apparato muscolo scheletrico.
- Occhio: da semplici congiuntiviti fino a lesioni retroorbitali tali da provocare un esoftalmo.
- Cute.
- sistema nervoso.
- Cuore.
- apparato gastroenterico.

Sicuramente le aree maggiormente interessate sono POLMONE E RENE.

Dal punto di vista eziologico non si registra generalmente il coinvolgimento di immunocomplessi e la eziologia immunitaria di questa malattia non è completamente chiara.

EPIDEMIOLOGIA:

malattia rara, presenta una prevalenza di 3 per 100.000, molto più rara tra la popolazione nera che tra quella bianca. Per questa patologia il rapporto maschio femmina è fondamentalmente paritario.

MALATTIA DI BEHCET:

disordine multiorgano a componente mucositica vasculitica a carico di piccoli e grandi vasi, si tratta di una malattia rara prevalentemente diffusa in TURCHIA E GIAPPONE.

SINTOMATOLOGIA:

comprende generalmente lesioni muco cutanee e oculari alle quali si associano:

- lesioni NEUROLOGICHE: meningiti, meningoencefaliti, paralisi dei nervi cranici, cefalee persistenti.
- Lesioni GASTROENTERICHE ulcerative e perforative.
- Lesioni VASCOLARI.
- Lesioni ARTICOLARI.

CRITERI DIAGNOSTICI:

- AFTOSI ORALE RICORRENTE con almeno tre episodi nei 12 mesi.
- DUE DELLE SEGUENTI CONDIZIONI:
  - manifestazioni oculari: uveiti anteriori e posteriori, vasculite retinica, cellule nel corpo vitreo.
  - manifestazioni dermatologiche.
  - positività al pathergy test: elemento per le popolazioni turche e mediorientali molto importante, nel nostro paese viene considerato meno significativo. Il test

CC BY NC SA

prevede l'utilizzo di un ago da 18 che viene infilato attraverso cute e sottocute: a questo punto si muove l'ago in altro e in basso e si attende. Se si crea una papula dopo qualche giorno simile ad una lesione tubercolinica, il test risulta positivo.

ERITEMA NODOSO:

cellulite vasculitica del distretto sottocutaneo, si tratta di una dermo-ipodermite che si verifica soprattutto nei pazienti giovani e risulta facilmente visibile.

Le lesioni caratteristicamente profonde si formano generalmente dal ginocchio in giù, si tratta generalmente di:

- lesioni MOLTO DOLOROSE E DOLORABILI.
- Dal punto di vista della intensità si diradano dal centro verso la periferia della lesione.

Si accompagnano a vere e proprie arteriti delle regioni del ginocchio e della caviglia.

CAUSE:

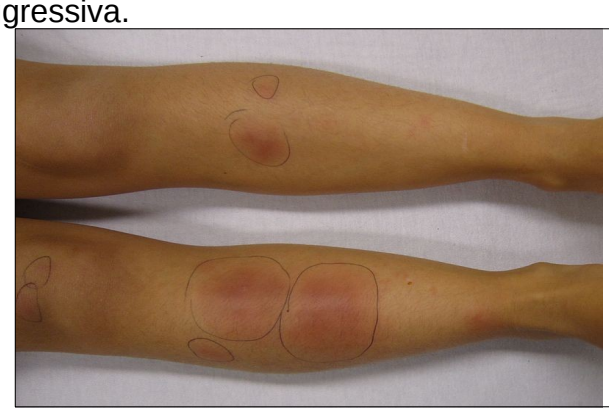
le cause di questo quadro vasculitico possono essere molto differenti:

- INFEZIONI soprattutto streptococciche ma anche TBC e molte altre.
- FARMACI tra cui antibiotici, contraccettivi orali e bromuri.
- MALATTIE SISTEMICHE come malattie infiammatorie intestinali, sarcoidosi, leucemie, linfoma di Hodgkin, connettiviti e molte altre.

Esistono naturalmente delle forme idiopatiche, ad eziologia ignota.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE:

soprattutto per quanto riguarda le patologie vasculitiche a carattere granulomatoso va sempre valutata la possibilità che la causa sia LA SARCOIDOSI, malattia granulomatosa molto aggressiva.



Eritema nodoso alle due gambe.

immagine tratta da wikipedia

CC BY NC SA

ALLERGIE E ATOPIE

con il termine allergia, atopia e anafilassi si indica generalmente una incrementata reattività rispetto ad antigeni presenti nell'ambiente e che normalmente non sono in grado di suscitare nessuna risposta immunitaria. Dal punto di vista pratico distinguiamo:

- ALLERGIA: anomala reattività immunologica dell'organismo a sostanze eterologhe innocue per il soggetto sano.
- ATOPIA: sindromi allergiche IgE mediate, con predisposizione ereditaria generalmente presente.
- ANAFILASSI, con questo termine si indicano:
  - stato di sensibilizzazione indotto sperimentalmente.
  - Sindrome clinica IgE mediata di estrema gravità.

  Si tratta di una condizione caratterizzata da un quadro clinico tipico.

Nel complesso le sostanze in grado di provocare una risposta nell'organismo ospite sono fondamentalmente classificate in:

- ALLERGENI: qualsiasi sostanza in grado di produrre nell'organismo una risposta allergica specifica responsabile di diverse manifestazioni cliniche.
- APTENI: antigene incompleto capace di sensibilizzare l'organismo solo se associato ad una proteina o molecola complessa che lo presenti; una volta scatenata una sensibilizzazione, anche da solo l'aptene può essere in grado di dare vita ad una reazione allergica.

La sensibilità ad un dato allergene può anche essere indotta da FENOMENI DI CROSS REATTIVITÀ tipici di questo tipo di patologia.

CARATTERISTICHE DELLE ALLERGOPATIE:

le caratteristiche tipiche delle allergopatie sono riassumibili fondamentalmente in 6 punti:

1. l'allergene deve essere INNOCUO PER I NON ATOPICI.
2. L'allergene deve essere SPECIFICO.
3. La sensibilizzazione AVVIENE A PRESCINDERE DALLA DOSE CUI IL PAZIENTE VIENE ESPOSTO.
4. Il disturbo deve essere ACCESSIONALE: in presenza dell'antigene è presente, in sua assenza non si verifica.
5. La modalità di INSORGENZA È COSTANTE PER UNO STESSO ANTIGENE.
6. La TERAPIA SPECIFICA DEVE RISULTARE EFFICACE.

FATTORI PREDISPONENTI ALLA PATOLOGIA ALLERGICA:

generalmente per quadri allergici importanti la sensibilizzazione all'allergene si verifica nei primi anni di vita e tende a svilupparsi in modo più o meno significativo nel tempo a seconda dell'ambiente che circonda il paziente:

- generalmente le cellule T helper fetali sensibili al determinato allergene sopravvivono alla selezione timica.
- Si sviluppa con il tempo e la esposizione agli antigeni una SENSIBILITÀ DELLE CELLULE TH2 che come noto stimolano la risposta umorale anticorpale, questa sensibilità può:
  - deviare verso una sensibilità di tipo TH1 che risulta FONDAMENTALMENTE ASINTOMATICA, non vengono infatti prodotte immunoglobuline.
  - Divenire, per la particolare dose dell'antigene e la durata della esposizione TOLLERANZA.

CC BY NC SA

    - CONSOLIDARSI soprattutto nel momento in cui VI SIA UNA FORTE ESPOSIZIONE AMBIENTALE ALL'ANTIGENE IN QUESTIONE.

Allo sviluppo di questo quadro di predisposizione contribuiscono sicuramente anche:

- ALTRI FATTORI AMBIENTALI quali:
    - DIETA E FUMO IN GRAVIDANZA.
    - ALLATTAMENTO ARTIFICIALE anche se ancora non è chiara la correlazione statistica.
    - RIDOTTA ESPOSIZIONE A PARASSITI e AGENTI PATOGENI IN GENERALE: infezioni in età infantile sfavoriscono lo sviluppo di atopie.
    - INQUINANTI AMBIENTALI.
    - USO DI FARMACI E ADDITIVI ALIMENTARI CHIMICI.
    - FATTORI FAVORENTI IRRITATIVI come cosmetici, fumo, detergenti, disinfestanti.
- FATTORI GENETICI: la componente genetica è estremamente importante e il rischio di sviluppare una atopia incrementa sensibilmente a seconda del numero dei genitori atopici e del quadro clinico che li caratterizza (la atopia asmatica è fortemente predisponente).

Si tratta in ogni caso di MANIFESTAZIONI PRECOCI, più del 60% dei casi di ASMA SI REGISTRA NEL BAMBINO, mentre meno del 35% nell'adulto.

ALLERGENI E MODALITÀ DI ESPOSIZIONE:

nel complesso possiamo dire che un paziente può entrare in contatto con un allergene in tre modi distinti:

- INALAZIONE: questi allergeni danno generalmente sintomi respiratori come rinocongiuntiviti e asma.
- INGESTIONE: sintomi a livello di CUTE E MUCOSE ma anche a livello GASTROINTESTINALE e RESPIRATORIO; eventualmente citopenie.
- INIEZIONE: sintomi simili a quelli da ingestione, il rischio di shock anafilattico è molto maggiore in questo caso.

Gli allergeni, come emerge dalla tabella, sono numerosissimi e possono derivare da fonti molto molto differenti.

CC BY NC SA

ALLERGENI CARATTERISTICI E COMUNI		
CATEGORIA		ESEMPIO
POLLINI		
	graminacee	prative coltivate come cereali o spontaee come la gramigna
	urticacee	la parietaria, pianta erbacea molto diffusa nel mediterraneo
	composite	assenzio selvatico, margherite, girasoli, ragweed (ambrosia)
	piante arboree	olacee, betullacee, salicaee, plantacee, fagacee, raramente conifere
IMENOTTERI		
	apidae	ape, bombo.
	vespidae	calabroni, gialloni e vespe
	formicidae	fire ant (formiche rosse)
SPORE FUNGINE		
	miceti atmosferici	alternaria, cladosporium
	miceti domestici	aspergillus
	actinomiceti	detti miceti termofili, responsabili della alveolite allergica
ORIGINE ANIMALE		
	derivati epidermici	forfore e peli di animali.
	fibre tessili	lana, seta e tessuti derivati da insetti.
	deiezioni proteiche	pappagalli e piccioni soprattutto
ACARO		
	dermatofagoides	
	farinae	
FARMACI		
LATTICE		
METALLI		
COMPOSTI SINT.		
ORIGINE VEGETALE		
	farine.	
	cotone, lino.	
	ricino.	
	polveri di caffè	
	tabacco	
	fieno e paglia	

È importante ricordare inoltre che in diverse zone possono essere presenti differenti allergeni e che uno stesso allergene può risultare presente in differenti periodi dell'anno in differenti località.

EPIDEMIOLOGIA:

si tratta di un fenomeno in aumento negli ultimi anni ed estremamente diffuso: LA INCIDENZA TRA I 12 E 28 ANNI ARRIVA FINO AL 28% nei paesi europei, in Italia si assesta intorno al 15%. Si registra una prevalenza di questi fenomeni nei maschi nei primi due decenni di vita, dai 20 anni in poi il contrario.

DIVERSE MANIFESTAZIONI IN DIVERSE FASCE D'ETÀ:

è importante ricordare come vi sia una netta differenza nelle manifestazioni cliniche nelle diverse fasce d'età:

- TRA 0 E 2 ANNI sono prevalenti FENOMENI CUTANEI.
- TRA 2 E 6 ANNI sono prevalenti FENOMENI RESPIRATORI associati a reattività

CC BY NC SA

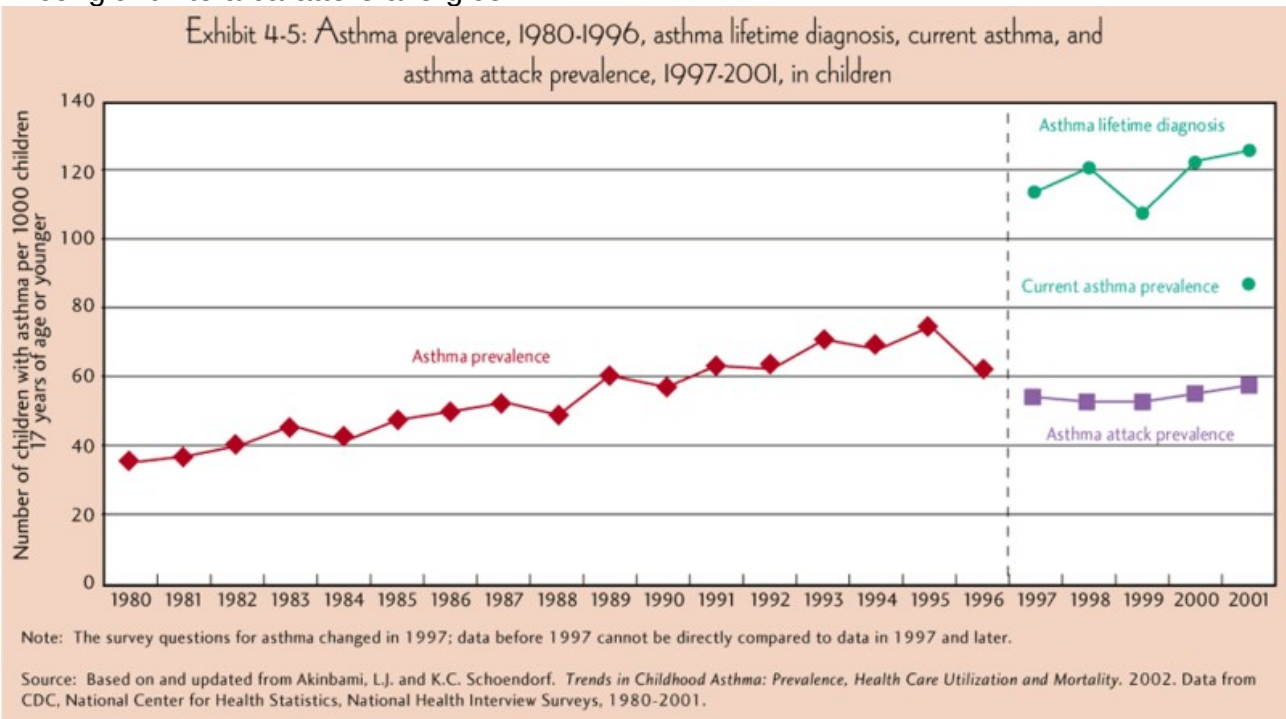
agli ACARI.

- DOPO I 6 ANNI prevalgono generalmente FENOMENI RESPIRATORI dovuti a POLLINI.

Dalla tabella emerge molto bene questo aspetto:

PREVALENZA PER FASCIA D'ETÀ DI DIVERSI QUADRI ALLERGICI			
tipo di allergia	Prevalenza %	fascia d'età	disturbo caratteristico
POLLINOSI	6	10-30	asma
RINITE PERENNE	4	11-40	
REAZIONI AD ALIMENTI	4	0-2	dermatite
DERMATITE ATOPICA	2,5	0-1	
ANGIOEDEMA EREDITARIO	0,001	0-30	
ANGIOEDEMA SECONDARIO	0,3	0-30	
ORTICARIA	25	10-70	
IPERSENSIBILITÀ A FARMACI	3	10-60	lesioni cutanee
VELENO DI IMENOTTERI	0,4	10-50	shock anafilattico

È importante ricordare come lo viluppo di patologie a carattere allergico sia molto aumentato negli ultimi anni: già dal 95 al 99 risultavano raddoppiati i casi di asma e rincongiuntivite a carattere allergico.



LO SVILUPPO DEL QUADRO CLINICO:

come accennato in precedenza c'è una stretta relazione tra diverse fasce d'età e le diverse manifestazioni allergiche: sicuramente la manifestazione più precoce è LA DERMATITE ATOPICA, questo quadro si sviluppa generalmente in un quadro a carattere respiratorio come accennato. Dal punto di vista epidemiologico

- circa il 60-70% dei pazienti che presenta una patologia allergica a carattere cutaneo nei primi mesi di vita, sviluppa una forma di asma.
- Rinite e asma allergiche sono quadri caratteristici dell'età adolescenziale e della prima età adulta, l'associazione tra questi tipi di fattori è molto importante:

CC BY NC SA

- 40-60% dei sinusitici è affetto da asma.
- 15-20% dei rinitici è asmatico.

È possibile valutare se un quadro rinitico evolva in asma tramite il test della Metacolina: tale test presenta una sensibilità del 95%.

CLASSIFICAZIONE DELLE PATOLOGIE ALLERGICHE:

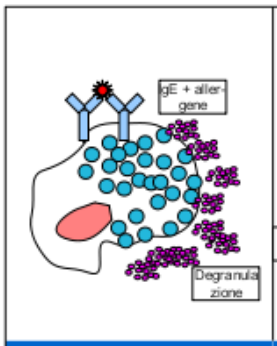
le patologie a carattere atopico possono essere classificate sulla base dell'agente molecolare coinvolto nelle stesse in:

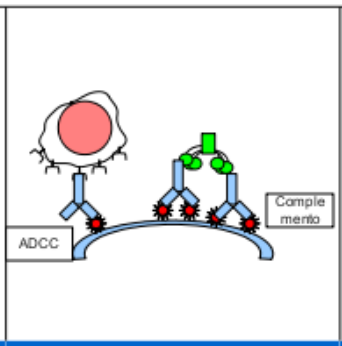
- REAZIONI IgE MEDIATE: reazioni mediate da anticorpi di tipo IgE che agiscono in particolare su due categorie cellulari, MASTOCELLULE e BASOFILI. Nel complesso provocano una forte risposta a livello:
  - VASALE dove generalmente danno VASODILATAZIONE.
  - BRONCHIALE dove danno generalmente BRONCOCOSTRIZIONE.
  - CHEMIOTATTICO dove generalmente si ha un forte richiamo di eosinofili dal sangue.
- REAZIONI NON IgE MEDIATE:
  - REAZIONI DI TIPO SIMIL REAGINICO: sono reazioni dovute a IgG di tipo STS che agiscono in modo simile alle IgE.
  - REAZIONI CITOLITICHE E CITOTOSSICHE: dovute alla reazione di anticorpi di ogni tipo eccetto di tipo IgE con antigeni cellulari ad effetto complessivamente citolesivo. Soprattutto si parla di allergie a FARMACI.
  - REAZIONI DA IMMUNOCOMPLESSI: sono dovuti alla precipitazione di immunocomplessi. Tali complessi possono formarsi:
    - al di fuori delle strutture vasali , per esempio nelle strutture alveolari.
    - Al di fuori delle strutture dei piccoli vasi nel momento in cui vi sia un incremento della permeabilità degli stessi.
  - REAZIONI CELLULO MEDIATE: si tratta di reazioni CTL mediate che provocano la distruzione diretta di strutture cellulari sensibili. Si tratta di reazioni caratteristiche di dermatiti da contatto.

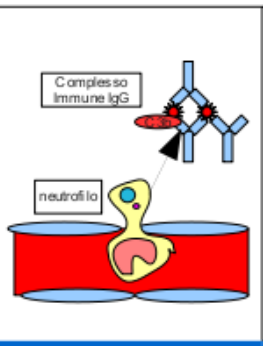
CLASSIFICAZIONE DELLE IPERSENSIBILITÀ DI COOMBS E GELL:

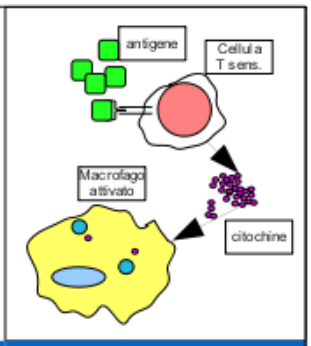
classicamente le reazioni di ipersensibilità sono classificate secondo quattro categorie:

CC BY NC SA









TIPO PRIMO	TIPO SECONDO	TIPO TERZO	TIPO QUARTO
Ipersensibilità mediata da IgE	Ipersensibilità mediata da risposta citotossica indotta da IgG	Ipersensibilità mediata da complessi immuni.	Ipersensibilità mediata da risposta cellulare.
L'antigene associato alle IgE si lega alla membrana di basofili e mastocellule stimolandone la degranulazione.	Antigeni diretti contro bersagli cellulari ne provocano la distruzione tramite ADCC o COMPLEMENTO.	Complessi immuni di piccole dimensioni si innestano in diversi tessuti dell'organismo stimolando una risposta infiammatoria mediata da neutrofili.	Cellule Th1 attivate producono citochine che stimolano la attività di macrofagi e altre cellule T.
Tipiche manifestazioni sono anafilassi locali e sistemiche quali: SOA. shock anafilattico.	Tipiche manifestazioni sono: trasfusioni di sangue non compatibile. Malattia emolitica del neonato. Anemia emolitica autoimmune.	Tipiche manifestazioni sono: Arthus. Malattia da siero. Vasculiti. Artrite reumatoide. Lupus eritematoso sistemico. Glomerulonefrite.	Tipiche manifestazioni sono: allergie da contatto. Reazione alla tubercolina.

LE MASTOCELLULE:
le mastocellule sono tra i principali responsabili della ipersensibilità IgE mediata o di primo tipo, si tratta di cellule di grosse dimensioni tipicamente presenti nel tessuto connettivo in prossimità dei vasi e in grado di dare imponenti reazioni di degranulazione. Nel complesso distinguiamo:

- MASTOCELLULE MUCOSALI: molto reattive in quanto presentano numerosissimi recettori per le IgE, si caratterizzano per una vita più breve di 40 giorni e per la loro localizzazione a livello delle mucose.
- MASTOCELLULE CONNETTIVALI: meno reattive delle mucosali, presentano però una vita più lunga e un maggiore contenuto in istamina.

Le mastocellule sono estremamente sensibili a stimoli provenienti dall'esterno:

- agenti fisici come traumi e stimoli termici, tipicamente si manifestano con:
  - induzione del rossore.
  - Stimoli a carattere respiratorio.

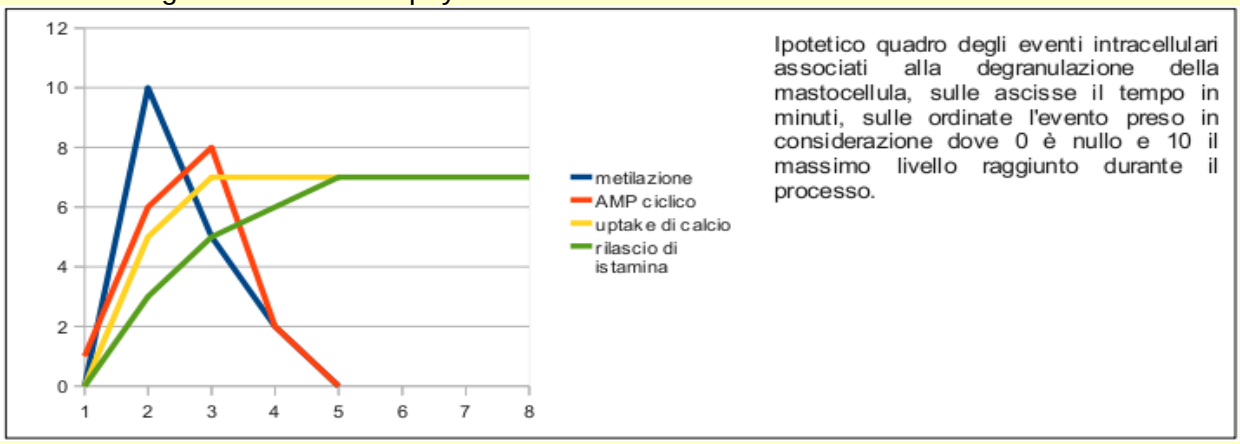
  La induzione di questo tipo di fenomeno non dipende dalla presenza di alcun allergene, si tratta semplicemente di uno stimolo esterno che risulta da variazioni spesso di umidità e temperatura e che risulta stimolato da vie efferenti nervose che possono indurre una ulteriore degranulazione.
- Fattori proteici derivati del complemento soprattutto: C5a e C3a, le anafilotossine.
- IL1 prodotta da macrofagi e altri citotipi.
- Proteine cationiche prodotte da altre cellule del sistema immunitario.
- Neuropeptidi: sostanza P, VIP, NKA, NT, SOMATOSTATINA, CGRP (calcitonin gene

releated protein).
- IgE.

LA DEGRANULAZIONE DELLE MASTOCELLULE:
la degranulazione avviene attraverso tre fasi fondamentalmente:

1. ATTIVAZIONE DELLA PTK protein tirosin chinasi, che attiva la via di tramissione DAG-IP3 in grado di determinare una mobilizzazione e incremento del calcio intracellulare. La conseguenza di questo incremento è una RIORGANIZZAZIONE DEL CITOSCHELETRO al fine di favorire la degranulazione.
2. VARIAZIONE DELLA CONCENTRAZIONE DI AMP CICLICO: questo composto sale in modo molto importante in un primo momento, favorendo il passaggio dei granuli a livello del citoscheletro, per poi DISCENDERE RAPIDAMENTE consentendo la degranulazione.
3. Attivazione di FOSFOLIPASI A2 e di METILTRANSFERASI che nel complesso STIMOLANO LA ATTIVAZIONE DI LOX E COX e producono ACIDO ARACHIDONICO, substrato fondamentale per questi enzimi.

Nel complesso la degranulazione prevede quindi la emissione di:
- PRODOTTI PREFORMATI come istamina, eparina, triptasi e serotonina.
- PRODOTTI NEOFORMATI come leucotrieni, PAF, prostaglandine ed SRS-A o slow reacting substance of anaphylaxis.



Ipotetico quadro degli eventi intracellulari associati alla degranulazione della mastocellula, sulle ascisse il tempo in minuti, sulle ordinate l'evento preso in considerazione dove 0 è nullo e 10 il massimo livello raggiunto durante il processo.

L'INFIAMMAZIONE MINIMA PERSISTENTE:

l'infiammazione minima persistente rappresenta uno dei principali motivi per cui un paziente sviluppa nel tempo una patologia allergica ingravescente e continua, fondamentalmente si tratta del principale fattore che stimola la cronicizzazione della patologia allergica.
A seguito del contatto con l'allergene il paziente sviluppa:

- anzitutto una rapida risposta immunitaria che coinvolge:
  - mediatori lipidici come i leucotrieni LTC4 E LTB4, responsabili rispettivamente di fenomeni chemiotattici e del broncospasmo.
  - Mediatori cellulari come EOSINOFILI E POLIMORFONUCLEATI.
- Con il tempo si sviluppa un quadro di INFIAMMAZIONE MINIMA PERSISTENTE: si tratta di un processo infiammatorio che procede nel tempo in modo costante e prevede la sostituzione dei citotipi caratteristici della infiammazione acuta, come neutrofili ed eosinofili , con citotipi caratteristici della infiammazione cronica come i monociti macrofagi.

Dal punto di vista pratico l'influenza di questo fattore è fondamentale: un paziente anche nelle fasi in cui non avviene il vero e proprio attacco allergico presenta sempre e comunque un quadro di infiammazione di base.

CC BY NC SA

Dal punto di vista terapeutico RISULTA QUINDI IMPORTANTE LA POSOLOGIA DEL TRATTAMENTO: la somministrazione del farmaco deve essere strettamente regolata e costante nel tempo al fine di inibire i processi infiammatori che favoriscono l'insorgenza dell'attacco allergico.

I QUADRI CLINICI:

le reazioni allergiche sono tipicamente delle reazioni che presentano quadri clinici molto differenti, dal punto di vista pratico ricordiamo:

1. RINITE E CONGIUNTIVITE ALLERGICA che può presentare carattere STAGIONALE o PERENNE.
2. ASMA ALLERGICO.
3. DERMATITE ATOPICA.
4. DISTURBI GASTROINTESTINALI.
5. ORTICARIA.
6. SHOCK ANAFILATTICO.

LA REAZIONE ANAFILATTICA:

la reazione è tipicamente IgE mediata e compare:

- in termini di secondi o minuti in caso di iniezione di veleno di imenottero e altri allergeni.
- In termine di ore in caso di reazione a lattice o alimenti.

Naturalmente si registrano delle considerevoli variazioni per diversi soggetti e diversi allergeni.

SINTOMATOLOGIA:

i sintomi caratteristici dello shock anafilattico non necessariamente compaiono contemporaneamente e solo nel 50% dei casi si hanno reazioni cutanee. I sintomi sono:

- orticaria gigante diffusa: generalmente si formano delle eruzioni cutanee discrete ben circoscritte a margini serpiginosi e con centro biancastro. Queste tendono a confluire dando delle lesioni di dimensioni molto notevoli. La durata della lesione può essere anche di 48 ore.
- Angioedema che compare tipicamente in LABBRA, VOLTO, LINGUA, LARINGE e si accompagna a stridor respiratorio.
- Ipotensione arteriosa e tachicardia.
- Alterazioni neurologiche: sincope, ansia, torpore, scomparsa dei riflessi, paresi, convulsioni, vertigini; può arrivare anche al coma.
- Broncospasmo.
- Disturbi gastrointestinali come nausea, vomito, diarrea, dolori crampiformi addominali.

I sintomi a carattere cutaneo, come angioedema e orticaria, sono presenti solo nel 50% dei pazienti.

DIAGNOSI:

oltre al quadro sintomatologico caratteristico aiutano le analisi laboratoristiche:

- aumento dell'ematocrito accompagnato da un calo di piastrine e neutrofili.
- Aumento dei valori di glicemia, azotemia, creatininemia e uremia.
- Incremento delle attività enzimatiche, soprattutto per quanto riguarda TRANSAMINASI e CREATINFOSFOCHINASI.

POSSIBILI CAUSE DI MORTE IMPROVVISA:

- SHOCK, il paziente può morire per shock anafilattico, tale shock procede tipicamente attraverso alcuni step:

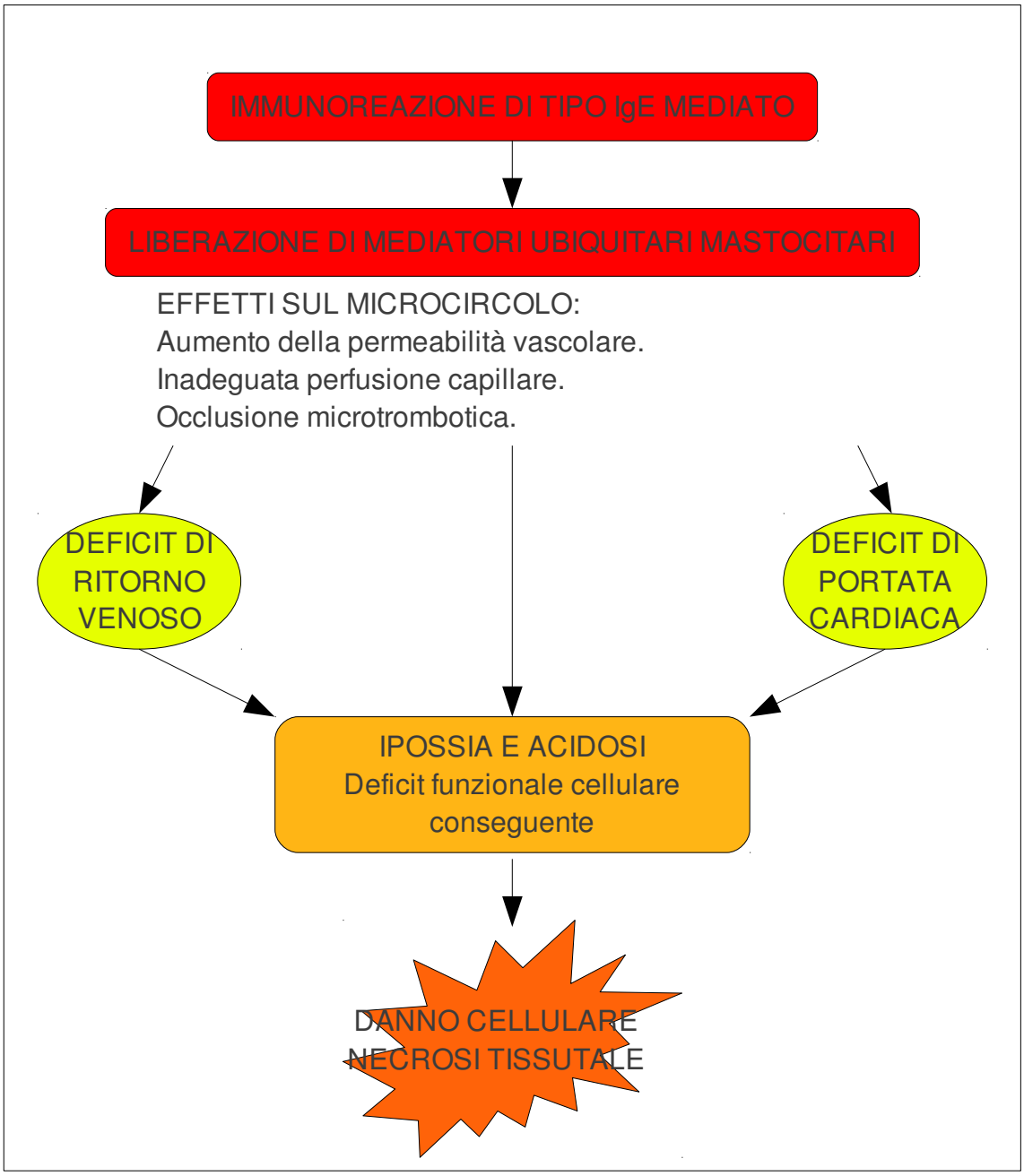
CC BY NC SA

    - tutto comincia con una IMMUNOREAZIONE di tipo IgE come accennato.
    - ATTIVAZIONE DELLE MASTOCELLULE con liberazione di fattori VASOATTIVI IMPORTANTISSIMI come istamina e serotonina e molti altri
    - ATTIVAZIONE INFIAMMAZIONE DEL MICROCIRCOLO:
        - incremento della permeabilità vascolare.
        - Inadeguata perfusione capillare.
        - Occlusione microtrombotica.

      Che si traducono in una modificazione capillare fortissima con DEFICIT DI RITORNO VENOSO E DEFICIT DI PORTATA CARDIACA.
    - IPOPERFUSIONE TISSUTALE con conseguenti IPOSSIA E ACIDOSI.
    - DANNO CELLULARE E MORTE CELLULARE.

  Si tratta di un tipico fenomeno di shock indotto da fattori vasoattivi.
- ARRESTO CARDIACO che può essere mediato da:
    - attività diretta delle mastocellule sul muscolo cardiaco.
    - Riduzione letale del volume circolante effettivo.
- ANGIOEDEMA LARINGEO: l'angioedema della laringe può portare alla morte del soggetto per soffocamento.

CC BY NC SA



POSSIBILI FATTORI SCATENANTI:

i fattori scatenanti questo tipo di reattività possono essere molto differenti come emerge dalla tabella:

AGENTI CAPACI DI INDURRE ANFILASSI	
categoria	esempio
ORMONI	insulina, vasopressina, paratormone
ENZIMI	tripsina, chimotripsina, penicillinasi, streptochinasi
ESTRATTI DI POLLINI	derivati di erbe e alberi
ESTRATTI DI ALTRA NATURA	polveri, derivati di gatto, cane, cavallo e animali da lab.
CIBO	noccioline, latte, uova, pesce, nocciole, fagioli, gelatine
ANTICORPI MONOCLONALI	
PRODOTTI DI SINTESI	prodotti in gomma di lattice
VELENO DI IMENOTTERI	vespe, api, formiche rosse e altri insetti
POLISACCARIDI	destrano e tiomersano (vaccini)
MEDICINALI	
ANTIBIOTICI	penicilline, cefalosporine, anfoteracina B, chinolone
CHEMIOTERAPICI	
ANESTETICI LOCALI	procaina e lidocaina
MIORILASSANTI	pancuronio, gallamina, suxematonio
VITAMINE	tiamina e acido folico
LIQUIDI DI CONTRASTO	sodio diidrocolato, solfobromoftalina
AGENTI CHIMICI	ossido di etilene

La maggior parte di questi reattivi si pensa agisca come aptene associandosi a proteine prodotte dal soggetto fisiologicamente.
È indispensabile prestare attenzione alla sovrapposizione dello shock a trattamenti di inibizione del sistema simpatico, soprattutto beta bloccanti.

MASTOCITOSI:
si tratta dell'accumulo eccessivo di mastocellule nei diversi tessuti, ad eziologia imprecisata. Dal punto di vista eziologico distinguiamo:

- MASTOCITOMA, tumore benigno delle mastocellule.
- ORTICARIA PIGMENTOSA: si caratterizza per la formazione di piccoli aggregati di mastocellule che appaiono come macule o papule di piccole dimensioni color salmone marrone. Sono tipicamente soggette a FLOGOSI e DANNO PRODUZIONE DI VESCICOLE E BOLLE, soprattutto se stimolate da traumi (segno di Darier)
- MASTOCITOSI SISTEMICA: quadro sistemico più grave caratterizzato dalla presenza di infiltrati di mastocellule su cute, ossa, linfonodi, fegato, milza, apparato gastrointestinale, ossa e altre sedi. La sintomatologia è molto grave in questo caso:
  - anafilassi.
  - Artropatie e dolore osseo.
  - Malattia peptica gastrica.
  - Diarrea dovuta alla stimolazione dei recettori istaminici H1 e 2.
  - fibrosi di diversi organi indotta dalla attività delle mastocellule: particolarmente grave a livello del fegato dove può dare una ipertensione portale.
  - Malassorbimento di alimenti che può portare a malnutrizione e osteomalacia.
  - Mal di testa e difetti di memoria accompagnati da cali di attenzione.

LA MASTOCITOSI SISTEMICA:
la mastocitosi sistemica può avvenire fondamentalmente ad ogni età e generalmente colpisce prevalentemente i soggetti maschi. La mastocitosi sistemica è stata classificata su base sintomatologia in quattro principali categorie:

CC BY NC SA

- ISM o indolent systemic mastocitosis: non da particolari segni o sintomi e non altera la aspettativa di vita del paziente.
- SM-AHNMD o systemic mastocitosis associated with clonal hematologic non mast-cell lineage disease: la gravità del quadro clinico dipende dalla malattia ematologica associata alle mastocellule che può variare da una semplice DISMELOPOIESI fino ad una LEUCEMIA.
- ASM o aggressive systemic mastocitosis: forma molto aggressiva con proliferazione fondamentalmente ubiquitaria delle mastocellule, la prognosi è piuttosto negativa.
- MAST CELL LEUKEMIA: forma caratteristicamente letale se presente, si caratterizza per la presenza di mastocellule atipiche nel sangue.

REAZIONI PSEUDO ALLERGICHE O ANAFILATTOIDI O PAR:
queste reazioni sono dovute alla attività di una SOSTENZA ESOGENA che NON SCATENA UN QUADRO IgE MEDIATO, MA INTERFERISCE CON L'ATTIVITÀ ENZIMATICA DI ALCUNE VIE COINVOLTE NELLO SVILUPPO DEI SINTOMI PROPRI DELLA MANIFESTAZIONE ALLERGICA. Dal punto di vista eziologico possiamo avere:

- azione diretta della sostanza su cellule del sistema immunitario.
- Attivazione diretta del sistema complementare.
- Difetto enzimatico.

<u>AGENTI SCATENANTI:</u>
tipici agenti in grado di scatenare reazioni anafilattiche sono ALIMENTI E COMPOSTI ISTAMINO LIBERATORI O A RICCO CONTENUTO DI ISTAMINA, ma anche semplicemente farmaci che possono, per diverse ragioni, interferire con le cellule del sistema immunitario.

CC BY NC SA

AGENTI CAPACI DI SCATENARE PAR	
agente scatenante	esempio
FARMACI	
antiflogistici e antireumatici	ASA e FANS
mezzi di contrasto iodati	Cremophor, PEG, liposomi
polipeptidi	ACTH, insulina, polilisina, protamina
farmaci attivi sul SN	morfine, stricnine, curarine, miorilassanti, anestetici, simpaticomimetici
emoderivati e sost. Plasma	siero, destrano e plasma expanders, albumina e Ig umane
enzimi proteolitici	tripsina e chmotripsina
antibiotici e chiemioterapici	neomicina, kanamicina, polimixine, colistina, bactrin
ipotensivi	idralazina e apresolina
mucopolisaccaridi	eparina
antistaminici	clorfeniramina, cimetidina, ranitidina
immunomodulanti	ciclosporina A, metisoprinolo
ALIMENTI AD ALTO CONTENUTO DI ISTAMINA	
formaggi fermentati	
bevande fermentate	
pesce	aringhe, acciughe, sardine, salmone, tonno
vegetali	spinaci e pomodori
carni	insaccati, fegato di maiale
ALIMENTI ISTAMINO LIBERATORI	
frutta	fragole e pesche
cioccolato	
crostacei e frutti di mare	
pesce in scatola	
albume d'uovo	
pomodoro	
vino	

DERMATITE ATOPICA:

si tratta di una condizione comunissima, probabilmente la patologia dermatologica più diffusa in assoluto: l'incidenza si attesta oggi intorno al 20% della popolazione.

EPIDEMIOLOGIA:

- Presenta una elevata incidenza in termini di familiarità: il 70-90% dei pazienti riporta familiarità per la malattia.
- Insorgenza caratteristicamente:
  - nel 60% dei casi entro l'anno di vita.
  - Nel 30% dei casi entro i 5 anni.



Bambino con dermatite atopica.
immagine tratta da wikipedia

DIAGNOSI:

la diagnosi è fondamentalmente supportata dal quadro clinico caratterizzato da ATOPIA, PRURITO ED ECZEMA, tuttavia aiutano molto indagini laboratoristiche quali:

- IgE elevate.
- Reattività a diversi antigeni, soprattutto alimentari e acari della polvere.

È importante la diagnosi differenziale con altre condizioni cliniche quali ECZEMI, LESIONI

CC BY NC SA

INFETTIVE E LESIONI DA IMMUNODEFICIENZE E DA DISMETABOLISMI GENETICI.
QUADRO CLINICO:
si caratterizza per fasi acute e croniche:

- FASE ACUTA: eruzione cutanea con eritema papulo vescicoloso.
- FASE CRONICA: ispessimento cutaneo, formazione di croste, lichenificazione.

I sintomi si manifestano di solito molto precocemente, già al terzo mese di vita, nella forma della CROSTA LATTEA. Ricordiamo che:

- queste lesioni hanno una eziologia complessa che coinvolge CITOCHINE del profilo TH2 SOPRATTUTTO e IMMUNOGLOBULINE soprattutto di tipo IgE.
- La reattività coinvolge diverse tipologie alimentari.

Il carattere è ECZEMATOSO MA NON SI TRATTA DI UNA REAZIONE DI QUARTO TIPO, non sono coinvolte cioè cellule T e monociti macrofagi, bensì direttamente IgE e mastocellule.
EZIOLOGIA E SVILUPPO:
la malattia si sviluppa tipicamente attraverso le seguenti fasi:

- contatto e sensibilizzazione all'antigene.
- Secondo contato e reazione all'antigene.
- forma cutanea normale acuta con eritema.
- Grattamento.
- Eczema e desquamazione.

Il grattamento, non controllabile nel bambino, provoca poi le caratteristiche complicazioni cutanee della malattia a carattere infettivo.
DIAGNOSI:
la diagnosi di dermatite atopica può essere posta seguendo:

- CRITERI CLINICI per cui si individuano:
  - tre requisiti maggiori: prurito, atipica distribuzione e morfologia della lesione, anamnesi familiare positiva.
  - Tre requisiti minori: emersione nei primi mesi del problema, IgE sieriche elevate, xerosi o ittiosi.
- CRITERI EZIOLOGICI per cui individuiamo alcuni criteri fondamentali:
  - test cutanei e sierologici per le IgE positivi.
  - Test di provocazione con alimenti positivi.
  - Buona risposta alla terapia di eliminazione dell'allergene: questo non avviene sempre in quanto gli agenti eziologici possono essere multipli.
  - Buona risposta al trattamento con sodio cromoglicato e chetotifene, efficaci generalmente nel prevenire le esacerbazioni indotte da alimenti.

ORTICARIA:
eruzione caratterizzata da elementi cutanei rilevati di colore PALLIDO CIRCONDATI DA CUTE NORMALE O ROSEA, si accompagna a prurito più o meno intenso. È importante ricordare che questo tipo di lesione:

- si distribuisce in tutte le sedi del corpo, sopratutto nei quadri maggiormente avanzati.
- Si tratta generalmente di una lesione a carattere pomfoide DI DURATA MOLTO INFERIORE AD UNA LESIONE ECZEMATOSA in quanto non prevede in nessun caso la DESQUAMAZIONE.

Le lesioni son in questo caso SEMPRE RISOLUTIVE, non permangono.

CC BY NC SA



Lesione orticarioide al piede.

immagine tratta da wikipedia

EZIOLOGIA:

sulla base della eziologia le reazioni tipo orticaria sono classificabili in:

- ORTICARIA COMUNE idiopatica o da noxae varie: non CONOSCIAMO LA GENESI O LA CAUSA VERA E PROPRIA.
- ORTICARIA FISICA caratteristica di:
  - dermatografismo: caratteristico di una discreta porzione della popolazione, 1-4%, si caratterizza per una spiccata reattività al passaggio di una punta sulla cute. Se non si associa a quadri atopici specifici, generalmente presenta una durata limitata nel tempo intorno ai 5 anni.
  - orticaria ritardata da pressione.
  - Orticaria da angioedema vibratorio.
  - orticaria da freddo: in alcuni pazienti è possibile rinvenire delle crioglobuline, ma si tratta di quadri isolati e non significativi statisticamente.
  - orticaria colinergica: il quadro è simile a quello di una malattia infettiva e si caratterizza per POMFI DI PICCOLE DIMENSIONI DIFFUSI IN TUTTO IL CORPO che si verificano soprattutto dopo l'esercizio fisico ma anche in associazione a docce calde e febbre. Si presume che l'eziologia vera e propria sia un incremento della temperatura corporea interna che provoca una attivazione colinergica importante.
  - orticaria da calco localizzata.
  - Orticaria solare.
  - Orticaria aquagenetica.

  Di fatto si tratta di conseguenze di fenomeni FISICI CHE GENERANO UNA STIMOLAZIONE:
  - DELLE MASTOCELLULE.
  - DELLE STRUTTURE NERVOSE CHE DIRETTAMENTE O PER VIA RIFLESSA STIMOLANO LE MASTOCELLULE.

  generalmente questo tipo di ipersensibilità si localizza in determinate fasce d'età.
- ALTRE FORME non IgE mediate:
  - vasculiti.
  - Orticaria da contatto.
- FORME AD EZIOLOGIA GENETICA si associano a quadri quali:
  - ANGIOEDEMA EREDITARIO.
  - ANGIOEDEMA CON AMILOIDOSI E SORDITÀ.

Agenti capaci di stimolare la formazione di quadri di questo tipo sono sicuramente

CC BY NC SA

FARMACI, ALIMENTI, ADDITIVI ALIMENTARI, ADDITIVI DI FARMACI, PUNTURE DI INSETTI E ARTROPODI, INFEZIONI, PATOLOGIE INTERNISTICHE E FATTORI PSICHICI; la eziologia risulta quindi anche piuttosto difficile da determinare, è importante inoltre ricordare il fatto che l'agente eziologico può provocare tale reazione:

- per contatto con la cute.
- Per ingestione.
- Per inalazione.

In ordine di frequenza.
MECCANISMI IMMUNOLOGICI:
i meccanismi immunologici caratteristici di questo tipo di patologia possono essere:

- REAZIONI DI PRIMO TIPO:
  - allergia a veleni di insetti.
  - Reazione ad immunoterapie specifiche.
  - Ipersensibilità a farmaci ed alimenti.
- REAZIONI DI TERZO TIPO: avviene generalmente in associazione a infezioni focali, malattia da siero, connettiviti e crioglobulinemie.
- MECCANISMI NON IMMUNOLOGICI: si tratta di forme di orticaria che si associano a fenomeni di PAR reazioni pseudo allergiche o anafilattoidi, descritte in precedenza.

Dal punto di vista microscopico individuiamo con la biopsia della lesione un infiltrato composto di LINFOCITI, EOSINOFILI E NEUTROFILI in diversa quantità.
<u>QUADRI CUTANEI SPECIFICI:</u>
quadri cutanei specifici possono essere:

- LESIONE A COCCARDA: lesioni che possono essere più o meno pruginose, sono arrossate a non scompaiono con le pressione, sono simili a pomfi a carattere vasculitico.
  - SONO IATROGENE dovute a FARMACI.
  - È indispensabile una accurata anamnesi ed una analisi bioptica al fine di escludere patologie vasculitiche. Dal punto di vista bioptico si ricercano sempre:
    - i tipi di cellule leucocitarie presenti.
    - la presenza di complemento.
    - La presenza di immunocomplessi.
- SINDROME DI STEVEN JONSON: si tratta di una lesione grave che arriva a coinvolgere tutta la superficie cutanea, è a rischio anche la vita del paziente in questi casi. SI TRATTA DI ALLERGIE A FARMACI MOLTO GRAVI DAL PUNTO DI VISTA:
  - sistemico.
  - Cutaneo.
  - Neurologico.
- SINDROME DI LYELL: maggiormente diffusa sulla cute, si tratta di una sindrome desquamativa allergica associata a somministrazione di eparina.

<u>L'ANGIOEDEMA:</u>
quadro tipicamente associato alla orticaria, si parla infatti di sindrome ORTICARIA ANGIOEDEMA o SOA, può interessare diversi distretti dell'organismo:

- capo.
- Intestino dove assume carattere molto grave: dolori addominali, coliche, occlusione intestinale, ileo meccanico e dinamico.

CC BY NC SA

- Laringe: l'angioedema laringeo può divenire anche fatale.



Eritema a livello dell'arto inferiore e angioedema al volto.

immagine tratta da wikipedia



immagine tratta da wikipedia

Si formano occasionalmente tumefazioni edematose circoscritte all'ambito sottocutaneo e alle mucose, solitamente a carattere non pruginoso. Cause caratteristiche sono:

- ALLERGICA accompagnato da orticaria come accennato.
- DEFICIENZA DI C1 INIBITORE:
  - ANGIOEDEMA EREDITARIO: a trasmissione autosomica dominante, dovuto ad un deficit di C1 INIBITORE; si distingue in:
    - TIPO I: mancanza di C1 inibitore.
    - TIPO II: deficit funzionale di C1 inibitore, che risulta presente.
  - FORME ACQUISITE DI ANGIOEDEMA molto più frequenti, colpiscono circa lo 0,2-0,3% della popolazione; è dovuto a:
    - auto anticorpi diretti contro C1 inibitore.
    - Lupus eritematoso sistemico.
    - Neoplasie.
    - Linfoma.
  - FORME A CAUSA FISICA pressione e vibrazioni.
  - USO DI FARMACI come ACE INIBITORI.
  - FORME IDIOPATICHE.

ANGIOEDEMA EREDITARIO E ACE INIBITORI:
l'angioedema ereditario è determinato dal deficit di C1 inibitore: questo enzima fondamentale ha la funzione di inibire la attivazione del sistema del complemento e presenta una attività di inibizione generica sulle serin proteasi. Una serin proteasi controllata dal C1 inibitore è la serin proteasi funzionale alla attivazione della via delle chinine, l'angioedema si forma quindi per due ragioni:

- reazione complementare incontrollata ad effetto proinfiammatorio e permeabilizzante l'endotelio.
- Attivazione del sistema delle chinine che provoca un incremento della permeabilità vasale importante.

L'AZIONE DI ACE:
l'ACE angiotensin converting enzyme, estremamente diffuso nel nostro organismo, ha ANCHE LA FUNZIONE DI INIBIRE LA ATTIVAZIONE DEL SISTEMA DELLE CHININE: la somministrazione di ANTI ACE quindi può provocare in modo molto significativo la

CC BY NC SA

attivazione di questa via e di conseguenza, come avviene nello 0,1-0,5% dei pazienti, provocare effetti collaterali importanti. Tra gli effetti collaterali più rilevanti ricordiamo sicuramente la tosse che è determinata dalla formazione di fenomeni angioedematosi a livello faringeo, molto più comune.

DERMATITI DA CONTATTO:

le dermatiti da contatto sono manifestazioni CUTANEE PRUGINOSE CON LESIONI ERITEMATOSO VASCOLARI DI TIPO ECZEMATOSO NELLE ZONE ESPOSTE A CONTATTO CON SOSTANZE ALLERGENICHE DIFFERENTI.

EZIOPATOGENESI:

la patologia è dovuta ad una reazione di QUARTO TIPO, coinvolge cioè cellule Th1 attivate che stimolano la attività di monociti macrofagi e altre cellule T. Distingiamo:

- FATTORI PREDISPONENTI: cute sottile, traumatismi locali, precedente esposizione a sostanze irritanti.
- APTENI FREQUENTI: nichel, cromo, cobalto, parafenilendiamina, farmaci ad uso topico e cosmetici. Caratteristici sono i fenomeni di fotosensibilizzazione per cui la sostenza diviene pericolosa unicamente se precedentemente esposta alla luce solare.

QUADRO CLINICO:

le lesioni si caratterizzano per una evoluzione di questo tipo:

- eritema ed edema.
- Papule e vescicole.
- Essudazione sierosa.
- Desquamazione con aspetti polimorfi.

La lesione spesso cronicizza se non viene limitata l'esposizione all'agente eziologico fino alla iperplasia degli strati epidemici con eczema lichenificato e ragadiforme. La lesione solitamente interessa dita, mani ed avanbracci, raramente il volto (salvo ovviamente la causa sia un cosmetico).

RINITE ALLERGICA, CONGIUNTIVITE, FARINGITE:

si tratta di quadri caratterizzati da secrezione rinitica in particolare, dove il colore dell'escerato nasale è LIMPIDO, con STARNUTAZIONE, RINORREA, CONGESTIONE NASALE che spesso si accompagna a:

- prurito a livello oculo palpebrale con congiuntivite a ciottolato romano.
- Faringite.
- Cefalea frontale.
- Irritabilità, insonnia, anoressia.

Nel complesso possiamo distinguere due cause principali:

- FEBBRE DA FIENO cioè la forma stagionale acuta della rinite allergica. Si tratta di una reazione mediata da allergeni presenti solo in determinati periodi dell'anno.
- RINITE PERENNE cioè la forma non stagionale a carattere allergico e non allergico. Questo quadro cronico tipicamente si complica con:
  - sinusite.
  - Poliposi nasale.
  - Ipoacusia.

  Nel caso in cui siano coinvolti dei quadri allergici, tipicamente la causa sarà un allergene presente nell'intero periodo dell'anno come l'acaro dermtofagoide o farine.

Generalmente la sintomatologia si presenta tardivamente, non nell'infanzia, e tende con gli

CC BY NC SA

anni a diminuire anche se raramente raggiunge la completa guarigione.
SVILUPPO DELLA MALATTIA:
l'incontro con l'antigene avviene fondamentalmente in questo modo:

- allergeni a basso peso molecolare come i pollini (10.000-40.000) penetrano nelle coane nasali dove vengono intrappolati dal muco.
- Il muco viene veicolato dal sistema mucociliare verso la faringe, dove a livello della mucosa incontra le plasmacellule mucosali che vengono quindi sensibilizzate all'antigene e producono IgE.
- Con le successiva esposizioni ad antigeni provenienti dall'esterno, l'attività delle mastocellule risulta incrementata notevolmente a causa della presenza di IgE specifiche.

I sintomi caratteristici si manifestano quindi a livello faringeo, nasale e congiuntivale. Dal punto di vista microscopico si registra:

- la presenza di eosinofili, neutrofili e basofili nell'infiltrato.
- La presenza di IgA mucosali e IgE che per diffusione oltrepassano la mucosa iperemica.

MALATTIE POLMONARI DA IPERSENSIBILITÀ:
tipiche malattie polmonari da ipersensibilità sono:

- ASMA BRONCHIALE.
- POLMONITE DA IPERSENSIBILITÀ.
- ASPERGILLOSI BRONCOPOLMONARE ALLERGICA.
- PENUMOPATIE AD FARMACI.
- POLMONITI EOSINOFILE DI CUI NON È CHIARA LA CAUSA.
- GRANULOMATOSI POLMONARI NON INFETIVE E NON VASCULITICHE a causa ignota.

LE POLMONITI DA IPERSENSIBLITÀ:
si tratta di polmoniti particolari determinate da un quadro ALLERGICO IgG MEDIATO che provoca la formazione di IMMUNOCOMPLESSI NELLA STRUTTURA DELL'ALVEOLO, al di fuori del vaso sanguigno; dal punto di vista pratico si tratta di un fenomeno di Arthus che avviene a livello polmonare. Questa patologia:

- SI AGGRAVA NEL TEMPO a seconda naturalmente della frequenza alla ESPOSIZIONE ALL'ANTIGENE AMBIENTALE.
- SI TRATTA SOPRATTUTTO DI MALATTIE PROFESSIONALI.

SVILUPPO DELLA MALATTIA:
maggiore è il tempo che il paziente passa esposto all'antigene, maggiori sono le probabilità che la malattia divenga GRANULOMATOSA e FORTEMENTE INVALIDANTE tanto da provocare l'allontanamento dal luogo di lavoro. Distinguiamo diverse fasi per questa malattia:

- ACUTA: dopo 4-8 ore dalla esposizione, si caratterizza per febbre, brividi, tosse, dispnea,
- SUBACUTA: crescenti disturbi nell'arco di giorni o settimane.
- CRONICA: nell'arco di mesi o anni; i sintomi respiratori sono ingravescenti e portano alla insufficienza respiratoria con compromissione generale.

Distinguiamo diversi quadri patologici correlati a questo fenomeno:

CC BY NC SA

POLMONITI DA IPERSENSIBILITÀ		
PATOLOGIA	ALLERGENE	FONTE
polmonite del contadino	micropolispora faeni o thermoactinomices vulgaris	fieno ammuffito
polmonite da condizionatore	micropolispora faeni o thermoactinomices vulgaris	umidificatori, condizionatori
polmonite da coltivatore di funghi	micropolispora faeni o thermoactinomices vulgaris	concime per funghi
bagassosi	micropolispora faeni o thermoactinomices vulgaris	fibra secca canna da zucchero
polmonite da allevatore	proteine sieriche ed escrementi di uccello	pappagalli, piccioni, galline
suberosi	polvere di sughero ammuffito	
mal di corteccia d'acero	cryptospora corticale	corteccia d'acero infetta
sequoiosi	pullularia pullulans	segatura ammuffita
polmonite da lavoratori del malto	aspergillus fumigatus	orzo e malto ammuffiti

ASMA:

malattia cronica delle vie aeree nella quale hanno un ruolo importante MASTOCELLULE, EOSINOFILI E LINFOCITI T. Si manifesta con:

- episodi recidivanti, soprattutto notturni o mattutini, di TOSSE, DISPNEA E BRONCOSPASMO che provocano chiaramente contrazione toracica e respiro sibilante.
- Il BRONCOSPASMO e LO STRESS rispetto alle strutture delle vie respiratorie divengono irreversibili fino alla ostruzione completa.

Il quadro clinico origina quindi sempre in forma ACUTA e SPORADICA per divenire con il tempo CRONICO; individuato il problema, è quindi vitale cercare di limitare il peggioramento della situazione:

- riducendo i processi flogistici.
- Cercando di desensibilizzare il paziente.
- Utilizzare degli anticorpi anti IgE che possano limitare il fenomeno.

Fondamentalmente si cerca di inibire l'evoluzione del problema.

<u>LO STATO INFIAMMATORIO CRONICO E L'EVOLUZIONE DELLA MALATTIA:</u>

la malattia asmatica tende a svilupparsi nel tempo provocando delle modificazioni morfologiche significative nell'intero apparato respiratorio:

- INFIAMMAZIONE ACUTA: il quadro infiammatorio acuto è giostrato fondamentalmente dalla attività dei neutrofili e delle mastocellule. Questi due citotipi svolgono tipicamente una attività:
  - STIMOLANTE L'INFIAMMAZIONE.
  - CHEMIOTATTICO provocando il richiamo di EOSINOFILI E MONOCITI MACROFAGI.
- INFIAMMAZIONE CRONICA: il quadro tende soprattutto a seguito di attacchi ripetuti nel tempo, a cronicizzare. Le cellule coinvolte sono in questo caso:
  - EOSINOFILI che hanno la capacità di richiamare e attivare processi di riparazione: inibiscono gli aspetti acuti della flogosi e attivano processi di deposito di matrice.
  - MONOCITI MACROFAGI che come noto mediano la flogosi cronica e stimolano i processi di riparazione connettivale.
- RIMODELLAMENTO: la stimolazione alla produzione di collagene e alla proliferazione delle cellule muscolari lisce, provoca un vero e proprio rimodellamento della struttura del bronco fino a provocare un broncospasmo cronico.

<u>LA ATTIVITÀ NERVOSA LOCALE E L'ISTAMINA:</u>

cc BY NC SA

l'iperreattività bronchiale a carattere NON IMMUNOLOGICO influisce in modo forte sulla insorgenza del quadro asmatico:

- IPERREATTIVITÀ VAGALE determinata da riduzione della soglia di irritazione recettoriale accompagnata da aumentata risposta dei recettori muscarinici.
- DEFICIT DEI RECETTORI BETA 2 ADRENERGICI.
- IPORESPONSIVITÀ ALFA ADRENERGICA.
- NEUROPEPTIDI AD ATTIVITÀ VASOCOSTRITTIVA o DEFICIT DEL SISTEMA NANC.
- SQUILIBRIO DEL METABOLISMO DELL'ACIDO ARACHIDONICO con INCREMENTO DELLA ATTIVITÀ DELLA LOX: la via lipoossigenasica produce leucotrieni attivi da questo punto di vista.

A questi fenomeni a carattere neuroumorale si uniscono fattori associati alla ipereattività delle mastocellule, diretta o indotta per riflesso nervoso tramite la sostenza P, e alterazione della integrità della mucosa che nel complesso danno una IPERFUNZIONALITÀ DELLE CELLULE MUSCOLARI LISCE DELLA PARETE BRONCHIALE.

RECETTORI PER L'ISTAMINA:

- TH1:
  - muscolatura liscia bronchiale e gastro intestinale.
  - Microcircolazione.
  - Terminazioni vagali.
- TH2:
  - mucosa gastrica delle vie respiratorie.
  - Muscolatura liscia cardiaca ed esofagea.
  - Cellule infiammatorie.
  - Linfociti.
- TH3: neuroni istaminergici, danno prurito senza attivazione delle mastocellule.
- TH4: mieloblasti e promielociti.

PREDISPOSIZIONE GENETICA ALLA MALATTIA E FENOMENI ASSOCIATI:

sicuramente la malattia asmatica, come tutti i quadri atopici, presenta una predisposizione a carattere genetico, questa predisposizione si accompagna a fenomeni di altro tipo che precedono l'emersione del problema asmatico vero e proprio come:

- broncoreattività testata con metacolina e manifesta con istamina e sotto sforzo.
- Cutipositività.
- Eczema.
- Tracheobroncopatia spastica.
- Rinopatia allergica.

CLASSIFICAZIONE DELLA PATOLOGIA ASMATICA:

possiamo classificare i quadri di asma su base:

- PATOGENETICA:
  - ASMA ESTRINSECO allergico, atopico.
  - ASMA INTRINSECO non atopico, ad eziologia ignota.
- EZIOLOGICA:
  - DA ALLERGENI
  - DA FATTORI INFETTIVI sopratutto come conseguenza di una bronchite cronica che diviene asmatiforme per lo stress della mucosa indotto dalla presenza prolungata nel tempo di patogeni nelle vie respiratorie.



    - FATTORI IRRITATIVI ambientali o professionali.
    - FARMACI.
    - FATTORI NEUROPSICHICI.
    - FATTORI FISICI: esercizio fisico, aria fredda, umido.
- CLINICO EVOLUTIVO:
    - ACCESSIONALE O INTERMITTENTE.
    - CONTINUO.
    - NOTTURNO.
    - INSTABILE.
    - MALE ASMATICO.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE:
risulta essenziale riuscire a determinare una diagnosi differenziale con quadri quali: bronchite cronica ostruttiva, enfisema polmonare, asma cardiaco, ostruzione delle vie aeree superiori, quadri tipici di fibrosi cistica, bronchiolite acuta. I quadri clinici elencati, eccetto gli ultimi tre, sono caratteristici in ogni caso di quadri patologici cronici e generalmente associati ad una anamensi piuttosto suggestiva. Per quanto riguarda la bronchiolite acuta questa è tipica della prima infanzia, mentre la fibrosi cistica è una malattia a carattere genetico.
STADIAZIONE DELLA MALATTIA:
dal punto di vista clinico si utilizza molto la stadiazione della malattia asmatica sulla base di quattro livelli; la stadiazione prende in considerazione aspetti quali:

- SINTOMI.
- FREQUENZA DEGLI ATTACCHI DI ASMA NOTTURNO.
- MISURE SPIROMETRICHE COME PEF O VEMS.

DISTINZIONE DEI DIVERSI LIVELLI DI GRAVITÀ PER ASMA BRONCHIALE

	LIVELLO 1 asma intermittente	LIVELLO 2 asma lieve persistente	LIVELLO 3 asma moderato persitente	LIVELLO 4 asma grave persistente
SINTOMI	< di 1 a settimana	> 1 a settimana, < di 1 al giorno	quotidiani, inficianti	continui
	asintomatico tra le crisi		uso di beta 2 agonisti	attività fisica ridotta
ASMA NOTTURNO	< di 2 volte al mese	> 2 volte al mese	> 1 volta a settimana	frequente
PEF O VEMS	> 80% teorico	> 80% teorico	60% < teorico <80%	<60% teorico
	variabilità PEF < 20%	variabilità PEF 20-30%	variabilità PEF >30%	variabilità PEF >30%

LE ALLERGIE ALIMENTARI:

le allergie alimentari sono delle allergie che si caratterizzano per un quadro di risposta immunitaria rivolta contro un antigene con cui entra in contatto la mucosa gastrointestinale. Dal punto di vista pratico la REATTIVITÀ rispetto a questo tipo di ALLERGENI È MOLTO DIFFERENTE e LA NATURA DELLA RISPOSTA IMMUNITARIA DIPENDE DALLA NATURA DELL'ANTIGENE:

1. antigeni SOLUBILI:
    1. vengono prelevati ed elaborati da cellule intestinali epiteliali che, di fatto, fungono da APC.
    2. Tramite le cellule epiteliali vengono sensibilizzati linfociti CD8+ contro questi specifici antigeni.
2. antigeni INSOLUBILI derivati per esempio da batteri, virus e parassiti:

cc BY NC SA

1. attivano le cellule M, particolari cellule epiteliali in grado di elaborare antigeni e presentarli di modo da innescare una risposta immunitaria umorale.
2. La attivazione delle cellule M stimola la produzione di IMMUNOGLOBULINE DI CLASSE IgA.

È stato dimostrato che le allergie alimentari dipendono fondamentalmente dalla dieta seguita e per ciascun area dipendono da:

- dieta maggiormente diffusa.
- Consumo in termini di quantità dell'alimento in questione: consumo abbondante, prolungato nel tempo o addirittura esclusivo aumentano notevolmente il rischio.

LE REAZIONI AVVERSE AGLI ALIMENTI:

le reazioni in ambito alimentare possono essere classificate in due grandi categorie:

- DI TIPO A prevedibili e PROPRIAMENTE TOSSICHE: si tratta di una modificazione funzionale di una vita metabolica a carattere tossico, non allergico. Il problema può generare per due ragioni:
  - ECCESSIVA ASSUNZIONE: un tipico esempio è l'alcool.
  - ALTERAZIONE DEI PROCESSI DI SMALTIMENTO.

  L'entità del disturbo è correlata in questi casi alla quantità ingerita.
  Agenti eziologici in grado di dare queste manifestazioni sono
  - tossine esogene o endogene naturalmente presenti nell'alimento.
  - Tossine prodotte durante la manipolazione del cibo.
  - Contaminanti.
  - Additivi.
- DI TIPO B non prevedibili A CARATTERE SIA IMMUNOLOGICO CHE NON IMMUNOLOGICO: la caratteristica di queste reazioni è che non è possibile stabilire una correlazione tra dose e reazione, dosi molto piccole possono provocare problemi enormi. Dal punto di vista pratico distinguiamo:
  - REAZIONI su base IMMUNOLOGICA o ALLERGIE ALIMENTARI, possono essere:
    - IgE mediate.
    - Non IgE mediate.
  - REAZIONI su base NON IMMUNOLOGICA o INTOLLERANZE ALIMENTARI, possono essere determinate da deficit:
    - enzimatici come il DEFICIT DI LATTASI.
    - Metabolici come il DEFICIT DI LIPASI.
    - Farmacologici come la DIMINUITA SOGLIA ALLA SENSIBILITÀ ALLA ISTAMINA.

L'INTOLLERANZA AL LATTOSIO:

si tratta di un quadro abbastanza comune anche se a volte difficilmente prevedibile in termini sintomatologici:

- interessa circa un terzo degli italiani adulti
- è dovuta ad un deficit di LATTASI, enzima che degrada il LATTOSIO in GLUCOSIO E GALATTOSIO rendendolo assoribibile.

<u>SINTOMATOLOGIA:</u>

I sintomi sono correlati alla dose assunta anche se non direttamente proporzionali, dipende dalla reattività che ciascuna persona presenta, tale reattività, inoltre, può essere condizionata e variare da momento a momento. Dal punto di vista sintomatologico:

- diarrea fermentativa: il lattosio che permane nel tubo digerente:
  - viene utilizzato tramite vie fermentative dai batteri saprofiti.

CC BY NC SA

    - Produce gas e irrita la mucosa intestinale stimolandone lo svuotamento.
- Dolore addominale crampiforme ricorrente.
- Nausea.
- Meteorismo.

I sintomi insorgono 1-2 ore dopo il pasto.

DIAGNOSI:

- CLINICA valutando cioè la sintomatologia e le associazioni con alimenti specifici: non è affatto semplice individuare questo tipo di problema in quanto il lattosio è contenuto in una enorme quantità di alimenti, a partire dai latticini fino alle capsule per i farmaci.
- BREATH TEST: si tratta del test più preciso e affidabile nella valutazione del deficit di lattasi; il principio di funzionamento è il seguente:
    - si fa assumere al paziente una piccola quantità di latte.
    - Il latte, se non digerito, dopo circa 2 ore, giunge a livello del colon.
    - A livello colico con la fermentazione produce idrogeno: l'idrogeno passa attraverso la barriera gastrointestinale e giunge nel sangue.
    - L'idrogeno in eccesso viene eliminato con la respirazione.

  Tramite un GAS CROMATOGRAFO si valuta la quantità di idrogeno presente nel respiro ogni 20 minuti: se dopo due ore si dimostra un eccesso di idrogeno, il test risulterà positivo.

DISTURBI GASTROINTESTINALI DA IPERSENSIBILITÀ:

si tratta di disturbi PURAMENTE IMMUNOMEDIATI, le immunoglobuline coinvolte possono essere di tipo IgE o differenti provocando quelli che vengono definiti tre distinti quadri di reattività:

- SINTOMI DA IgE:
    - lo SVILUPPO È RAPIDO da 10min a 2 ore.
    - La reazione di ipersensibilità è immediata.
    - danno:
        - vomito, diarrea, dolore crampiforme.
        - sindrome orale allergica: riguarda solo la parte alta delle vie digestive, si tratta di problemi di ordine infiammatorio-irritativo. Si accompagnano a:
            - angioedema e aumento della permeabilità con congestione vasale.
            - Dolore e raucedine, fastidio a livello orofaringeo.

  L'attacco sintomatologico è spesso mediato da cross reattività tra frutta, verdura e pollini.
- SINTOMI INTERMEDI dove il quadro si sposta dalla reazione umorale a quella cellulo mediata; si hanno:
    - esofagite.
    - Gastrite.
    - Gastroenterite.

  A carattere allergico eosinofilo.

  Il quadro individuato in questi casi è di eziologia poco chiara: non sono presenti IgE, ma sono presenti eosinofili, la presenza di cellule linfocitarie non giustifica la reazione.
- SINTOMI NON IgE MEDIATI, sono generalmente CELLULO-MEDIATI:
    - enterocolite.
    - Proctite.
    - enteropatie da proteine del grano come la celiachia: i pazienti con patologie a

CC BY NC SA

carattere celiaco sviluppano nel tempo spesso anticorpi autoreattivi come antifosfolipidi e non solo.

In questi casi si formano degli infiltrati cellulari a carattere immunoallergico e i sintomi sono PRATICAMENTE CRONICI: si possono verificare dei picchi sintomatologici associati alla assunzione dell'alimento, ma l'effetto flogistico e di danno alla mucosa è sempre presente.

ALLERGENI ALIMENTARI:

gli allergeni alimentari sono generalmente delle molecole:

- di peso molecolare tra 10 e 70 chilodalton.
- Frequentemente dotate di attività enzimatica.
- Presentano una elevata resistenza a proteolisi e calore.
- Hanno una discreta solubilità.

Si dividono in due grandi categorie:

- SEQUENZIALI: resistenti a cottura e calore.
- CONFORMAZIONALI: presenti in frutta e verdura.

Anche se dal punto di vista pratico si possono dividere fondamentalmente in ALLERGENI ALIMENTARI e ADDITIVI ALIMENTARI.

ALLERGENI ALIMENTARI:

sono molecole presenti nell'alimento naturalmente e che possono provocare una reazione allergica, sicuramente le fonti più comuni di allergeni sono:

1. merluzzo.
2. Gamberetto.
3. Arachide.
4. Mela.
5. Sedano.
6. Nocciola.

Molecole specificamente coinvolte nel processo di stimolazione immunitaria sono riportate nella tabella.

Le ARACHIDI sono la principale causa di morte per reazioni allergiche di tipo alimentare: compare abbastanza precocemente in famiglie con storia di atopia, difficilmente scompare con l'età.

PRINCIPALI ALLERGENI ALIMENTARI SUDDIVISI PER CATEGORIE	
CATEGORIA	ALLERGENE
PROTEINE DEL LATTE VACCINO	caseine, beta lattoglobulina, alfa lattoalbumina, sieroalbumina bovina
PROTEINE DELL'UOVO	ovomucoide, ovoalbumina, ovotransferrina, aptovitellinine, fosfovitenina
PROTEINE DI CROSTACEI E PESCE	troponina, M glicoproteina, parvalbumina
PROTEINE DELLA CARNE	inibitore dell'alfa amilasi
ARACHIDI, SOIA	vicilina, conglutina, glicinina
ANTIGENI VEGETALI	nocciole, noci, mandorle, patata, carota, mela, kiwi, papaya, cereali, legumi

ADDITIVI ALIMENTARI

gli additivi alimentari sono sostanze prive di valore nutritivo non utilizzate come ingredienti e non consumate come alimento di per se, ma aggiunte intenzionalmente durante la preparazione dell'alimento. L'aggiunta può venire in diverse fasi:

- fabbricazione.
- preparazione.
- confezionamento.
- imballaggio.

CC BY NC SA

Un additivo alimentare tipicamente è NECESSARIO al fine di garantire la conservazione dell'alimento, deve in ogni caso rispettare alcune norme fondamentali:

- non deve essere tossico.
- Deve presentare una dose massima stabilita che deve essere molto maggiore rispetto a quella che ci si aspetta venga ingerita.
- Non deve reagire producendo elementi tossici con il materiale con cui entra in contatto.
- Non deve mascherare alterazioni dell'alimento.

Negli ultimi anni il mercato delle componenti chimiche utili da questo punto di vista è molto aumentato e di conseguenza entriamo in contatto con una grandissima quantità di allergeni.
Dal punto di vista pratico gli additivi alimentari sono tipicamente conservanti, nutrienti, coloranti, edulcoranti, tensioattivi, gellificanti e addensanti.

ADDITIVI ALIMENTARI SUDDIVISI PER CATEGORIE	
CATOGORIA	ESEMPIO
CONSERVANTI	
antimicotici	parabeni, polisorbati, sodio benzoato, acido formico.
fungistatici	
antiossidanti	butildossianisolo, gellati, gomma di benzonio, tocoferolo, sodio bisolfito
antifermentativi	
NUTRIENTI	
vitamine	
sali minerali	
COLORANTI	
naturali	clorofille, carotenoidi, antocianine
artificiali	giallo di arancio, giallo di tartrazina, eritrosina, amaranto, giallo chinolino
EDULCORANTI	saccarosio, saccarina, ciclamati, aspartame
TENSIOATTIVI	polifosfati, glicole propilenico, glicole polietilenico
GELLIFICANTI E ADDENSANTI	gomme vegetali e gelatine animali
AROMI E SPEZIE	vanillina, cinnamono, essenze varie
FARINE	persolfato di ammonio e benzoile perossido

Alcuni additivi alimentari sono noti per la loro capacità di provocare specifiche reazioni:

- TARTRAZINA o colorante E102: responsabile di asma e orticaria. Agisce:
  - determinando la liberazione di prostaglandine, trombossani e istamina.
  - Inibendo la aggregazione piastrinica.

  È usata come cosmetico nei formaggi.
- SOLFITI:
  - VINO
  - FARMACI come adrenalina, decadron, tachipirina, plasil, rifadin.

  Provoca soprattutto attacchi d'asma.
- SODIO BENZOATO che si trova:
  - bibite gassate.
  - Farmaci come il voltaren.

  Provoca quadri sintomatologici quali DERMATITI DA CONTATTO, ASMA, GRANULOMATOSI OROFACCIALE; Agisce stimolando la liberazione di istamina e prostaglandine.

CC BY NC SA

- SODIO GLUTAMMATO contenuto nei dadi per brodo e nella cucina cinese, provoca fondamentalmente:
  - sindrome da ristorante cinese caratterizzata da: cefalea, dolore nucale, oppressione toracica, nausea, sudorazione.
  - Asma.
  - Orticaria.

Una grande preoccupazione è suscitata dagli INGREDIENTI NASCOSTI: ingredienti che per contaminazioni di alimenti, scarsa chiarezza nelle etichette e manipolazioni dei cibi, NON SONO DICHIARATI COME PRESENTI e POSSONO PROVOCARE DELLE REAZIONI ALLERGICHE MOLTO GRAVI.

DISTURBI CUTANEI ASSOCIATI AD ALLERGIE ALIMENTARI:

diverse reazioni cutanee si associano generalmente a diversi quadri sintomatologici, nello specifico:

- REAZIONI IgE mediate si associano a:
  - ORTICARIA ACUTA.
  - ANGIOEDEMA.
  - ORTICARIA ACUTA DA CONTATTO.
- REAZIONI intermedie: danno dermatiti atopiche con infiltrati eosinofili e cellule t.
- REAZIONI non IgE mediate: danno tipicamente dermatite erpetiforme particolarmente evidenti e rossastre.

Gli alimenti principalmente responsabili per queste manifestazioni sono:

1. crostacei.
2. Pesce.
3. Frutta secca.
4. Latte.
5. Uova.

Altra reazione cutanea associata ad allergeni alimentari è L'ORTICARIA CRONICA: nel 14% dei casi è dovuta ad allergeni alimentari e molto spesso questi sono semplicemente ADDITIVI.

DISTURBI RESPIRATORI ASSOCIATI AD ALLERGIE ALIMENTARI:

anche in questo caso distinguiamo quadri di:

- REATTIVITÀ IgE MEDIATA che danno:
  - rinite allergica, perenne eventualmente.
  - Broncospasmo acuto.
  - anafilassi generalizzata.
  - Anafilassi da esercizio fisico: avviene in caso di attività fisica nelle 2-4 ore dopo la assunzione dell'allergene.
- FORME INTERMEDIE DI REATTIVITÀ, si tratta generalmente di quadri ASMATIFORMI CRONICI che possono essere:
  - da ingestione.
  - da inalazione.
- REATTIVITÀ NON IgE MEDIATA che provoca per esempio la EMOSIDEROSI.

APPROCCIO DIAGNOSTICO

la diagnosi di una allergia a carattere alimentare può essere molto difficoltosa, si procede anzitutto tentando di deteterminare se il meccanismo sia IgE mediato o meno, a seconda del sospetto si procede quindi:

- per un meccanismo IgE mediato con PRICK TEST o RAST.
- Per un meccanismo non IgE mediato con ENDOSCOPIA E RICERCA DI

CC BY NC SA

ANTICORPI: è da notare che il quadro è generalmente maggiormente cronico in questi casi.

L'istomorfologia della lesione può essere estremamente rilevante dal punto di vista diagnostico, per esempio nella celialchia.

Sulla base dei risultati ottenuti si eseguono nell'ordine:

- dieta di eliminazione: si tratta di una dieta che viene impostata quando non è chiaro quale sia l'alimento responsabile della reazione, si basa fondamentalmente su ALIMENTI MOLTO POCO REATTIVI[1].
- dieta con introduzione dell'antigene sospettato: si inseriscono diversi antigeni nella dieta e si valuta la risposta del paziente al fine di individuare la dieta più adatta.

Anche per le allergie alimentari sono stati individuati, a fine diagnostico, degli antigeni più probabili come responsabili per le diverse fasce d'età prese in considerazione:

- 0-6 MESI: tipicamente legati alla fase di svezzamento.
- 6-12 MESI: le richieste sono maggiormente specifiche e la lista di potenziali allergeni si allunga.

DIAGNOSI IN VIVO:

la diagnosi in vivo si può eseguire fondamentalmente in tre modi:

- dieta di eliminazione come accennato in precedenza.
- Scatenamento in aperto: si utilizzano tipicamente alcuni alimenti per questo tipo di approccio.
- Scatenamento in doppio cieco: il placebo può essere semplicemente una capsula vuota o talco, l'importante è evitare sempre il lattosio per non scatenare falsi positivi.

CELIACHIA:

reazioni immunitaria anticorpale rivolta contro la GLIADINA, molecola contenuta nel GLUTINE, elemento contenuto nei cereali:

- grano.
- Farro.
- Orzo.
- Segale.
- Avena.

La comparsa della malattia avviene generalmente prima dei 4 anni o raramente tra i 30 e 40 anni di vita; si presenta con una sintomatologia da MALASSORBIMENTO:

- steatorrea.
- Calo ponderale.
- Deficit nutrizionali.

Accompagnati da uno stato sub clinico di anemia, dolore addominale, gonfiore, meteorismo, alterazioni dell'alvo. Le conseguenze del malassorbimento, dovuto alla alterazione diretta della mucosa intestinale da parte della risposta immunitaria, possono divenire molto gravi e portare anche ad osteomalacia, osteoporosi, ipoproteinemia e molto altro.

FATTORI DI RISCHIO:

come per molte altre patologie da ipereattività riconosciamo tra i fattori di rischio patologie quali:

- deficit di IgA.

1 Generalmente si utilizzano riso, tacchino, trota, cavallo, coniglio, insalata, radicchio, coste, olio extravergine di oliva, the senza limone e latte, pera sbucciata, zucchero, sale, riso soffiato.

CC BY NC SA

- Dermatite erpetiforme.
- Diabete mellito di tipo I.
- tiroidite autoimmune.
- Connettiviti.
- sindrome di down.
- Coliti aspecifiche.
- Familiarità positiva per la sprue celiaca.

ASPETTI MICROSCOPICI:
dal punto di vista bioptico è possibile determinare la presenza a livello della mucosa di:

- alterazione della altezza dei villi intestinali: le cellule assumono un aspetto colonnare con perdita di mucina e assenza di orletto a spazzola.
- Espansione della lamina propria.
- Denso infiltrato cellulare di linfociti e plasmacellule.

TERAPIA:
l'unica terapia vera e propria è la ASTINENZA DAL GLUTINE: con una adeguata astinenza è possibile portare a 0 IL LIVELLO DI ANTICORPI e MUTARE COPLETAMENTE IL PROFILO DELLA MUCOSA INTESTINALE. La valutazione della biopsia in termini diagnostici e di follow up è fondamentale.

ALLERGIE A FARMACI:

i farmaci sono tra i principali agenti eziologici di reazioni allergiche, questi composti vengono somministrati per numerose e diverse vie nell'organismo del paziente, endovenosa, orale, cutanea, congiuntivale, dando quadri di reattività molto differenti.
In linea generale si parla di DAR, drug adverse reaction: SI TRATTA DI RISPOSTE NON DESIDERATE E NON PREVEDIBILI ALLA SOMMINISTRAZIONE DI UN FARMACO. Il grado di reattività non è in alcun modo prevedibile, generalmente la risposta è meno grave rispetto a quella delle allergie a carattere alimentare o inalatorio.
Anche in questo caso distinguiamo due tipologie di reazione:

- TIPO A, PREVEDIBILI, accontano per l'80% delle reazioni a farmaci; l'effetto è dovuto a:
  - effetti tossici da sovradosaggio o aumentata sensibilità recettoriale.
  - effetti collaterali inevitabili legati alla azione farmacologica.
  - effetti secondari o conseguenze dirette non previste.
  - Interazioni farmacologiche.

  Sono reazioni a carattere dose dipendente e gestibili con la sola riduzione del dosaggio.
- TIPO B, NON PREVEDIBILI, rappresentano circa il 20% delle reazioni a farmaci. Queste reazioni non sono controllabili se non con la interruzione della terapia e gli effetti vengono detti IDIOSINCRASICI. Queste reazioni sono definibili tipicamente in due categorie:
  - IMMUNOMEDIATE sono reazioni di ipersensibilità, si tratta di INTOLLERANZE O ALLERGIE che possono essere:
    - reazioni anticorpo mediate di tipo:
      - IgE mediate
      - IgG o IgM mediate: nello specifico si possono avere REAZIONI CITOTOSSICHE MEDIATE DA ANTICORPI o REAZIONI DA IMMUNOCOMPLESSI.
    - Reazioni cellulo mediate.

CC BY NC SA

- NON IMMUNOMEDIATE, si tratta di:
  - idiosincrasia metabolica: deficit enzimatici e metabolici provocano un effetto collaterale non prevedibile.
  - Pseudo allergia o PAR determinata in questi casi generalmente da:
    - attivazione del complemento.
    - Interferenza con la attività delle COX.
    - Induzione diretta della degranulazione del mastocita.

QUADRI DI REATTIVITÀ:

i quadri di reattività a farmaci possono essere molto differenti, di fatto riconosciamo alcuni quadri caratteristici:

- SINDROMI CLASSICHE come shock anafilattico, asma, rinite e sindrome orticaria angioedema.
- LESIONI CUTANEE.
- EMOPATIE come pancitopenie, anemie emolitiche, piastrinopenie, granulopenie autoimmuni.
- EPATOPATIE come la epatite da impronta colestatica.
- NEFROPATIE come la nefrite.
- PNEUMOPATIE polmonite interstiziale in particolare.
- NEUROPATIE come polineuriti autoimmuni o sindrome di Guillan Barrè.
- VASCULITI in particolare la VASCULITE LEUCOCITOCLASTICA.
- FEBBRI DA FARMACI, LES DA FARMACI E MALATTIA DA SIERO.

ANTIGENI RESPONSABILI:

gli antigeni responsabili di questo tipo di patologia possono essere:

- ANTIGENI COMPLETI: ormoni, enzimi, sieri eterologhi, vaccini ed altri composti proteici.
- ANTIGENI INCOMPLETI, spesso metaboliti del farmaco: si tratta di reazioni molto frequenti per cui il la reattività cutanea non risulta, ovviamente, indicativa.

DIAGNOSI:

dal punto di vista diagnostico sono sempre da evitare:

- prove in vivo con farmaco nella sua forma commerciale.
- Prove in vivo con soggetti che presentano una anamnesi di reattività a farmaci, anche di altro tipo.
- Prove in vivo nel momento in cui esista un farmaco alternativo impiegabile.

Il rischio di insorgenza di una reazione ad un farmaco potenzialmente reattivo in soggetti che presentano ANAMENSI POSITIVE DI QUASIASI TIPO (non specifiche per quel farmaco quindi), è molto elevata, anche 15-33%.

ANAMNESI:

vanno valutate:

- patologie concomitanti.
- Intervallo di tempo tra assunzione e reazione.
- Verifica della scomparsa dei sintomi dopo la dismissione della terapia.
- Presenza di eventuali recidive con l'assunzione del farmaco o altri farmaci.

TEST IN VIVO E IN VITRO:

si possono valutare diversi tipi di test per la ricerca di reattività a farmaci.

REAZIONI IgE MEDIATE:

- TEST IN VIVO da NON ESEGUIRE MAI SE NON 6 SETTIMANE DOPO LA PRESUNTA REAZIONE ALLERGICA:

CC BY NC SA

- prick test a diluizioni scalari.
- Intradermoreazione a diluizione scalari.
- Test di tolleranza: si eseguono delle somministrazioni, generalmente di farmaci alternativi a quello che ha scatenato la prima reazione, partendo da diluizioni molto elevate. Da non eseguire in soggetti che presentano reazioni allergiche precedenti a farmaci.



Prick test eseguito al braccio e risultato di un prick test eseguito sulla schiena.

immagine tratta da wikipedia
immagine tratta da wikipedia



- TEST IN VITRO:
  - RAST: il problema dell'radio allergo sorbent test è che risulta poco attendibile in caso di apteni.
  - CONTA EOSINOFILICA E DEI BASOFILI.

REAZIONI IgG E IgM MEDIATE:

- TEST IN VIVO non disponibili, non si possono eseguire test di dermo o intradermo reazione.
- TEST IN VITRO disponibili: emoagglutinazione, test di Coombs, lisi da complemento e molti altri.

REAZIONI CELLULO MEDIATE:

- TEST IN VIVO come il Patch Test sono utili.
- TEST IN VITRO come la TRASFORMAZIONE LINFOCITARIA, risulta relativamente attendibile.

REAZIONI PAR:
si possono eseguire solo dei TEST DI TOLLERANZA.

LA ALLERGIA AL LATTICE:

reazione allergica alle proteine contenute nel LATTICE o a SUOI ADDITIVI, può dare quadri:

- IgE mediati, dovuti a sensibilità ad antigeni proteici del lattice.
- Citotossiche come DERMATITI DA CONTATTO soprattutto per allergia agli additivi.

La diagnosi può essere eseguita, oltre che tramite analisi della anamnesi, anche tramite:

- prick test, prick by prick e RAST per le reazioni IgE mediate.
- Test di esposizione, prick e prick by prick per le reazioni citotossiche.

CC BY NC SA

LA ARTRITE REUMATOIDE

LA ARTRITE REUMATOIDE è una malattia infiammatoria sistemica cronica e progressiva su base autoimmune che produce le sue principali manifestazioni a livello delle membrane sinoviali delle articolazioni diartrodali periferiche e delle guaine tendinee.

- La patogenesi è multifattoriale e complessa.
- Il decorso clinico è fluttuante e la prognosi non sempre prevedibile.
- Questa patologia è caratterizzata da:
  - progressiva distruzione articolare.
  - Perdita di funzione articolare.
  - Peggioramento netto della qualità di vita.

Il problema è fondamentalmente di carattere clinico e si manifesta anche abbastanza precocemente con due sintomi fondamentali:

- IL DOLORE: il dolore è sicuramente una componente importantissima della reumatologia, un paziente con un reumatismo sicuramente presenta un dolore. Questo sintomo è importante per definire:
  - la natura della malattia.
  - L'entità della malattia.

  È importante ricordare il fatto che nel caso di patologie infiammatorie croniche delle articolazioni i pazienti spesso NON RISENTONO POSITIVAMENTE RISPETTO AL RISPOSO: alcune articolazioni se non vengono stimolate dal movimento, vanno incontro a fenomeni di accumulo delle sostanze infiammatorie e quindi ad un incremento della sensazione dolorifica. L'incremento della attività del circolo distrettuale è molto utile nel determinare un miglioramento della condizione del paziente.
- LA RIGIDITÀ la rigidità è un altro sintomo fondamentale per questa e per altre patologie a carattere articolare. È fondamentale a questo proposito sapere:
  - come il paziente sta nelle prime ore dopo il sonno.
  - Come il paziente dorme: se il dolore articolare lo sveglia e la rigidità è tale da non consentire l'adeguato movimento della articolazione, il problema è molto serio.

  La rigidità è un sintomo che consegue soprattutto alla immobilizzazione della articolazione durante la notte: ancora una volta l'accumulo notturno di elementi infiammatori provoca una forte alterazione della capacitò di movimento articolare. Distinguiamo:
  - rigidità dovuta ad artrite reumatoide che è molto importante in quanto significativo è lo stimolo che la provoca: la durata è molto prolungata nel tempo, oltre i 60 minuti al mattino.
  - Rigidità tipica della artrosi che invece presenta durata e intensità inferiori, sotto i 60 minuti al mattino.

  SE LA DURATA DEL FENOMENO SUPERA I 60 MINUTI PROBABILMENTE SI TRATTA DI UNA MANIFESTAZIONE DELLA ARTRITE REUMATOIDE.

LA ARTRITE REUMATOIDE è una patologia ad oggi CONTROLLABILE E GESTIBILE, ma permane una malattia CRONICA NON GUARIBILE: sopratutto la scomparsa degli elementi di flogosi articolare NON È POSSIBILE per il momento.

EPIDEMIOLOGIA ED IMPATTO SOCIALE DELLA MALATTIA:

CC BY NC SA

PUNTO FONDAMENTALE È LA PERDITA FUNZIONALE DELLA ARTICOLAZIONE: il paziente perde la sua attività articolare e con essa molto spesso la sua capacità lavorativa. Punto fondamentale da prendere in considerazione è proprio la limitazione funzionale che comporta un notevole incremento dei COSTI SOCIALI DELLA MALATTIA, questi sono suddivisibili in due grandi categorie:

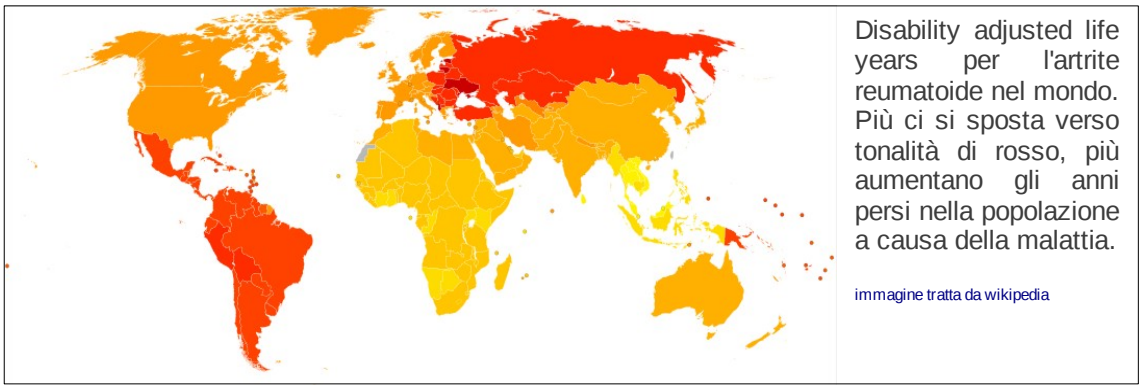
- DIRETTI.
- INDIRETTI.

Un grande passo avanti si è fatto nella RIDUZIONE DELLE OSPEDALIZZAZIONI PROLUNGATE per questa patologia: il trattamento, a seguito di una diagnosi precoce, è spesso di natura solo ambulatoriale.

EPIDEMIOLOGIA:

la prevalenza della malattia si aggira intorno all'1%, abbastanza elevata quindi in termini pratici, e le donne sono colpite con frequenza tre volte superiore rispetto agli uomini.

- La fascia d'età maggiormente colpita è quella tra i 45 e i 65 anni: l'80% dei casi si registra in questi pazienti.
- Alcune forme anche importanti a livello pediatrico sembra si risolvano con la crescita: succede spesso e non è noto il motivo, ma si presume che la base del fenomeno dipenda da una diversa risposta molecolare nei due casi. È importante ricordare il fatto che se la forma della malattia non si risolve, il bambino va incontro



Disability adjusted life years per l'artrite reumatoide nel mondo. Più ci si sposta verso tonalità di rosso, più aumentano gli anni persi nella popolazione a causa della malattia.

immagine tratta da wikipedia

FATTORI GENETICI:

Non esistono modelli sperimentali spontanei per questa patologia, è necessario creare in laboratorio una condizione simile alla artrite reumatoide ma questa NON SI SVILUPPA MAI SPONTANEAMENTE IN NESSUN CEPPO, nemmeno negli esseri umani. I fattori genetici, al contrario rispetto ad altre patologie autoimmuni, sembrano in questa patologia MOLTO IMPORTANTI, si registra infatti che questa patologia:

- si registra con una frequenza di 4 volte superiore nei parenti di primo grado di malati di artrite reumatoide.
- Il 15-20% dei gemelli monozigoti presenta concordanza per questa malattia.

La predisposizione genetica sembra spiegare circa il 60% dei fattori di predisposizione complessivi allo sviluppo di questa malattia.

Sembra che ci sia una importante associazione tra l'allele dell'MHC II HLA-DR4: pazienti che portano questo allele o alleli simili sono a rischio più elevato di sviluppare questa malattia.

<u>FATTORI AMBIENTALI:</u>

i fattori genetici non sono in grado di spiegare l'epidemiologia e lo sviluppo della malattia in toto, sappiamo infatti che fattori quali:

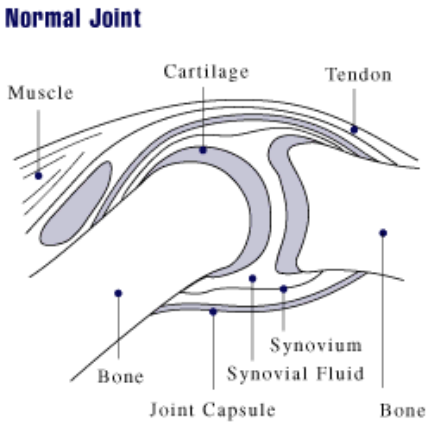
CC BY NC SA

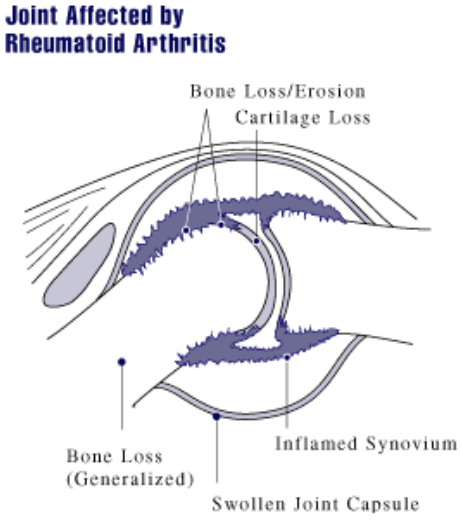
- clima.
- Urbanizzazione.
- Fumo.

Possono facilitare lo sviluppo di questa patologia in modo estremamente importante.

IL DANNO IMMUNOMEDIATO:

È importante anzitutto ricordare come non sia chiaro nello specifico quale sia la causa prima della infiammazione a livello articolare ne come si sviluppi effettivamente l'origine del quadro flogisito. Quello che sappiamo è che a livello articolare sono presenti diversi citotipi infiammatori e che l'elemento cardine sono sicuramente I MONOCITI MACROFAGI, perno della attività flogistica locale in associazione ai linfociti TH1.





- I MONOCITI MACROFAGI: ricordiamo che si è registrata una correlazione diretta tra MONOCITI MACROFAGI PRESENTI NELLA SINOVIA E DOLORE PRESENTE ARTICOLARE. Microscopicamente si possono individuare diverse modificazioni articolari indotte dalla patologia:
  - ipertorfia e iperplasia delle cellule che costituiscono la membrana sinoviale, sopratutto nella parte interna.
  - Deformazione delle strutture vascolari locali, sia a livello focale che a livello segmentario: le modificazioni sono molto importanti dal punto di vista funzionale e le strutture vascolari assumono i caratteri delle VENULE AD ENDOTELIO ALTO caratteristiche degli aggregati linfonodali.
  - Trombosi.
  - Neovascolarizzazione.
  - Edema.
  - Aggregati di cellule mononucleate nella regione in contatto con il vaso.
- CELLULE TH1: si tratta dell'infiltrato cellulare più rappresentato dopo i monociti macrofagi, si collocano generalmente in prossimità delle cellule dendritiche e macrofagiche presenti. Si registra, anche se non è noto perchè, un incremento dei livelli di cellule T che esprimono IL TCR gamma-delta.
- CELLULE B e PLASMACELLULE: relativamente rappresentati, questi citotipi sono importanti in quanto producono in loco anticorpi monoclonali e fattore reumatoide stimolando il deposito locale di COMPLESSI IMMUNI.
- MASTOCELLULE ATTIVATE che sembrano essere presenti in numero più elevato del normale.
- FIBROBLASTI SINOVIALI sicuramente molto presenti in loco: sembra che, stimolati dalla attività infiammatoria, producano fattori di degradazione della matrice sinoviale e cartilaginea.
- OSTEOCLASTI particolarmente presenti nelle sedi interessate dal danno articolare

CC BY NC SA

osseo diretto.

LO SVILUPPO DEL DANNO:

complessivamente si riconoscono tre fasi di sviluppo del danno:

1. INDUZIONE: un evento iniziale sconosciuto causa questi danni e provoca l'accumulo di monociti macrofagi.
2. INFIAMMAZIONE mediata da attivazione di linfociti T e conseguente produzione di citochine.
3. DISTRUZIONE attivazione policlonale di linfociti B con conseguente produzione di anticorpi, incrementa il danno infiammatorio e si sviluppa una vera e propria distruzione.

lo sviluppo del danno si estrinseca, generalmente in senso cronologico, su:

- articolazioni, sopratutto sinovia e cartilagine articolare.
- Tendini e strutture ossee circostanti.
- Muscoli, i muscoli risentono in due sensi della malattia:
  - a livello distrettuale per il danno che si viene a creare.
  - A livello generale a causa del problema flogistico generalizzato caratteristico della malattia.

Capiamo come quindi l'intera struttura finisca per essere distrutta e invalidata.

IL PANNO SINOVIALE:

Lo sviluppo del danno è determinato dalla formazione di UN PANNO SINOVIALE, si tratta del risultato:

- dell'ispessimento della membrana sinoviale che si infiamma in modo molto importante.
- Della infiltrazione delle cellule infiammatorie precedentemente descritte.



Liquido sinoviale prelevato da una articolazione affetta da artrite reumatoide.
immagine tratta da wikipedia

Lo sviluppo del panno sinoviale avviene in questo modo:

- il danno è iniziato da uno aspecifico stimolo infiammatorio che provoca il richiamo di macrofagi e cellule mononuclate nella PARTE INTERNA DELLA SINIOVIA.
- La produzione di citochine importanti a livello locale induce la differenziazione di cellule di tipo CD4+, nello specifico linfociti di tipo TH1 che rispondono ad una stimolazione antigenica locale.
- Con il tempo l'effetto della infiammazione diviene più importante e coinvolte:
  - un incremento della attività monocito macrofagica.
  - Un incremento della attività delle cellule T che richiamano CELLULE B in modo anche importante INCREMENTANDO LA PRODUZIONE DI ANTICORPI che come effetto hanno quello di aumentare lo stimolo infiammatorio e stimolare la attivazione di fattori umorali.
- Si attivano cellule non propriamente infiammatorie, come precedentemente accennato appartenenti ai tessuti articolari ed ossei, che demoliscono i tessuti o comunque li alterno significativamente.

Il passaggio da uno stadio all'altro del processo infiammatorio è rilevante dal punto di vista clinico.

CRITERI PER LA DIAGNOSI DI ARTRITE REUMATOIDE:

i criteri diagnostici ancora utilizzati sono considerati dalla maggior parte dei clinici superati,

CC BY NC SA

ma vengono ancora utilizzati:

- rigidità mattutina di almeno 1 ora.
- Tumefazione o versamento di almeno tre articolazioni simultaneamente, osservate da un medico: le tumefazioni sono liquide, si tratta di ESSUDATI CON MOLTI GLOBULI GLOBULI BIANCHI E PROTEINE e il liquido risulta torbido, non trasparente.
- ARTRITE DELLA MANO dove risulta coinvolta almeno una sede a livello di:
  - POLSO.
  - METACARPO FALANGEE o MCF.
  - INTERFALANGEE PROSSIMALI o IFP.

  Le articolazioni interfalangee distali non sono generalmente interessate dalla artrite reumatoide ma fenomeni di artrosi caratteristi dell'età.
- ARTRITE SIMMETRICA: la localizzazione dei fenomeni di artrite non è sempre assoluta, una simmetria totale non è richiesta per la diagnosi, ma è spesso fondamentale per differenziare questa da altra patologie a carattere non reumatoide, spesso asimmetriche.
- NODULI REUMATOIDI: si tratta di noduli infiammatori extrarticolari molto grandi che si sviluppano nel tempo e possono rendere difficile la mobilizzazione della articolazione vicina. Si caratterizzano per:
  - versamenti sieromematici importanti.
  - Si suddividono istologicamente in tre regioni:
    - una zona centrale necrotica con inclusi di fibre di collagene.
    - Una zona intermedia con molti macrofagi.
    - Una zona esterna di tessuto di granulazione.

    Si possono sviluppare circa nel 20-30% dei pazienti e si possono sviluppare ovunque, inclusa la pleura e le meningi. Si tratta spesso di manifestazioni tardive, oggi si vedono molto poco proprio per la possibilità di agire precocemente sulla malattia.
- Fattore reumatoide sierico: sappiamo oggi che si tratta di un indice relativamente attendibile e che esistono altri indici sierologici probabilmente più affidabili.
- Alterazioni radiologiche, anch'esse raramente visibili nelle prime fasi della malattia:
  - osteoporosi distrettuale certa.
  - Presenza di erosioni a livello di mano-polso.

La diagnosi viene posta in presenza di almeno 4 dei 7 criteri descritti dove i primi 4 criteri, relativi alle manifestazioni articolari più evidenti, devono essere presenti per almeno 6 settimane.

LIMITI DELLE LINEE GUIDA:

i limiti molto importanti di queste linee guida sono relativi al fatto CHE NON CONSENTONO DI DARE UNA DIAGNOSI ABBASTANZA PRECOCE DELLA MALATTIA che è l'obiettivo clinico attuale. Possiamo dire che:

- I primi 4 criteri sono abbastanza indicativi.
- La dolorabilità può essere un fattore rilevante: la dolorabilità è un fattore importante e si presentano dubbia a riguardo SI ESEGUE UNO SQEEZE TEST, cioè si comprimono sul versante dorsale della mano e del piede le articolazioni distali più piccole, in particolare dal metacarpo verso le falangi. Come accennato la dolorabilità non interessa le interfalangee distali.

Ad oggi queste linee guida hanno un significato prevalentemente CLASSIFICATIVO non

BY NC SA

DIAGNOSTICO.

LE LINEE GUIDA PER LA DIAGNOSI PRECOCE:

sicuramente considerate come attendibili ma non ancora inserite nelle linee guida diagnostiche, le linee guida per una diagnosi precoce assumono una importanza sempre maggiore:

- tumefazione a carico di 3 o più articolazioni persistente per 12 settimane.
- dolore a livello dei polsi e articolazioni delle mani e dei piedi: sono rilevanti sia il dolore sia la dolorabilità delle articolazioni.
- Rigidità al risveglio superiore ai 30 minuti.

LE ARTICOLAZIONI FONDAMENTALI DA PRENDERE IN CONSIDERAZIONE SONO:

- articolazioni interfalangee prossimali.
- Articolazioni metacarpo falangee.
- Polso.

Questi parametri sono quindi molto importanti al fine di individuare il problema nel modo più precoce possibile.

LE NUOVE LINEE GUIDA PER LA ARTRITE REUMATOIDE:

nel settembre del 2010 sono state pubblicate delle nuove linee guida grazie alla collaborazione tra gruppi Europei (EULAR) e Americani (ACR); i criteri impiegati sono sempre classificativi, ma l'impatto pratico cambia notevolmente: è stato elaborato un algoritmo a punteggio dove viene dato un valore a delle problematiche ritenute importanti. Nello specifico tale algoritmo a punteggio valuta:

CARATTERISTICA	PUNTEGGIO
COINVOLGIMENTO ARTICOLARE	
1 grande articolazione	0
2-10 grandi articolazioni	1
1-3 piccole articolazioni	2
4-10 piccole articolazioni	3
Più di 10 articolazioni	4
SIEROLOGIA	
Fattore reumatoide e APCA negativi	0
Fattore reumatoide a basso titolo o APCA a basso titolo	2
Fattore reumatoide ad alto titolo o APCA ad alto titolo	3
RETTIVI DI FASE ACUTA:	
PCR e VES entro livelli normali	0
PCR e VES a livelli elevati	1
DURATA DEI SINTOMI:	
Minore a 6 settimane	0
Maggiore a 6 settimane	1

se il punteggio complessivo è maggiore di 6, si può parlare di artrite reumatoide.

QUADRO CLINICO:

le manifestazioni cliniche sono molto importanti e si dividono fondamentalmente in tre grandi categorie:

CC BY NC SA

- MANIFESTAZIONI ARTICOLARI:
  - tumefazione e dolore.
  - Interessamento simmetrico.
  - Limitazione funzionale.
  - Rigidità dopo inattività funzionale.
  - Esito di danno degenerativo di cartilagine e osso.
  - Calore a livello della articolazione, raramente accompagnato da rossore però.
- MANIFESTAZIONI EXTRAARTICOLARI:
  - noduli reumatoidi: manifestazioni tardive tipiche dell'olecrano e del tendine di achille.
  - Osteoporosi, mediata anche dalla terapia cortisonica.
  - Ipotrofia muscolare.
  - Danno cardiovascolare legato all'aumento di fattori infiammatori che possono indurre fenomeni di insulino resistenza e molte altre condizioni legate alla infiammazione.
  - Anemia.
  - Neuropatie periferiche.
  - Vasculite con danni diffusi: cutanei, neurologici, polmonari e cardiaci.
  - pneumopatia interstiziale: si possono avere delle pneumopatie a carattere costrittivo importante con una patologia interstiziale del polmone.
- SINTOMI GENERALI che sono molto importanti perché devono stimolare approfondimenti clinici:
  - ipostenia.
  - Affaticabilità.
  - Anoressia.
  - Calo ponderale.
  - Febbre.

  Sono difficilmente quantificabili in termini pratici, ma possono essere molto importanti.

IL DOLORE:

In un quadro di questo tipo L'ENTITÀ DEL DOLORE DIVENTA VERAMENTE IMPORTANTE, le valutazioni del quadro dolorifico sono veramente fondamentali e alla analisi del dolore si deve sempre accompagnare una indagine con:

- domande precise relative alle attività domestiche ed extradomestiche.
- Eventuale valutazione funzionale diretta.

Se il fine è quello di determianre quale sia l'impatto sulal vita, questo approccio è fondamentale.

<u>RAPPORTO TRA DOLORE E DANNO FUNZIONALE:</u>

il rapporto tra dolore e danno funzionale NON È DIRETTO COME SEMBREREBBE: a dispetto di un notevole decremento della sintomatologia dolorosa magari ottenuto con una terapia antinfiammatoria, il danno articolare può procedere nel tempo in modo molto molto importante fino a limitazioni funzionali estremamente invalidanti.

SINTOMI CARDIOVASCOLARI:

oggi come oggi questi soggetti muoiono prima dei pazienti sani, ancor più che nel lupus per EVENTI A CARATTERE CARDIOVASCOLARE PRECOCI determinati da flogosi sistemica, ma la loro mortalità non è certo simile a quella di un tempo:

- la riduzione dell'aspetto infiammatorio sistemico.
- L'incremento dei controlli relativi a questo tipo di patologia.
- L'individuazione dei pazienti più a rischio.

Ha consentito di ridurre molto il problema.
Come i meccanismi immunitari inducano il danno vascolare non è completamente chiaro: anche i pazienti affetti da lupus eritematoso sistemico ammalano di patologie infiammatorie degenerative vascolari, ma la quota di mortalità è molto minore rispetto a quella della artrite reumatoide.
È importante prendere in considerazione anche tre fattori molto importanti dal punto di vista prognostico cardiovascolare:

- resistenza alla proteina c attivata.
- Insulino resistenza: il 50% dei pazienti va incontro ad una insulino resistenza ed eventualmente allo sviluppo di un diabete di tipo II, non è chiaro come questo si verifichi, ma succede.
- Omocisteinemia

LA SINDROME DI FELTY:
si tratta di una forma estremamente grave e invalidante di artrite reumatoide, complicata da numerosi aspetti clinici, si manifesta con:

- artrite reumatoide evolutiva in fase cronica.
- Splenomegalia.
- Neutropenia.
- Infezioni recidivizzanti.
- anemia e trombocitopenia: segni possibili ma meno frequenti.

COMPLICAZIONI EXTRAARTICOLARI:
si tratta di eventi che avvengono al di fuori della guaina sinoviale e che possono essere molto debilitanti o eventualmente mortali. Ricordiamo:

- BORSITI: le borse articolari prossime alle articolazioni interessate, soprattutto a livello del gomito, possono rimepirsi di liquido.
- TENOSINOVITI: l'infiammazione del tendine rende molto più difficile il movimento articolare e l'uso del muscolo.
- NODULI ARTICOLARI ED EXTRAARTICOLARI che, come accennato, possono essere anche molto debilitanti.
- SINDROME DI SJOGREN abbastanza frequente in questi pazienti.
- MIOCARDIOPATIA O ENDOCARDIOPATIE O PERICARDIPATIE relazionate come accennato alla patologia reumatica. Una pericardiopatia asintomatica si manifesta in circa il 50% dei pazienti alla analisi autoptica.
- VASCULITI che possono causare quadri di neuropatie periferiche.
- SCLERITI ED EPISCLERITI che si manifestano in circa l'1% dei pazienti.
- PROBLEMI A LIVELLO PLEURICO POLMONARE: si tratta di pneumopatie a carattere infiltrativo polmonare CHE GENERANO UNA FIBROSI DEL TESSUTO e quindi una pneumopatia costrittiva.
- ATEROSCLEROSI che rappresenta IL FATTORE PIÙ IMPORTANTE PER LA PROGNOSI DI QUESTI PAZIENTI.
- PATOLOGIE TUMORALI dove il rischio di ammalarsi di questo tipo di patologie aumenta, questo vale soprattutto per patologie ONCOEMATOLOGICHE: si tratta di un quadro caratteristico di diverse patologie autoimmuni.

CC BY NC SA

- OSTEOPOROSI: nelle aree vicine alla articolazione infiammata e nei distretti epifisari sopratutto di quelle articolazioni in preda a flogosi, si verifica una notevole riduzione del livello di MINERALIZZAZIONE E DELLA COMPATTEZZA STRUTTURALE E ARCHITETTONICA DELL'OSSO. Le regioni maggiormente colpite sono:
  - regioni distali delle articolazioni diartrodali coinvolte.
  - Il rachide, manifestazioni molto importanti si possono in questo caso verificare fino al COLLASSO DELLE VERTEBRE E LA LORO ROTTURA: il dolore è molto importante e i connotati funzionali del rachide possono essere molto molto ridotti.

  Questo aspetto è fortemente favorito dalla terapia con glucocorticoidi.
- EFFETTI INDESIDERATI DEI FARMACI, ricordiamo sopratuttto:
  - infezioni.
  - Osteoporosi.
  - Problemi vascolari.
  - Diabete mellito.
  - Epatotpatie.
  - Pneumopatie.
  - Dermatiti.

Più precoce è la terapia, meno probabile è che il paziente vada incontro a quadri di complicanza di questo tipo.

EVOLUZIONE E STADIAZIONE DELLA MALATTIA:

l'evoluzione della malattia è un fattore estremamente importante nella prognosi e nella previsione di quello che sarà poi il danno funzionale. Nel complesso la malattia viene suddivisa in tre o quattro stadi:

- FORME AUTOLIMITANTI: sono forme di malattie articolari che possono essere scambiante per artrite reumatoide, ma che non lo sono, derivano da altre patologie più o meno importanti.
- STADIO 1 che si caratterizza per:
  - presenza di linfociti CD4+ E MONOCITI MACROFAGI a livello articolare.
  - Non ci sono manifestazioni macroscopiche a livello articolare.
  - Sono presenti sintomi sistemici della malattia, molto generici.
  - Possono essere presenti noduli reumatoidi.
- STADIO 2:
  - si forma il panno sinoviale, visibile tramite tecniche di imaging.
  - Sono presenti danneggiamenti ossei, articolari e tendinei, eventualmente muscolari.
- STADIO 3:
  - danno articolare irreversibile e perdita di funzione.
  - Lussazioni e fibrosi evidenti.

Tutte le articolazioni dotate di capsula sinoviale possono essere in qualche misura interessate.

LA PROGNOSI:

la forma aggressiva erosiva della artrite reumatoide è fortemente invalidante e possono esistere dei fattori importanti che possono essere indicativi di quanto sarà aggressiva la patologia nel tempo; non è del tutto chiarito oggi quali sono i parametri che ci dicano chi

CC BY NC SA

tra i pazienti sia soggetto ad una condizione con prognosi particolarmente negativa. Fattori considerati importanti sono:

- PRESENZA DI UN PERIODO DI 12 SETTIMANE O PIÙ DURANTE IL QUALE LA SINTOMATOLOGIA DOLOROSA SI EVOLVE COSTANTEMENTE E IN MODO INGRAVESCENTE, sono importanti:
  - il numero delle articolazioni interessate: queste possono arrivare anche a 15-20.
  - L'entità del dolore.
- ASPETTI SIEROLOGICI, soprattutto due fattori autoanticorpali:
  - FATTORE REUMATOIDE.
  - ANTICORPI ANTI CITRULLINA.
- PRESENZA DI DANNI STRUTTURALI ALL'ESORDIO: già all'esordio della malattia è importante eseguire UN ESAME RADIOLOGICO al fine di accertare l'entità del danno articolare.
- INDICI DI FLOGOSI che sono MOLTO IMPORTANTI DAL PUNTO DI VISTA DELLA EVOLUZIONE CLINICA DELLA MALATTIA.

SOPRAVVIVENZA:

IL PROFILO DI MORTALITÀ DIPENDE STRETTAMENTE:

- dal numero delle articolazioni interessate.
- Dallo stato flogistico sistemico.

Il profilo non è dissimile da quello di una patologia coronarica cronica, in questo caso è fondamentale al fine di incrementare l'aspettativa di vita RIDURRE L'IMPATTO INFIAMMATORIO SISTEMICO.

<u>TEMPESTIVITÀ DELLA CURA:</u>

la TEMPESTIVITÀ DEL TRATTAMENTO È FONDAMENTALE, la maggior parte dei danni articolari si attua nei primi 5-6 anni della malattia:

- a 15 anni dalle prime manifestazioni il danno è fondamentalmente IRREVERSIBILE la deformazione è molto molto importante.
- I primi 5-6 anni sono importanti nella evoluzione della malattia.
- Il problema infiammatorio varia nel tempo, ma non quello articolare:
  - dopo i primi 5-6 anni il quadro infiammatorio sistemico comincia a calare in gravità e a 15 anni VES, PCR E FIBRINOGENO calano considerevolmente.
  - La progressione del danno articolare è continua nonostante il calo della attività infiammatoria.

  Il danno funzionale è quindi sempre e comunque presente.

È inoltre importante ricordare il fatto che grazie alla terapia di tipo IMMUNOMODULANTE questa DIVERSIONE nei due tipi di manifestazione SI VEDE SEMPRE PIÙ PRECOCEMENTE: i farmaci sono capaci di abbattere il profilo flogistico della malattia, ma non sempre questo si accompagna ad un adeguato calo della malattia articolare residua.

Sembra che l'unico modo per abbassare il rischio di danno funzionale pemanente in quadri ad evoluzione rapida sia quello di somministrare nelle primissime fasi della malattia una terapia immunosoppressiva molto importante.

INDAGINI DI LABORATORIO:

le indagini laboratoristiche, come accennato in altra sede, seppur fondamentali, NON DEVONO MAI ESSERE SVINCOLATE DALLA RILEVAZIONE DEL QUADRO CLINICO e sono spesso POCO INDICATIVE.

- IL FATTORE REUMATOIDE: si tratta di un autoanticorpo di tipo IgM, IgG o IgA diretto contro la porzione Fc delle immunoglobuline. Anche se comunemente

questo tipo di fattore si presenta in forma di IgM a causa dei metodi diagnostici standard, anche le forme IgG e IgA sono PRESENTI: sembra che, seppur difficili da rilevare, le forme più specifiche per la artrite reumatoide siano quelle di tipo IgA. Questo fattore può essere sintetizzato in presenza di anche numerose altre patologie infiammatorie o infettive DI CONSEGUENZA:
    - NON È MOLTO SPECIFICO.
    - È MOLTO SENSIBILE.

  Vista la sua scarsa specificità, è importante andare a valutare altri fattori.
- ANTICORPO ANTI PEPTIDE CICLICO CITRULLINATO O ANTICORPO ANTI CITRULLINA O CCP: anticorpo già noto da tempo è una immunglobulina che reagisce con componenti proteiche localizzate a livello perinucleare CITOCHERATINICO, sopratutto in tessuti di tipo faringeo o orofaringeo. Questi anticorpi reagiscono contro PROTEINE DEAMINATE che si collocano soprattutto in tessuti infiammati:
    - Laddove ci sia flogosi a livello sinoviale, sembra che INCREMENTI LA ATTIVITÀ DELL'ENZIMA DEAMINANTE RISPETTO ALLE COMPONENTI ARGININICHE di PROTEINE PRESENTI.
    - I MONOCITI MACROFAGI STESSI sono in grado di innescare PROCESSI DI DEAMINAZIONE tramite appositi enzimi.

  Sembra quindi che in sede articolare nel malato di artrite reumatoide questi antigeni siano particolarmente presenti. Questo anticorpo a livello di attendibilità si presenta:
    - MAGGIORMENTE SENSIBILE.
    - MENO SPECIFICO.

  AIUTA A CONFERMARE SE È O MENO PRESENTE UNA FORMA DI ARTRITE REUMATOIDE.
- INDICI DI FLOGOSI, estremamente aspecifici.

Sembra che la ricerca combinata di fattore reumatoide e anticorpi anti CCP sia effettivamente efficace.
Esistono poi dei pazienti che presentano QUADRI CLINICI ESTREMAMENTE IMPORTANTI MA DEI QUADRI SIEROLOGICI NEGATIVI: ricordiamo che la diagnosi di artrite reumatoide è una diagnosi prevalentemente clinica.

LA TERAPIA E LE SUE FINALITÀ:

il fine della terapia per questi pazienti deve essere:

- LIMITARE IL DOLORE E IMPEDIRE LE LIMITAZIONI FUNZIONALI CARATTERISTICHE.
- BLOCCARE LA MALATTIA IN FASE ASINTOMATICA: la guarigione non è possibile, ma l'obiettivo di una remissione completa dai sintomi è possibile.
- EVITARE LA PROGRESSIONE DEL DANNO OSSEO: è indispensabile limitare il danno determinato dalla formazione del panno sinioviale.
- RIDURRE GLI EFFETTI COLLATERALI DEI FARMACI UTILIZZATI: i farmaci che si utilizzano in questo caso possono essere molto pericolosi BISOGNA SEMPRE CERCARE DI CONTROLLARE L'EFFICACIA DELLA TERAPIA E DEGLI EFFETTI COLLATERALI.

La terapia prevede quindi l'utilizzo di farmaci immunosoppressivi ed antinfiammatori, ad oggi si possono utilizzare:

- farmaci BIOLOGICI, molto recenti ed efficaci, presentano un costo notevole.
- Farmaci specificamente creati per inibire LA RISPOSTA IMMUNITARIA MONOCITO

CC BY NC SA

MACROFAGICA essenziali a limitare la azione sopratutto di CITOCHINE INFIAMMATORIE. Si tratta di anticorpi monoclonali diretti contro TNFalfa, IL1 E IL6.

Le terapie negli ultimi 20 anni sono molto migliorate in termini di efficacia e ad oggi è difficile vedere casi di cachessie importanti o patologie sistemiche avanzate.

L'intervento chirurgico ortopedico viene eseguito di rado in questi pazienti perché:

- c'è una forte terapia immunosoppressiva.
- C'è un forte aspetto di danno infiammatorio locale.

La chirurgia:

- per la funzionalità della mano non può fare sostanzialmente nulla, non si assiste ad un effettivo miglioramento della situazione anche perché le articolazioni sono estremamente delicate.
- Può essere MOLTO EFFICACE nella APPOSIZIONE DI PROTESI DI GINOCCHIO O ANCA dove però è prevista la sostituzione della articolazione in toto e la tecnologia protesica sta diventando veramente affidabile ed efficace.

INDAGINI RADIOLOGICHE ED ARTRITE REUMATOIDE:

ad oggi è possibile utilizzare tecniche diagnostiche sempre più evolute, le tre tecniche più utilizzate sono in ogni caso:

- la radiografia: individua erosioni delle strutture ossee e modificazioni delle cartilagini ma non visualizza la membrana sinoviale. La radiografia, storicamente importantissima, è il metodo ancora più utilizzato nella valutazione del danno osseo.
- La ecografia consente di STUDIARE ANCHE IL DANNO EXTRA OSSEO individuando aree particolarmente ecogeniche a livello sinoviale; inoltre con l'ecocolordoppler è possibile valutare lo stato della vascolarizzazione della sinovia stessa.
- RISONANZA MAGNETICA che risulta piuttosto scomoda, soprattutto in relazione ai tempi di attesa, molto meno utilizzata della ecografia.

QUADRI DI DANNO PRECOCE:

ricordiamo che:

- dal punto di vista macroscopico:
  - la sfumatura delle pieghe ossee del polso è molto importante come primo evento che si verifica a livello macroscopico.
  - Le dita possono essere rigonfie e tumefatte eventualmente.
- Dal punto di vista radiologico tra le prime deformazioni che si notano ricordiamo:
  - Osteoporosi delle regioni più prossime all'area infiammata della articolazione.
  - Piccole erosioni ossee a livello della epifisi prossimale alla articolazione lesa.
  - Riduzione dello spazio interarticolare.
  - Sclerosi subcondrale con riduzione della quota di cartilagine presente nel tessuto.
  - Tumefazione dei tessuti molli vicini.

QUADRI DI DANNO INTERMEDIO:

il danno con il tempo diviene sia macroscopicamente sia radiologicamente più evidente, nello specifico ricordiamo che:

- a livello macroscopico si individuano:
  - fibrosi della zona articolare.
  - Noduli reumatoidi che diventano da molli sempre più duri e amorfi.

CC BY NC SA

- Articolazioni con capsule fibrose, inveterate.
- Ipotrofia muscolare con tendini evidenti soprattutto a livello dei flessori delle dita.
- Deformità di dorso della mano e dita.
- Mano a colpo di vento: anomalie che da sublussative diventano lussazioni vere e proprie. Queste anomalie strutturali sono IRREVERSIBILI e si parla di ANCHILOSI.

• A livello radiologico il quadro diviene sempre più eloquente ed importante, le



Diversi gradi di danno indotto da artrite reumatoide: dalla tumefazione del polso associata a rigonfiamento delle dita si passa a deformazioni sempre più gravi fino alla sublussazione e lussazione di tutte le articolazioni della mano.

immagine tratta da wikipedia

Queste gravi manifestazioni si formano tardivamente, dopo 10-15 anni di artrite reumatoide, e si vedono sempre meno.



Articolazioni di una mano diversamente interessate dalla artrite reumatoide. Possiamo riscontrare:
-oteoporosi
-riduzione dello spazio articolare
-edema e tumefazione tissutale
-sublussazioni articolari
-lussazioni articolari evidenti
La compromissione della mano è chiaramente evidente, sopratutto a livello delle articolazioni interfalangee distali.

immagine tratta da wikipedia

BY NC SA

LE SPONDILOARTRITI SIERONEGATIVE

le patologie che rientrano sotto il nome di SPONDILOARTRITI SIERONEGATIVE interessano articolazioni molto differenti rispetto alla artrite reumatoide, si tratta infatti di giunture:

- poco mobili.
- Ricche di componenti fibroso cartilaginee
- prive di sinovia.

L'infiammazione in queste sedi si instaura a livello delle INSERZIONI DI TENDINI, LEGAMENTI E CAPSULE, non di aree INTERNE ALLA ARTICOLAZIONE ma ESTERNE AD ESSA. La struttura maggiormente colpita in assoluto nella articolazione è l'area di contatto tra PERIOSTIO E TENDINE O LEGAMENTO E CAPSULA, sottoposto a notevoli strofinamenti e stress fisici: SI TRATTA DI ENTESI e i processi spondiloartritici in questione sono delle ENTESITI o quantomeno nascono come tali. Con il termine entesi si indica il punto di inserzione di:

- un tendine.
- Un legamento.
- Una capsula.
- Una fascia.

All'osso sottostante, si tratta di strutture estremamente diffuse in tutto l'organismo. Nel complesso ricordiamo che il processo infiammatorio:

- nasce nel contesto entesitico.
- Diviene articolare.
- Interessa le strutture ossee e delle zone limitrofe.

SPONDILITE ANCHILOSANTE:

SPONDILITE ANCHILOSANTE prototipo delle forme di tipo spondiloartritico, si tratta di una malattia infiammatoria scheletrica assiale caratterizzata da:

- dolore al rachide dorso lombare.
- Progressiva rigidità e limitazione funzionale.
- Nel 50% dei casi si possono avere interessamenti periferici alle articolazioni di ginocchio, anca e spalla.
- È possibile un coinvolgimento degenerativo degli organi interni.

Si tratta della tipica spondiloartrite sieronegativa ad eziologia ereditaria e genetica: i fattori genetici sono in questo caso predominanti, circa il 98% di queste patologie presenta un riscontro positivo da questo punto di vista. Si tratta di un quadro sovrapponibile a quello descritto in precedenza, è l'archetipo di queste patologie.

LA NATURA DEL DANNO STRUTTURALE:

il danno strutturale in questo caso sarà determinato in modo differente rispetto a quanto visto nella artrite reumatoide, nel complesso abbiamo:

- FLOGOSI con ALTERAZIONE DELLA FASCIA CHE PRENDE CONTATTO CON L'OSSO SOTTOSTANTE dove si innescano meccanismi infiammatori che, fisiopatologicamente, non sono molto dissimili a quelli della artrite reumatoide.
- LA REAZIONE DEL TESSUTO è molto differente, si formano:

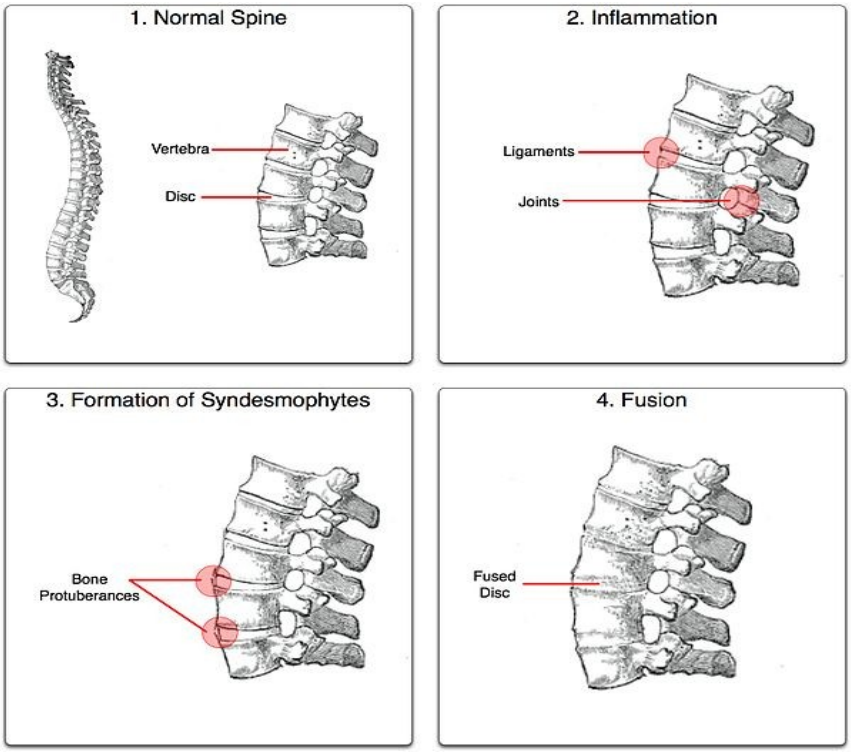
CC BY NC SA

- MICROEROSIONI DELLA STRUTTURA TENDINEA.
- REAZIONE DEL PERIOSTIO CHE CALCIFICA IN MODO PIÙ CONSISTENTE, si formano cioè delle ENTESOPATIE OSTEOSANTI: NELL'ENTESI SI DEPOSITANO SALI MINERALI E CALCIO E L'INTERA STRUTTURA FIBRICARTILAGINEA DIVIENE CALCIFICA.
- Il danno procede in modo molto importante a livello della vertebra soprattutto:
  - il legamento anteriore longitudinale subisce degli importanti depositi di calcio.
  - si forma un ponte a livello del legamento stesso che collega due vertebre tra loro.
  - Con la formazione di un tessuto osseo vero e proprio si forma un ENTESOFITI, una formazione calcifica verticale.

  È importante ricordare come molto spesso per cause non infiammatorie ma puramente da sovrattrito, si possano formare dei depositi di calcio ma che portano alla formazione non di un entesofita ma di un OSTEOFITA: si tratta indubbiamente del processo più comune in quanto dovuto a cause degenerative e non va confuso con quello che è il quadro di una vera spondiloartrite.

Le forme a carattere spondiloartritico vengono diagnosticamente con un ritardo medio dai 3 ai 7 anni: per lunghi periodi i pazienti si spostano tra medici differenti senza giungere ad una diagnosi reale e proprio per questo è fondamentale distinguere tra una forma degenerativa e una entesitica.

- A lungo termine IL DESTINO DI QUESTI PAZIENTI è quello di sviluppare una lunga serie di ponti di giunzione tra le diverse vertebre fino a che L'INTERA COLONNA PERDE LA SUA ELASTICITÀ e diviene un unico cilindro: il paziente tipicamente assume una curvatura colonnare anomala, innaturale.



CC BY NC SA

In questi quadri patologici non si riconoscono elementi di autoimmunità, si tratta di pure e semplici patologie infiammatorie:

- 3 volte su 4 interessano UOMINI.
- Spesso sono forme GIOVANILI.
- Sicuramente c'è una componente GENETICA che fa ad apripista: l'assett allelico più studiato è l'HLA B27, ma sicuramente altri fattori genetici predisponenti sono stati coinvolti.

LO SVILUPPO DEL DANNO NELLE DIVERSE ARTICOLAZIONI:

queste patologie COMINCIANO GENERALMENTE DALLA PARTE PIÙ BASSA DELLA COLONNA e si portano via via più in alto:

- SINCONDROSI SACROILIACA si tratta della prima articolazione coinvolta nella stragrande maggioranza dei casi, nel complesso si registrano:
  - Dolore nella regione lombare posteriore.
  - Dolore A LIVELLO GLUTEO: il dolore in questo caso si concentra SUL MUSCOLO GLUTEO e NON SCENDE AL DI SOTTO DEL TERZO SUPERIORE DEL FEMORE, si parla di SCIATICA MOZZA molto differente dalla lombosciatalgia o dalla sciatica.
  - LA PATOLOGIA INFIAMMATORIA interessa in modo INTERMITTENTE I DUE LATI DELLA ARTICOLAZIONE MA È BILATERALE.

  Nel complesso registriamo una SCIATICA MOZZA ALTERNANTE.

  ASPETTI RADIOLOGICI:

  dal punto di vista radiologico il quadro nella articolazione sacroiliaca può non essere immediato come quello individuabile a livello vertebrale, si possono notare:
  - pseudo allargamento della rima articolare.
  - Sfumatura dei profili articolari.
  - osteolisi delle subcondrali iliache.
  - Sclerosi.
  - Anchilosi.

  Di fatto nei quadri più avanzati le tre parti che compongono l'osso si FONDONO TRA LORO e il paziente comincia a presentare effettivamente dei problemi di motilità.
- ARTICOLAZIONI VERTEBRALI LOMBARI, TORACICE E CERVICALI.
- Si manifestano a lungo termine PROBLEMI EXTRARTICOLARI potenzialmente letali, nello specifico ricordiamo l'ACCELERATO SVILUPPO DI PATOLOGIE CARDIOVASCOLARI.
- Le SPONDILITI POSSONO COINVOLGERE LE STRUTTURE TORACICHE E CERVICALI, in casi



Tipica colonna a canna di bambù

CC BY NC SA

estremi la alterazione della motilità del torace può portare alla insufficienza respiratoria. Articolazioni della gabbia toracica non vertebrali potenzialmente coinvolte sono:
    - le articolazioni costosternali.
    - Le articolazioni costovertebrali.

IL MORBO DI FORESTIER:
si tratta di una POLIENTESITE IPOSTENOSANTE DISMETABOLICA: si tratta di una forma di artrosi ad eziologia sconosciuta e genera delle importanti limitazioni del movimento trattabili fisioterapicamente e ortopedicamente, si accompagna ad una serie di alterazioni dismetaboliche importanti come iperuricemia e alterazioni della glicemia per esempio.
SEGNI:

- nelle prime fasi registriamo una riduzione della mobilità della colonna vertebrale nei movimenti di flessione, in avanti e lateralmente, e di estensione.
- Con il progredire della malattia il quadro diviene variabile, si valutano sicuramente:
    - riduzione dell'altezza.
    - Limitazione della espansione toracica.
    - Test di Shoeber, che consente di valutare l'alterazione della mobilità articolare tramite alcuni segni eseguiti sulla schiena.
    - distanza tra regione occipitale e parete rigida: la testa risulta posta anteriormente al collo se allineiamo il paziente al muro.

PROGNOSI:
la patologia sfortunatamente non regredisce, non ci sono ad oggi modi per ridurre l'impatto delle calcificazioni e delle deformazioni una volta formatesi. L'obiettivo primario è quello di giungere alla diagnosi PIÙ PRECOCEMENTE IL POSSIBILE, quando l'esame radiologico standard non è ancora positivo, sono indispensabili a questo proposito:

- LINEE GUIDA PER LA DIAGNOSI PRECOCE.
- UTILIZZO IN CASO DI DUBBIO DIAGNOSTICO DI RISONANZA E SCINTIGRAFIA OSSEA.

ELEMENTI UTILI ALLA DIAGNOSI PRECOCE:
è fondamentale valutare:

- il quadro infiammatorio in modo sia generico, tramite analisi ematiche, sia specifico tramite analisi delle articolazioni.
- La anamensi familiare del paziente: padre, fratelli e zii spesso presentano una malattia articolare non meglio identificata o sono francamente affetti da spondiloartrite sieronegativa.

L'INTERVENTO CHIRURGICO:
l'intervento chirurgico è tendenzialmente sconsigliato:

- l'intervento crea flogosi.
- L'intervento crea instabilità ossea.

Soprattutto a livello spinale, vista le delicatezza delle strutture coinvolte, l'intervento ortopedico può essere molto pericoloso.
IL SOSPETTO CLINICO E LA DIAGNOSI DIFFERENZIALE:
il sospetto clinico relativo ad una diagnosi di spondiloartrite sieronegativa può essere molto complesso, possiamo dire che è fondamentale ricordare le differenze tra una patologia a

carattere infiammatorio e una a carattere meccanico.

SINTOMO/SEGNO	SPONDILOARTRITE	ARTRITE MECCANICA
Lesione tipica	entesofiti: calcificazione parallela alla articolazione.	Osteofita: calcificazione estrudente dalla articolazione.
Distribuzione del dolore	Sciatica mozza alternante	Sciatica completa o dolore articolare ben localizzato, unilaterale
Esordio del dolore	Insidioso, emerge lentamente	Acuto, esplosivo
Durata del dolore	Prolungato e poco variabile	Più breve, a sollievo più immediato con il riposo
Sviluppo del dolore	Durante la notte e di prima mattina, dovuto alla stasi dei fattori infiammatori nella regione lesa, alleviato dal moto.	Associato a sforzo e movimento, è un dolore da lesione meccanica alla articolazione
Risposta alla terapia con FANS	Molto buona nelle fasi iniziali	Scarsamente responsivo

Il dolore meccanico inoltre non ha età di riferimento, il dolore da spondiloartrite solitamente si manifesta in un soggetto giovane, sotto i 50 anni.

CARATTERISTICHE DEL PAZIENTE:

ci aspettiamo quindi di trovare un paziente:

- un soggetto giovane, sotto i 40 anni.
- Che presenta una rigidità mattutina di almeno 30 minuti.
- Una sintomatologia che migliora con l'esercizio e non con il riposo.
- Tipicamente si sveglia nella seconda metà della notte per un dolore forte alla schiena.
- Dolore localizzato soprattutto all'area glutea, irradiato alla faccia posteriore della coscia (sciatica mozza).

IL SOSPETTO CLINICO:

criteri fondamentali per porsi un sospetto clinico di spondiloartrite sono sicuramente:

- il dolore alla schiena.
- La presenza di artriti periferiche.
- La presenza di una entesite che interessi:
  - colonna.
  - Tendine di Achille.
  - Coste.
- Talloniti: infiammazioni molto importanti della zona del tallone. Generalmente si manifestano con:
  - rigonfiamento della zona calcaneare.
  - Dolore importante.
- Tenovaginiti: forme che clinicamente possono essere simili a delle artriti, ma in realtà si tratta di forme entesitiche caratterizzate da interessamento della guaina tendinea eventualmente.

CC BY NC SA

- Dattiliti dove l'interessamento infiammatorio articolare periferico è:
  - NON SIMMETRICO al contrario di quanto avviene nella artrite reumatoide.
  - COLPISCE TUTTO IL DITO.

  Una o due dita si gonfiano notevolmente senza che altre articolazioni vicine o speculari siano interessate, è importante non confondere la patologia con una artrite reumatoide.
- oligoartrite degli arti inferiori che colpisce caviglia e ginocchio.
- Questi pazienti spesso presentano fenomeni di FLOGOSI A CARATTERE NON SOLO ARTICOLARE per esempio:
  - flogosi oculari, soprattutto UVEITI O IRIDOCILITI anteriori:
    - molto prolungate nel tempo.
    - In pazienti giovani.
    - Senza coinvolgimento della parte posteriore dell'uvea.
  - flogosi mucosali con ulcere e aftosi.
  - lesioni cutanee di tipo infiammatorio cronico: spesso una percentuale molto alta di pazienti con psoriasi sviluppa una artropatia psoriasica, si tratta di fatto di una spondiloartrite sieronegativa. Altre patologie cutanee coinvolte possono essere:
    - pustolosi palmo plantare.
    - Eritema nodoso.
    - Pioderma gangrenoso.
    - Balanice circinnata.
  - malattie cronica infiammatoria intestinale: circa il 20% dei pazienti che presenta patologie infiammatorie come la colite ulcerosa o il morbo di Chron, può sviluppare una spondiloartrite.
  - Tratto uro genitale dove possiamo riscontrare:
    - uretrite.
    - Prostatite.
    - Epididimite.
    - Cervicite.
  - Cuore e grandi vasi, possiamo registrare:
    - disturbi di conduzione.
    - Insufficienza aortica.
    - Aortiti.
    - Aneurismi.
  - Polmone dove si registrano delle interstiziopatie.

<u>IL QUADRO RADIOLOGICO:</u>

il danno viene diviso in 4 livelli:

- 0 assenza di lesioni.
- 1 lesioni sospette.
- 2 sclerosi e/o erosioni, ma senza alterazione dello spazio articolare.
- 3 alterazione dello spazio articolare.
- 4 fusione ossea e scomparsa dell'interlinea articolare.

È fondamentale l'utilizzo di RM e TC rispetto alla RX: queste consentono una valutazione

molto più precoce dei sintomi, la valutazione inoltre è maggiormente precisa. La scintigrafia consente di definire con precisione le aree di flogosi articolare.

I NUOVI CRITERI DIAGNOSTICI:

si tratta di nuovi criteri che, analogamente a quanto detto per la artrite reumatoide, hanno la finalità di rendere maggiormente rapida ed efficace la diagnosi. I criteri considerati rientrano in due categorie:

- CRITERI CLINICI SICURAMENTE MOLTO IMPORTANTI:
  - IBP inflamatory back pain che va valutato come precedentemente descritto e distinto dal dolore degenerativo o meccanico.
  - PRESENZA DI INFIAMMAZIONE EXTRASPINALI come:
    - artriti periferiche.
    - Entesiti periferiche quali:
      - fascite plantare.
      - Talloniti.
    - Dattiliti.
    - Problemi oculistici pregressi o associati, soprattutto congiuntiviti e uveiti.
    - Psoriasi.
    - Morbo di Chron o colite ulcerosa.
  - VES O PCR ELEVATI.
  - HLA-B27 presente.
  - Buona risposta alla terapia con FANS.
  - FAMILIARITÀ POSITIVA di primo o secondo grado per:
    - spondiloartriti sieronegative.
    - Malattie croniche intestinali, malattie oculari, psoriasi e tutti gli altri fattori tipicamente associati a questa patologia.
- CRITERI DI IMAGING:
  - sacroileite attiva evidente alla risonanza magnetica. La RISONANZA MAGNETICA sicuramente è in grado di valutare:
    - edema osseo in sede sacroileale.
    - La presenza di lesioni ossee attive.

    Fondamentale è la valutazione della risonanza magnetica rispetto al versamento edematoso articolare: la visualizzazione dell'edema osteitico consente di dare una diagnosi molto precoce della malattia a livello radiologico.
  - SACROILEITE cronica all'RX:
    - di grado 2 se bilaterale.
    - Di grado 3 se unilaterale.
  - Risultati utili alla scintigrafia ossea polifasica con iniezione di tecnezio: aiuta a discriminare se è o meno presente flogosi, si tratta di una analisi generica. Si tratta di un esame poco eseguito, infatti:
    - non è sempre disponibile.
    - È molto sensibile ma consente di visualizzare scarsamente i dettagli.
    - Sottopone il paziente a una grande dose di radioattività.

CC BY NC SA

CENNI DI TERAPIA:
dal punto di vista terapeutico ricordiamo che:

- un tempo i FANS venivano utilizzati molto per il trattamento di queste malattie.
- Ad oggi si utilizzano generalmente INFLIXIMAB, anti INFgamma.

ALTRE SPONDILOARTRITI SIERONEGATIVE:

sotto il nome di spondiloartriti sieronegative si raccolgono numerose e diverse patologie articolari quali:

- ARTRITI REATTIVE: artrite acuta non purulenta che complica un'infezione localizzata in un altro distretto dell'organismo. Si tratta di patologie rare che colpiscono ancora una volta soggetti giovani e maschi; si tratta di una patologia infiammatoria:
  - delle articolazioni:
    - della colonna.
    - Delle ginocchia.
    - Delle caviglie.
    - Distretti digitali degli arti inferiori.
  - A modalità asimmetrica.
  - A sviluppo ACUTO 3-4 settimane dopo la risoluzione di una forma iniziale di infezione genitourinaria o gastrointestinale.

  EPIDEMIOLOGIA:
  - nel 60-75% dei casi si associa all'HLA-B27.
  - Colpisce soprattutto tra 18 e 40 anni in modo trasversale maschi e femmine.

  La eziologia della patologia non è del tutto chiara, si pensa forse a:
  - molecular mimickry tra antigeni del patogeno e antigeni articolari.
  - qualche patter molecolare che, innescato a causa della infezione, si protrae a livello articolare provocando una flogosi molto prolungata nel tempo.

  Alcuni batteri risultano principalmente coinvolti:
  - shigella sicuramente la più importante.
  - Salmonella.
  - Yersinia.
  - Campylobacter Jejuni.
  - Clamydia trachomatis.

  LA SINDROME DI REITTER:
  la sindrome di Reitter è una particolare forma di artrite reattiva caratterizzata da:
  - artrite reattiva.
  - Interessamento oculare.
  - Manifestazioni genitourinarie.

  possono essere presenti concomitantemente anche infiammazioni cutanee. Si tratta di una patologia:
  - comune, con una incidenza anche di 30-40 casi su 100.000 anno.
  - Colpisce l'1-3% dei pazienti con artrite non gonococcica.


Cheratoderma blenorragica presentatasi in associazione ad una sindrome di Reitter.

CC BY NC SA

- Si associa spesso ad HLA B27.
- Il rapporto tra maschio e femmina è paritario.

QUADRO CLINICO:

- alla anamnesi si registra una infezione pregressa, circa 1-4 settimane prima.
- Le manifestazioni cliniche possono essere molto variabili, da una semplice artrite isolata e transitoria ad una malattia sistemica grave.
- I sintomi costituzionali sono frequenti:
  - astenia.
  - Malessere.
  - Febbre.
  - Calo ponderale.
- L'esordio è generalmente acuto con la formazione di una artrite:
  - asimmetrica.
  - Che interessa ad ondate diverse articolazioni:
    - ginocchia e caviglia.
    - Articolazioni subtalari, metatarsofalangee e interfalangee.
    - Può colpire anche le mani.
  - Si può accompagnare a dattiliti, tendini e fasciti.
- Disturbi potenzialmente associati sono:
  - alterazioni del tratto urogenitale.
  - Congiuntivite transitoria che può evolvere ad uveite anteriore.
  - Lesioni mucocutanee come ulcerazioni del cavo orale, onicolisi e altre manifestazioni.
- Dati di laboratorio che evidenziano un aumento degli indici di infiammazione.
- Quadro radiologico che:
  - inizialmente non dimostra alterazioni particolari.
  - Se la malattia è persistente e di lunga durata, si possono formare delle erosioni marginali con conseguente possibile perdita di spazio articolare, si possono formare delle periostiti.
  - Tardivamente si formano dei veri e propri sindesmofiti.

- ARTRITE PSORIASICA che si accompagna alle manifestazioni cutanee caratteristiche della psoriasi, la prevalenza di artrite corrispondente allo sviluppo della patologia cutanea è abbastanza alta, variabile nei diversi studi dal 7 al 30%. Analogamente a quanto avviene per la psoriasi, i fattori di rischio e scatenanti sono:
  - genetici, si associa spesso all'HLA-B27.
  - Immunologici.
  - Ambientali.

  La artrite che si sviluppa in questo caso è più simile alla artrite reumatoide per certi aspetti e ne esistono diverse forme, nella classificazione originale se ne individuano 5:
  - artrite delle articolazioni interfalangee distali.
  - Oligoartrite asimmetrica, la più comune in assoluto.
  - Poliartrite simmetrica, simile alla artrite reumatoide.

CC BY NC SA

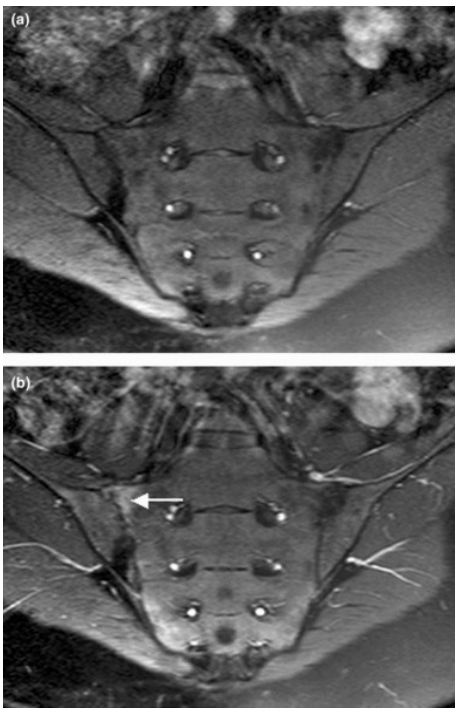
- Artrite di tipo spondilo assiale.
- Artrite mutilante.

Clinicamente ad oggi si definiscono tre tipi di artrite psoriasica in una classificazione semplificata, oligoartrite, poliartrite e artrite assiale.
Si accompagna spesso a:

- dattilite.
- Coinvolgimento delle unghie.

Fibrosi e anchilosi delle piccole articolazioni risultano maggiormente caratteristiche.
La diagnosi può essere difficoltosa, non ci sono infatti specifici valori di laboratorio anche se gli indici di infiammazione sono elevati, il quadro radiologico presenta delle lesioni a carico delle articolazioni interfalangee distali con deformazioni "a matita con cappuccio", l'osteolisi di falangi e metacarpo può produrre un "dito a telescopio". I criteri diagnostici, aggiornati al 2005, sono i seguenti:

- patologia articolare stabilizzata o presenza stabile di entesite.
- Tre o più dei seguenti criteri:
  - lesioni psoriasiche:
    - attualmente presenti.
    - Pregresse.
    - Nella storia familiare.
  - Lesioni ungueali caratteristiche della psoriasi.
- Negatività per il fattore reumatoide circolante.



RMN di una artrite psoriasica, vista con contrasto nell'immagine inferiore si individua molto bene l'infiammazione.

- ARTERITE ASSOCIATA A MALATTIA INFIAMMATORIA CRONICA INTESTINALE generalmente si tratta di una sacroileite con spondilopatia sindesmofitica,
  - spesso precede la emersione della patologia infiammatoria cronica.
  - Il decorso delle due patologie è separato una volta iniziate.

  Ricordiamo:
  - epidemiologia: ha una prevalenza dello 0.05-1% della popolazione, si manifesta sia nella colite ulcerosa che nel morbo di Crohn.
  - La patogenesi non è del tutto chiara, c'è probabilmente un cross talk tra risposta infiammatoria gastrointestinale e risposta infiammatoria articolare.
  - Si accompagna spesso a manifestazioni extrarticolari ed extraintestinali come:
    - uveite.
    - Lesioni cutanee quali eritema nodoso e pioderma gangrenoso.
  - Anche in questo caso si registra una associazione con l'HLA-B27.
- SPONDILOARTRITI INDIFFERENZIATE nome sotto il quale vengono raccolte tutte le spondiloartriti non rientranti nelle precedenti categorie, si tratta spesso di un categorie

CC BY NC SA

transitoria dove vengono collocate forme che necessitano di approfondimenti o non del tutto chiare.

CC BY NC SA

LA FIBROMIALGIA REUMATICA E DISTURBI DOLORIFICI DI SOMATIZZAZIONE

La fibromialgia reumatica è una patologia complessa e di difficile definizione caratterizzata da un quadro primariamente doloroso che interessa:

- articolazioni.
- Aree muscolotendinee.

Complessivamente si tratta di pazienti che lamentano dolori:

- DIFFUSI.
- GENERALIZZATI.
- POLIDISTRETTUALI.

di importanza soprattutto soggettiva accompagnati da SUBSTRATO PSICOLOGICO che si manifesta soprattutto con UN SONNO NON RIPOSANTE. Il dolore è molto differente da quello descritto in altre patologie reumatiche e si presenta quasi sempre molto complesso, rispetto a quadri francamente patologici ricordiamo che:

- la rigidità e il blocco muscoloscheletrico non sono definite e definibili in modo coerente, sono quasi sempre confuse.
- La rigidità descritta in alcuni casi, è più una sensazione molto spesso amplificata che una vera e propria disfunzione.

Il quadro è quello di una alterazione della percezione nervosa, non è chiaro dove si collochi la disfunzione, ma si pensa che possa essere presente a livello:

- PERIFERICO anche se le evidenze suggeriscono di no, l'ipotesi non è del tutto esclusa.
- CENTRALE come invece le evidenze suggeriscono.

EPIDEMIOLOGIA:

la patologia in questione è di fatto molto diffusa, in ogni caso i dati epidemiologici sono viziati dalla difficoltà diagnostica tipica di questa malattia:

- 12,5% negli USA.
- 2,4% nella SPAGNA.
- 1,4% in FRANCIA.
- 2,2% in ITALIA.

L'incidenza, seppur sottostimata, è più del doppio rispetto a quella della artrite reumatoide.

I DISTURBI SOMATOFORMI:

la fibromialgia reumatica rientra probabilmente in quadro di disturbo somatoforme, nonostante sia molto difficile inquadrare questi disturbi vista la loro eziologia psicosomatica, generalmente si parla di MOLTEPLICI LAMENTELE FISICHE COMINCIATE PRIMA DEI 30 ANNI CHE SI MANIFESTANO IN UN PERIODO DI DIVERSI ANNI, per poter definire un gruppo di disturbi come somatoformi ci devono essere:

- quattro sintomi dolorosi non altrimenti spiegati.
- Due sintomi gastrointestinali non altrimenti spiegati.
- Un sintomo sessuale non altrimenti spiegato.

CC BY NC SA

- Un sintomo pseudo neurologico non altrimenti spiegato.

Inquadrare una patologia di questo tipo è estremamente complesso.

INQUADRAMENTO DEL PAZIENTE:

come accennato C'È UNA DRAMMATICITÀ DI PRESENTAZIONE CHE È MOLTO SUPERIORE ALLA PRESENTAZIONE CLINICA E REALE DELLA PATOLOGIA il paziente generalmente è:

- giovane.
- In stato di salute buono.
- Spesso di sesso femminile.

ANAMNESI:

molto spesso la anamnesi produce un quadro confuso o non del tutto chiaro, ci sono sicuramente degli importanti precedenti sintomatologici ma non accompagnati da un adeguata diagnosi. A causa tuttavia del quadro di presentazione che il paziente stesso fa, spesso viene seguito da:

- reumatologi.
- Terapisti del dolore cronico.
- Neurologi.
- Fisiatri: nonostante non sia necessaria una vera riabilitazione, queste persone risultano tese dal punto di vista muscolare e sviluppano uno stato di disagio e tensione simile a quello della contrattura. Non è chiaro se il problema muscolare sia a monte della patologia o ne sia una conseguenza.

Nonostante la storia clinica del paziente possa essere molto differente, generalmente sviluppa:

- prima una riduzione della funzione muscolare.
- Quindi uno stato di disagio o dolore.
- Infine una riduzione non clinicamente e funzionalmente giustificata nella esecuzione del movimento.

LA MAGGIOR PARTE DEI PAZIENTI HA ALLE SPALLE ANNI DI SINTOMI NON ACCOMPAGNATI DA PROVE DI MALATTIA, spesso inoltre questi pazienti fanno uso di farmaci quali:

- antidepressivi anche ad azione molto specifica.
- Miorilassanti ad azione centrale.

Spesso inoltre c'è una associazione con altri quadri patologici quali:

- problemi urologici soprattutto di incontinenza parziale.
- Colon irritabile.
- Tachicardie e palpitazioni.
- Cefalea tensionale.
- Dispepsia.
- Dolore cronico pelvico.

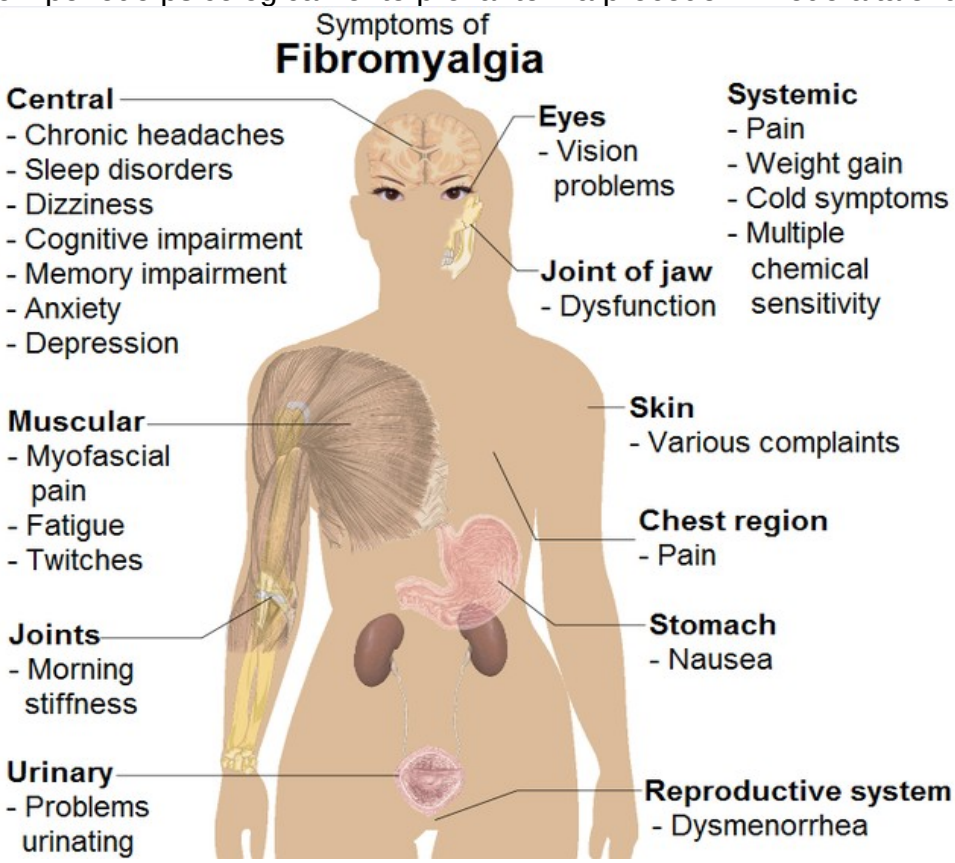
Molto spesso la anamnesi può far emergere una associazione tra la sintomatologia e specifici triggers quali:

- problemi familiari.

CC BY NC SA

- Stati emotivi alterati.
- Stress.

Molto spesso eventi specifici innescano la sintomatologia che poi non si spegne anche una volta superato il periodo psicologicamente provante ma procede in modo altalenante.



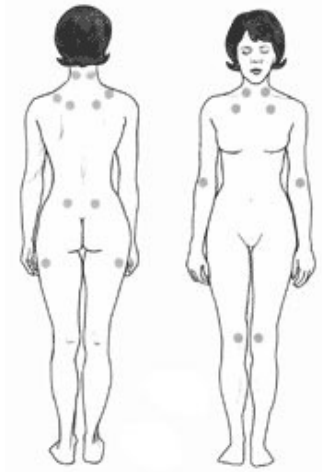
ESAME OBIETTIVO:

L'esame obiettivo non da particolari segni, nello specifico si registrano:

- PARESTESIE soprattutto non meglio identificate e molto variabili nel tempo.
- NEGATIVITÀ ALL'ESAME NEUROLOGICO, non ci sono segni specifici di patologia nervosa.

La scarsa obiettività sottolinea la probabile natura PSICOSOMATICA del disturbo. IL DISTURBO presenta in ogni caso una eziologia MUSCOLARE E TENDINEA e questo può risultare in una certa obiettività: esercitando una pressione in determianti punti detti TRIGGER POINTS è possibile evocare un dolore anche acuto. I trigger points si caratterizzano in generale per il fatto che:

- nel paziente normale la loro stimolazione non induce particolari reazioni, quantomeno non in tutti i trigger points.



Trigger points principali correlati alla fibromialgia reumatica.

CC BY NC SA

- Nel paziente malato di fibromialgia reumatica, una buona parte di questi punti risulta dolorabile.

Oltre al dolore vero e proprio, possono essere presenti localmente anche alterazioni della normale sensibilità e il quadro può essere molto variabile da paziente a paziente.
OGNI CASO HA LA SUA.

CARATTERISTICHE COMUNI AI CASI DI FIBROMIALGIA REUMATICA:

come accennato la patologia può essere molto differente dal punto di vista clinico, ricordiamo sicuramente tra i quadri più frequenti:

- problematiche maggiormente somatiche.
- Presenza di una alterazione sintomatologica importante dal punto di vista psicologico e vegetativo eventualmente.
- Lunga durata del disturbo.
- Obiettività ed esami diagnostici negativi o di dubbia validità.
- Copresenza di malattie mediche ben documentate vissute in maniera psicologica molto provante.
- Forti preoccupazioni verso patologie mediche di altra natura, simili alla ipocondria.
- Diffidenza e mal tolleranza verso i farmaci.
- Sostanziale inefficacia delle cure mediche prestate.

Molto spesso è anche difficile parlare con queste persone ed è difficile riuscire ad ottenere qualcosa di specifico, complessivamente in ogni caso non ha senso allontanare il paziente o rispondere a quelle che possono essere eventuali provocazioni: il rapporto medico-paziente è in questo ambito fondamentale in quanto incrementa molto la compliance del paziente.

CRITERI ACR PER LA DIAGNOSI:

i criteri ACR (American Collage of Rehumatology) relativi a questo tipo di patologia sono stati scritti nel 1990, la diagnosi può essere posta quindi in caso di:

- storia di dolore diffuso, presente da almeno tre mesi. Il dolore viene definito diffuso se interessa:
  - almeno una delle seguenti zone: emisoma sinistro, emisoma destro, regione sotto la cintura, regione sopra la cintura. Generalmente è impossibile classificare con precisione la localizzazione del dolore che interessa anche tutto il corpo in questi pazienti.
  - Dolore allo scheletro assiale in almeno una sezione della colonna vertebrale, generalmente la cervicale.
- dolore in 11 dei 18 punti sensibili alla palpazione digitale che sono:
  - Occipite: bilaterale, in corrispondenza delle inserzioni dei muscoli suboccipitali.
  - Cervicale bassa: bilaterale sulle facce anteriori degli spazi intertrasversari in corrispondenza di C5 –C7.
  - Trapezio: bilaterale, in corrispondenza del punto medio del margine superiore.
  - Sopraspinato: bilaterale, al di sopra della spina della scapola vicino al margine mediale.
  - Seconda costa: bilaterale, in corrispondenza della seconda giunzione costocondrale, immediatamente a lato delle giunzioni sulle superfici superiori.

CC BY NC SA

- Epicondilo laterale: bilaterale, distalmente 2 cm agli epicondili.
- Gluteale: bilaterale, nei quadranti superiori esterni delle natiche nella piega anteriore del muscolo.
- Grande trocantere: bilaterale, posteriore rispetto al processo trocanterico.
- Ginocchio: bilaterale, in corrispondenza del pannicolo adiposo mediale prossimale alla linea articolare.

la pressione teoricamente necessaria arriva fino a 4kg, generalmente il paziente accusa dolore anche alla pressione lieve, la persona scatta. Molto spesso in queste sedi si possono rinvenire cordoncini duri, regioni di contrattura o alterazioni della anatomia grossolana del muscolo.

Per classificare il paziente come fibromialgico, sono necessari entrambi i criteri.
Il problema di questi criteri diagnostici è che sono troppo concentrati sull'aspetto fisico e ad oggi la diagnosi si basa molto spesso su una valutazione più complessiva del paziente.
È stata ipotizzata la possibilità di creare un questionario a fine di guida alla diagnosi.

IPOTESI FISIOPATOLOGICHE:

la eziologia della polimialgia reumatica è ad oggi un mistero, si sono fatte tuttavia diverse ipotesi:

- deficit della produzione e secrezione di endorfine.
- Problematiche psicologiche.
- Deficit di neurotrasmissione soprattutto relative alla serotonina che induce il sonno.
- Deficit di ormone della crescita.
- Alterazioni endocrine.

È importante ricordare tuttavia che la alcune evidenze dimostrano come vi sia una MALATTIA VERA E PROPRIA ALLE SPALLE: PET E RMN utilizzate con marcatori funzionali, SEMBRANO DIMOSTRARE UNA ALTERAZIONE DELLA NEUROTRASMISSIONE soprattutto DOLORIFICA in particolare in alcune zone dell'encefalo. Il dubbio è comunque sempre presente, non è chiaro infatti se:

- le alterazioni biologiche siano alla base della malattia.
- I disagi che costituiscono la patologia provochino secondariamente le modificazioni biologiche registrate.

TRATTAMENTO:

NON SONO AD OGGI PRESENTI INDICAZIONI SPECIFICHE relativamente AI FARMACI UTILIZZABILI anche se negli Stati Uniti un farmaco è stato indicato per il trattamento della fibromialgia reumatica: si tratta di un ANTIEPILETTICO CHE AGISCE A LIVELLO DEI CANALI CALCIO E UTILIZZATO NELLE POLINEURITI DIABETICHE, INIBISCE LA SENSAZIONE E MODULA LA PARESTESIA E LA ALLOESTESIA. Farmaci utili per il trattamento del dolore neuropatico sono sicuramente:

- GABAPENTIN.
- PREGABALIN.

Utilizzati inizialmente come blandi antiepilettici, questi farmaci sono utili anche nel trattamento dell'ansia oltre che del dolore vero e proprio. Naturalmente:

- FANS.

CC BY NC SA

- Antidolorifici.
- Blandi antidepressivi o calmanti.

Possono essere prescritti, molto spesso in ogni caso una terapia farmacologica psicoterapeutica è già presente.
Il trattamento di qeusti pazienti si GIOCA SULL'ASPETTO:

- PSICONEUROLOGICO.
- DI PRESA DI COSCIENZA DELLA NATURA DEL DOLORE.

LA “CHRONIC MULTISYMPTOM ILLNESS”:

come accennato in precedenza la cosiddetta FIBROMIALGIA REUMATICA è una patologia di difficile inquadramento e di diagnosi fondamentalmente clinica, tuttavia è importante ricordare il fatto che la DEFINIZIONE CLINICA DELLA PATOLOGIA IN QUESTIONE È GUIDATA DALLA PRESENZAZIONE CHE IL PAZIENTE FA DELLA MALATTIA e che fa emergere il dolore stesso come sintomo principale, ma non si tratta dell'unico sintomo.
Complessivamente negli ultimi anni è stata definita una sindrome cronica polisintomatica caratterizzata dalla presenza di:

- fibromialgia caratterizzata da diffusa dolorabilità muscolotendinea.
- Sensibilità multipla ad agenti chimici caratterizzata da reazioni multiorganiche a diverse sostanze.
- Sindromi e sintomi da esposizione, soprattutto in associazione a:
  - guerra del golfo.
  - Impianti al silicone.
  - Sick-building-syndrome (SBS) sindrome legata alla esposizione lavorativa a aria di scarsa qualità in ambienti chiusi.
- Sindrome da affaticamento cronico.
- Disordini psicosomatici.

Ad oggi si pensa che la fibromialgia possa essere una manifestazione importante di questo tipo di sintomatologia e che quindi vi sia una radice più complessa nella patologia.

DOLORE E DISTURBO ALGICO CRONICO:

nel gruppo delle patologie algiche croniche rientra un numero enorme di quadri sintomatologici, ricordiamo qui alcuni dei più frequenti:

- cefalea o problemi dolorifici temporomandibolari.
- Fibromialgia.
- Dolore toracico atipico.
- Dolore addominale di origine psicologica
- dolore pelvico cronico.

Molto spesso questo dolore si associa a sintomi ansioso depressivi e si accompagna ad un uso inappropriato di farmaci antidolorifici.

CLASSIFICAZIONE DEL DOLORE CRONICO:

complessivamente il dolore cronico può essere classificato come:

- PERIFERICO O NOCICETTIVO.
- CENTRALE O NON NOCICETTIVO.
- MISTO.

cc BY NC SA

- NEUROPATICO.

Mentre i dolori periferico, misto e neuropatico trovano una loro eziologia clinicamente dimostrabile, il dolore non nocicettivo è di difficile descrizione. Distinguere tra un dolore periferico e uno centrale è fondamentale:

DOLORE PERIFERICO	DOLORE CENTRALE
• Primariamente infiammatorio o da danno cronico. • Responsivo alla terapia con: ◦ antinfiammatori non steroidei. ◦ Oppiacei. • Fattori comportamentali e ambientali influiscono poco sul dolore. Presentazione del paziente: • localizza bene il dolore. • Descrive il dolore in termini sensoriali. • Descrive variazioni di entità del dolore in modo preciso. • Identifica con precisione fattori che stimolano o riducono il dolore. • Non ha difficoltà interpersonali generalmente. • Tratta il dolore come un sintomo. • Non ha e non ha avuto altre malattie psicosomatiche generalmente.	• Primariamente dovuto a alterazioni del processo di elaborazione centrale del dolore. • Risponde agli antidepressivi spesso. • I fattori comportamentali sono preponderanti. Presentazione del paziente: • non localizza bene il dolore. • Descrive il dolore in termini emozionali. • Non è in grado di descrivere con precisione la variazione del dolore. • Definisce male i fattori che stimolano o riducono il dolore. • Ha spesso difficoltà interpersonali. • Tratta il dolore come una malattia. • Ha o ha avuto altre malattie psicosomatiche.

È fondamentale quindi distinguere tra questi due tipi di dolore in quanto l'approccio clinico e terapeutico è completamente differente.

CC BY NC SA

PATOLOGIE DELLA STRUTTURA OSSEA

le patologie della struttura ossea sono patologie complesse che possono rientrare in almeno due distinte categorie:

- DIFETTI DELLA STRUTTURA OSSEA che possono a loro volta essere classificati in:
  - DIFETTI DI SINTESI congeniti generalmente come la sindrome di Marfan o di Ehler Danlos che interessano la MATRICE EXTRACELLULARE (MEC).
  - DIFETTI DEL TURNOVER come la osteoporosi e la osteopenia.
- INFEZIONI DELLA STRUTTURA OSSEA.

DIFETTI DI SINTESI DELLA MATRICE EXTRACELLULARE:

si tratta di difetti complessi ed eterogenei che presentano una incidenza di circa 2-10 casi ogni 100.000 abitanti, si distinguono:

- MALATTIE DELLA SINTESI DEL COLLAGENE come:
  - Sindrome di Ehler Danlos.
  - Osteogenesi imperfecta.
- ALTERAZIONI CONGENITE DELLA MATRICE AMORFA come la MUCOPOLISACCAROIDOSI.
- ANOMALIE DELLA FIBRILLINA che si registrano tipicamente nella SINDROME DI MARFAN.

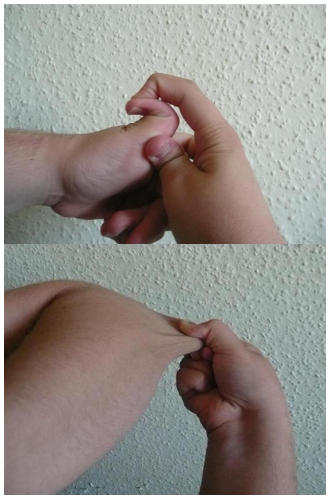
Quasi tutte queste patologie hanno un prognosi pessima.

LA SINDROME DI EHLER DANLOS:

si tratta di una patologia molto complessa che si può manifestare anche in 10 forme differenti a seconda della anomalia molecolare interessata, della modalità di trasmissione e del quadro clinico.

La patologia interessa clinicamente:

- LA CUTE che risulta:
  - sottile.
  - Fragile.
  - Iperestensibile.
  - Prona alle ecchimosi.
  - Formazione di cicatrici irregolari.
- I LEGAMENTI E LE STRUTTURE OSSEE, si registrano:
  - iperestensibilità ed eccessiva motilità articolare.
  - Cifoscoliosi del rachide.
  - Frequenti sublussazioni o dislocazioni.


Sindrome di Ehler Danlos

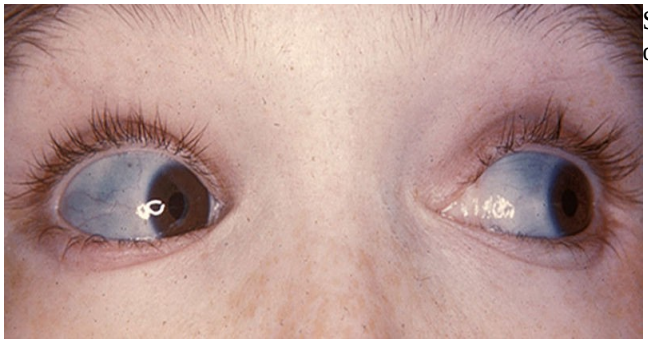
OSTEOGENESI IMPEFECTA:

anche in questo caso la patologia è eterogenea, si riscontrano in tutti i casi delle anomalie di gravità molto differente della sintesi ossea che predispongono allo sviluppo di fratture patologiche e deformazioni scheletriche.

Si associa spesso a:

- sclera blu.
- Nanismo.

- Dentinogenesi imperfecta.



Sclera blu in paziente con osteogenesi imperfecta.



SINDROME DI MARFAN:
si registrano in questo caso alterazioni a carico di:

- STRUTTURE SCHELETRICHE colpite da:
  - abnorme sviluppo in lunghezza delle ossa lunghe.
  - Aracnodattilia.
  - Deformazioni toracice come pecutus excavatum e pectus carenatum.
  - Deformazioni del rachide, prevelentemente cifoscoliotiche.
  - La mobilità articolare è interessata in modo molto variabile: si possono avere dei quadri di iperestensibilità o ipomobilità, talora anche di contrattura.
- STRUTTURE VASCOLARI in particolare:
  - insufficienza e prolasso mitralico.
  - Aneurisma della aorta ascendente con possibile dissecazione.

MUCOPOLISACCARIDOSI:
si tratta di una tesaurismosi di glicosamminoglicani che non vengono eliminati adeguatamente dai tessuti. Complessivamente si possono avere:

- facies con tratti somatici irregolari.
- Alterazioni scheletriche.
- Opacità della cornea.
- Epato e spleno megalia.
- Ritardo mentale.
- Alterazione del colore delle urine legato alla presenza di mucopolisaccaridi.

La mutazione presenta una penetranza molto variabile e anche a parità di difetto genetico, la presenza di un ambiente non favorevole alla sua espressione può portare alla formazione di quadri particolari di lassità delle pareti vascolari per esempio.

LA OSTEOPOROSI:

l'osteoporosi è una riduzione della massa ossea accompagnata a rarefazione delle trabecole dell'osso spugnoso accompagnate da assottigliamento dell'osso corticale. La patologia interessa prevalentemente l'osso trabecolare spugnoso che presenta un turnover maggiore fisiologicamente. Il risultato è chiaramente un incremento del rischio di fratture che è proporzionale alla diminuzione in QUANTITÀ e QUALITÀ dell'osso, anche in presenza di adeguata massa ossea infatti il rischio di frattura può essere incrementato per una perdita di

CC BY NC SA

qualità della massa stessa. Complessivamente ricordiamo che il rischio di frattura risulta incrementato:

- del 60% in caso di osteoporosi.
- Del 25% in caso di osteopenia.
- Del 15% in caso di deficit ma senza alterazione della densità della massa ossea.

Il deficit può poi presentarsi:

- GENERALIZZATO in caso di osteoporosi senile, post menopausale, idiopatica giovanile.
- LOCALIZZATO da immobilizzazione, da disuso e da algodistrofia.

EPIDEMIOLOGIA E FATTORI PREDISPONENTI:

il problema della osteoporosi è un problema estremamente diffuso e comune in tutto il mondo, ricordiamo che è possibile stimare l'incidenza della patologia sulla base del numero di fratture:

- 1.300.000 fratture all'anno negli Stati Uniti.
- 250.000 fratture all'anno in Italia di cui 70.000 di Femore.

Prendendo come esempio una frattura di femore possiamo sottolineare come l'incidenza aumenti nettamente con l'età del paziente e che:

- il ricovero necessario in media per una frattura di femore è di 15 giorni.
- I costi diretti per il sistema sanitario Italiano si aggirano intorno ai 200 milioni di euro all'anno.
- Ai costi diretti vanno sicuramente aggiunti:
  - costi di ammortamento sociale, essenziali in diversi pazienti.
  - Costi di riabilitazione.

Ad una recente stima (2005) risulta che il costo complessivo per il sistema sanitario e lo stato sia superiore al miliardo di euro all'anno[1].

L'effetto a lungo termine è molto importante:

- il 15-30% dei pazienti che vanno incontro a frattura muore nei 6-12 mesi successivi.
- 22% dei pazienti permane in casa e necessita di assistenza a lungo termine.
- Solo il 24% dei pazienti ritorna alla sua attività normale.

La mortalità in questi casi aumenta di 9 volte in caso di pregressa frattura vertebrale e di 7 volte in caso di pregressa frattura di femore.

FASCE D'ETÀ MAGGIORMENTE COLPITE:

le fasce d'età maggiormente colpite sono chiaramente quelle dell'anziano, se prendiamo la fascia che va dai 40 ai 79 anni, secondo quanto rinvenuto dall' “Epidemiological Study On the Prevalence of OP” (ESOPO-Italy 2006), troviamo un quadro di questo tipo:

	OSTEOPENIA	OSTEOPOROSI
DONNA	44.70%	18.50%
UOMO	36.00%	10.00%

SEDI DI FRATTURA:

sicuramente sono tre le sedi di frattura principalmente interessate:

1. rachide.

1 I dati si possono ritrovare su questo articolo pubblicato nel 2005 su “reumatismo”.

2. Collo del femore.
3. Radio.

Ricordiamo inoltre che il tipo di frattura che si viene a formare è molto variabile:

- LA RAREFAZIONE DELL'OSSO CORTICALE difficilmente induce fratture spontanee, è necessario un trauma che si sovrapponga per provocare tale patologia. Quanto si verifica la frattura in ogni caso:
  - il dolore è acceso ed immediato.
  - La limitazione funzionale è evidente.
- LA RAREFAZIONE DELL'OSSO TRABECOLARE può provocare quadri di FRATTURA SPONTANEA di piccole dimensioni e DEFORMITÀ OSSEE IMPORTANTI. Il quadro in questo caso, molto più comune, è subacuto ed eventualmente asintomatico.

FISOPATOLOGIA:

dal punto di vista fisiopatologico la osteoporosi è uno SQUILIBRIO TRA LA QUANTITÀ DI MATRICE OSSA PRODOTTA E LA QUANTITÀ DI MATRICE OSSEA DEGRADATA, sono diversi i fattori deputati al controllo di tale equilibrio:

- FATTORI SISTEMICI come:
  - fattori ormonali primari cioè PARATORMONE E CALCITONINA.
  - Fattori ormonali secondari cioè ESTROGENI, ANDROGENI, GLUCOCORTICOIDI, TIROXINA, ORMONE DELLA CRESCITA E INSULINA.
  - Ioni come CALCIO, FOSFORO E FLUORO.
  - Attività fisica.
  - Fattori dietetici come fumo e alcol.
  - Ipovitaminosi da vitamina D.
- FATTORI LOCALI soprattutto a carattere INFIAMMATORIO come PROSTAGLANDINE E CITOCHINE INFIAMMATORIE.

<u>CLASSIFICAZIONE DELLE FORME DI OSTEOPOROSI:</u>

dal punto di vista fisiopatologico distinguiamo quindi osteoporosi di tipo:

- PRIMARIO come:
  - OSTEOPOROSI SENILE che colpisce sia maschio che femmina dopo i 70 anni, è legata alla presenza di diversi fattori:
    - ipovitaminosi da vitamina D graduale dovuta a riduzione dell'assorbimento e riduzione della attività renale.
    - Sbilancio tra un aumento di concentrazione del paratormone e un calo della calcitonina endogena.
    - Riduzione della attività fisica.
  - OSTEOPOROSI POST MENOPAUSALE che colpisce la donna tra la menopausa e i 70 anni di età, la eziologia è primitivamente legata ad una RIDUZIONE DELLA ATTIVITÀ ESTROGENICA che provoca:
    - incremento della funzione osteoclastica.
    - Riduzione dell'assorbimento intestinale di calcio.
    - Aumento del paratormone circolante.
    - Riduzione della espressione endogena di calcitonina.
    - Riduzione della 1 idrossilasi renale.

CC BY NC SA

- SECONDARIO legate cioè a:
  - ENDOCRINOPATIE tra cui sicuramente ricordiamo:
    - ipertiroidismo.
    - Morbo di Cushing cioè ipercorticosurrenalismo.
    - Iperparatiroidismo.

    Altre possibili sindromi endocrine responsabili possono essere ipopituitarismo, sindrome di turner, iperprolattinemia, diabete di tipo I, deficit di GH e acromegalia.
  - MALATTIE GASTROINTESTINALI in particolare:
    - gastrectomia chirurgica.
    - Celiachia.
    - Morbo di Chron.
    - Intolleranza al lattosio.
    - Ittero ostruttivo.
  - ACIDOSI che riduce l'assorbimento renale di calcio, in particolare in caso di:
    - insufficienza renale cronica.
    - Insufficienza respiratoria cronica.
    - Diabete mellito scompensato.
  - MALATTIE CRONICHE INFIAMMATORIE REUMATICHE.
  - INSUFFICIENZA RENALE CRONICA a causa delle disfunzioni tipiche del metabolismo calcio-fosforo.
  - MALNUTRIZIONE soprattutto nell'etilismo cronico ma non solo.
  - EMOPATIE soprattutto NEOPLASTICHE come linfoma, mielomi e leucemie.
  - TOSSICODIPENDENZE.
  - FARMACI soprattutto glucocorticoidi, tiroxina e anticonvulsivanti. I glucocorticoidi in particolare aumentano il rischio di frattura, aspetto che può divenire grave in pazienti con artrite reumatoide.

QUADRO CLINICO:

l'osteoporosi fino all'avvento della prima frattura, è un processo DEL TUTTO ASINTOMATICO. Il sintomo che per primo si manifesta è il dolore ma non è legato alla rarefazione della matrice ossea, ma alla frattura che si sovrappone, ricordiamo che in caso di frattura vertebrale:

- nel 50% dei casi il quadro è asintomatico.
- Nel restante 50% il dolore è subacuto o può essere sovapponibile a quadri da sforzo o degenerativi.

Generalmente tuttavia il dolore se si manifesta, è recidivo e non risponde a terapie analgesiche. Come accennato in precedenza la maggior parte delle fratture interessa il tessuto spugnoso e di conseguenza la sintomatologia è meno acuta.

LA DIAGNOSI:

anche in questo caso la precocità della diagnosi è fondamentale, un ausilio diagnostico può derivare dall'utilizzo di metodiche di laboratorio e di radiologia.

<u>DIAGNOSI RADIOLOGICA:</u>

gli approcci possibili sono tre:

- RX che consente di visualizzare le strutture ossee ma evidenzia alterazioni

unicamente nel momento in cui il quadro patologico è molto avanzato, quando cioè la struttura ossea è evidentemente alterata.

- MINERALOMETRIA OSSEA COMPUTERIZZATA o MOC, si tratta di una tecnica che consente di valutare la densità delle strutture ossee. La valutazione può essere eseguita tramite:
  - raggi X e si parla di DEXA.
  - Ultrasuoni e si parla di QUS.

  Il metodo maggiormente utilizzato è quello della DEXA in quanto:
  - è sicuramente più preciso della metodologia a ultrasuoni.
  - Il costo è molto basso.
  - Prevede una irradiazione minima.

  Nel corso della procedura vengono indagate zone soprattutto ad alto rischio quali COLLO DEL FEMORE, RACHIDE tra L1 ed L4 e POLSO. La valutazione della densità non restituisce un valore assoluto, ma un valore di confronto tra la densità ossea del paziente e la densità ossea ritenuta ideale, nello specifico si considerano due valori:
  - T che esprime il confronto tra la matrice del paziente e la matrice ossea di un quarantenne sano, si identificano tre stadi:
    - T > -1 che indica una massa ossea conservata o poco alterata.
    - -2.5<T<-1 che identifica una OSTEOPENIA.
    - T<-2.5 che identifica una OSTEOPOROSI.
  - Z che esprime invece il confronto con un coetaneo sano in modo analogo a quanto detto per T.

  il valore T viene generalmente considerato maggiormente attendibile.
- TOMOGRAFIA ASSIALE COMPUTERIZZATA si utilizza molto meno per questioni di costi e di pratica, è più utile nella valutazione del volume della massa ossea rispetto alle metodiche precedentemente descritte.

<u>DIAGNOSI DI LABORATORIO:</u>

dal punto di vista laboratoristico si definiscono due livelli di indagine:

INDAGINI DI PRIMO LIVELLO	INDAGINI DI SECONDO LIVELLO
• VES. • Emocromo. • Creatininemia. • Profilo proteico. • Calcemia. • Fosfatemia. • Fosfatasi alcalina. • Calcliuria nelle 24 ore.	• TSH. • Glicemia. • Paratormone. • Vitamina D3. • Testosterone. • Anti transglutaminasi per controllare la presenza di celiachia. • Fosfaturia frazionata.

Normalmente da questa batteria di esami per il paziente che soffre di osteporosi si ricavano:

- una assenza di variazioni sostanziali di calcio, fosforo, paratormone e tireocalcitonina.
- Un incremento della fosfatasi alcalina sierica totale: si tratta di un marcatore del turnover tussutale anche osseo, per indagini maggiormente specifiche vanno richieste le fosfatasi alcaline specifiche dell'osso.

CC BY NC SA

Il follow up normalmente prevede la valutazione di:

- osteocalcina.
- Fosfatasi alcalina ossea.
- β cross laps: si tratta del teleopeptide C terminale del collagene.

Esistono poi delle metodiche diagnostiche più precise che consentono di valutare la presenza di marcatori del turnover osseo:

MARCATORI DI FORMAZIONE OSSEA	MARCATORI DI RIASSORBIMENTO OSSEO
• Fosfatasi alcalina ossea. • Osteocalcina. • Pro pepetide C ed N terminale del procollagene di tipo I.	Nel siero: • telopeptide C terminale del collagene di tipo I (β cross laps). • Telopeptide N terminale del collagene di tipo I (Ntx). • TRAP o fosfatasi alcalina trartrato resistente. Nelle urine: • idrossiprolina totale. • Desossidipiridinolina. • Telopeptide N terminale del collagene di tipo I (Ntx).

LA TERAPIA:

l'approccio terapeutico è variabile a seconda dello stadio della patologia, nel complesso ricordiamo che nelle prime fasi della malattia la correzione della dieta e del comportamento sono fondamentali e possono effettivamente ritardare l'insorgenza delle complicazioni.

- ATTIVITÀ FISICA che rappresenta uno stimolo primario alla mineralizzazione.
- ALIMENTAZIONE CORRETTA che contenga adeguati livelli di:
  - vitamina D.
  - calcio, eventualmente tramite integratori.
  - Ioni di diversa natura.

  Anche il dimagrimento è consigliato.
- ABITUDINI VOLUTTUARIE, va soprattutto eliminato il fumo.
- FATTORI ORMONALI che vanno sempre controllati quando possibile:
  - condurre tramite terapia ad un livello normale di ormoni tiroidei.
  - Controllare i livelli insulinici.
- RIDURRE I PROCESSI INFIAMMATORI IN CORSO SE POSSIBILE.

Terapie più specifiche prevedono sicuramente l'utilizzo di:

- difosfonati che inibiscono la attività dell'osteoclasta.
- Analoghi degli estrogeni soprattutto nella donna in menopausa.
- Raloxifene che è un modulatore del recettore per gli estrogeni.
- Calcitonina che inibisce direttamente la attività degli osteoclasti.
- Agenti che favoriscono l'anabolismo osseo come i sali di calcio.
- Inibitori del RANKL.

CC BY NC SA

OSTEOMALACIA:

si tratta di una osteopatia metabolica caratterizzata dalla presenza di:

- MASSA OSSEA NORMALE.
- RIDOTTO CONTENUTO MINERALE.

La patologia è legata ad un deficit di CALCIO E FOSFATO dovuto ad una DEFICIENZA O ALTERAZIONE DELLA DISPONIBILITÀ DELLA VITAMINA D, il medesimo quadro patologico nel bambino viene definito rachitismo.

EZIOLOGIA:

dal punto di vista eziologico la osteomalacia può essere dovuta a:

- deficit nutrizionali o ridotta esposizione alla luce solare.
- Malassorbimento intestinale, in particolare:
  - celiachia.
  - Gastroresezione.
  - Abuso di antiacidi.
- Epatopatie che inficiano la produzione di 25 idrossilasi.
- Nefropatie che possono provocare:
  - un importante deficit ionico soprattutto per quanto riguarda calcio e fosforo.
  - Incapacità di sintetizzare la 1 idrossilasi.
- Ipofosfatemia.
- Ridotta risposta recettoriale alla vitamina D.

DIAGNOSI:

anche in questo caso la diagnosi può essere:

- LABORATORISTICA, naturalmente i dati di laboratorio sono variabili in relazione alla causa della patologia, in linea generale si possono rinvenire generalmente:
  - ridotti livelli sierici di calcio, fosforo e vitamina D.
  - ridotti livelli urinari di calcio.
  - Incremento sierico dei livelli di fosfatasi alcalina e paratormone.
  - Incremento dei livelli di idrossiprolina.
- RADIOLOGICA, a livello radiologico si possono individuare:
  - decalcificazioni generalizzate.
  - Assottigliamento corticale e perdita di trabecolatura.
  - Pseudofratture di Looser-Milkmann: si tratta di linee di frattura parziali o complete perpendicolari all'asse dell'osso di aspetto lineare o natriforme.

MORBO DI PAGET:

il morbo di padget è una OSTEOPATIA forse di eziologia virale, caratterizzata da alterazioni vascolari della struttura ossea con ingrossamento, deformità e arricchimento del letto vascolare. Il processo si sviluppa in tre fasi:

1. FASE 1 processo di tipo osteolitico.
2. FASE 2 processo di neoformazione e riassorbimento osseo, si parla di fase intermedia.
3. FASE 3 processo di apposizione ossea, tale fase viene detta anche osteosclerotica o osteoplastica.

L'osso neoformato è chiaramente anomalo nella sua struttura e presenta fibre collagene disposte in modo disordinato.

CC BY NC SA

La sintomatologia è molto variabile in relazione a:

- sedi interessate, le più frequenti sono sicuramente bacino, colonna, teca cranica e ossa lunghe degli arti.
- Numero delle sedi interessate, la patologia può essere infatti mono o poli osteotica.

L'interessamento osseo può provocare poi delle gravi complicazioni:

- NEUROLOGICHE si tratta soprattutto di fenomeni compressivi a livello spinale.
- VASCOLARI: la formazione di anastomosi arterovenose intraossee dovute alle alterazioni vascolari tipiche, può indurre uno SCOMPENSO AD ALTA PORTATA.
- OSSEE dove chiaramente una frattura presenta difficoltà di guarigione evidenti.
- NEOPLASTICHE: si parla soprattutto di degenerazione sarcomatosa dell'osso, si verifica raramente, circa l'1% dei casi, ma da spesso rapidi fenomeni di metastastizzazione.

LA DIAGNOSI:

sicuramente la sintomatologia soggettiva induce un sospetto clinico, tuttavia la diagnosi definitiva può essere fatta solo tramite:

- DATI RADIOLOGICI.
- SCINTIGRAFIA OSSEA che risulta fortemente positiva visto l'elevato turnover e l'incremento del metabolismo locale.
- ESAMI DI LABORATORIO che mostrano un netto incremento della fosfatasi alcalina.

OSTEONECROSI ASETTICA:

necrosi tissutale ossea non accompagnata da infezione, può essere causata da:

- traumi.
- Tromboembolismi.
- Vasculiti.
- Forme occlusive venose.
- Somministrazione di glucocorticoidi.
- Forme neoplastiche.

Si tratta di eventi concomitanti a patologie sistemiche o di altra natura: difetti coagulativi, diabete, alcolismo, pancreatite acuta, iperlipidemia, malattia dei cassoni, policitemia vera, congelamento, morbo di Cushing, ustioni estese, connettiviti e vasculiti.

INFEZIONI DEL DISTRETTO OSSEO:

le infezioni del distretto osseo si caratterizzano generalmente per una serie di sintomi sistemici di accompagnamento, si registrano complessivamente:

- dolore locale.
- Arrossamento.
- Tumefazione.
- Aumento della VES.
- Leucocitosi.
- Febbre.

EVOLUZIONE DEL PROCESSO INFETTIVO ACUTO:

il processo infettivo procede normalmente attraverso una serie di fasi:

- MEDULLITE METAFISARIA fase sintomatica a livello generale, ma difficilmente individuabile localmente, radiologicamente non ci sono reperti significativi ad

eccezione di:
  - edema dei tessuti molli.
  - Scomparsa dei piani fasciali.

  Si tratta di indicazioni generiche rilevabili principalmente alla risonanza magnetica e alla scintigrafia.
- OSTEITE: il processo flogistico procede raggiungendo la corticale e sollevandone il periostio interrompendo il supporto vascolare sottostante. Si possono registrare:
  - osteopenia locale e a distanza.
  - Aspetto tarlato dell'osso.
  - Osteolisi a focolai multipli.
- OSTEONECROSI dove si possono registrare:
  - trombosi flogistica dei vasi.
  - Tossine batteriche.
  - Alterazioni del pH locale.
- SEQUESTRO cioè l'isolamento e demarcazione della parte ossea necrotica per demolizione osteoclastica delle regioni circostanti.

LA CRONICIZZAZIONE:

l'infezione ossea, a causa soprattutto della scarsa vascolarizzazione locale e della possibilità da parte dei batteri di dare fenomeni di segregazione nel tessuto osseo trabecolare, può divenire cronica. Si possono verificare:

- OSTEOMIELITI CRONICHE molto difficili da trattare.
- ASCESSI DI BRODIE: si tratta di focolai ascessuali unici ematogeni ad evoluzione cronica. Si formano principalmente a livello di:
  - metafisi prossimale della tibia.
  - Metafisi prossimale del femore.

  Analogamente a qualsiasi altro ascesso si individua una cavità centrale con osso liquefatto circondata da una membrana in questo caso data da una reazione spongiosclerotica dell'osso.
- SARCOFAGO: se un processo flogistico liquefattivo interessa tutta la struttura dell'osso dando vita ad una liquefazione importante, tutta la struttura ossea viene ricoperta di una membrana piogenica che può calcificare formando un vero e proprio sarcofago.

Naturalmente un evento cronico può sempre riassumere il suo carattere acuto se non adeguatamente trattato.

CC BY NC SA

OSTEOARTROSI

l'osteoartrosi è la artropatia più comune in assoluto, si tratta di una forma di scompenso articolare che coinvolge tutte le articolazioni dell'organismo anche se, per ragioni anatomiche, colpisce soprattutto quelle sottoposte a maggior carico quali:

- colonna lombosacrale e cervicale.
- Anca.
- Ginocchio.
- prima articolazione metatarso falangea.
- Spesso sono interessate anche le articolazioni interfalangee distali e prossimali.
- Spesso è interessata anche la radice del pollice.


Artrosi del ginocchio.

FISIOPATOLOGIA:

dal punto di vista fisopatologico la cartilagine è la struttura più colpita in assoluto, normalmente si tratta di un tessuto metabolicamente poco attivo, ma nella artrosi si caratterizza per una importante reattività legata alla produzione di fattori umorali che nel tempo:

- degradano aggrecano e collagene, elementi fondamentali della cartilagine.
- Determinano un impoverimento in volume della cartilagine stessa.
- Determinano una perdita di elasticità della cartilagine che diviene incapace di sostenere adeguatamente l'articolazione.

FATTORI DI RISCHIO;

i fattori di rischio sono associati ovviamente alla natura strutturale della articolazione e allo stress cui viene sottoposta.

- vulnerabilità articolare.
- carico articolare.
- Età, fattore estremamente importante.
- Alterazioni articolari specifiche e preesistenti.
- Obesità che aumenta il carico.
- Uso ripetitivo della articolazione.

QUADRO CLINICO:

la cartilagine come noto non è innervata, di conseguenza il dolore caratteristico di questa patologia scaturisce dalle strutture circostanti:

- il dolore si verifica durante e dopo l'utilizzo della articolazione.
- inizialmente è episodico, con il tempo diviene via via continuo.
- A livello del ginocchio soprattutto può portare lentamente nel tempo a instabilità e blocco articolare.

EVOLUZIONE ANATOMOPATOLOGICA DEL DANNO:

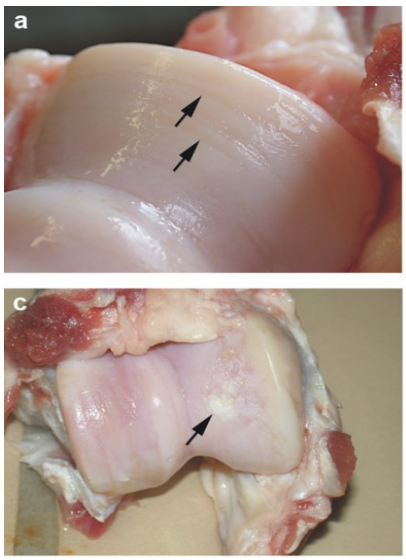
dal punto di vista anatomopatologico ricordiamo che:

- la cartilagine a causa dell'usura assume delle irregolarità di superficie e forma delle fibrillazioni cioè irregolarità di superficie che risulta frastagliata.
- Erosioni focali.
- Erosioni che si estendono all'osso sottostante che risulta fortemente interessato

CC BY NC SA

dalla malattia.

- Coinvolgimento dell'intera cartilagine.
- Induzione della formazione di clusters di condrociti proliferanti, si tratta di un aspetto anormale e anomalo rispetto ad una cartilagine adulta.
- il danneggiamento del collagene provoca la esposizione della cariche negative presenti nei proteoglicani che attirano molecole d'acqua.
- La cartilagine si gonfia e perde in elasticità divenendo MAGGIORMENTE VULNERABILE.
- Le alterazioni dell'osso subcondrale provocano la esposizione del tessuto osseo e si formano degli OSTEOFITI AI MARGINI DELLA ARTICOLAZIONE.
- LA MEMBRANA SINOVIALE, fortemente irritata, DIVIENE EDEMATOSA E INFIAMMATA.



Campione anatomopatologico macroscopico di artrosi di diverse articolazioni:

- A: erosione della cartilagine del condilo omerale.
- B ulcerazione del condilo mediale del femore.
- C rigenerazione della cartilagine.
- D osteofita marginale dell'olecrano dell'ulna,

TERAPIA:

la terapia è fondamentalmente:

- inizialmente non farmacologica:
  - allentamento dei muscoli articolari riducendo il carico durante l'esercizio.
  - riduzione del carico articolare.
- Quando necessario la terapia diviene farmacologica, si possono somministrare:
  - FANS.
  - infiltrazioni dei glucocorticodi articolari e acido jaluronico.

CC BY NC SA

INTRODUZIONE

In una situazione normale l'uomo vive in equilibrio con microorganismi di varia natura, UNA MALATTIA INFETTIVA di fatto rappresenta una rottura di questo equilibrio.
Per quanto riguarda il rapporto tra uomo e miceoorganismi distinguiamo alcuni termini fondamentali:

- CONTAMINAZIONE contatto occasionale con batteri, funghi o virus tramite la cute o le mucose dell'uomo, ambienti quindi per definizione non sterili, ma che non portano ad una colonizzazione. I microorganismi insomma non permangono adesi alla superficie.
- COLONIZZAZIONE la presenza persistente di germi in una data sede NON STERILE come le mucose.

In questi casi LA RISPOSTA FLOGISTICA, chiaramente, NON EMERGE.
LA MALATTIA INFETTIVA:
si tratta della conseguenza clinica delle interazione tra microorganismo ed essere umano ed è legata a particolari caratteristiche dell'agente patogeno cui:

- PATOGENICITÀ.
- INVASIVITÀ.
- DOSE INFETTANTE.

Contribuiscono a volte in modo DETERMINANTE particolari caratteristiche del paziente QUALI:

- UNA ELEVATA SUSCETTIBILITÀ DEL PAZIENTE.
- PARTICOLARI MODALITÀ DI TRASMISSIONE.

L'evoluzione di una contaminazione a colonizzazione e quindi alla malattia infettiva dipende quindi da molti e diversi fattori.

FATTORI DIPENDENTI DAL MICROORGANISMO:

Dal punto di vista microbiologico possiamo distinguere due variabili fondamentali relative al microorganismo:

1. PATOGENICITÀ: attributo delle singole specie microbiche che risulta relativo al macroorganismo infettato. Per esempio:
    1. la patogenicità del clostidium tetani è quella di produrre una tossina che può essere più o meno efficace a seconda che il soggetto sia vaccinato o meno.
    2. la patogenicità del virus dell'HIV è legata al suo linfotropismo.
2. VIRULENZA: ceppi microbici differenti di una singola specie possono presentare un diverso grado di patogenicità per variabili geneticamente determinate.
3. INVASIVITÀ: attitudine intrinseca del microorganismo a superare i dispositivi di difesa superficiali quali la barriera anatomo-funzionale. Per esempio la LEPTOSPIRA INTEGRANS, che vive normalmente a livello dell'apparato urinario del topo, HA UNA ELEVATA CAPACITÀ DI PENETRAZIONE ATTRAVERSO LA CUTE INTEGRA.
4. CARICA INFETTANTE: la carica infettante sufficiente a provocare l'infezione è la quantità di microorganismi necessari ad innescarla, è caratteristica delle singole specie.

FATTORI DIPENDENTI DAL MACROORGANISMO:

diversi pazienti presentano una diversa suscettibilità a diverse patologie, fattori significativi possono essere:

- ETÀ del paziente.

CC BY NC SA

- STORIA IMMUNITARIA soprattutto in relazione a:
  - vaccinazioni.
  - precedenti infezioni: questo fattore è strettamente legato al tipo di patologia e di germe. Ricordiamo che:
    - Alcuni microbi danno una immunità prolungata.
    - Alcuni microbi, per caratteristiche intrinseche o per caratteristiche del sistema immunitario, non danno un immunità prolungata.
- STATO DI NUTRIZIONE:
  - lo stato di nutrizione è fondamentale per preparare l'organismo alla risposta immunitaria.
  - l'obesità può essere un fattore prognostico negativo per alcune infezioni ospedaliere.
- GRAVIDANZA.
- FATTORI GENETICI.
- CO-MORBIDITÀ: soprattutto affezioni croniche sistemiche o relative ai singoli organi.
- UBICAZIONE DEL PAZIENTE: soprattutto in ospedale la selezione microbica batterica dettata dal massiccio uso di antibiotici incrementa la aggressività dell'agente patogeno.
- STATO IMMUNITARIO DEL PAZIENTE.

LE MALATTIE INFETTIVE:

le malattie infettive possono essere classificate in due categorie fondamentali:

- MALATTIE INFETTIVE CLASSICHE dove le caratteristiche relative al MICROORGANISMO sono MAGGIORMENTE RILEVANTI: la invasività o patogenicità del germe sono estremamente importanti.
- MALATTIE INFETTIVE OPPORTUNISTICHE O A PATOGENICITÀ CONDIZIONATA dove i germi possono presentare una bassa patogenicità, ma le condizioni del paziente sono TALI DA CONSENTIRE A PATOGENI DI QUESTO TIPO DI GENERARE UNA MALATTIA INFETTIVA.

GLI AGENTI EZIOLOGICI DELLE INFEZIONI:

agenti patogeni in grado di dare vita ad infezioni sono fondamentalmente:

- PROTOZOI.
- MICETI O FUNGHI generalmente associati a patologie di natura OPPORTUNISTICA che assumono carattere anche molto grave:
  - candidosi orali o vaginosi possono essere relativamente poco gravi.
  - candidemie possono essere estremamente pericolose.
- BATTERI.
- VIRUS.

I MEZZI DI ACCERTAMENTO DIAGNOSTICO IN PATOLOGIA INFETTIVA:

possiamo dire fondamentalmente che:

- I DATI CLINICI ed EPIDEMIOLOGICI sono fondamentali, ricordiamo:
  - sintomi.
  - anamnesi per esempio relativa a:
    - attività sessuale.
    - viaggi all'estero.
    - abitudini alimentari.
  - esame obiettivo.
- ESAMI DI LABORATORIO SPECIFICI, ricordiamo si possono utilizzare:

CC BY NC SA

- ANALISI DIRETTA che determina la presenza di un dato agente patogeno nel campione prelevato.
- ANALISI INDIRETTA tramite la individuazione della risposta immunitaria del paziente al dato agente patogeno, risulta molto utile soprattutto rispetto ai VIRUS che si isolano con difficoltà:
  - nell'infezione da HIV si cercano generalmente anticorpi anti virus HIV, si tratta di un esame sierologico.
  - Per la tubercolosi per esempio, causata da patogeni intracellulari, si ricerca la risposta cellulo-mediata, il test in questo caso è un test indiretto detto TEST DI MANTOUX.

- ESAMI DI LABORATORIO ASPECIFICI QUALI:
  - L'EMOCROMO EMOCITOMETRICO COMPLETO che permette di identificare:
    - alterazioni delle concentrazioni di globuli bianchi:
      - leucocitosi neutrofila caratteristica di molte patologie batteriche.
      - leucopenia o neutropenia caratteristica di tifo, brucellosi e molto altro.
      - Eosinofilia caratteristica di infezioni da protozoi ed elminti.
      - Eosinopenia da infezioni batteriche.
      - Linfocitosi legata a numerose patologie.
      - Linfocitopenia.
      - Monocitosi.
    - Anamia per esempio:
      - normo cromica citrica.
      - anemia da emorragia o emolisi.
    - Piastinopenia o piastrinosi.

    Può risultare quindi estremamente utile.
  - ESAME DEI FATTORI PLASMATICI DELLA COAGULAZIONE, per esempio:
    - FATTORI II, V, VII legati a lesioni del parenchima epatico.
    - FATTORI II, V. VII IN ASSOCIAZIONE A PIASTRINOPENIA che può essere indicativo di situazioni flogistiche estremamente gravi.
  - INDICI DI INFIAMMAZIONE che possono essere molto utili nella identificazione di patologie infettive anche se non sono sempre ad esse correlati, nello specifico ricordiamo che indicatori di flogosi sono:
    - VES velocità di eritrosedimentazione delle emazie: altezza in millimetri che sovrasta le emazie sedimentate, il diametro della colonnina chiaramente è standard. In caso di patologie infiammatorie incrementa al di sopra dei 30mm dopo un ora dall'inizio del test.
    - PROTEINA C REATTIVA molto importante oggi detta anche PCR: la proteina in questione viene fatta precipitare con il polisaccaride C dello pneumococco, la sue concentrazioni sono correlabili con lo stato infiammatorio del paziente.
    - PROCALCITONINA precursore proteico della calcitonina, la sintesi di questo ormone è inibita da:
      - citochine.
      - endotossine.

      la procalcitonina aumenta in concentrazione in quanto non viene trasformata in CALCITONINA e risulta un TEST MAGGIORMENTE SPECIFICO PER LA INFEZIONE piuttosto che, come i due precedenti, PER UNA QUALSIASI INFIAMMAZIONE.

CENNI DI EPIDEMIOLOGIA:

CC BY NC SA

dal punto di vista della propagazione di una malattia infettiva possiamo distinguere:

- SERBATOIO O SORGENTE DI INFEZIONE: ospite, uomo o animale o ambiente, che offre condizioni ottimali per la riproduzione e perpetuazione degli agenti infettivi. anche soggetti malati o portatori sani possono essere serbatoi di infezione.
- VIE DI TRASMISSIONE le principali vie di trasmissione degli agenti patogeni nell'uomo sono:
  - AEREA.
  - OROFECALE.
  - SESSUALE.
  - PARENTERALE cioè sangue, emoderivati, pratiche iniettive o chirurgiche, INDICA TUTTE QUELLE MODALITÀ DI TRASMISSIONE IN CUI È COINVOLTO IL SANGUE.

  Ricordiamo inoltre che la trasmissione può avvenire:
  - PER VIA DIRETTA cioè trasmissione immediata diretta del microorganismo dalla sorgente di infezione all'individuo.
  - PER VIA INDIRETTA cioè trasmissione mediante:
    - veicoli come acqua e alimenti.
    - vettori come zanzare o altri animali.

Le infezioni possono inoltre essere definite:

1. INFEZIONI COMUNITARIE non ospedaliere, insorgono e si sviluppano al di fuori dell'ospedale.
2. INFEZIONI NOSOCOMIALI o OSPEDALIERE:
   1. infezione a carico del PAZIENTE che:
      1. insorge durante il ricovero o dopo la dimissione ma risulta CORRELABILE AL RICOVERO STESSO.
      2. Che non è clinicamente manifesta o in incubazione all'ingresso in ospedale.
   2. infezione che può interessare ALTRI SOGGETTI ENTRANTI IN CONTATTO CON LA STRUTTURA OSPEDALIERA inclusi personale sanitario, volontari e visitatori, interessa quindi non solo i pazienti.

la distinzione è molto importante dal punto di vista della terapia: germi presenti nell'ambiente non nosocomiale sono molto differenti da quelli nosocomiali, generalmente maggiormente aggressivi.

<u>CARATTERISTICHE EPIDEMIOLOGICHE DEL MICROORGANISMO:</u>

per un microorgansmo possiamo distinguere:

- MORTALITÀ numero si soggetti morti nel numero complessivo dei soggetti a rischio.
- LETALITÀ numero di morti di una data patologia sul numero di casi di quella data patologia, risulta maggiormente significativo del precedente.
- INCIDENZA rapporto tra il numero di nuovi casi di una patologia nel tempo e il numero di soggetti esposti al rischio. Molto significativa statisticamente parlando.
- PREVALENZA rapporto tra il numero di casi di malattia presenti nella popolazione e il numero totale di soggetti nel gruppo. Statisticamente è meno significativa ma viene utilizzata molto spesso in quanto facilmente valutabile.

<u>CARATTERISTICHE DI UNA MALATTIA INFETTIVA:</u>

a seconda del livello di propagazione nell'ambiente distinguiamo:

- ENDEMIA patologia che in una certa area è continuamente presente in forma di equilibrio, i casi sono fra loro apparentemente non correlati e continuativamente presenti nell'area in esame.

CC BY NC SA

- EPIDEMIA comparsa di una elevata incidenza di casi di malattia superiore ai valori attesi e generalmente favorita da date condizioni.
- PANDEMIA fenomeno EPIDEMICO in DUE O PIÙ CONTINENTI.

BY NC SA

LA SEPSI:

la sepsi è una delle manifestazioni cliniche più importanti dal punto di vista delle malattie infettive, si tratta di una RISPOSTA SISTEMICA AD UNA INFEZIONE DOCUMENTATA NEL SANGUE. Dal punto di vista delle definizioni è indispensabile distinguere la SEPSI da fenomeni quali:

- batteriemia.
- funghemia.
- viremia.
- parassitemia.

che indicano invece una SEMPLICE PRESENZA DI BATTERI, VIRUS, FUNGHI O PARASSITI NEL SANGUE, si tratta di un evento estremamente frequente tanto che nel 50-60 % delle volte che ci si lava i denti per esempio, ledendo la mucosa delle gengive, SI HA UNA TEMPORANEA BATTERIEMIA NEL SANGUE che non da nessun problema.
Questo fenomeno può in ogni caso aggravarsi fino alla sepsi per:

- soggetti immunodepressi per cui il batterio o il patogeno si MOLTIPLICA NEL SANGUE.
- continuo gettito nel sangue di batteri o agenti patogeni in generale.

Per cui si ha una sepsi vera e propria.

LA SIRS o SINDROME DA RISPOSTA INFIAMMATORIA SISTEMICA:

la sindrome da risposta infiammatoria sistemica è una sindrome dalle diverse manifestazioni a eziologia non solo infettiva ma anche traumatica. Dal punto di vista clinico si definisce SIRS una sindrome che presenti almeno DUE DEI SEGUENTI SINTOMI:

- FEBBRE che risulta quasi sempre presente, maggiore a 38° di temperatura; nel soggetto molto anziano, sopra i 90 anni, la FEBBRE VIENE SOSTITUITA DA UNA IPOTERMIA che porta la temperatura corporea al di sotto dei 36°. È importante ricordare a proposito della febbre che solo nel 30-40% dei casi tale sintomo si associa ad una patologia infettiva e che anzi spesso può essere indice di:
  - patologie infiammatorie.
  - patologie tumorali.
- RITMO CARDIACO INCREMENTATO sopra i 90 battiti al minuto.
- TACHIPNEA diagnosticabile in termini di:
  - frequenza respiratoria maggiore di 20 atti al minuto.
  - pressione di CO2 ridotta a meno di 32mmHg (contro i 40mmHg normali).
- Conta leucocitaria alterata per cui si riconoscono:
  - LEUCOCITOSI concentrazione di globuli bianchi superiore a 12.000/mm^3.
  - LEUCOPENIA concentrazione di globuli bianchi inferiore a 4.000/mm^3.

  Per quanto riguarda l'osservazione microscopica i neutrofili appena formati presentano una cromatina differente lobata rispetto ai neutrofili sintetizzati da tempo: se il numero di NEUTROFILI IMMATURI incrementa sopra il 10%, si diagnostica una situazione flogistica.

La SIRS associata alla documentata presenza di agenti infettivi nel sangue, INDIVIDUA LA SEPSI, nello specifico si possono individuare nel circolo ematico:

- BATTERI nella maggior parte dei casi.
- FUNGHI in particolare LA CANDIDA.
- VIRUS soprattutto il virus influenzale in individui immunodepressi.
- PARASSITI come i plasmodi soprattutto.

CC BY NC SA

I DIVERSI GRADI DI SEPSI:

la sepsi si manifesta con livelli di gravità molto differenti:

- SEPSI che rappresenta, come sottolineato, una risposta sistemica ad una infezione documentata.
- SEPSI SEVERA caratterizzata da:
  - disfunzione d'organo.
  - Ipotensione.
  - Alterazioni tissutali da ipoperfusione ancora reversibili, nello specifico:
    - acidosi lattica.
    - Oliguria.
    - Encefalopatia acuta.
    - CID.
    - Ipossiemia.
- SHOCK SETTICO persistente ipotensione arteriosa causata da sepsi con pressione:
  - SISTOLICA diminuita a 90mmHg.
  - PRESSIONE diminuita di 40mmHg rispetto al baseline.
  - PRESSIONE MEDIA sotto i 70mmHg.

  La durata della sintomatologia supera l'ora.
- MODS o sindrome da disfunzione multi-organo.

Chiaramente con il procedere della infezione la situazione peggiora passando ATTRAVERSO diversi stadi con LETALITÀ MOLTO DIFFERENTI:

- INFEZIONE la cui letalità è minima, meno del 3%.
- SEPSI che presenta una letalità intorno al 16%.
- SEPSI GRAVE la cui letalità si colloca intorno al 20%.
- SHOCK SETTICO presenta una letalità intorno al 50%.

Fondamentale è quindi attuare una terapia rapida e il più possibile efficace in tempi brevi: l'utilizzo degli antibiotici e la conoscenza della effettiva attività microbica ha consentito di limitare in modo molto significativo la mortalità per sepsi, ad oggi, salvo casi particolari, il MIGLIORAMENTO DELLA CONDIZIONE DEL PAZIENTE SETTICO È LIMITATO FORTEMENTE DALLA RISPOSTA IMMUNITARIA DEL PAZIENTE che con l'età soprattutto, ma anche in numerosi e diversi casi, tende a diminuire. Dal punto di vista della incidenza è importante ricordare il fatto che LA SEPSI ACCONTA PER BEN 300 MORTI SU 100.000 NEGLI STATI UNITI più dello scompenso cardiaco congestizio (196) e che la mortalità annuale per sepsi è paragonabile di fatto a quella per infarto miocardico acuto.

FATTORI ASSOCIATI AD UN INCREMENTO DELLA INCIDENZA DI SEPSI:

anche se la mortalità per sepsi è andata, per i fattori descritti in precedenza, diminuendo nel tempo, la frequenza di tale patologia risulta in incremento soprattutto per alcuni motivi fondamentali:

- AUMENTO DELLA VITA MEDIA.
- AUMENTATA SOPRAVVIVENZA DI PAZIENTI CON PATOLOGIE GRAVI.
- MAGGIORE IMPIEGO DI TERAPIE IMMUNOSOPPRESSIVE soprattutto in relazione a trapianti e autoimmunità.
- OSPEDALIZZAZIONE variabile poi in relazione alla tipologia di reparto e alla durata del ricovero, diversi reparti presentano livelli di rischio maggiore.
- FREQUENTE USO DI DEVICES: si tratta di strumenti essenziali per interventi medicoinfermieristici invasivi quali cateteri vascolari, endoscopie utilizzati per scopi diagnostici e terapeutici. Molte sepsi sono legate a cateteri vascolari che, gestiti in

CC BY NC SA

maniera non corretta o per condizioni specifiche, divengono porta d'ingresso per i microorganismi nel sangue.
- USO SCORRETTO E INDISCRIMINATO DI ANTIBIOTICI: gli antibiotici possono stimolare la attivazione di farmacoresistenze molto pericolose e aggravare condizioni patologiche già gravi.

POSIZIONE DEI FOCOLAI DI SEPSI:
una sepsi è sempre e comunque associata alla presenza di un focolai settico specifico, tale focolaio si può collocare in regioni differenti, statisticamente possiamo dire che:
- nel 35% dei casi si colloca nel polmone.
- Nel 25% dei casi si colloca nelle regioni addominali.
- Nel 12% nel tratto urinario.
- Nel 10% nei tessuti molli in associazione soprattutto a traumi, ulcere, piaghe da decubito: tutte condizioni che ALTERANO LA PROTEZIONE CUTANEA.
- Nel 5% dei casi IL FOCOLAIO È DI PROVENIENZA DEL CATETERE e la patologia assume una importanza significativa rispetto alle alterate condizioni del paziente.

a livello clinico DETERMINARE LA PROVENIENZA DEL FOCOLAIO DI SEPSI è importante per DECIDERE IL PRIMO APPROCCIO TERAPEUTICO: dati batteri sono associati a dati focolai di sepsi e sono sensibili a differenti antibiotici.

DIVERSA GRAVITÀ DELLA SEPSI:
la differente gravità della condizione di sepsi è associata fondamentalmente a due fattori:
- il paziente.
- l'aggressività del microorganismo.

DIVERSI TIPI DI PATOGENI:
possiamo dire che diversi agenti patogeni in caso di sepsi sono associati a gradi di letalità differente, nello specifico è importante ricordare che:
- gli staffilococchi cutanei sono relativamente poco aggressivi e sono spesso associati a infezioni opportunistiche da catetere.
- Sicuramente molto aggressivo è lo staffilococcus aureus che, come noto, presenta numerosi fattori di virulenza.
- in caso di SEPSI la maggiore letalità si ATTRIBUISCE ALLA CANDIDA: questo fungo che normalmente vive come saprofita dell'uomo, se raggiunge il sangue e si riproduce, diviene molto spesso mortale, nel 40% dei casi.

EVOLUZIONE DEI MICROORGANISMI NEL TEMPO:
gli agenti patogeni associati a focolai settici sono molto variati nel tempo, nello specifico possiamo dire che:
- a partire dalla fine degli anni 80, al contrario di quanto avveniva in precedenza, COMINCIANO A COMPARIRE TRA LE CAUSE PRIME DI SEPSI I BATTERI GRAM POSITIVI: si tratta infatti della maggior parte delle INFEZIONI OPPORTUNISTICHE spesso mediate, come accennato, DA STAFFILOCOCCHI, sia di specie aureus che cutanei (o coagulasi negativi), ED ENTEROCOCCHI. Tale cambiamento, osservato soprattutto negli USA ma anche in altri paesi, deriva proprio dall'uso imponente di CATETERI VASCOLARI che è andato imponendosi dagli anni 80 in poi.
- Le sepsi fungine erano alla fine degli anni 70 molto rare, oggi tali patologie infettive sono in netto incremento probabilmente a causa della già citata CANDIDA: si tratta di funghi saprofiti molto comuni che aderiscono alle mucose senza dare grossi problemi fino a provocare eventualmente piccole mucositi[1], una volta raggiunto il

1 ricordiamo il mughetto del neonato: si tratta di una candidosi della mucosa del cavo orale che si manifesta sulla

sangue tale patogeno provoca un quadro settico molto grave ad elevata letalità. È molto difficile che una CANDIDA raggiunga sangue se non per fattori predisponenti molto forti legati sia a devices sia a immunodepressione.

FISIOPATOLOGIA DELLE SEPSI

è importante ricordare che CIRCA DUE TERZI DELLE SEPSI VIENE CONTRATTA IN AMBITO OSPEDALIERO o È CORRELATA A INTERVENTI DIAGNOSTICI O TERAPEUTICI, mentre solo 1/3 viene contratta in ambito EXTRAOSPEDALIERO. Dal punto di vista pratico ricordiamo che:

1. La sepsi presuppone la presenza di UN FOCOLAIO SEPSIGENO primitivo localizzato in qualsiasi distretto dell'organismo: il riconoscimento tempestivo del focolaio e il suo blocco può impedire l'aggravarsi della situazione.
2. Dal focolaio spesigeno in un primo momento i microorganismi si moltiplicano e raggiungono il sangue.
3. Pervenuti nel sangue i micoorganismi possono moltiplicarsi e impiantarsi in sedi differenti raggiungendo altri organi o essere eliminati a seconda del decorso della malattia.

LA SEPSI dal punto di vista fisiopatologico ALTRO NON È SE NON LA RISPOSTA ALLA INVASIONE DEL MICROORGANISMO mediata PRINCIPALMENTE DALLE CITOCHINE PRODOTTE DAL SISTEMA IMMUNITARIO.

FATTORI MICROBICI IN GRADO DI SCATENARE LA PRODUZIONE DI CITOCHINE:

i principali fattori in grado di scatenare una risposta immunitaria massiccia come quella settica possono essere:

- LPS prodotta da batteri GRAM NEGATIVI[2].
- PEPTIDOGLICANI presenti soprattutto sulla superficie dei batteri GRAM POSITIVI.
- MANNANO caratteristico dei MICETI.
- ALTRI POLISACCARIDI MICROBICI.
- ENZIMI soprattutto la streptochinasi.
- TOSSINE MICROBICHE.

Sono prodotti molto diversi.

CITOCHINE COINVOLTE:

la cascata di attivazione citochinica è molto complessa e coinvolge diversi fattori, nello specifico:

- TNF ALFA sicuramente importantissimo per la mediazione degli effetti SISTEMICI della infiammazione.
- Interleuchine con effetti molto diversi: IL 1-2-6-8-10-12.
- PAF pleatlet activating factor che come noto presenta diverse funzioni: attiva leucociti diversi e presenta potere chemiotattico, broncocostringe e incrementa la permeabilità vascolare.
- Fattori ossidanti prodotti dai neutrofili tramite la NADPH ossidasi principalmente.
- Peptidi vasoattivi quali istamina e serotonina.
- Interferone gamma, potente attivatore macrofagico e stimolante l'infiammazione.
- IL3 che attiva fattori di proliferazione soprattutto granulocitica e monocitica.
- Fattore XII della coagulazione.

I fattori sopra citati hanno la funzione fondamentale in situazioni fisiologiche di regolare la

mucosa interna delle guance. Possono provocare eventualmente infezioni vaginali

2 Responsabile principale della risposta in questo caso è il FAGOCITO: L'LPS si associa ad una LPS binding protein circolante e il complesso formatosi si associa a CD14 sulla membrana del fagocito. Il complesso trimerico, percepito dalla TOLL LIKE RECEPTOR 4 attiva il processo di eliminazione della molecola.

CC BY NC SA

risposta immunitaria, È LA LORO IPERPRODUZIONE PATOLOGICA CHE PORTA AL QUADRO SINTOMATOLOGICO CARATTERISTICO DELLO SHOCK SEPTICO E DELLA SEPSI IN GENERALE.

LE CELLULE ENDOTELIALI:

le cellule endoteliali presentano in questo caso una duplice funzione:

- sono oggetto dello stimolo proinfiammatorio che ne genera una attivazione protrombotica.
- Una volta attivate le cellule endoteliali divengono PROINFIAMMATORIE essere stesse.

Giocano un ruolo fondamentale soprattutto in relazione allo SHOCK E ALLA COAGULAZIONE INTRAVASCOLARE DISSEMINATA.

COAGULAZIONE INTRAVASCOLARE DISSEMINATA:

si tratta di un processo di coagulazione intravascolare molto complesso che interessa soprattutto tre fattori di innesco:

- TNF ALFA.
- IL6.
- FATTORE XII della coagulazione.

Nel complesso si assiste ad un quadro di questo tipo:

1. IN PRIMIS ATTIVAZIONE DEI FATTORI DELLA COAGULAZIONE CHE PORTA A MICROEMBOLIZZAZIONE DIFFUSA: piccoli trombi si formano in circolo e vanno ad ostruire strutture vasali di piccolo calibro.
2. IN UN SECONDO MOMENTO FENOMENI DI NATURA EMORRAGICA legati all'ESAURIMENTO DEI FATTORI PROTEICI FONDAMENTALI ALLA COAGULAZIONE.

Alla analisi laboratoristica del campione di sangue emergono:

- PIASTRINOPENIA.
- IPOFIBRINOGENEMIA.
- AUMENTO DEI PRODOTTI DI DEGRADAZIONE DELLA FIBRINA (d dimero).

MANIFESTAZIONI CLINICHE

dal punto di vista clinico la sepsi si presenta con una sintomatologia abbastanza caratteristica e può portare anche allo shock se non riconosciuta prontamente.

SINTOMI CARATTERISTICI:

FEBBRE:

caratterizzata da:

- un esordio brusco con febbre preceduta da brivido e causata da ORRIPILAZIONE E VASOCOSTRIZIONE[3].
- ipotermia.
- tachicardia.
- Tachipnea.

Manifestazione febbrile insomma caratteristica della SIRS.

SINTOMI CORRELATI AL FOCOLAIO:

si tratta di sintomi maggiormente specifici e correlati in certa misura al patogeno coinvolto, nello specifico ricordiamo:

- STRANGURIA E BRUCIORE A LIVELLO URINARIO legate a infezioni urinarie.
- DISPNEA A LIVELLO POLMONARE.
- In assenza di specifici sintomi si pensa AD UNA SEPSI DA CATETERE

3 sicuramente la vasodilatazione incrementa la dispersione del calore e si etrinseca nella sudorazione caratteristica della attività infettiva.

VASCOLARE per cui spesso non sono presenti segni indicativi relativi alla localizzazione del focolaio.

SEGNI DI INADEGUATA PERFUSIONE PERIFERICA TISSUTALE:

si tratta di segni legati alla ATTIVITÀ VASODILATATIVA DELLE CITOCHINE PROINFIAMMATORIE, tale aspetto se trascurato porta allo shock e alla morte per danno tissutale:

- oliguria: è fondamentale in queste situazioni il monitoraggio della diuresi; a questo proposito il calo del volume delle urine sotto i 500cc nelle 24 ore si definisce oliguria, conseguenza della ipoperfusione renale.
- delirio e confusione mentale: l'encefalo risente in modo molto significativo del calo della perfusione e la sofferenza cellulare emerge come confusione e delirio.
- cianosi legata a inadeguata ossigenazione del sangue.
- disturbi dell'alvo.
- nausea e vomito.
- Petecchie: si tratta di piccole emorragie puntiformi che non scompaiono alla pressione e differenti dall'esantema.
- ecchimosi: lesioni emorragiche simili alle petecchie ma di dimensioni molto più vaste.

Petecchie ed ecchimosi sono SEGNI DI DISFUNZIONI COAGULATIVE ASSOCIATE AD UNA CID IN ATTO.

COMPLICAZIONI POSSIBILI:

la sepsi si può aggravare sensibilmente con complicazioni quali:

- IPOTENSIONE che diviene, come sottolineato in precedenza, tanto grave da non rispondere alla terapia da infusione e si parla di SHOCK SETTICO.
- ACIDOSI METABOLICA legata al calo della vascolarizzazione tissutale. Nella valutazione di tale fattore spesso di QUANTIFICA LA LATTACIDEMIA che se superiore a 4mM/L si definisce la sepsi grave.
- INSUFFICIENZA MULTIORGANO O MODS legata soprattutto a:
  - insufficienza renale.
  - insufficienza cardiaca.
  - insufficienza epatica.
  - insufficienza o sofferenza cerebrale.
- Segni di CID COAGULAZIONE INTRAVASCOLARE DISSEMINATA che si manifesta con emorragie delle mucose, emorragie cutanee e d'organo.
- ARDS sindrome da DISTRESS RESPRATORIO ACUTO: sofferenza polmonare grave legata alla risposta infiammatoria della membrana respiratoria che diviene insufficiente.

Si tratta in ogni caso di LESIONI MEDIATE DALLA ATTIVITÀ CITOCHINICA.

ANALISI LABORATORISTICA:

nella diagnosi di sepsi a partire da sintomi caratteristici di SIRS si possono utilizzare diversi metodi, sicuramente sono molto utili:

- anamnesi.
- esame obiettivo.

Ma nel momento in cui la situazioni comincia ad aggravarsi risultano fondamentali ESAMI LABORATORISTICI SPECIFICI quali:

- EMOCULTURE che vanno eseguite:
  - in numero di almeno 2 in assenza di antibiotici: le analisi vengono ripetute a distanza di almeno 30 minuti soprattutto per evitare problemi legati a

    CONTAMINANTI imposti dal prelevante sul campione al momento del prelievo.
  - In numero di almeno 3 se il paziente presenta una terapia antibiotica in corso.
- UROCULTURE generalmente se ne fanno 2 soprattutto in caso di STRANGURIA o nel momento in cui SI SOSPETTANO INFEZIONI DELLE VIE URINARIE. Spesso si esegue a prescindere dal sospetto diagnostico specifico.
- COLTURE DI DIVERSI CAMPIONI BIOLOGICI come per esempio esame dell'espettorato per sospette polmoniti.

ESAMI UTILI oltre ai precedenti POSSONO ESSERE:

- ESAME EMOCROMOCITOMETRICO.
- Valutazione di VES E PROTEINA C REATTIVA.
- TEST DI COAGULAZIONE relativi soprattutto a fibrinogeno, protrombina e tromboplastina parziale.
- CRATININEMIA.
- CREATININEMIA, NATRIEMIA, CALIEMIA, BILIRUBINA, ALT E AST (transaminasi epatiche).
- EMOGASANALISI E LATTACIDEMIA come sottolineato in precedenza.
- EVENTUALI ESAMI STRUMENTALI.

APPROCCIO TERPEUTICO:

l'approccio terapeutico si basa:

- anzitutto su UNA TERAPIA ANTIBIOTICA EMIPIRICA cioè basata su antibiotici a diverso spettro ma che colpiscano il germe più probabilmente coinvolto nel processo settico. La valutazione si esegue sulla osservazione del sintomo associato al focolaio settico.
- In un secondo momento UNA TERAPIA MIRATA su GERMI ISOLATI IN VITRO a seguito di analisi.
- Spesso si eseguono:
  - CONTROLLO DELLA INFEZIONE PRIMITIVA TRAMITE TERAPIA CHIRURGICA come eliminazioni del PUS accumulatosi o eliminazione della appendice in caso di appendicite.
  - PREVENZIONE E CONTROLLO DELLE COMPLICAZIONI soprattutto per pazienti a rischio.

CC BY NC SA

ENDOCARDITI

si tratta di INFEZIONI SETTICEMICHE a focolaio SEPSIGENO ENDOCARDICO. Il processo infettivo interessa:

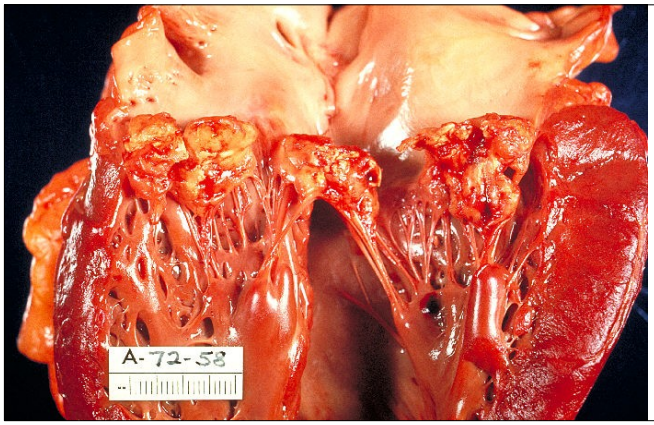
- nel 90% dei casi le valvole cardiache: questo è dovuto alle normali condizioni emodinamiche a livello cardiaco.
- endocardio murale soprattutto in caso di ALTERAZIONI EMODINAMICHE.
- In alcuni casi anche difetti settali.

Il focolaio settico si colloca nell'endotelio cardiaco, a seconda di come emerge la patologia questa può essere definita:

- ACUTA con intervallo tra infezione ed emersione inferiore a 2 settimane.
- SUBACUTA.
- CRONICA.

Nella stragrande maggioranza dei casi l'infezione interessa generalmente LE SUPERFICI VALVOLARI DELL'ENDOTELIO CARDIACO, dal punto di vista morfologico le valvole subiscono una trasformazione che porta alla formazione di VEGETAZIONI VALVOLARI cioè raccolte di BATTERI, PIASTRINE E FIBRINA che rappresentano:

- La sede della infezione.



Campione autoptico di ventricolo sinistro colpito da endocardite infettiva, si vedono molto bene sulla superficie delle valvole le vegetazioni endocarditiche formate in questo caso da Emophilus Parainfluenzae.

immagine tratta da wikipedia

EPIDEMIOLOGIA:

Si tratta in ogni caso di INFEZIONI ESTREMAMENTE GRAVI, il fenomeno risulta estremamente diffuso, presenta una incidenza mediana di 3,6 casi su 100.000 in un anno, soprattutto nella ANZIANITÀ:

- SOTTO I 50 anni l'incidenza è di 5 casi su 100.000 in un anno.
- SOPRA I 65 anni l'incidenza arriva a 15 casi su 100.000 in un anno.
- Il rapporto tra maschi e femmine è 2 a 1, come per molte altre patologie cardiovascolari,

Questa differenza è dovuta principalmente ad alterazioni ATEROSCLEROTICHE E MODIFICAZIONI STRUTTURALI DI VARIO TIPO DEL SISTEMA VASCOLARE maggiormente tipiche nel maschio e anziano. Si registra inoltre che frequenza di questo tipo di infezioni è in aumento soprattutto in ambito nosocomiale a causa di:

- CATETERI VENOSI.
- EMODIALISI.
- PROCEDURE MEDICO CHIRURGICHE.

la letalità è abbastanza elevata, circa il 50% mentre la mortalità è circa del 16%, il dato è

CC BY NC SA

poi variabile in relazione al germe che l'ha provocata, molto più alta della mortalità per un infarto coronarico acuto con tempo coronarico di 6 ore dove la mortalità si aggira intorno al 7%.

EZIOLOGIA:

L'eziologia è fondamentalmente batterica e tutte le quattro valvole cardiache possono essere, di fatto, interessante, per motivi edmodinamici, tuttavia, sono generalmente le valvole del cuore sinistro ad essere interessate a causa di:

- pressione maggiormente elevata.
- maggiore attività.

dal punto di vista pratico ricordiamo che LA EZIOLOGIA è molto differente per valvole NATIVE, anche malate, O PROTESICHE e interessa in modo molto significativo pazienti che portano dei devices quali:

- pacemaker.
- Cardioverter.

Complessivamente sono interessate:

- spesso valvole MALATE:
  - valvole congenitamente malate.
  - Valvole protesiche, sostituite soprattutto metalliche.
  - Valvole interessate da patologie cardiache di altro genere come per esempio una malattia reumatica.
- Raramente valvole sane.

<u>L'ORIGINE DELL'INFEZIONE:</u>

dal punto di vista pratico distinguiamo:

- ENDOCARDITE INFETTIVA classificabile in:
  - nosocomiale e quindi associata a operazioni di assistenza sanitaria che coinvolgano l'ospedale.
  - non nosocomiali contratte in ambito assistenziale, ma non ospedaliero.

  la flora batterica sarà quindi MOLTO DIFFERENTE
- ENDOCARDITE COMUNITARIA acquisita invece in condizioni di normalità.
- ENDOCARDITE INFETTIVA legata ALL'IMPIEGO DI DROGHE PER VIA ENDOVENOSA: sempre meno frequente per il diminuito uso delle siringhe nella somministrazione delle droghe e per la paura dell'HIV.

ENDOCARDITE NOSOCOMIALE:

presenta una incidenza elevata, 20-25% di tutte le endocarditi, nello specifico possiamo ricordare che:

- FATTORI DI RISCHIO sono sicuramente i devices associati al cuore.
- Presenta in questo ambito una letalità elevata, maggiore del 50%.
- l'eziologia in ambito ospedaliero è legata fondamentalmente a:
  - STAFFILOCOCCHI ne sono la causa nel 75% dei casi: NELLO SPECIFICO IL RAPPORTO TRA AUREUS E COAGULASI NEGATIVI È DI 3/1. Batteriemie di staffilococchi nel 13-25% dei casi danno vita ad una endocardite.
  - ENTEROCOCCHI. Batteriemie di enterococchi solo in meno del 10% dei casi danno vita ad una endocardite vera e propria.

<u>FATTORI DI RISCHIO:</u>

come di norma i fattori di rischio interessano due categorie distinte:

- FATTORI PREDISPONENTI DELL'OSPITE associati a:
  - cardiopatie congenite come il prolasso della mitrale.
  - cardiopatie acquisite quali:

        - febbre reumatica di derivazione streptococcica.
        - alterazioni valvolari degenerative: alterazioni di tipo ATEROSCLEROTICO soprattutto; questo spiega, come accennato, la differente incidenza per diverse fasce d'età:
            - insufficienza della valvola mitrale.
            - Stenosi aortica.
            - Difetti del setto ventricolare.
    - valvole protesiche O ALTRI DEVICES, soprattutto peacemaker e portacat (cateteri per iniezione di farmaci).
    - Tossicodipendenza per via endovenosa.

    in ogni caso il 30-40% delle endocarditi si sviluppa per adesione sul miocardio normale.
- CARATTERISTICHE DEL MICROORGANISMO INFETTANTE: ricordiamo che L'INFEZIONE È SEMPRE E COMUNQUE PROVENIENTE DALLA VIA EMATICA e che il focolaio deriva quindi da UNA BATTERIEMIA.

Nel momento in cui UNA VEGETAZIONE SIA ADESA ALLA VALVOLA CARDIACA o alle strutture dell'endocardio, l'approccio farmacologico risulta molto difficoltoso: LA FIBRINA E LE PIASTRINE adese alla colonia batterica rendono difficile l'azione dell'antibiotico e proteggono la popolazione batterica stessa; per questo motivo sempre più spesso si ricorre alla rimozione chirurgica della valvola e alla sua sostituzione.

ALTRE EZIOLOGIE:

È necessario distinguere tra due tipi di endocarditi:

- endocardite infettiva, sicuramente la più comune.
- endocarditi non infettive che possono essere causate da:
    - alterazione ENDOTELIALE di eziologia emodinamica.
    - DIFETTI DI COAGULABILITÀ DI NATURA PATOLOGICA, nello specifico si parla di ENDOCARDITE MARANTICA caratterizzata dalla presenza di UNA VEGETAZIONE NON INFETTIVA; questa patologia emerge eventualmente come complicazione di quadri patologici quali:
        - lupus eritematoso sistemico.
        - Sindrome da anticorpi anti fosfolipidi.

PATOGENESI:

una endocardite si sviluppa generalmente in una sequenza di eventi di questo tipo:

- comincia con una alterazione delle strutture endoteliali.
- Porta alla formazione di un deposito di fibrina.
- si forma un trombo non INFETTIVO.
- una batteriemia persistente può portare eventualmente all'interessamento del trombo non infetto.
- Il batterio aderisce alla struttura valvolare.
- Si forma quella che viene definita una VEGETAZIONE VALVOLARE.

LA VEGETAZIONE, una massa composta di:

- piastrine.
- Fibrina.
- Microcolonie di microorganismi patogeni.
- Cellule di tipo infiammatorio.

Con il suo sviluppo la colonia può eventualmente portare alla formazione di:

- generalmente:
    - ascessi perivalvolari.

  - lesioni dell'anello perivalvolare.
  - perforazione del muscolo cardiaco.
- Raramente:
  - Lesioni dell'endocardio e del pericardio.
  - Blocco della conduzione atrioventricolare.

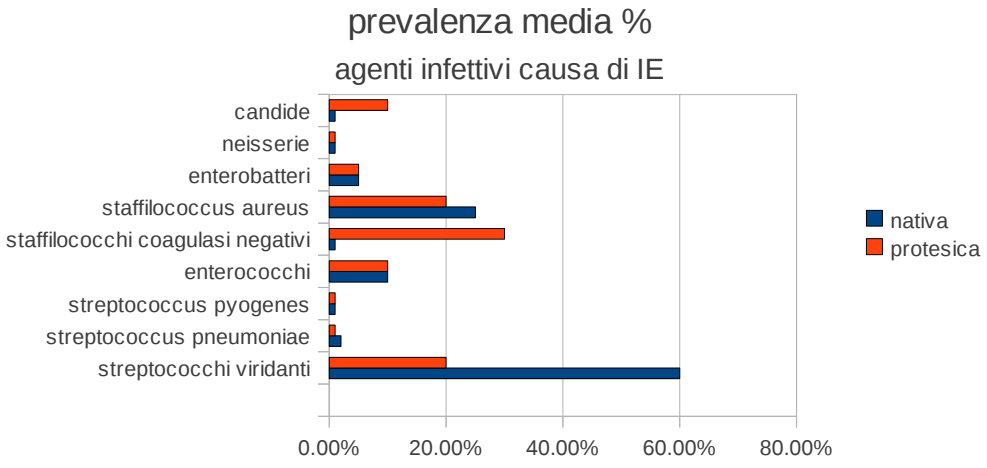
LA VEGETAZIONE STABILE formatasi, diviene, con il tempo, visibile soprattutto IN TERMINI ECOCARDIOGRAFICI, la visibilità o meno della alterazione dipende fondamentalmente da DIMENSIONI DELLA LESIONE ed eventualmente DALLA TECNICA ECOCARDIOGRAFICA UTILIZZATA.

AGENTI INFETTIVI COINVOLTI:

statisticamente gli agenti infettivi maggiormente coinvolti sono BATTERI, alcuni funghi sono in grado di provocare tale patologia, soprattutto la candida, ma presentano una incidenza relativamente bassa, VIRUS E PARASSITI non sono in grado di provocare endocarditi. Statisticamente i batteri maggiormente coinvolti sono:

- su valvola nativa:
  - streptococchi viridanti.
  - staffiloccus aureus.
  - enterococchi.
- su valvola protesica:
  - staffilococchi coagulasi negativi.
  - staffilococcus aureus.
  - streptococchi viridanti.
  - funghi del genere candida.

MICROORGANISMO	nativa	protesica
streptococchi viridanti	60,00%	20,00%
streptococcus pneumoniae	2,00%	1,00%
streptococcus pyogenes	1,00%	1,00%
enterococchi	10,00%	10,00%
staffilococchi coagulasi negativi	1,00%	30,00%
staffilococcus aureus	25,00%	20,00%
enterobatteri	5,00%	5,00%
neisserie	1,00%	1,00%
candide	1,00%	10,00%



CC BY NC SA

L'eziologia risulta quindi molto variabile tra la valvola nativa e quella invece protesica.

- le endocarditi da staffilococchi e da miceti sono molto più comuni nel tossicodipendete a causa di:
  - siringhe monouso.
  - Immunodepressione.
  - Cute sporca.

  E in generale le scarse condizioni igieniche di vita, ricordiamo infatti che gli staffilococchi e i miceti vivono sulla cute dell'uomo comunemente.
- Le endocarditi da staffiolococci, streptococchi ed enterococchi sono le più comuni su valvola nativa.
- Gli staffilococchi coagulasi negativi, soprattutto lo sfaffilococcus epidermidis, per loro natura tendono a dare endocarditi su valvola protesica, sopratutto appena dopo l'impianto della stessa.
- In Friuli Venezia Giulia i germi più coinvolti sono sicuramente gli ENTEROCOCCHI, soprattutto nelle serie più recenti.
- I miceti colpiscono soprattutto i pazienti immunodepressi.

QUADRO CLINICO:

clinicamente si tratta di una SEPSI, ma che si manifesta in virtù della posizione del focolaio, in moto piuttosto particolare:

- IL SINTOMO CARDINE, presente nell'85% dei casi, è il SOFFIO CARDIACO: l'ostruzione o la deformazione provocata dalla vegetazione batterica genera delle turbolenze che si manifestano con soffi cardiaci[1], Molto spesso:
  - nel momento in cui la patologia interessi l'anello perivalvolare, il soffio risulta meno evidente.
  - Soprattutto per pazienti cardiopatici, modificazioni di soffi preesistenti possono essere molto significative.
- FEBBRE ELEVATA O PERSISTENTE, acute, o MODESTA ONDULANTE, subacute.

Viene normalmente a livello della lesione provocata dalla infezione o in generale dalla alterazione anatomica.
un paziente endocarditico spesso si presenta dal medico per sintomi quali:

- UNA FEBBRE PROLUNGATA: la febbre prolungata di NDD (natura da determinare) resistente agli antibiotici, soprattutto se si presenta in soggetti a rischio.
- DISPNEA, che può essere determinata da una insufficienza cardiaca.
- ASTENIA.
- ICTUS o DOLORE ACUTO ADDOMINALE: determinato dalla embolizzazione sistemica di parte di una valvola.
- SEGNI DI INSUFFICIENZA CARDIACA.
- MICROEMBOLIZZAZIONI SISTEMICHE.
- SOFFI CARDIACI indicativi di un aggravamento di condizioni valavolari precedentemente presenti o scaturite dalla infezione.

ESORDIO DELLA PATOLOGIA E SUO SVILUPPO:

dal punto di vista dell'esordio della patologia e del suo sviluppo possiamo definire:

- UNA ENDOCARDITE ACUTA caratterizzata da:

1 Spesso questi soffi alla prima visita non vengono notati, ma si manifestano appunto nell'85% dei casi circa con le visite successive.

    - manifestazioni febbrili evidenti con temperature anche di 40°.
    - Danno alle strutture cardiache molto rapido.
    - Elevata probabilità di metastasi.

  Porta alla morte in qualche settimana se non curata.
- UNA ENDOCARDITE SUBACUTA:
    - manifestazioni febbrili meno evidenti, generalmente non superano i 39,4-39,5 gradi.
    - Danno alle strutture cardiache più prolungato nel tempo e più grave.
    - Probabilità di metastasi più scarse.

COMPLICANZE:
le complicazioni extracardiache di una patologia di questo tipo possono essere:

- IPOTENSIONE E SHOCK CARDIACO E SETTICO: la causa dello shock risulta in questo caso duplice.
- FENOMENI EMBOLICI: il trombo formatosi sulla valvola può disgregarsi, soprattutto se le valvole interessate fanno parte del cuore sinistro e nello specifico quella aortica risulta la più coinvolta; l'embolo che si distacca è ESTREMAMENTE PERICOLOSO anche in quanto INFETTIVO. L'embolizzazione può derivare da regioni differenti e interessare organi diversi, nello specifico:
    - dal cuore sinistro un embolo può interessare:
        - ENCEFALO.
        - MILZA provocando spesso una ASCESSO SPLENICO: si tratta di un organo che normalmente non presenta processi suppurativi, la presenza di un processo di questo tipo può essere quindi indicativa.
        - RENE dove si registrano.
            - Emboli settici.
            - Glomerulonefriti da complessi immuni.
        - POLMONE.
        - CORONARIE provocando un infarto del miocardio.
        - RETINA provocando una AMAUROSI IMPROVVISA o cecità.
        - ARTI soprattutto inferiori fino alla claudicatio.
        - VASA VASORUM soprattutto in relazione alla formazione di aneurismi.
    - Dal cuore destro un embolo può interessare LE STRUTTURE POLMONARI.
- COMPLICANZE CARDIACHE:
    - DISFUNZIONE VALVOLARE O DELLA PROTESI: si genera una compromissione emodinamica variabile in gravità a seconda della valvola coinvolta.
    - INSUFFICIENZA CARDIACA: generalmente si verifica per insufficienza secondaria della valvola aortica, sede più comune di infezione.
    - INFARTO DEL MIOCARDIO determinato da una embolizzazione in sede coronarica. A volte succede che nonostante la sepsi si risolva, la valvola risulti compromessa: si sviluppa quindi una valvulopatia secondaria che può necessitare di intervento chirurgico:
        - Le indicazioni di intervento chirurgico sono:
            - la valvolopatia è di competenza aortica.
            - il paziente è predisposto a complicanze mortali a causa di età, di 75 anni, diabete, ipertensione e fumo.
        - Il cardiochirurgo che deve intervenire a torace aperto controlla tramite una coronarografia lo stato delle arterie coronarie: se è possibile eseguire delle

operazioni sulle coronarie con un intervento unico, si cerca di farlo.
- La coronarografia con catetere vascolare prevede l'inserzione dello strumento a livello della arteria femorale al fine di raggiungere i seni di Valsalva e quindi le arterie coronarie nelle quali viene immesso il contrasto: se sono presenti popolazioni pregresse o la valvola è danneggiata C'È UN FORTE RISCHIO SI EMBOLIZZAZIONE.

In questi casi quindi si utilizza una ANGIO TC CORONARICA che prevede l'inserzione di un contrasto venoso e non arterioso: è una metodica di indagine meno precisa, ma sicuramente in questi casi meno pericolosa.

- ASCESSI CARDIACI presenti:
  - nel 30% delle endocarditi batteriche su valvola nativa.
  - Nel 50% delle endocarditi batteriche su valvola protesica.

  La ascessualizzazione può erodere la parete ventricolare generalmente e portare alla formazione di una fistola, in questo fenomeno è coinvolta in particolare la fibrosa mitroaortica, cioè la parete di divisione che si interpone tra la radice della aorta e l'atrio sinistro. Quindi:
  - si forma una lesione sulla parete della fibrosa mitroaortica.
  - Si forma una FISTOLA di comunicazione tra ventricolo sinistro e atrio sinistro.
  - Il sangue passa dal ventricolo dove è ad alta pressione all'atrio dove invece la pressione è molto bassa.
  - Il sangue passa nella circolazione polmonare e provoca un GRAVISSIMO, RAPIDO ED ACUTO EDEMA POLMONARE.

  Se questo fenomeno si verifica nella parte destra del cuore la complicanza è molto meno acuta: la differenza pressoria tra atrio e ventricolo destri è infatti molto più bassa.

SINTOMI CUTANEI:

sintomi che si accompagnano a questo tipo di patologia sono fondamentalmente legati alla produzione di piccoli emboli che dal cuore si portano alla periferia, nello specifico ricordiamo:

- PSEUDOPETECCHIE DI OSLER che si manifestano nel 20-25% dei casi:
  - nodulini di colore rossastro.
  - Dolenti alla palpazione.
  - Localizzati a livello:
    - dei polpastrelli nella maggior parte dei casi.
    - Delle palme delle mani.
    - Delle piante dei piedi.
- CHIAZZE DI JANEWAY si tratta di:
  - macule eritematose con centro emorragico.
  - Non dolenti.
  - Localizzate alle palme delle mani o dei piedi.
- SPOT DI ROTH: danni vascolari a livello del letto capillare retinico.

LA DIAGNOSI:

per quanto riguarda la diagnosi microbiologica fondamentalmente ricordiamo che giocano un ruolo fondamentale:

- EMOCOLTURE almeno tre set per anaerobi e aerobi; è necessario che la raccolta:
  - comprenda più di 30ml di sangue in tutto
  - venga eseguita nelle 2-24 ore durante la punta febbrile.

BY NC SA

- l'incubazione va protratta almeno per una settimana: questo deve essere segnatalo in laboratorio.
- si determinano le MIC (minime concentrazioni inibenti) anche nel caso in cui si sospetti la presenza di contaminanti, il campione batterico viene conservato.
- Altri metodi che non comprendono la emocoltura quindi, sono:
  - PCR.
  - Metodi sierologici.

  Vengono utilizzati eventualmente per specie batteriche quali BRUCELLE, COXIELLA BURNETII, CLAMYDIA, LEGIONELLA, MYCOPLASMA PNEUMONIAE e altri batteri che risultano difficilmente individuabili nel sangue.

Nel 90% dei casi LA EMOCOLTURA RISULTA POSITIVA, fanno eccezioni i microorganismi per qui è necessario un metodo di ricerca sierologico o tramite PCR.

DIAGNOSI STRUMENTALE:

si esegue, come accennato in precedenza, tramite ecocardiogramma: questa tecnica consente di individuare in modo estremamente preciso la presenza di vegetazioni a livello delle superfici valvolari ed eventuali lesioni a livello endocardico.

LABORATORIO:

oltre alle indagini microbiologiche sottolineate in precedenza, si possono riscontrare:

- anemia monocitometrica normocromica tipica delle patologie infettive.
- leucocitosi.
- piastrinopenia.
- aumento di VES, PROTEINA C REATTIVA E PROCALCITONINA.
- alterazioni a carico delle urine che emergono soprattutto per ascessi renali: proteinuria, ematuria ed eventualmente cilindruria.

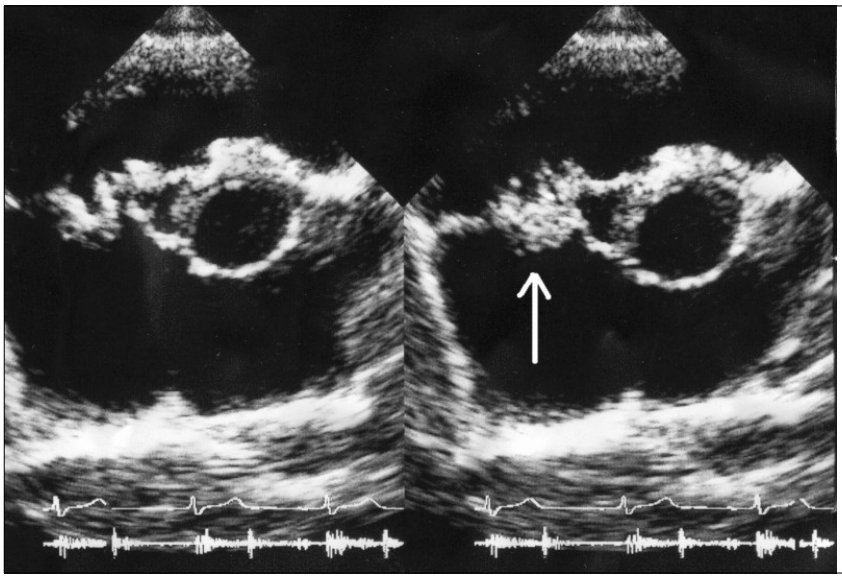
CRITERI DIAGNOSTICI:

le endocarditi possono essere classificate su base clinica in tre grandi categorie:

- CERTE, avvalorate da:
  - DUE CRITERI CLINICI MAGGIORI o 1 MAGGIORE E 3 MINORI o 5 MINORI; generalmente:
    - il paziente deve avere uno stato settico, ci deve essere un isolamento di germi tramite emocolture: nel 10% dei casi le emocolture sono NEGATIVE nonostante sia presente l'infezione, non va quindi esclusa in questi casi. Aiutano ad inquadrare la situazione:
      - Febbre.
      - Indici di flogosi quali leucocitosi, PCR e fibrinogeno.
    - ECOCARDIOGRAMMA molto utile nella visualizzazione della LESIONE.
    - Approfondimenti anamnestici: se il paziente è predisposto e presenta una protesi metallica valvolare, il sospetto è importante e si procede ad una ecocardiografia.

    APPROCCIO ECOCARDIOGRAFICO:
    - ECOCARDIOGRAFIA: si esegue con un ecocardiografo sulla cute toracica del paziente.
    - ECOTRANSESOFAGEA: per valvole protesiche metalliche è difficile dall'esterno individuare popolazioni batteriche, si esegue quindi una ecotransesofagea che preve l'inserzione della sonda nell'esofago.

    A volte il processo patologico è tanto veloce che si formano delle VALVULITI, infiammazioni importanti che inspessiscono la valvola e non consentono di individuare la popolazione batterica.



Ecocardiografia che dimostra la presenza di una vegetazione sulla valvola tricuspide: visualizzando l'immagine in movimento si può apprezzare l'anomalo movimento di questa massa che protrude nel ventricolo destro durante la sistole atriale.

immagine tratta da wikipedia

    - CRITERI ANATOMOPATOLOGICI, molto importanti:
        - presenza di microorganismi:
            - ad un esame colturale o istologico di vegetazione o di lesione cardiaca ascessuale.
            - in un embolo settico di origine cardiaca.
        - Lesioni istologicamente compatibili con vegetazioni o ascessi intracardiaci.
- POSSIBILI:
    - copresenza di 1 criterio maggiore e 1 criterio minore.
    - Presenza di 3 criteri minori.
- ESCLUSE:
    - diagnosi alterantiva.
    - Risoluzione della sintomatologia con una terapia antibiotica di durata pari a 4 giorni o inferiore.

TERAPIA:

si tratta naturalmente di una terapia ANTIBIOTICA generalmente MIRATA:

- battericidica.
- Della durata di almeno quattro settimane.

sempre più spesso si ricorre al cardiochirurgo per la rimozione della valvola cardiaca e la sua sostituzione.

La scelta dell'antibiotico dipende, come ovvio, dalla condizione del paziente e dal tipo di agente patogeno coinvolto.

LA RESISTENZA AGLI ANTIBIOTICI.

La resistenza agli antibiotici è determinata dal fato che:

- l'antibiotico viene somministrato nelle prime fasi empiricamente: non si sa dove sia il focolaio settico ne quale sia la sua natura, di conseguenza si somministrano antibiotici che, rispetto ai germi che provocano endocardite, sono poco efficaci.
- La valvola cardiaca ha una irrorazione proveniente per filtrazione direttamente dal sangue atriale e ventricolare, quindi la concentrazione di antibiotico locale è relativamente bassa.
- I batteri sono molto resistenti in questi casi.

Per alcuni batteri come gli streptococchi viridanti, i problemi derivano dal fatto che la

CC BY NC SA

sintomatologia emerge quando le VEGETAZIONI SONO MOLTO SVILUPPATE E DIFFICILI DA RIMUOVERE.

INDICAZIONI ALL'INTERVENTO CHIRURGICO:

L'INTERVENTO CHIRURGICO IN CASO DI ENDOCARDITE è PREVISTO PER:

- sepsi peristente.
- vegetazioni emobolizzanti recidivizzanti nonostante la terapia o voluminose.
- Scompenso cardiaco.
- Ascesso perivalvolare.
- Evidenze di rottura delle valvole o della parete.
- Disturbi di conduzione.
- Presenza di specifici agenti patogeni: miceti, brucelle, coxielle e germi altamente patogeni.

In caso di valvola protesica si procede:

- per endocarditi precoci, a meno di 12 mesi dall'intervento.
- Per endocarditi tardive: ostruzione o leak perivalvolare, emocultura positive persistenti, formazione di ascessi, anomalie di conduzione e ampie vegetazioni, soprattutto se staffilococciche.

In linea generale Se l'insufficienza è lieve e la sepsi è sotto controllo, non si procede con l'operazione.

PROGNOSI:

la prognosi per questo tipo di patologia è piuttosto negativa:

- a 10 anni dall'evento il 50% dei pazienti muore, molto spesso per complicanza cardiovascolari, ancora più spesso per recidive, complicanze emorragico emboliche o problemi neurologici.
- Una terapia chirurgica precoce accompagnata da terapia antibiotica importante nelle prime fasi, riduce notevolmente la mortalità.
- A lungo termine la prognosi peggiora in caso di neoplasie, età superiore ai 55 anni, scompenso cardiaco, terapia medica e insufficienza renale cronica (IRC).

CC BY NC SA

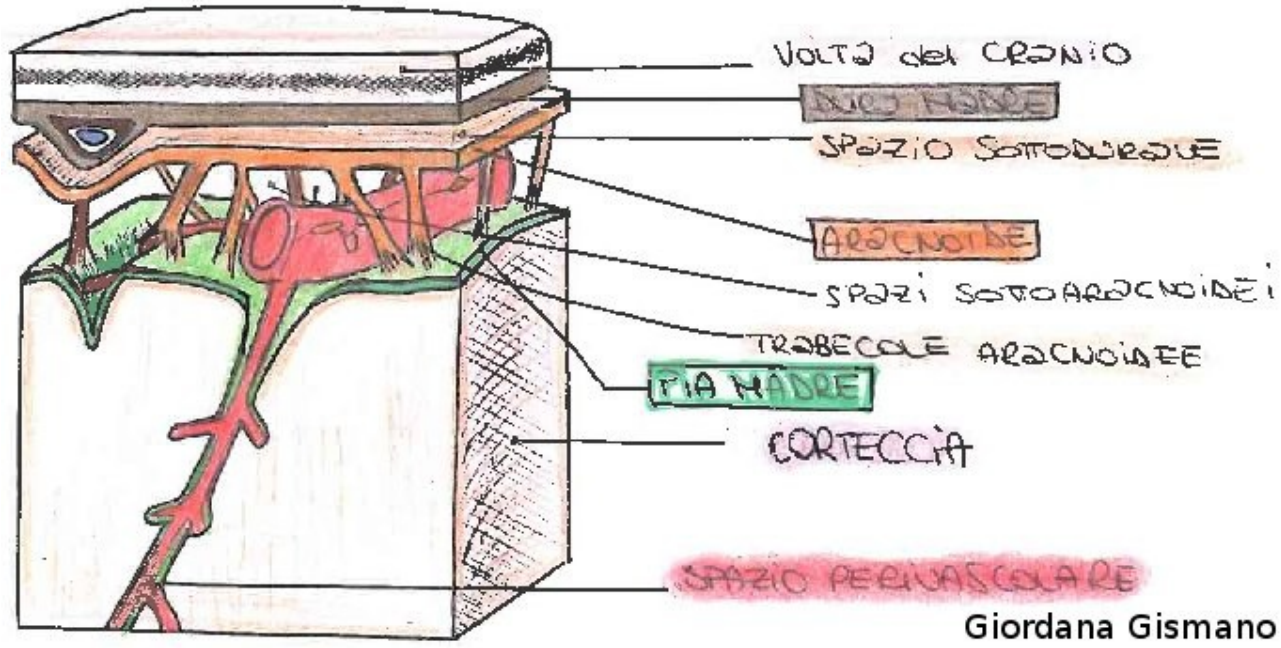
MENINIGITI E MENINGOENECEFALTI

Le meningiti e le meningoencefaliti sono patologie di natura infiammatoria, distinguiamo:

- MENINGITI cioè infiammazioni delle meningi e del liquor che si colloca in sede subaraconidea.
- MENINGOENCEFALITI o MENINGONEVRASSITI invece il tessuto cerebrale vero e proprio.

Con il termine MENINGITE si indica generalmente una INFIAMMAZIONI DELLA ARACNOIDE E DELLA PIA MADRE, le leptomeningi, che può presentare causa:

- FISICA legata a colpi di sole eventualmente.
- CHIMICA come avviene per esempio in caso di somministrazione di farmaci nello spazio subaracnoideo, soprattutto per quanto riguarda chemioterapici.
- INFETTIVE per cui risulta coinvolto direttamente un AGENTE INFETTIVO.



La maggior parte delle manifestazioni cliniche relative alla meningite sono legate al processo infiammatorio che l'agente patogeno innesca, questo si manifesta sorpattutto, come accennato, a livello delle LEPTOMENINGI e del LIQUOR CHE SI COLLOCA TRA LE TRABECOLE ARACNOIDEE, fra la aracnoide e la pia madre. Il liquor, o liquido cefalorachidiano o liquido cerebrospinale:

- viene prodotto a livello dei plessi corioidei nei ventricoli encefalici.
- Raggiunge lo spazio subaraconideo grazie ai formai di Magendie e Luska.
- Si porta tra le leptomeningi.
- Viene riassorbito a livello dei seni venosi della dura madre.

AGENTI PATOGENI:

tutti gli agenti patogeni possono causare infezioni a livello del liquor, tuttavia i più comuni sono:

- VIRUS soprattutto nei bambini.
- BATTERI soprattutto negli anziani.

Ricordiamo che la patologia interessa spesso anche le radici spinali.

CC BY NC SA

EPIDEMIOLOGIA:

sono maggiormente frequenti i casi di meningite batterica, ricordiamo che:

- le meningiti BATTERICHE:
  - colpiscono 5-10/100.000 persone per anno.
  - Colpiscono prevalentemente gli anziani.
- Le meningiti VIRALI:
  - colpiscono 5-35/100.000 persone anno.
  - colpiscono prevalentemente i bambini.

Generalmente le meningiti virali si risolvono rapidamente e non danno reliquati particolari, sono molto meno gravi di quelle batteriche.

EZIOLOGIA:

le meningiti si dividono in due grandi categorie:

- meningiti A LIQUOR LIMPIDO caratterizzate dalla presenza di liquor con scarsa cellularità.
- Meningiti A LIQUOR TORBIDO che presentano invece una elevata cellularità.

MENINGITI A LIQUOR TORBIDO:

Le meningiti a liquor torbido coinvolgono generalmente BATTERI, a seconda delle diverse fasce d'età, l'eziologia risulta molto differente, ricordiamo che:

- nella fascia tra 18 e 50 ANNI nella maggior parte dei casi gli agenti patogeni sono:
  - NEISSERIA MENINGITIDIS soprattutto in caso di deficit complementari: a partire dalla rinofaringe il batterio si porta nel sangue e quindi alle meningi.
  - STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE, si tratta di un patogeno tipicamente associato a patologie quali:
    - otite media.
    - sinusite.
    - Liquorrea, cioè perdita di liquor, distinguiamo:
      - NASOLIQUORREA perdita di liquor dalle cavità nasali.
      - OTORINORREA perdita di liquor dalle orecchie.

      Si tratta di un indice molto significativo di alterazioni della barriera ematoencefalica, sono causate spesso da TRAUMATISMI.
    - asplenici e alocolisti:
      - gli splenectomizzati a causa di traumi, generalmente automobilistici, sono predisposti alle infezioni in particolare da germi capsulati.
      - l'alcolista cronico ha una predisposizione generale ad infezioni da pneumococco.

    LE MENINGITI DA PNEUMOCOCCO SONO MENINGITI PER CONTIGUITÀ ANATOMICA: dalle diverse regioni anatomiche infette il patogeno si porta alle meningi e le infetta.
- NELLA FASCIA D'ETÀ SUPERIORE AI 50 ANNI l'agente eziologico cambia, nello specifico abbiamo:
  - LISTERIA MONOCITOGENES spesso causa di meningiti negli anziani: si tratta di un batterio gram positivo. Colpisce soprattutto:
    - immunodepressi.
    - Trapiantati.
    - Anziani.
  - STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE.
- Esistono inoltre degli agenti patogeni NON ETÀ CORRELATI, questi sono:
  - ENTEROBACETERIACEE.

CC BY NC SA

    - STAFFILOCOCCUS AUERUS e STAFFILOCOCCHI COAGULASI NEGATIVI.

  Infezioni di questo tipo generalmente si ASSOCIANO A INTERVENTI NEUROCHIRURGICI O COMUNQUE ALLA ASSISTENZA OSPEDALIERA.

MENINGITI A LIQUOR LIMPIDO:

principali agenti patogeni delle meningiti a liquor limpido sono:

- ECHOVIRUS.
- COXSACKIAE.
- VIRUS DELLA PAROTITE EPIDEMICA.

Esistono tuttavia degli agenti patogeni di tipo BATTERICO che, soprattutto in date occasioni, possono portare alla formazione di UNA MENINGITE A LIQUOR LIMPIDO, nello specifico ricordiamo:

- mycobacterium tubercolosis, responsabile di una meningite a liquor limpido o eventualmente smerigliato: si tratta di un patogeno intracellulare che di fatto non evoca una risposta mediata da neutrofili, principali responsabili del processo suppurativo.
- Brucelle patogeni intracellulari.
- treponema pallidum, spirocheta di dimensioni piccolissime.
- Lysteria moncytogenes, patogeno occasionale capace di penetrare e proliferare nelle cellule macrofagiche.
- Leptospire, spirochete di dimensioni piccolissime.
- Alcuni batteri del genere salmonella.

Tra i funghi ricordiamo il CRIPTOCOCCUS NEOFORMANS: si tratta di un agente patogeno di meningite soprattutto per individui immunodepressi.

ASPETTI CLINICI:

come noto la scatola cranica è un contenitore chiuso ermeticamente, di conseguenza l'avvento di un processo di tipo infiammatorio provoca:

- FEBBRE: tale febbre si dimostra ANTIPIRETICO RESISTENTE, se la temperatura invece si abbassa, generalmente il quadro non è quello di una meningite.
- RIGIDITÀ DELLA NUCA: il processo flogistico che colpisce lo spazio subaracnoideo fa si che ogni movimento, provocando lo stiramento della meninge, provochi un dolore molto significativo.
- CEFALEA PERSISTENTE.
- ALTERAZIONI DELLO STATO DI COSCIENZA: si sviluppano in caso di malattia avanzata soprattutto.

La osservazione di almeno due dei segni sopra descritti consente di diagnosticare una meningite. Si procede poi eventualmente con il prelievo del liquido cefalorachidiano.

SINTOMI E SEGNI:

alcune conseguenze fondamentali della infiammazione portano all'innesco di processi che generano la sintomatologia caratteristica della meningite.

- IPERTENSIONE ENDOCRANICA provoca:
    - cefalea.
    - vomito non gastrico a getto e improvviso.
    - nel neonato provoca la TENSIONE DELLA FONTANELLA BREGMATICA.
    - alterazioni del fondo dell'occhio: risultano particolarmente visibili all'esame oftalmologico.
- IRRITAZIONE DELLE RADICI SPINALI che provoca:
    - la rigidità della nuca, molto importante e sicuramente presente in caso di meningite; nei casi più gravi arriva fino all'OPISTOTONO.

CC BY NC SA

  - segno di KERNIG: la flessione della gamba sulla coscia e della coscia sul busto provoca un forte dolore.
  - segno di BRUDZINSKY: forzando la rigidità del collo, il paziente retrae gambe sulle cosce e le cosce su bacino nel tentativo di diminuire lo stiramento meningeo.
- segni di iperestesia diffusa della sfera sensitivo-sensoriale vegetativa e psichica, può arrivare al coma. Generalmente si assiste a:
  - ipersensibilità ai rumori.
  - fotofobia.
  - iperestesia.
  - bradicardia.
  - turbe del respiro fino alla apnea.
  - agitazione psicomotoria.
  - Torpore.
  - Delirio.
  - Coma.

La valutazione dello stato di coscienza si esegue generalmente con la SCALA DEL COMA DI GLASGOW, si tratta di una scala che consente, sulla base della risposta del paziente a stimoli esterni, di valutare il suo stato di coscienza.

SCALA DEL COMA DI GLASGOW		
APERTURA DEGLI OCCHI		
	spontanea	4
	a stimolo verbale	3
	a stimolo doloroso	2
	assente	1
RISPOSTA VERBALE		
	orientata	5
	frasi confuse	4
	parole sconnesse	3
	suoni incomprensibili	2
	nessuna risposta	1
RISPOSTA MOTORIA		
	valida, compie il gesto richiesto	6
	localizza lo stimolo	5
	risposta in flessione	4
	flessione generalizzata (risposta decorticata)	3
	estensione abnorme (rigidità decerebrata)	2
	nessuna risposta	1

I risultati ottenuti dalla sommazione dei risultati possono essere inquadrati nei differenti livelli di alterazione:

- NORMALE con un punteggio di 15.
- DEFICIT NEUROLOGICO LIEVE con un punteggio tra 12 e 15.
- DEFICIT NEUROLOGICO DI MEDIA ENTITÀ con un punteggio da 12 a 9.
- GRAVE DEFICIT con un punteggio inferiore a 9.

LA DIAGNOSI:

oltre ai segni e sintomi rilevabili immediatamente con un esame obiettivo presentano un ruolo fondamentale anche INDAGINI DI TIPO STRUMENTALE O LABORATORISTICO,

CC BY NC SA

nello specifico:

- ESAME DEL LIQUOR a carattere MICROBIOLOGICO E FISICO-CHIMICO.
- ESAMI SIEROLOGICI.
- NEUROIMAGING.

LA PUNTURA LOMBARE O RACHICENTESI:

si esegue normalmente per tutti i pazienti per cui sia necessaria una ricerca maggiormente approfondita relativamente alla patologia in corso, nello specifico si esegue in questo modo:

- si ricerca la linea immaginaria tra le due creste iliache.
- si ricerca uno spazio interspinoso tra due vertebre corrispondenti pressapoco alla linea tracciata: NON SI DEVE MAI SUPERARE LO SPAZIO TRA LA SECONDA E LA TERZA VERTEBRA LOMBARE, al di sopra di questo limite, infatti, si colloca il midollo spinale ed eseguire l'operazione risulta molto pericoloso.
- si supera il legamento interspinoso.
- si raggiunge lo spazio subaracnoideo.

generalmente il liquor cerebrospinale esce spontaneamente in virtù del suo gradiente pressorio che, nella meningite, risulta aumentato.

<u>POSSIBILI COMPLICAZIONI:</u>

è necessario prestare la massima attenzione durante l'esecuzione di questa manovra, in caso infatti di:

- pressione endocranica estremamente elevata.
- masse cerebrali quali ascessi cerebrali o gliomi: la loro presenza incrementa indirettamente la pressione del liquor.

Il rischio è quello in queste situazioni di PROVOCARE, sottraendo liquor e abbassando la pressione, UN INCUNEAMENTO DEL TRONCO DELL'ENCEFALO e quindi la morte del paziente per blocco dei centri respiratori.

Per prevenire l'incidente in questione in RELAZIONE SOPRATTUTTO ALLA PRESENZA DI MASSE CEREBRALI, si esegue quasi sistematicamente una TAC CEREBRALE:

- in assenza di fattori che lascino presupporre una qualsiasi alterazione delle strutture encefaliche, la rachicentesi si può eseguire senza attendere il risultato degli esami di imaging.
- Nel caso in cui invece il paziente presenti delle alterazioni della coscienza o delle altre manifestazioni di qualsiasi tipo, è necessario attendere il risultato delle analisi diagnostiche e somministrare immediatamente al paziente una terapia antibiotica empirica: l'utilizzo di questa terapia, della durata anche di alcune ore, non inficia il risultato della analisi del liquor prelevato.

ANALISI DEL LIQUOR:

il liquor in situazioni DI NORMALITÀ si presenta:

- limpido, acquoso.
- Presenta una pressione di:
  - 35-40cmH_2O[1] in decubito assisto.
  - 15-20cmH_2O in decubito laterale.

  in caso di meningite la pressione può arrivare anche a 250-300cmH_2O.
- PROTEIRRACHIA: il contenuto proteico del liquor varia da 20 a 30mg/dl normalmente. In caso di meningite incrementa notevolmente.
- GLICORRACHIA che normalmente è di circa 40-70mg/dl, circa il 60-70% della glicemia normale, decrementa in modo significativo in caso di meningite batterica.

1 Un cmH2O coincide a 0,73554mmHg.

Nello specifico si valuta in due sensi:
- in valore assoluto: viene considerato patologico sotto i 40mg/dl e in alcuni casi può arrivare addirittura a 0.
- In proporzione al glucosio ematico: nei pazienti che presentano una certa iperglicemia, fisiologica o patologica, si riscontra anche un incremento della glicorrachia.Nello specifico ricordiamo che:
  - un rapporto LIQUOR/SIERO si considera basso se scende sotto 0,6.
  - un rapporto LIQUOR/SIERO si considera indicativo di meningite, anche se non esclusivamente di essa, se scende al di sotto di 0,4.

- CONCENTRAZIONE DEGLI ELEMENTI CELLULARI, è estremamente importante: normalmente la cellularità è di 1-2 cellule per mm^3, si tratta generalmente di linfociti o neutrofili, e per questo motivo il liquor è limpido. La cellularità diviene patologica nel momento in cui si superi la soglia delle 5 cellule per mm^3, nello specifico:
  - valori da 5 a 500 cellule/mm^3 sono indicativi di meningiti virali.
  - Valori sopra le 500 cellule/mm^3 sono generalmente indicativi di meningiti batteriche.

Fanno sempre e comunque eccezione i patogeni batterici capaci di provocare meningiti a liquor limpido.

EFFETTO DELLE DIVERSE INFEZIONI VIRALI E BATTERICHE SULLA COMPOSIZIONE DEL LIQUOR:

Per quanto riguarda le condizioni di alterazione del liquor possiamo individuare un quadro di questo tipo:

- MENINGISMO, affezione caratterizzata da:
  - IRRITAZIONE MENINGEA E AUMENTO DELLA PRESSIONE LIQUORALE.
  - ASSENZA DI ALTERAZIONI CITOLOGICHE O CHIMICHE.

  Si risolve in modo SPONTANEO o EVOLVE se è presente anche un processo infettivo generalmente, ma può essere scollegato a qualsiasi processo infettivo.
- MENINGITI A LIQUOR TORBIDO si caratterizzano per:
  - PROTEINORACHIA AUMENTATA.
  - GLICORACHIA DIMINUITA a causa del consumo da parte dei microorganismi batterici.
  - CELLULARITÀ INCREMENTATA, soprattutto in relazione a:
    - POLIMORFONUCLEATI che risultano estremamente incrementati a causa della presenza di batteri nel liquor.
    - LINFOCITI che incrementano ma in misura decisamente inferiore.

  L'eziologia di questo tipo di condizione è da imputarsi a:
  - batteri gram positivi e negativi ad eccezione di quelli che provocano meningiti limpide.
  - Micoplasmi.
  - Miceti del genere CANDIDA e MUCOR.
  - Alcuni protozoi.
- MENINGITI A LIQUOR LIMPIDO si possono dividere in due categorie:
  - ad eziologia prevalentemente VIRALE caratterizzate da:
    - GLICORACHIA INCREMENTATA.
    - CELLULARITÀ INCREMENTATA in particolare in relazione alla popolazione LINFOCITARIA.
    - PROTEINORACHIA incrementata ma in misura decisamente minore.

L'eziologia è da imputarsi a:
- virus.
- Ricketsiae e clamydie.
- Parassiti quali toxoplasma e triponosoma.

- Ad eziologia prevalentemente BATTERICA caratterizzata da:
  - glicoracchia diminuita in modo significativo.
  - Cellule soprattutto linfocitarie aumentate.
  - Protidoracchia aumentata in modo consistente.

  Patogeni potenzialmente responsabili sono:
  - patogeni batterici intracellulari quali:
    - mycobatterium tubercolosis.
    - Listeria moncitogenes.
    - Brucelle.
  - leptospire e treponema pallidum.
  - Salmonelle.
  - Miceti tra cui soprattutto ricordiamo il CRIPTOCOCCUS NEOFORMANS.

<u>ANALISI MICROBIOLOGICA DEL LIQUOR TORBIDO:</u>
si eseguono generalmente:
- esame diretto dopo colorazione di gram, presenta:
  - sensibilità del 60-90%.
  - specificità del 100%.
- test al latex per evidenziare la presenza di antigeni di:
  - neisseria meningitidis.
  - hemophilus influenzae.
  - streptococcus pneumoniae.

  Consente di determinare la presenza di antigeni capsulari di questi batteri che, come noto, sono in grado di espellere capsule che vengono attaccate dal nostro sistema immunitario.
- Esame colturale che presenta una sensibilità del 100%.

Si esegue eventualmente un test di identificazione i funghi o protozoi all'esame diretto o con prove di isolamento.

<u>ANALISI MICROBIOLOGICA DEL LIQUOR LIMPIDO:</u>
generalmente si eseguono:
- esame diretto e colturale per il virus BK: si tratta di un virus della famiglia dei poliovirus.
- Amplificazione del genoma tramite PCR: questa pratica ha assunto una utilità sempre maggiore nel tempo, soprattutto per agenti virali difficilmente coltivabili.
- Indagini sierologiche, sempre molto importanti.

Si esegue eventualmente un test di identificazione i funghi o protozoi all'esame diretto o con prove di isolamento.

<u>ISOLAMENTO DELL'AGENTE PATOGENO:</u>
l'individuazione dell'agente patogeno avviene:
- nella stragrande maggioranza dei casi per le meningiti a LIQUOR TORBIDO: avviene nei ¾ dei casi.
- Nella stragrande maggioranza dei casi le meningiti a LIQUOR LIMPIDO non vengono associate ad uno specifico agente patogeno, ma sappiamo che nel 10% dei casi l'agente eziologico è il micobatterio tubercolosis.

CC BY NC SA

INDAGINI LABORATORISTICHE GENERICHE:
si possono eventualmente valutare:

- MARKERS INFIAMMATORI a livello ematico, soprattutto per quadri precoci.
- LEUCOCITOSI, un suo incremento suggerisce una eziologia generalmente batterica.

ALTRI ESAMI UTILI:
si possono eventualmente avere:

- RADIOGRAFIA DEL TORACE che in presenza di meningiti da pneumococco soprattutto, ma non solo, può mettere in evidenza un focolaio polmonare.
- NEUROIMAGING, soprattutto una TC-scan del cranio può mettere in evidenza:
  - una accentuazione del contrasto in sede meningea.
  - Un edema cerebrale.
  - Aree focali di cerebrite.
  - Lesioni focali.
  - Danni di varia natura, anche ischemici.

COMPLICAZIONI:

nel caso in cui la patologia non sia diagnosticata in tempo o non si ricorra a cure immediate:

- IL PAZIENTE può morire di SEPSI, soprattutto in caso di eziologia meningococcica.
- IL PAZIENTE SOPRAVVIVE ma può avere una serie di RELIQUATI ANCHE MOLTO GRAVI:
  - alterazioni dell'udito.
  - difficoltà di apprendimento.
  - deficit neurologici.
  - ernie cerebrali soprattutto TRANSTETTORIALI.
  - convulsioni da esiti di flogosi che interessano non solo le meningi ma anche il parenchima cerebrale.
  - Conseguenze neurovascolari fino all'infarto cerebrale.

La remissione completa e senza conseguenze è purtroppo relativamente rara.

IL MENINGOCOCCO:

Si tratta di un batterio:

- gram positivo.
- Si dispone a coppie formando delle strutture a chicco di caffè.

si tratta di un germe che può diventare estremamente aggressivo, presenta una letalità intorno al 5% e colpisce generalmente una popolazione giovane. Nei paesi del terzo mondo, soprattutto nell'Africa subsahariana, si possono avere delle epidemie molto significative: sembra che giochi un ruolo importante il COMPLEMENTO. In linea generale possiamo dire che:

- il contagio è interumano per inalazione di goccioline: il batterio dalla rinofaringe passa nel sangue e tende ad infiltrare nello spazio subaraconideo.
- Si pensa sia presente nella popolazione una prevalenza di portatori sani molto elevata, maggiore del 25%: maggiore è tale prevalenza, maggiore è la probabilità che il batterio infetti individui con deficit del complemento e che si scateni una epidemia.
- Naturalmente la presenza di un deficit del complemento non è l'unica causa che favorisce lo sviluppo di questo tipo di infezioni.
- Colpisce soprattutto bambini e giovani adulti.

CC BY NC SA

- Presenta diversi sierogruppi.

EPIDEMIOLOGIA.

epidemie con tassi molto elevati di mortalità si registrano in Africa subsahariana; soprattutto nei paesi del primo mondo, è disponibile un vaccino che:

- viene somministrato a pazienti a rischio come lo splenictomizzato che presenta una elevato incremento del rischio di contrarre infezioni da batteri capsulati.
- Presenta una durata breve nel tempo a causa della sua natura polisaccaridica.
- È disponibile ed efficace solo per alcuni sierotipi.

LA PATOLOGIA:

sicuramente la conseguenza di maggiore gravità e a percentuale di letalità maggiore è la SEPSI, questo patogeno infatti produce enormi quantità di LPS ed è capace di secernere fattori che stimolano la azione della endotossina stessa. Manifestazioni cliniche caratteristiche sono soprattutto, oltre a quelle specifiche per la meningite:

- petecchie ed echimosi.
- porpore: lesioni necrotiche legate alla presenza di trombi.
- Shock e ipotensione.

Questo è dovuto soprattutto alla attività della LPS appunto.

MENINGITE

come visto si manifesta per una infezione delle meningi a partire dal sangue.

SURRENALE:

soprattutto per la formazione di trombi si assiste spesso alla formazione di un INFARTO DELLA SURRENALE che porta a quella che viene definita SINDROME DI WATERHEUSE FRIDERICHSEN.

CHEMIOPROFILASSI:

a seguito di contatto con pazienti affetti da patologie meningococciche, si eseguono delle PROFLIASSI ANTIBIOTICHE IMMEDIATE:

- entro le 24 ore successive al contatto.
- Rifampicina 600mg per os ogni 12 ore per due giorni.
- In alternativa si possono utilizzare:
  - ciprofloxacina.
  - Ceftriaxone.

Il vaccino per la nessieria meningitidis è ad oggi disponibile in due forme: uno indicato per l'infanzia e diretto contro il sierogruppo C, l'altro invece adatto a pazienti adulti ma non funzionale rispetto al sierogruppo B.

STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE:

al microscopio presenta un aspetto a chicco di caffè e assume una colorazione violacea, possiamo dire che è un agente patogeno convenzionale associato a:

- otite.
- Sinusite.
- Polmonite.
- meningite seppur raramente.

Come accennato in precedenza, la meningite da streptococco è una meningite PER CONTIGUITÀ legate quindi ad OTITI, MASTOIDITI e SINUSITI che si allargano alle meningi: il percorso è quindi differente rispetto a quello della neisseria. Nel bambino soprattutto possono essere pericolose le adenoiditi.

FATTORI PREDISPONENTI:

fattori predisponenti allo sviluppo di una meningite da pneumococco possono essere:

- otite, mastoidite e sinusite come accennato in precedenza.

CC BY NC SA

- Agammaglobulinemia.
- Leucemie, linfomi e mielomi.
- Alcolismo.
- diabete mellito.
- insufficienza renale cronica.
- intervento neurochirurgico o traumi per cui si ha una PERDITA DI INTEGRITÀ DELLA BARRIERA EMATOENCEFALICA.
- Immunodepressione in generale.

Sicuramente i primi tre fattori dell'elenco presentano una rilevanza notevole.
La meningite pneucmoccica è una patologia dell'età avanzata e presenta una letalità elevata, del 30-50%: è spesso correlabile allo stato neurologico del paziente all'arrivo in ospedale.

COMPLICAZIONI E RELIQUATI:
possono essere molto pericolosi:

- sordità.
- danno parenchimale.
- Paralisi.
- Epilessia.
- Cecità.
- Idrocefalo.
- Incuneamento.

Con percentuali molto differenti: sicuramente la sordità è la complicazione più frequente.

MYCOBACTERIUM TUBERCOLOSIS:

le meningiti legate a questo particolare agente patogeno sono generalmente secondarie a patologie di tipo preesitente di natura solitamente polmonare: una volta sviluppatosi il focolaio polmonare e una volta penetrato il microorganismo nel sangue, questo può interessare tutti i distretti del corpo umano e tra questi le meningi. Ricordiamo che:

- l'incidenza in aumento per vari fattori, soprattutto:
  - tra gli extracomunitari provenienti da tutta l'ex unione sovietica.
  - Tra i malati di AIDS.
- È generalmente più frequente nei giovani.
- infezioni da HIV provocano un incremento del rischio notevole come accennato.
- Può provocare TUBERCOLOMI cioè GRANULOMI CEREBRALI con conseguenze anche molto gravi.

LA MANIFESTAZIONE CLINICA, per le peculiari caratteristiche del mycobatterio, È GENERALMENTE SUBDOLA rispetto alle meningiti provocate da altri tipi di patogeni batterici:

- comincia con una febbricola e una lieve cefalea.
- Porta spesso e presto ad alterazioni di umore e carattere.
- Genera frequenti segni di interessamento della attività dei nervi cranici e interessa SOPRATTUTTO LA BASE CRANICA, una delle manifestazioni caratteristiche è la paralisi del nervo facciale con simmetria della rima buccale.
- Le alterazioni del liquor sono piuttosto particolari:
  - permane limpido o smerigliato.
  - Si assiste ad un calo della glicorachia.
  - Generalmente incrementa la cellularità anche se in questo caso la popolazione prevalente non è neutrofila, ma linfocitaria.
  - Aumenta la proteicorachia.

CC BY NC SA

- Aumentano i cloruri.

Essendo in questo caso necessario ESEGUIRE UNA RICERCA PRECISA DEL MICROORGANISMO NEL LIQUOR, È INDISPENSABILE UNA PCR.

MENINGITI VIRALI:

agenti patogeni virali danno frequentemente quadri di meningoencefalite caratterizzati quindi non solo da cefalea e febbre ma anche confusione mentale, alterazione del comportamento e disturbi della vigilanza fino alle convulsioni. La prognosi per queste patologie è generalmente buona e le infezioni di questo tipo sono solitamente pediatriche, nello specifico ricordiamo tre agenti patogeni principali:

- coxsaeckie virus.
- Echovirus.
- virus della parotite.

COXSAECKIE:

in particolare tutti i gruppi del tipo A e alcuni del GRUPPO B, nello specifico ricordiamo che infezioni di questo tipo sono diffuse in estate autunno e si associano a:

- esantema.
- Faringiti.
- Congiuntiviti.
- Dolori addominali.
- Pericarditi e miocarditi, soprattutto per il gruppo B.

sono maggiormente frequenti in pazienti immunodepressi e neonati.

ECHOVIRUS:

generalmente si verificano in autunno o estate, generalmente:

- accompagnate a manifestazioni esantematiche.
- Non danno problemi.

PAROTITE EPIDEMICA:

un tempo maggiormente frequente, oggi molto meno, può eventualmente complicarsi a mielite,

- si verifica nel 10-20% dei casi di parotite.
- Come altre complicazioni legate alla parotite, può presentarsi generalmente dopo la tumefazione delle ghiandole, ma in alcuni casi anche prima che questa avvenga o in assenza di sintomatologia di parotite.

MENINGITI MICOTICHE:

praticamente inesistenti nel paziente immunocompetente, significative nel paziente immunocompromesso, il prototipo è la meningite da CRIPTOCOCCUS NEOFORMANS che provoca:

- una meningite con coinvolgimento del tessuto cerebrale.
- La presenza nel liquor di blastospore costituite della spora del fungo associata circondata dal materiale polisaccaridico che la protegge.

La diagnosi si esegue spesso direttamente al microscopio; è sufficiente osservare il campione di liquor mescolato con della china e si osservano le formazioni caratteristiche. Negli anni 80-90 la frequenza di questa patologia era molto maggiore soprattutto per la mancanza di una adeguata terapia antiretrovirale contro l'HIV.

CC BY NC SA

LE INFEZIONI OSPEDALIERE

Si tratta di un problema estremamente attuale e significativo: IL 5% DELLE PERSONE CHE ENTRA IN OSPEDALE VA INCONTRO AD UNA INFEZIONE DI ORIGINE OSPEDALIERA.

DEFINIZIONE:

si definisce OSPEDALIERA una infezione che:

- il paziente contrae durante il ricovero o che si manifesta successivamente ad esso ma che non era presente e non era in fase di incubazione all'ingresso in ospedale.
- oltre ai pazienti altre figure possono, seppur più raramente, contrarre una infezione:
  - personale volontario.
  - visitatori.
  - studenti.
  - tirocinanti.

  L'evento è molto più raro.

La provenienza dell'agente eziologico ci consente di definire le infezioni ospedaliere come:

- endogene se legate alla flora batterica del paziente, come avviene molto spesso.
- Esogene.

Tutte le infezioni che non rientrano in questa categoria SONO DEFINITE INFEZIONI DI TIPO COMUNITARIO: molto spesso in ogni caso, vista la dinamicità degli ambienti di cura, le infezioni contratte in ospedale vengono portate all'esterno dell'ospedale stesso e possono provocare seri problemi.

A partire dagli anni 80 si è cominciato a considerare l'aspetto delle infezioni ospedaliere come un aspetto clinicamente significativo. Le infezioni ospedaliere vanno curate chiaramente:

- per motivi etici.
- perché sono, soprattutto per alcune categorie di infezioni, chiaramente prevenibili. In linea generale possiamo dire che il 30% di queste infezioni risulta PREVENIBILE.
- per motivi economici: soprattutto alcune categorie di infezioni ospedaliere presentano un impatto molto significativo sulla spesa sanitaria.

METODI DI PREVENZIONE GENERALI:

possiamo dire che la prevenzione delle patologie infettive ospedaliere può essere effettuata tramite:

- formazione del personale sanitario.
- prevenzione tramite profilassi antibiotica dei pazienti chirurgici soprattutto.
- limitazione delle procedure diagnostiche.
- limitazione delle procedure diagnostiche e terapeutiche invasive: fondamentale è evitare il più possibile interventi inutili, soprattutto cateterismi e simili.
- adottare misure di asepsi il più efficaci possibile: è necessario prestare massima attenzione in qualsiasi procedura che preveda la lesione della barriera cutanea.

CATEGORIE DIFFERENTI DI INFEZIONI:

in linea generale possiamo dire che le infezioni ospedaliere appartengono alle seguenti categorie:

- INFEZIONI DELLE VIE URINARIE 20-40%
- INFEZIONI DELLE BASSE VIE RESPIRATORIE 12-26%
- INFEZIONI DELLA FERITA CHIRURGICA 9-25%
- BATTERIEMIE E FUNGEMIE 1-8%

CC BY NC SA

diverse infezioni presentano incidenza, costo e prognosi differenti chiaramente.

FATTORI DI RISCHIO E FONTI DI INFEZIONE:

i principali fattori di rischio per una INFEZIONE OSPEDALIERA sono fondamentalmente i seguenti:

- CARATTERISTICHE DELL'OSPITE correlate a:
  - ETÀ, le età critiche sono le età estreme della vita:
    - i primi due anni di vita.
    - l'età anziana.
  - SESSO che assume una importanza rilevante per le infezioni delle VIE URINARIE.
  - IMMUNODEFICIENZE o TRATTAMENTI IMMUNOSOPPRESSIVI.
  - TRAUMI ed USTIONI.
  - NEOPLASIE.
  - MALNUTRIZIONE.
  - DIABETE.
  - INSUFFICIENZA RENALE.
  - ANEMIE.
  - INFEZIONI.
  - PATOLOGIA CARDIOVASCOLARE.
  - ALTERAZIONI DELLO STATO DI COSCIENZA.
  - OSTRUZIONI O STENOSI DELLA GASTROINTESTINALI O GENITO URINARI.
- REPARTO DI RICOVERO, sono molto significativi:
  - reparti chirurgici.
  - reparti di terapia intensiva.
- DURATA DELLA DEGENZA, sia totale che preoperatoria, va ridotta sempre al massimo.
- PRESENZA DI UNA PRECEDENTE INFEZIONE.
- INTERVENTI CHIRURGICI E LORO DURATA.
- PRESENZA E DURATA DI ESPOSIZIONE A:
  - catetere urinario.
  - respirazione assistita che:
    - limita la meccanica della tosse, fondamentale a limitare i processi infettivi mobilitando le secrezioni.
    - Incrementa l'esposizione delle vie aeree inferiori a patogeni delle vie aeree superiori.
  - Cateteri intravascolari.

LE FONTI DI INFEZIONE:

come accennato in precedenza le fonti di infezione sono due fondamentalmente:

- ENDOGENA che nella maggioranza dei casi è la causa della infezione.
- ESOGENA che può essere veicolata da:
  - PERSONALE SANITARIO infetto o colonizzato, questo avviene soprattutto per una igiene non completa o corretta.
  - un ALTRO PAZIENTE.
  - AMBIENTE OSPEDALIERO: eccetto che per alcune patologie, come le legionellosi o l'aspergillosi, l'ambiente rappresenta un fattore di rischio minimo. Tutto dipende poi dallo stato immunitario del paziente che può essere più o meno immunocompromesso.

LE MODALITÀ DI TRASMISSIONE:

CC BY NC SA

oltre alla fonte di infezione hanno una importanza fondamentale nei protocolli di prevenzione le VIE DI TRASMISSIONE del patogeno:

- CONTATTO soprattutto cute-mucose o cute-cute: in questo caso il reservoire del germe è associato alla cute del paziente o dell'assistente sanitario, nel caso specifico a dominare sono gli STAFFILOCOCCHI.
- VIA DROPLET: goccioline di saliva emesse dalla bocca, soprattutto. Questa modalità di trasmissione interessa soprattutto:
  - il virus influenzale.
  - staffilococchi anche se più raramente.
- VIA DEVICE: si tratta di strumenti contaminati, avviene molto di frequenti negli ospedali dei paesi in via di sviluppo, ma si tratta di eventi relativamente frequenti anche nei nostri ospedali. In questo ambito prevalgono i batteri gram negativi per la loro maggiore resistenza in ambiente extraorganico. Ricordiamo tuttavia che LO STAFFILOCOCCUS EPIDERMIDIS ha la capacità di legarsi alle strutture NON ORGANICHE e di colonizzarle formando dei BIOFILM.
- VIA INFUSIONE: possono essere infuse flebo contaminate da germi, si tratta di evenienze rare, ma possibili.
- VIA TRASFUSIONE E PUNTURE DI AGO: si tratta di una via di trasmissione molto rara e interessa fondamentalmente malattie a trasmissione sessuale. Nei paesi sviluppati I RARI CASI SONO LEGATI AD INFEZIONI IN FASE FINESTRA: fasi in cui il paziente presenta una infezione ma non ha ancora sviluppato i markers utili alla sua individuazione.
- TRAPIANTO DI ORGANO: analogamente al caso precedente si tratta di eventi legati alla fase finestra di infezioni di natura virale.
- AIRBORNE: goccioline di liquido provenienti dalle vie aeree profonde o addirittura direttamente dall'acqua come avviene per le legionellosi. Bisogna prestare massima attenzione:
  - al paziente.
  - Alle fonti di acqua soprattutto stagnanti come il liquido dei condizionatori d'aria.
- FOODBORNE: infezioni trasmesse per via orofecale, meno frequenti ma comunque presenti.

La via di diffusione È ESTREMAMENTE IMPORTANTE nella individuazione delle diverse forme di prevenzione.

LA SORVEGLIANZA E LA SOLUZIONE DEL PROBLEMA:

tutti i reparti vengono posti sotto controllo nella prevenzione delle patologia a trasmissione ospedaliera, nel momento in cui la percentuale di incidenza incrementi eccessivamente, sarà necessario intervenire.

PRECAUZIONI POSSIBILI:

per prevenire patologie legate alla assistenza sanitaria è possibile seguire alcune norme di base:

- STANDARD che riguardano tutti i pazienti, chiunque entri in ospedale o in ambulatorio:
  - pazienti ospedalieri non necessitano di una camera propria, una camera normale è sufficiente: questo non vale per pazienti immunodepressi o deboli, che non possono entrare in contatto con altre persone.
  - guanti che devono essere indossati NEL MOMENTO IN CUI VI SIA LA POSSIBILITÀ DI ENTRARE IN CONTATTO CON I LIQUIDI BIOLOGICI DEL PAZIENTE.

cc BY NC SA

    - LAVAGGIO DELLE MANI dopo la rimozione dei guanti: togliendosi i guanti facilmente ci si può contaminare.
    - SOVRACAMICE solitamente di carta, si indossano in caso di procedure invasive quindi soprattutto dai chirurghi.
    - MASCHERINA che copra naso o bocca nel momento in cui vi sia il rischio si schizzi o simili.
- DA CONTATTO, si applicano per pazienti che presentano:
    - infezioni da batteri antibiotico resistenti.
    - ascessi o celluliti o piaghe da decubito.
    - Diarree acute.

  Per questo tipo di pazienti è necessario prestare massima attenzione e indossare sempre MASCHERINA e GUANTI.
- DA DROPLET, si applicano a pazienti affetti da infezioni:
    - da meningococco.
    - Pertosse
    - faringite streptococcica.

  Ma anche altre patologie; fondamentalmente oltre alle misure standard PREVEDE L'UTILIZZO DI UNA MASCHERINA A DISTANZA RAVVICINATA a meno di 50-60cm dal malato.
- DA AIRBORNE: per pazienti che generalmente sono ricoverati nel reparto di MALATTIE INFETTIVE e affetti da:
    - varicella.
    - Tubercolosi.
    - Morbillo.

  Si utilizza SEMPRE UNA MASCHERINA prima di entrare in contatto con questi pazienti, INOLTRE MALATI DI QUESTE PATOLOGIE SONO POSTI IN STANZE:
    - private a porta chiusa.
    - Nelle quali vengano eseguiti almeno 6 scambi di aria per ora.
    - A pressione negativa nella stanza: si tratta di una misura di isolamento fondamentale che impedisce al microbo presente nell'ambiente di propagarsi al di fuori della stanza.

IGIENE DELLE MANI:

è fondamentale non solo per la protezione di chi opera, ma anche per non trasmettere germi ad altri pazienti; l'igiene delle mani va eseguita:

- sempre nel passaggio da paziente a paziente.
- In caso di analisi con i guanti.

LE SOLUZIONI ALCOLICHE:

l'antisepsi alcolica tramite soluzione per le mani prevede l'uso di alcol isopropilico in soluzione lipidica; possiamo dire che:

- si tratta di un metodo rapido, consente una RAPIDA IGIENE DELLE MANI.
- È necessari prestare attenzione a fenomeni allergici.
- NON RIMUOVE LE SPORE dalle mani: questo assume una importanza significativa in relazione alle spore di clostridium difficile, per pazienti che presentano diarrea o una colite pseudomembranosa diagnosticata, è sempre indispensabile il LAVAGGIO DELLE MANI.

INFEZIONI DELLE VIE URINARIE:

le UTI o urinary tract infection SONO INFEZIONI DI TIPO OSPEDALIERO ESTREMAMENTE DIFFUSE e associate soprattutto ALL'USO DEL CATETERE

CC BY NC SA

URINARIO, utilizzato per:

- persone che non possono mingere in modo indipendente.
- a seguito di operazioni chirurgiche significative.
- Per vesciche neurologiche.

sono quindi fondamentali per questo tipo di processi e sono, chiaramente, delle porte d'ingresso per patogeni nelle vie urinarie del soggetto.

EPIDEMIOLOGIA:

sono infezioni frequentissime, circa il 40% delle infezioni ospedaliere, possiamo dire che:

- 80-90% dei casi sono associate al catetere.
- 5-10% dei casi sono associati alla endoscopia con cistoscopia: si utilizza il cistoscopio per la valutazione dello stato della mucosa. Lo strumento può essere in questo caso:
  - contaminato.
  - sterile ma provocare una alterazione della flora urinaria portando verso le vie urinarie alte batteri normalmente presenti nell'uretra.

Il 60% di queste infezioni si riscontra in reparti chirurgici e le UTI accontano per il 3% della mortalità associata ad infezioni ospedaliere.

COSTI:

le UTI contribuiscono al 10-15% dell'incremento del tempo di ricovero e dei costi, spesso sono inoltre una riserva di BATTERI ANTIBIOTICO RESISTENTI.

CARATTERISTICHE DELL'INFEZIONE:

PATOGENESI:

come le infezioni non ospedaliere, la via È PREVALENTEMENTE ASCENDENTE, a partire dall'uretra, oltre il 90% dei casi: difficilmente dal sangue il patogeno raggiunge le vie urinarie a partire dal sangue.

FATTORI DI RISCHIO:

fattori di rischio associati a questo tipo di infezioni sono fondamentalmente:

- età avanzata.
- sesso femminile, presenta una incidenza doppia nelle donne rispetto agli uomini a causa di due fattori:
  - maggiore colonizzazione batterica delle regioni peri uretrali.
  - Maggiore brevità della uretra femminile.
- fattori che facilitano la colonizzazione uretrale:
  - incontinenza fecale e urinaria.
  - Ridotta produzione di muco.
  - Atrofia vaginale.
- Riduzione del flusso urinario:
  - calcolo.
  - ipertrofia prostatica.
  - Disidratazione.
  - Riduzione della funzionalità renale.
- Cateterizzazione: PRESENTA UN INCREMENTO DEL RISCHIO DI INFEZIONE DELLE VIE URINARIE DEL 3-10% PER GIORNO DI UTILIZZO: il catetere VA RIMOSSO APPENA POSSIBILE. Possiamo ricordare che:
  - la durata media di una cateterizzazione è 2-4 giorni.
  - Il 10-30% dei pazienti presenta una batteriuria.
  - A seguito di un mese di cateterizzazione, la batteriuria avviene nel 100% dei casi.

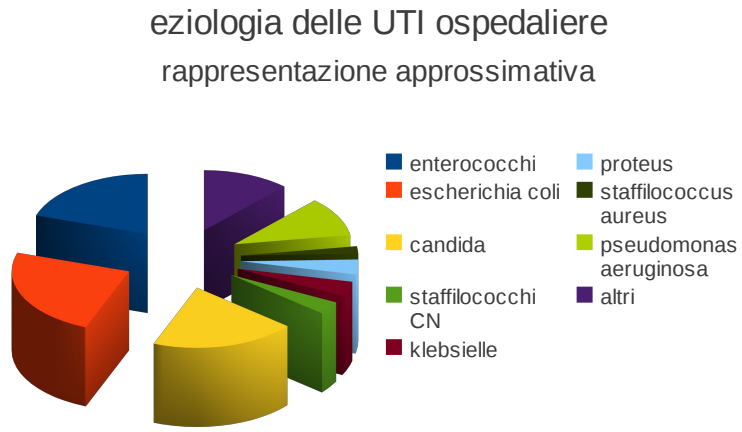
CC BY NC SA

AGENTE EZIOLOGICO:
i batteri maggiormente responsabili di questo tipo di patologia sono:

- escherichia coli.
- Enterococchi.
- Candida.
- Pseudomonas aeruginosa.

Principali agenti eziologici di UTI ospedaliere

enterococchi	20,00%
escherichia coli	24,00%
candida	20,00%
staffilococchi CN	3,50%
klebsielle	4,00%
proteus	4,00%
staffilococcus aureus	2,00%
pseudomonas aeruginosa	10,50%
altri	12,00%



LA DIAGNOSI DI IVU:
la diagnosi si basa inizialmente almeno sulla sintomatologia:

- stranguria.
- pollacchiuria.
- disuria.

NEL PAZIENTE CATETERIZZATO QUESTI SINTOMI SONO ESTREMAMENTE SUBDOLI O MANCANO DEL TUTTO, e il sintomo PRINCIPALE DIVENTA QUELLO FEBBRILE: in caso di diagnosi di SIRS o in generale di FEBBRE, va assolutamente approfondito il processo in termini di DIAGNOSI LABORATORISTICA.
DIAGNOSI LABORATORISTICA:
nella orinocultura il cut off è in questo caso a 100.000 batteri/ml nel mitto intermedio. Eventualmente si possono eseguire ANALISI SULLA URINA RICAVATA DA PUNTURA SOVRAPUBICA, nello specifico l'analisi presenta:

- buona sensibilità
- meno specificità.

in ogni caso è di difficile interpretazione, il valore di 100.000 unità va sempre visto in rapporto al quadro clinico.
PREVENZIONE:
le linee guida sono rivolte al personale infermieristico prevalentemente e riguardano l'inserimento del catetere che deve essere eseguito nella massima sterilità:

- inserire il catetere solo quanto necessario: si tratta di una indicazione medica.
- utilizzare guanti sterili.
- drenaggio a sistema chiuso.
- impedire il reflusso di batteri.
- non contaminare il circuito quando si preleva il campione per eseguire una orinocultura.
- evitare la formazione di gomiti od ostruzioni del catetere.

INDICAZIONI RELATIVE ALL'UTILIZZO DI CATETERE:
le indicazioni relative all'utilizzo di questo device estremamente diffuso devono essere rispettate in modo estremamente preciso:

cc BY NC SA

- RITENZIONE IDRICA ACUTA o OSTRUZIONE DELLE VIE URINARIE.
- monitoraggio della diuresi nel paziente critico: È INDISPENSABILE SOPRATTUTTO PER PATOLOGIE CARDIACHE o VASCOLARI MONITORARE LA ATTIVITÀ DIURETICA al fine di valutare la funzionalità renale e la clearance dell'organismo.
- ANESTESIA.
- GUARIRE ULCERE DA DECUBITO: soluzioni di continuo da decubito a livello sacrale possono andare incontro ad infezioni provocate dal flusso urinario, l'utilizzo del catetere è estremamente utile.
- IN CASO DI RICHIESTA DEL PAZIENTE, estremamente raro.
- INCONTINENZA URINARIA LEGATA ALL'ETÀ.

INFEZIONI POLMONARI:

nel caso specifico si parla di POLMONITI UNICAMENTE OSPEDALIERE, non comunitarie che presentano una eziologia batterica differente. La polmonite, ad eccezione di quella tubercolare e da legionella, sono POLMONITI ENDOGENE, legate alla flora batterica del paziente che si trova nelle alte vie respiratorie che:

- per deficit funzionali o immunologici del paziente.
- Per l'utilizzo di devices.

Passa a livello delle basse vie respiratorie o degli alveoli fino alla infiammazione.

CARATTERISTICHE DELL'INFEZIONE:

Le polmoniti di origine ospedaliera si possono classificare in tre grandi categorie:

- HAP hospital acquired pneumonia: una flogosi infettiva polmonare che si sviluppa almeno 48 ORE DOPO L'INGRESSO IN OSPEDALE.
- VAP ventilator associated pneumonia: polmonite che che insorge dopo 48-72 ore dalla INTUBAZIONE ENDOTRACHEALE. Sappiamo che:
  - presenta una LETALITÀ ABBASTANZA ELEVATA 6-14%.
  - la letalità di questo tipo di infezione È STRETTAMENTE ASSOCIATA ALLE CONDIZIONI DEL PAZIENTE.
- HCAP healthcare associated pneumonia, si tratta di una polmonite del paziente che si trova:
  - in casa di riposo.
  - sta a casa ma è stato in ospedale nei 2-3 mesi precedenti.
  - È sottoposto a chemioterapia.
  - in generale è stato sotto terapia.

  QUESTI PAZIENTI PRESENTANO GENERALMENTE UNA FLORA BATTERICA PARTICOLARE.

LA TERAPIA ANTIBIOTICA EMPIRICA È DIFFERENTE A SECONDA DELLA PROBABILE EZIOLOGIA DELLA POLMONITE, questo assume una VITALE IMPORTANZA se si pensa che LA DIAGNOSI MICROBIOLOGICA È MOLTO PIÙ DIFFICILE, si basa infatti SULL'ESPETTORATO:

- difficilmente prelevabile.
- Spesso contaminato.

In caso di necessità si possono eseguire analisi differenti basate su:

- broncoscopia.
- broncoaspirato.

Si tratta di MISURE MOLTO INVASIVE, possono essere eseguite per esempio per:

- soggetti su cui la terapia non ha particolare effetto.
- soggetti immunodepressi.

CC BY NC SA

- polmoniti gravi.

Spesso per questi casi la EZIOLOGIA BATTERICA è DIFFERENTE.

EPIDEMIOLOGIA:

le patologie di questo tipo:

- accontano per il 15-20% delle infezioni ospedaliere totali.
- Sono responsabili di un notevole incremento dei costi di gestione:
  - Il 24% delle giornate di ricovero aggiuntive sono legate a queste patologie.
  - Hanno un costo di gestione elevato: danno un incremento complessivo della spesa di circa il 39%.

EZIOLOGIA:

i batteri maggiormente temuti in linea generale sono:

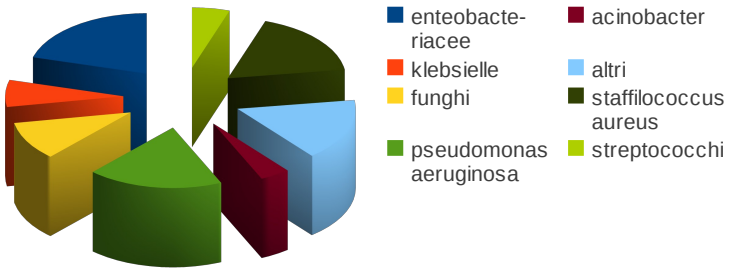
- PSEUDOMONAS AERUGINOSA.
- AUERUS.
- ENTEROBACTERIACEE.

ezioogia delle polmoniti ospedaliere

rappresentazione approssimativa

principali agenti eziologici di POLMONITI ospedaliere

enteobacteriacee	20,00%
klebsielle	7,00%
funghi	10,00%
pseudomonas aeruginosa	18,00%
acinobacter	4,00%
altri	16,00%
staffilococcus aureus	17,00%
streptococchi	5,00%



Dal punto di vista della tempistica possiamo dividere le patologie polmonari in:

- PRECOCI entro 3-5 giorni dall'ammissione in ospedale; gli agenti eziologici sono:
  - streptococcus pneumoniae.
  - Klebsiella pneumoniae.
  - Emophilus influenzae.
  - Moexella catarralis.
- TARDIVE tardiva, dopo 5 giorni dalla ammissione in ospedale; gli agenti eziologici sono:
  - enterobacteriacee.
  - Klebsiella pneumoniae.
  - Escherichia coli.
  - Pseudomonas aeruginosa.
  - Satffilococcus aureus.

  Spesso le forme in questione possono essere POLIMICROBICHE, questo avviene nel 20-50% dei casi. Le forme tardive sono SPESSO MAGGIORMENTE RESISTENTI rispetto a quelle PRECOCI.

DIAGNOSI DI INFEZIONI POLMONARI:

nella diagnosi di questo tipo di infezione sono molto importanti gli aspetti anamnestici, i sintomi fondamentali sono:

- febbre.
- Tosse.
- Dispnea.

CC BY NC SA

soprattutto febbre e tosse sono SINTOMI CARDINE della patologia:
DIAGNOSI LABORATORISTICA:
si individuano fondamentalmente indici di flogosi:

- VES.
- PCR.
- Emocromo con formula.

Eventualmente si possono eseguire delle EMOGASANALISI.
DIAGNOSI MICROBIOLOGICA:
l'indagine maggiormente richiesta a questo proposito è l'analisi dell'ESPETTORATO con i limiti sopra determinati; si possono richiedere:

- emoculture.
- Analisi del materiale derivato da:
  - toracentesi.
  - Broncoscopia.
- Eventualmente si possono richiedere antigeni specifici.

INDAGINI STRUMENTALI:
fondamentale a questo proposito sono:

- INDAGINE A RAGGI X, grazie alla quale si individuano infiltrati a livello toracico e alterazioni del parenchima.
- TAC ma si esegue molto raramente.

PREVENZIONE:
la prevenzione di queste patologie può essere eseguita:

- in generale tramite:
  - il lavaggio delle mani.
  - La mobilizzazione del paziente: la flora batterica endogena diviene maggiormente aggressiva anche per la STASI DELLE SECREZIONI LEGATA AL DECUBITO CONTINUO.
- Per le VAP due misure sono fondamentali:
  - non eseguire la intubazione se non è strettamente necessario.
  - Rimuovere il tubo appena possibile.

INFEZIONI DEL SITO CHIRURGICO:

si tratta di importantissime infezioni associate alla assistenza ospedaliera; possiamo dire che:

- si tratta di infezioni SPESSO PREVENIBILI.
- La gravità è strettamente correlata alla POSIZIONE DELLA FERITA CHIRURGICA.
- La ferita può essere:
  - superficiale.
  - Profonda.
  - di cavità dove può provocare danni molto gravi: una delle patologie a prognosi peggiore è la MEDIASTINITE.

EPIDEMIOLOGIA:
le infezioni del sito chirurgico accontano circa per il 20-30% delle infezioni ospedaliere, ma presentano un costo ESTREMAMENTE ELEVATO:

- sono responsabili del 57% delle giornate di ricovero aggiuntive.
- Hanno un peso economico notevole, contribuiscono circa al 42% dei costi ospedalieri aggiuntivi.

CARATTERISTICHE DELL'INFEZIONE:
in condizioni normali una flora batterica di diversa entità si trova a livello della cute e del

follicolo pilifero, in queste situazioni il paziente non può essere sterilizzato ma disinfettato e le procedure di disinfezione sono estremamente significative soprattutto nella pratica chirurgica.

FATTORI DI RISCHIO:

i fattori determinanti per lo sviluppo di infezioni della ferita chirurgica sono fondamentalmente:

- legati all'AMBIENTE:
  - CONCENTRAZIONE MICROBICA e VIRULENZA.
  - ENTITÀ DEL DANNO TISSUTALE.
  - TEMPO DI APERTURA DEL CAMPO OPERATORIO.
  - PRESENZA DI MATERIALE ESTRANEO, questo soprattutto in caso di interventi di emergenza.
- Legati al PAZIENTE:
  - risposta immunitaria,
  - somministrazione di antibiotici.

FONTI DI INFEZIONE:

- INOCULAZIONE DIRETTA, fonte frequente:
  - al momento dell'intervento:
    - flora batterica della cute del paziente.
    - Mani dell'equipe chirurgica.
    - Strumenti chirurgici contaminati.
    - Tessuti contaminati o infetti interessati dall'intervento.
  - nel periodo post operatorio:
    - drenaggi che devono essere tolti prima il possibile.
    - flora cutanea.
    - tessuti infetti o contaminati a seguito di procedure chirurgiche invasive.
- contaminazione aerea, molto meno significativa dal punto di vista statistico:
  - cute mucose e vestiti del paziente o della equipe possono essere causa di questo tipo di contaminazione.
  - Ambiente inanimato della sala operatoria.
- contaminazione linfoematogena anche in questo caso molto più rara:
  - al momento dell'intervento:
    - infezioni già presenti.
    - Devices quali cateteri o strutture intravascolari.
  - Nel periodo postoperatorio:
    - infezioni post operatorie in siti differenti.
    - Cateteri o altre strutture intravascolari.

DIVERSI TIPI DI INTERVENTI:

Per quanto riguarda nello specifico l'intervento chirurgico, questo può essere classificato a seconda delle sue caratteristiche in:

- PULITI: si presume non ci sia contaminazione del campo. Alcuni esempi sono relativi alla chirurgia:
  - della mammella.
  - Della tiroide e paratiroide.
  - Plastica della parete addominale con o senza posizionamento di rete.
  - chirurgia vascolare a meno che non ci sia un bypass su tessuto gangrenoso chiaramente.
  - Cardiochirurgia.

CC BY NC SA

  - Neurochirurgia.
  - Interventi di elezione in ortopedia, soprattutto per la sostituzione di legamenti e la apposizione di protesi.

  Ci aspettiamo in questi interventi una frequenza di infezione inferiore al 3% dei casi, queste ferite devono guarire in modo completo e senza complicanze.
- PULITI CONTAMINATI dove viene aperto un viscere ma privo di una carica batterica importante. Alcuni esempi sono:
  - isterectomie.
  - Colecistectomie.
  - Interventi delle vie urinarie.
  - Interventi su stomaco e duodeno.

  aumenta il livello atteso di infezione ma non supera mai il 6-7%.
- CONTAMINATI dove invece si apre un viscere intestinale, soprattutto il crasso e in particolare il colon dove la carica batterica è molto elevata. Si eseguono delle procedure preparatorie antibiotiche e il rischio di infezione è del 10-15%.
- SPORCHI INFETTI dove la contaminazione è molto importante. Alcuni esempi sono:
  - peritoniti da perforazione per esempio con riversamento nella cavità peritoneale di liquido endoluminale o biliare.
  - Drenaggio di empiema pleurico.
  - trattamento di ferita esposta di femore.

Nei primi tre casi si esegue una profilassi composta di una dose antibiotica preoperatoria non ripetibile, mentre nell'intervento sporco infetto una vera e propria terapia antibiotica.
il rischio DI INFEZIONE È DIFFERENTE POI NEI DIVERSI SITI DI INTERVENTO:

- 2,7% dei casi per bypass aortico coronarico.
- 1,4% per colecistectomia.
- 8,1% in caso di chirurgia del colon.
- 2,1% per parto cesareo.
- 2,7% per atroplastica dell'anca.

L'incidenza è molto elevata soprattutto per LA CHIRURGIA DEL COLON: si tratta di una regione molto colonizzata e ricca quindi di batteri.
TEMPO DI INSORGENZA:
possiamo dire che il tempo medio di insorgenza di una infezione della ferita chirurgica è 5-7 giorni, varia poi in relazione al diverso tipo di intervento previsto.
FATTORI DI RISCHIO:
i fattori di rischio correlati a questo tipo di patologia appartengono a due categorie come di norma:

- PRATICHE ASSISTENZIALI che sono molto importanti: in generale meno tempo il paziente sta ricoverato in ospedale meglio è chiaramente. Tra gli altri fattori di rischio ricordiamo:
  - TRICOTOMIA con rasoio molto pericolosa per la alterazione della cute: per ovviare al problema ad oggi si utilizza la rimozione tramite forbice.
  - Sede dell'intervento che, come visto, è significativa.
  - Impianto di protesi.
  - Tipo di intervento come accennato in precedenza.
  - Durata dell'intervento.
  - Esecuzione di più interventi.
  - Profilassi antibiotica non corretta.

CC BY NC SA

  - Tecniche chirurgiche.
  - Presenza di fili di sutura intrecciati.
- FATTORI ASSOCIATI ALL'OSPITE, nello specifico:
  - età avanzata.
  - obesità.
  - Malnutrizione.
  - Presenza di precedenti infezioni.
  - Traumi.
  - Diabete.

EZIOLOGIA:

l'eziologia è anche in questo caso correlata alla natura dell'intervento, tra i batteri maggiormente temuti ricordiamo:

- staffilococcus aureus.
- Enterobatteri.
- Staffilococchi coagulasi negativi.
- Altri batteri gram positivi.

principali agenti eziologici di INFEZIONI DELLA FERITA CHIRURGICA

staffilococcus aureus	30,50%
enterobatteri	27,00%
funghi	1,50%
staffilococchi CN	14,00%
pseudomonas aeruginosa	5,00%
altri gram positivi	14,00%
altri gram negativi	8,00%



DIAGNOSI DELLA INFEZIONE DELLA FERITA CHIRURGICA:

la diagnosi si basa fondamentalmente sui SEGNI DELLA FLOGOSI:

- presenza di un essudato purulento.
- Essudato NON PURULENTO in presenza di FEBBRE e DI UNO DEI SEGUENTI SEGNI:
  - eritema, flogosi, deiescenza dei margini.

CC BY NC SA

    - Coltura positiva del materiale derivato dalla ferita.

la ferita va SORVEGLIATA ACCURATAMENTE e in presenza di un essudato purulento:

- si va a drenare e analizzare il pus.
- si valuta la presenza di antibiotico resistenze.

in caso di necessità si può prelevare il materiale con un ago o con tubo di drenaggio.
La ferita si considera ospedaliera se si verifica:

- a 30 giorni dal RICOVERO.
- A 1 anno dall'intervento A SEGUITO DELL'IMPIANTO DI DEVICES,

PREVENZIONE DELLE INFEZIONI DELLA FERITA CHIRURGICA:
la prevenzione della ferita chirurgica prevede fondamentalmente:

- precauzioni da contatto ovviamente.
- MISURE PREOPERATORIE:
    - evitare la depilazione con rasoio.
    - Lavaggio del paziente con soluzione di clorexina.
    - controllo della glicemia nel corso della preparazione.
    - Trattare le infezioni lontano dalla sala operatoria.
- misure intraoperatorie:
    - la cute del paziente deve essere trattata con iodio o cloro, si utilizza molto la clorexidina.
    - rispetto delle tecniche di asepsi.
    - irrigare la ferita con soluzioni antisettiche.
    - Mantenere elevati i flussi di aria filtrata.
    - Isolare i campi operatori puliti da quelli non puliti.
- Misure postoperatorie:
    - minimizzare l'utilizzo di cateteri vascolari.
    - Togliere prima il possibile eventuali drenaggi.
    - Garantire idratazione, nutrizione e ossigenazione.
- Eseguire profilassi antimicrobica adeguata.

INFEZIONI CORRELATE AD ACCESSI VASCOLARI:

si tratta di infezioni associate alla presenza di un accesso vascolare venoso o arterioso; questo tipo di fenomeno si manifesta soprattutto per i cateteri venosi periferici che espongono la vena di grosso calibro ad un notevole incremento del rischio di infezione. Le vene principalmente utilizzate sono:

- succlavia.
- Giugulare.
- Femorale.

L'utilizzo del catetere arterioso è limitato alla valutazione della pressione arteriosa di conseguenza l'impatto clinico di questo tipo di procedura è piuttosto limitato.
Questi cateteri sono sempre più utilizzati sia in area chirurgica che in area medica:

- in campo chirurgico per il trattamento postoperatorio.
- In campo medico per la somministrazione di farmaci che possono provocare delle flebiti infiammatorie, per esempio:
    1. chemioterapici.
    2. In terapia intensiva molto spesso si esegue la cannulazione ARTERIOSA PERIFERICA, generalmente si utilizzano le arterie radiale o brachiale, per valutare la pressione arteriosa.
    3. catetere si shwan ganz fondamentale per valutare la pressione venosa centrale.

SONO LE INFEZIONI IN ASSOLUTO MAGGIORMENTE PREVENIBILI: diversi studi

hanno dimostrato come la applicazione di misure di sicurezza semplici possa abbattere la frequenza di queste infezioni in modo estremamente drastico.

EPIDEMIOLOGIA:

più del 50% delle batteriemie di origine ospedaliera sono associata a cateteri intravascolari, si stima che queste infezioni presentino dei costi notevoli sopratutto negli stati uniti:

- l'80-90% delle batteriemie ospedaliere sono causate dal catetere centrale.
- Presentano una letalità elevatissima, dal 12 al 25%.
- Si stima presentino un costo di 25.000$ a paziente.

LE SEDI A RISCHIO DI INFEZIONE:

a livello della struttura del catere le sedi a rischio di infezione sono fondamentalmente due:

- IL PUNTO DI INSERZIONE DEL CATETERE: il catetere viene inserito su guida rigida attraversando EPIDERMIDE E DERMA fino alla vena. Se nella introduzione non vengono seguite corrette misure di ASEPSI, si possono avere fenomeni infiammatori molto gravi. La infezione del punto di inserzione può essere dovuta a:
  - mancato rispetto di regole di asepsi.
  - situazioni di emergenza, soprattutto incidenti stradali e simili.

  penetrando la cute tramite l'utilizzo dell'ago si trasportano batteri e agenti patogeni attraverso la barriera cutanea, in questo caso l'infezione è legata agli healh care warkers (HCW) che presentano patogeni a livello delle mani.
- IL RACCORDO TRA IL DEFLUSSORE CHE DALLA BOCCIA SI PORTA VERSO LA PERIFERIA E IL CATETERE STESSO: nella manipolazione di questo raccordo o HUB, la cute del personale sanitario contaminata può dare problemi.

L'infezione può quindi essere dovuta a flora propria del paziente o a flora del personale sanitario.

Altre due possibili cause molto meno frequenti sono sicuramente:

- INIEZIONE DI INFUSIONI INFETTE: si tratta di evenienze rare ma possibili, nel caso specifico è importante ricordare che si tratta della prima causa di infezioni diffuse da catetere vascolare.
- INFEZIONE LEGATA A BATTERIEMIA PREESITENTE: alcuni batteri che hanno una particolare propensione per i materiali plastici e possono di conseguenza aderire ad essi direttamente dal sangue.

L'infezione quindi può:

- interessare LA SEDE DI INIEZIONE, si tratta di una patologia relativamente poco significativa che si manifesta con:
  - eritema.
  - Dolorabilità.
  - Tumefazione.
  - secrezione purulenta entro due centimetri dalla sede dell'accesso venoso.
- interessare IL SANGUE fino a risultare molto pericolose:
  - sepsi.
  - Endocardite.
  - Infezioni della retina.
  - Infezioni delle strutture ossee.

  Si tratta di tessuti generalmente molto vascolarizzati, le emocolture dopo l'impianto del patogeno si positivizzano con il tempo.

LA POSIZIONE DEL CATETERE E IL RISCHIO DI INFEZIONE:

- la vena succlavia, al di sopra della clavicola, è una delle vene maggiormente

CC BY NC SA

utilizzate in quanto lontana da capelli e peli.
- la vena giugulare presenta maggiori rischi dal punto di vista infettivo, ma sicuramente risulta più facilmente raggiungibile.
- Nel caso non siano raggiungibili altre grosse vene, si ricorre alla incanulazione della vena femorale: si tratta di una vena ad altissimo rischio infettivo per la vicinanza a strutture anali e genitali.

TEMPO DI MANIFESTAZIONE:

SULLA BASE DEL TEMPO DI COMPARSA DISTINGUIAMO DUE TIPI DI CVC:
- SHORT TERM CVC che si manifesta nella prima settimana dalla incanulazione, la via patogenetica è generalmente EXTRA LUMINALE per via ematogena quindi.
- LONG TERM CVC che si manifesta dopo la prima settimana, la via patogenica è generalmente INTRALUMINALE, dal catetere quindi, nella maggior parte dei casi in relazione alla manipolazione dell'HUB.

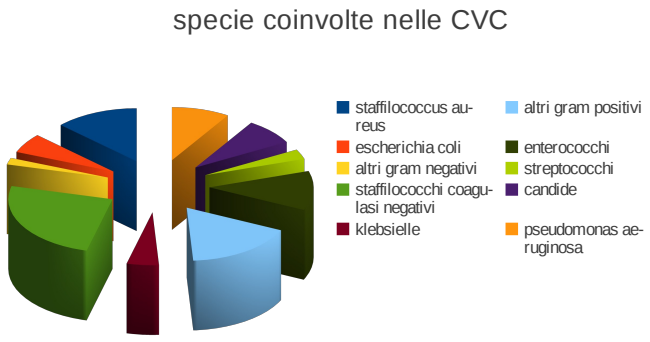
FATTORI DI RISCHIO:
- PROCEDURE ASSISTENZIALI sono molto importanti:
  - setting: mentre in ospedale è possibile utilizzare tutte le manovre di asepsi adeguate, in caso di emergenza non è possibile prendere delle misure preventive.
  - scelta del catetere e sito di inserimento.
  - tecnica d'inserzione, soprattutto esperienza.
  - durata del cateterismo.
  - misure di aspesi come campo sterile e igiene delle mani.
  - procedure di manutenzione del catetere.
- CARATTERITICHE DEL PAZIENTE:
  - età.
  - Gravità della patologia.
  - Patologie concomitanti.
  - Patologie o terapie immunosoppressive.
  - Neutropenia.
  - Infezioni di altri siti.
  - Alterazioni della integrità anatomica.

PRINCIPALI AGENTI EZIOLOGICI:

I COCCHI GRAM POSITIVI sono tra LE PRINCIPALI CAUSE DI QUESTO TIPO DI PATOLOGIA: si tratta di germi che normalmente si trovano sulla cute del paziente e dell'operatore. Dal punto di vista pratico:
- staffilococchi coagulasi negativi sono sicuramente i più significativi.
- Staffilococco aureus.
- Enterococchi.

Si tratta in ogni caso di cocchi gram positivi.

CC BY NC SA



SPECIE BATTERICA	PERCENTUALE
staffilococcus aureus	13,00%
escherichia coli	6,00%
altri gram negativi	2,00%
staffilococchi coagulasi negativi	25,00%
klebsielle	5,00%
altri gram positivi	17,00%
enterococchi	12,00%
streptococchi	3,00%
candide	8,00%
pseudomonas aeruginosa	9,00%

DIAGNOSI:

si esegue chiaramente tramite EMOCOLTURA, la distinzione tra una sepsi normale e una sepsi catetere correlata È POSSIBILE ESEGUENDO ALMENO UN PRELIEVO DALLA ARTERIA O VENA INCANULATA: se si trova lo stesso germe in fase di crescita nelle vene periferica e centrale, la sepsi è probabilmente catetere correlata. È indispensabile essere certi che la sepsi sia di tipo catetere correlato, infatti:

- riposizionare il caterere è una procedura invasiva.
- Il catetere è molto costoso.

Nel caso in cui il catetere sia stato già rimosso, si esegue una coltura sulla punta del catetere stesso. Per i batteri particolarmente comuni a livello della cute del paziente, è d'obbligo avere una positività per due emocolture in quanto la contaminazione è relativamente probabile.

È stata dimostrata l'importanza di una ecocardiografia transesofagea nella valutazione della presenza di focolai a livello dell'endocardio.

TRATTAMENTO:

il trattamento della infezione dell'accesso venoso prevede due aspetti fondamentali:

- antibiotici.
- rimozione del catetere: soprattutto per cocchi gram positivi è indispensabile la rimozione del device in quanto questi microorganismi tendono ad aderire in modo molto forte alle strutture sintetiche.

La reinserzione del catetere viene poi eseguita eventualmente in una regione speculare alla precedente o su una diversa vena.

CC BY NC SA

LE DIARREE INFETTIVE

la DIARREA è un sintomo caratteristico di patologie infettive del tratto gastroenterico: si tratta di una alterazione dell'alvo caratterizzata da un aumento del contenuto d'acqua e quindi del volume e/o della frequenza delle scariche; dal punto di vista pratico si parla di emissione in numero maggiore di 3 scariche di feci liquide nelle 24 ore.
La diarrea va distinta dalla DISSENTERIA, si tratta di una diarrea accompagnata da:

- feci muco ematiche.
- Tenesmo.
- Dolori addominali.
- Febbre.

POSSIBILI CAUSE DI DIARREA:
la PRINCIPALE CAUSA DI DIARREA SONO SICURAMENTE MALATTIE A CARATTERE INFETTIVO, tuttavia non vanno trascurate altre possibili non infettive quali:

- patologie da malassorbimento: in questo caso si manifestano altri sintomi associati alla patologia come una steatorrea o la presenza di altro materiale nelle feci.
- patologie infiammatorie croniche dell'intestino come il morbo di Crohn.

Dal punto di vista pratico circa 7 litri di materiali vengono ogni giorno espulsi nel canale alimentare tra:

- saliva.
- succo gastrico.
- succo pancreatico.
- secreto biliare.

FONTE	VOLUME
SALIVA	1500cc
SUCCO GASTRICO	2000-3000cc
BILE	500-1000cc
SUCCO PANCREATICO	500-800cc
SUCCO ENTERICO	3000cc
totale	7000-8000cc

Questi 7 litri, grazie ad un meccanismo di RIASSORBIMENTO DI LIQUIDI E IONI ESTREMAMENTE SIGNIFICATIVO, si riducono ai 125ml mediamente espulsi con le feci.
CARATTERI DELLE DIARREE INFETTIVE:
con il termine diarree infettive si indicano diarree associate a turbe dispeptiche quali vomito, nausea e pirosi INDOTTE DA INFEZIONI LOCALIZZATE:

- NEL TENUE.
- NEL COLON.

molte diarree restano, tuttavia, dal punto di vista eziologico NON DETERMINATE: la eziologia virale soprattutto risulta difficilmente individuabile. A prescindere da questo si stima che le diarree a carattere infettivo siano circa il 50% del totale.

EPIDEMIOLOGIA:

dal punto di vista epidemiologico possiamo dire che:

- La diarrea è considerata nei paesi sviluppati generalmente benigna: non risulta generalmente necessaria una vera diagnosi eziologica. Dal punto di vista pratico:
  - nella stragrande maggioranza dei casi sono malattie AUTOLIMITANTI A CARATTERE VIRALE.
  - In alcuni casi, a causa principalmente di problematiche dovute alla manipolazione degli alimenti e alla catena del freddo, si possono avere delle DIARREE A BASE TOSSICA: si tratta di una TOSSIFICAZIONE ALIMENTARE determinata non dalla presenza del microorganismo ma dalla presenza della tossina.
- nei paesi in via di sviluppo SONO INVECE UNA CAUSA DI MORTALITÀ E

CC BY NC SA

MORBIDITÀ SIGNIFICATIVA, si tratta generalmente di popolazioni malnutrite dove:
- un episodio diarroico si associa ad una condizione fisica già non ottimale.
- spesso l'eziologia è:
  - batterica.
  - Protozoaria.

  Quindi generalmente la malattia presenta carattere PIÙ AGGRESSIVO.

EPIDEMIOLOGIA NEI PAESI SVILUPPATI:
questo tipo di patologia interessa principalmente due categorie:
- BAMBINI in età pediatrica è comunissima.
- ANZIANI E SUPER ANZIANI.

Naturalmente l'incidenza è strettamente correlata al patogeno responsabile, ma in linea generale le diarree infettive SONO LA TERZA CAUSA DI RICORSO ALLA MEDICINA DI COMUNITÀ CON UNA INCIDENZA DI 1,5-2 CASI ANNO PER PERSONA.
Dal punto di vista legislativo le diarree infettive PRESENTANO OBBLIGO DI NOTIFICA: va segnalata la presenza di una diarrea infettiva nel momento in cui sia appurata la causa scatenante. Le cause più gravi sono chiaramente:
- infezione da patogeno diretto.
- tossificazione alimentare.

Ricordiamo che la principale causa di diarrea infettiva nei paesi sviluppati è il NORWALK VIRUS.

PATOGENESI:

analogamente ad altri quadri patologici la causa può essere determinata da fattori:
- CORRELATI AL SOGGETTO quali:
  - età
  - condizioni igieniche.
  - Abitudini alimentari.
  - livello di acidità gastrica e motilità intestinale: l'utilizzo di antiacidi può favorire molto la insorgenza di una patologia di questo tipo.
  - Condizioni dell'ecosistema intestinale.
  - Stato del sistema immunitario in senso sistemico e locale.
- CORRELATI ALL'AMBIENTE quali:
  - area geografica di residenza può essere significativa in termini di servizi correlati alle acque e alla contaminazione delle stesse.
  - livello igenico della popolazione.
  - livello di fecalizzazione ambientale: si tratta di un termine relativo alla contaminazione tra rete fognaria e idrica, evenienza estremamente pericolosa.
- CORRELATI AL MICROORGANISMO che può presentare un carattere patogenico più o meno significativo; nel complesso sono due i fattori determinanti:
  - VIRULENZA determinata dalla capacità del patogeno di:
    - produrre tossine:
      - neurotossine.
      - Enterotossine.
      - Citotossine.
    - Adesività.
    - Invasività.
    - Velocità di crescita.
  - CARICA INFETTANTE, fattore estremamente variabile: per diversi patogeni, diverse cariche infettanti sono necessarie per determinare una infezione attiva.

CC BY NC SA

CATEGORIE EZIOLOGICHE:
dal punto di vista clinico possiamo distinguere sicuramente:

- INTOSSICAZIONE da assunzione di NEUROTOSSINE tra cui le più comuni sono:
  - STAFFILOCOCCO AUREO CHE PRODUCE UNA NEUROTOSSINA, presente sopratutto in prodotti di pasticceria e nel prosciutto malconservati.
  - CLOSTRIDIUM BOTULINUM.

  La diarrea non è a carattere infettivo, ma a carattere tossico: il patogeno non è presente o quantomeno non in quantità significativa, ma ha prodotto in un tempo precedente una tossina che viene assunta dal paziente con il cibo.
- TOSSIFICAZIONE ALIMENTARE, le cause principali sono sicuramente:
  - BACILLUS CEREUS.
  - CLOSTRIDIUM PERFRINGENS.

  In questo caso l'azione del patogeno è diretta: si annida nella mucosa intestinale e produce la tossina.
- INFEZIONE: la diarrea in questo caso è conseguenza diretta della presenza dell'agente patogeno nell'intestino, non della tossina, si tratta di SALMONELLOSI molto spesso.

In caso di intossicazioni chiaramente NON SI UTILIZZANO ANTIBIOTICI.

MECCANISMI PATOGENETICI SPECIFICI:
per provocare una diarrea un microorganismo può agire in modi molto diversi, dal punto di vista patogenetico possiamo avere:

- PRIMO TIPO o VARIAZIONE DELL'EQUILIBRIO DEI FLUSSI BIDIREZIONALI ALL'INTERNO DELL'INTESTINO TENUE PROSSIMALE: vengono ad essere alterati i meccanismi di gestione cAMP dipendenti del traffico ionico. Agiscono in questo modo:
  - microorganismi che producono tossine.
  - Microorganismi a moderata invasività.

  Cause tipiche di questo tipo di patologia sono:
  - vibrio cholere.
  - Coli: si tratta di un microorganismo fisiologicamente presente nelle feci in quantità molto significativa. Possono provocare questo tipo di patologia:
    - coli enteropatogeni o EPEC.
    - coli enterotossigeni o ETEC.
  - Clostridium perfringens.
  - Bacillus cereus.
  - Staffilococcus aureus.
  - Rotavirus.
  - norwalk-like virus.
  - Astrovirus e calcivirus.
  - Cryptosporidium parvum.
  - Microsporidia.

  ALL'ESAME DIRETTO DELLE FECI NON SONO PRESENTI LEUCOCITI.
- SECONDO TIPO o DISTRUZIONE DELLA MUCOSA ILEALE O COLICA MEDIANTE MECCANISMI INFIAMMATORI, agiscono in questo modo:
  - microorganismi che producono citotossine.
  - Virus.

  Tipici microorganismi in grado di dare questo tipo di patologia, a livello SOPRATTUTTO COLICO sono:

CC BY NC SA

- shigelle.
- Coli, nello specifico:
  - coli enteroemorragico o EHEC.
  - Coli enteroinvasivo o EIEC.
- Virus parhemoliticus.
- Difficile.
- campylobacter.
- balantidium coli.
- Salmonelle.

ALL'ESAME DIRETTO DELLE FECI SI RITROVANO POLIMORFONUCLEATI.

- TERZO TIPO o INVASIONE DI UNA MUCOSA INTATTA E PENETRAZIONE NEL SISTEMA RETICOLO ENDOTELIALE INTESTINALE, microorganismi capaci di dare questo tipo di patologia sono:
  - salmonelle tiphy e paratiphy.
  - Yersinia enterocolica.
  - Campylobacter fetus.

  ALL'ESAME DIRETTO DELLE FECI SI RITROVANO MONONUCLEATI PRINCIPALMENTE.

ESPRESSIVITÀ CLINICA E ASPETTI DIAGNOSTICI

CARATTERISTICHE	PRIMO TIPO	SECONDO TIPO	TERZO TIPO
MECCANISMO	non infiammatorio	infiammatorio	invasivo
LOCALIZZAZIONE	tenue prossimale	colon	tenue distale
ESPRESSIVITÀ CLINICA	diarrea acquosa	dissenteria	sintomi sistemici ± diarrea
ESAME DIRETTO DELLE FECI	assenza di leucociti	polimorfonucleati	mononucleati
ESEMPIO	colera	shigellosi	febbre tifoide

L'analisi diretta delle feci e la qualità dei leucociti presenti è ESTREMAMENTE IMPORTANTE DAL PUNTO DI VISTA DIAGNOSTICO.

INQUADRAMENTO CLINICO DIAGNOSTICO:

dal punto di vista diagnostico sono importanti ovviamente:

- anamnesi.
- esame obiettivo.

ANAMNESI:

- PATOLOGICA PROSSIMA:
  - carattere delle feci, molto importante anche in termini di diagnosi differenziale:
    - la diarrea non galleggia.
    - La steatorrea, essendo meno densa e ricca di lipidi insolubili, galleggia.
    - La dissenteria è mista a sangue e muco.
  - Modalità di espulsione, molto importante in termini di patologie a carattere.
  - Numero delle scariche.
  - Febbre: la presenza di febbre indica un quadro infiammatorio.
  - Entità dell'eventuale calo ponderale.
  - sintomatologia associata come VOMITO, TENESMO, CRAMPI ADDOMINALI.
  - Valutazione della diuresi.
- FISIOLOGICA:
  - alimenti a rischio.
  - Soggiorni all'estero.
  - Fattori di rischio per l'HIV.
- FAMILIARE:

CC BY NC SA

    - casi familiari che possono indicare:
        - a breve termine la presenza di una malattia infettiva che si propaga per contatto.
        - A lungo termine una predisposizione familiare.
- PATOLOGICA REMOTA, molto importante a questo proposito l'utilizzo di antibiotici che possono provocare dismicrobismo intestinale e di conseguenza favorire lo sviluppo di una patologia infettiva.

patologica prossima:

SEGNI E SINTOMI:

oltre alla diarrea riferita dal paziente, si possono riscontrare:

- febbre: indica un quadro a carattere infiammatorio sistemico ed è di conseguenza presente solo in una diarrea di tipo terzo.
- Segni e sintomi di disidratazione:
    - secchezza di cute e mucose.
    - Ipotensione posturale.
    - Tachicardia.
    - contrazione della diuresi.
    - Letargia, tipicamente pediatrica.
    - Infossamento della fontana bregmatica, tipico dei bambini.
- Obiettività addominale dove si registrano:
    - volume.
    - Dolenzia.
    - Dolorabilità.
    - Entità della peristalsi.
    - epatosplenomegalia.
- esplorazione rettale, molto importante.

ESAMI DI LABORATORIO:

dal punto di vista laboratoristico vanno valutati sempre:

- azotemia.
- Creatininemia.
- sodio, cloro e potassio sierici.
- Equilibrio acido base.
- emocromo e formula leucocitaria.
- Esami di funzionalità epatica, soprattutto transaminasi e bilirubinemia.

ESAME DELLE FECI:

l'esame delle feci è chiaramente fondamentale.

<u>ESAME MACROSCOPICO DELLE FECI:</u>

si ricercano:

- sangue.
- Muco.
- Melena.
- Consistenza e quantità.

<u>ESAME MICROSCOPICO DELLE FECI:</u>

fondamentale per la valutazione chimico fisica del campione e per la valutazione microscopica; si ricercano:

- fibre carnee non digerite.
- Lipidi.
- PH.

CC BY NC SA

- emoglobina.
- Leucociti presenti nelle feci, come accennato in precedenza molto importanti dal punto di vista diagnostico.
- Lattoferrina fecale.

INDAGINI MICROBIOLOGICHE:
fondamentali al fine di determinare con sicurezza la causa della patologia:

- coprocolture: generalmente si eseguono tre campioni, il campione fecale presenta infatti una quantità enorme di batteri.
- esame parassitologico che viene eseguito:
  - a fresco.
  - dopo arricchimento.

  È indispensabile prestare attenzione ad alcuni parassiti in particolare:
  - amebe tipicamente presenti nei paesi in via di sviluppo.
  - protozoi come la giardia lamlia: si tratta di un protozoo a forma di acquilone che ha la capacità di bloccare l'assorbimento intestinale a livello del tenue prossinale.
  - tenie.

  L'esame parassitologico è sempre indicato quindi assieme agli altri esami microbiologici.
- ricerca di tossine a livello fecale ed ematico.
- Emocolture, importanti soprattutto per le diarree di terzo tipo.
- Sieroreazione di Widal.

LA REAZIONE DI WIDAL:
Si tratta di un sistema che sfrutta una reazione di agglutinazione nella ricerca di anticorpi contro salmonelle, in particolare si possono cercare ANTICORPI CONTRO LE SALMONELLE MAGGIORI. Tale test si esegue in questo modo:

- si prepara un certo numero di provette contenenti siero diluito in base due.
- ad ogni provetta si aggiunge una data quantità di SALMONELLA. La agglutinazione come sappiamo non distingue tra IgG e IgM, sarebbe quindi necessario eseguire due prelievi distinti per valutare il titolo anticorpale in momenti differenti (sieroconversione): il metodo Widal consente di eliminare, anche se non è certa la sua efficacia, questo problema. Si esegue il test in questo modo:
  - L'ANTIGENE O non essendo un buon antigene, dovrebbe stimolare le cellule B a produrre prevalentemente IgM.
  - L'ANTIGENE H essendo un antigene flagellare proteico, dovrebbe far produrre invece prevalentemente IgG.

  vengono preparate quindi due sequenze di provette e:
  - in una si inserisce la SALMONELLA CHE ESPONE UNICAMENTE O e CHE REAGIRÀ, quindi, IN CASO DI INFEZIONE IN ATTO.
  - nella seconda si inserisce la SALMONELLA CHE ESPONE UNICAMENTE H e CHE REAGIRÀ IN CASO DI INFEZIONE PREGRESSA O IN VIA DI RISOLUZIONE.

  Naturalmente si valuta il rapporto tra i due tipi di Ig e si considera quale sia il titolo più significativo.

ESAMI RADIOLOGICI:
in alcuni casi è possibile eseguire degli esami a carattere radiologico:

- RX DIRETTA ADDOME che consente di valutare come si distribuiscono acqua e aria nell'apparato gastroenterico.
- ENDOSCOPIA, possiamo distinguere:
  - pancolonscopia.

CC BY NC SA

- retto-sigmoidoscopia
- esofagogastrouodenoscopia: quest'ultima risulta utile nella ricerca di campioni istologici quando soprattutto si pensa la eziologia non sia infettiva.

- clisma opaco: esame radiologico con contrasto relativamente poco invasivo.

EZIOLOGIA MICROBIOLOGICA:

dal punto di vista microbiologico le cause di diarrea possono essere molto differenti.

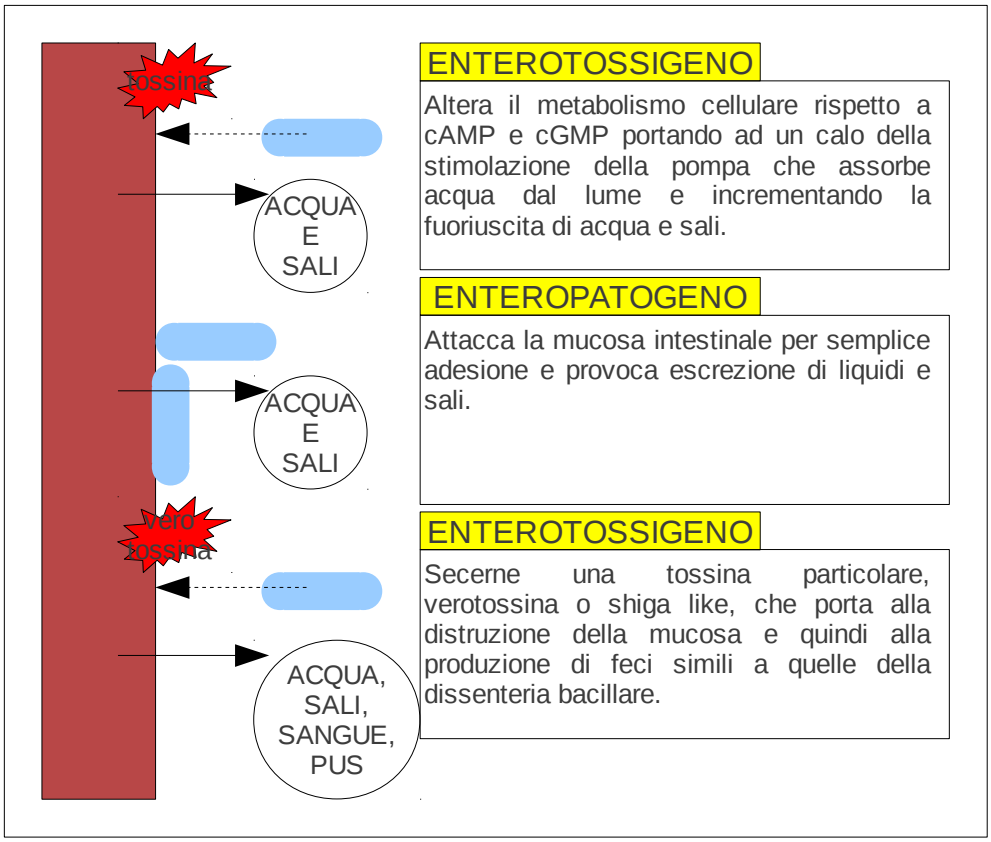
ESCHERICHIA COLI:

batterio saprofita estremamente comune e tipicamente presente sulla cute e sulle mucose del nostro corpo, si tratta di un bacillo gram negativo della famiglia delle enterobacteriacee.

EZIOPATOGENESI:

Dal punto di vista eziopatologico possiamo distinguere diversi tipi di coli:

- capaci di dare una diarrea SECRETIVA di primo tipo sono:
  - ETEC enterotossigeno: produce tossine.
  - EPEC enteropatogeno: tramite fattori di adesività altera i villi e strutture di assorbimento intestinali.
  - EaggEC che presenta sia fattori di adesione sia fattori a carattere tossigeno.
- Capaci di dare una diarrea INFIAMMATORIA o di SECONDO TIPO sono:
  - EIEC enteroinvasivo: penetra attraverso le strutture cellulari distruggendole.
  - EHEC enteroemorragico: presenta delle tossine a meccanismo di azione sconosciuto ma che per il loro effetto (provocano scariche dissenteriche) vengono definite shiga-like.



SINTOMATOLOGIA:

LA DIARREA SECRETIVA DA COLI:

CC BY NC SA

dopo una incubazione di 24-48 ore:

- diarrea acquosa priva di muco o sangue.
- Dolori addominali crampiformi.
- Non sempre presenti vomito e febbre moderata.

LA DIARREA INFIAMMATORIA DA COLI:
dopo una incubazione di 36-72 ore:

- diarrea emorragica.
- Dolori addominali.
- Sindrome uremico emolitica possibile: si tratta di una evenienza relativamente rara, circa il 6% dei casi.

HEMOLITIC UREMIC SYNDROME o HUS:
si tratta di una grave patologia contraddistinta da sintomi quali:

- anemia emolitica.
- Insufficienza renale grave.
- Trombocitopenia.

Si tratta di una patologia che colpisce prevalentemente, ma non esclusivamente, i bambini e spesso segue ad una DIARREA CAUSATA DA UN CEPPO PATOGENO DI ESCHERICHA COLI detto O157:H7. Si tratta di una patologia molto pericolosa che, se non trattata, porta nel 510% dei casi alla morte e, anche se raramente, può causare una insufficienza renale cronica.
A seguito di trattamenti in ogni caso la stragrande maggioranza dei pazienti sopravvive, oltre il 90%, ma possono presentarsi delle conseguenze a lungo termine quali:

- insufficienza renale cronica.
- Incremento della pressione arteriosa.
- Problemi di natura neurologica quali:
  - anomalo incremento della attività di alcune aree cerebrali.
  - Paralisi.
  - Calo della vista.

Il maggiore veicolo per questo ceppo di Escherichia coli è sicuramente LA CARNE CRUDA ma anche LA VERDURA LAVATA MALE.
È importate sottolineare il fatto che il trattamento con antibiotici DI UNA DIARREA CAUSATA DA COLI O157:H7 SEMBRA ADDIRITTURA INCREMENTARE IL RISCHIO DI UNA HUS: il batterio diviene infatti maggiormente aggressivo.

DIAGNOSI:
la diagnosi viene posta generalmente tramite coprocoltura isolando il ceppo di coli patogeno.
TERAPIA:
la terapia viene impostata su base:

- sintomatica, sarà necessario chiaramente provvedere alla reidratazione del paziente.
- Antibiotica che:
  - viene somministrata unicamente in caso di sintomatologia molto grave.
  - Inefficace in caso di forme a carattere infiammatorio.

Dal punto di vista profilattico giocano un ruolo fondamentale le NORME IGIENICHE, una chemiprofilassi può essere prevista in rari casi di diarrea del viaggiatore.

CAMPILOBACTER JEJUNI:
molto importante in ambito pediatrico ma anche nell'adulto, si tratta di un antropo zoonosi dove l'agente patogeno è tipicamente presente in animali domestici e da cortile e la contaminazione avviene unicamente per via ORO FECALE. Mezzi di trasmissione

principali sono:

- latte e carne di agnello.
- Carne di volatili.
- Feci di gatti e cani.
- Acque dolci.

In ambito pediatrico è possibile anche un contagio interumano.

EZIOPATOGENESI E SINTOMI:

il meccanismo patogenetico è fondamentalmente INVASIVO, si pensa possano essere coinvolte delle tossine ma non è stata dimostrata la loro presenza. Dal punto di vista sintomatologico abbiamo:

- INCUBAZIONE DI 2-7 GIORNI.
- Stato PRODROMICO con febbre, malessere, mialgie, nausea e vomito.
- Malattia conclamata con:
  - dolori addominali.
  - Diarrea con feci liquide e mucoso ematiche.
- GUARIGIONE in circa 7 giorni.

Ricordiamo che:

- le MANIFESTAZIONI SONO VARIABILI TRA INFEZIONI ASINTOMATICHE E STATO DI MALATTIA GRAVE.
- NEL 20% DEI CASI RICHIEDE UN RICOVERO sopratutto in età pediatrica: la causa tipica è sicuramente determinata da disidratazione e disturbi elettrolitici.

DIAGNOSI:

la diagnosi microbiologica prevede la presenza di terreni selettivi per feci, tamponi rettali ed eccezionalmente sangue.

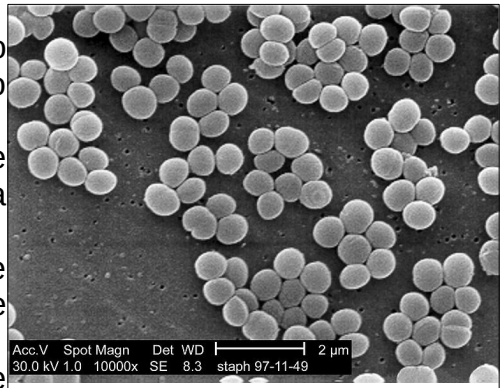
TERAPIA:

la terapia risulta superflua per le forme non gravi, ma sono raccomandati ERITROMICINA E FLUOROCHINOLONICI per le forme persistenti nel tempo.

INTOSSICAZIONE STAFFILOCOCCICA:

tipicamente determinata dalla ingestione di alimenti che, per malaconservazione, sono inquinati da tossine di staffilococco aureo.

- Alimenti soggetti a queste contaminazioni sono derivati del latte e prosciutti ad elevato contenuto di sali.
- La contaminazione avviene nella manipolazione del prodotto: il 20% della popolazione presenta fisiologicamente nel naso ceppi di staffilococco.
- Lo sviluppo del microorganismo e la produzione della tossina avvengono unicamente se l'alimento è conservato a temperatura ambiente.
- Una volta prodotta, la tossina è termoresistente fino a 30 minuti a 100 gradi.



Colonia di staffilococcus auerus al microscopio elettronico a scansione.
immagine tratta da wikipedia

SINTOMATOLOGIA:

- INCUBAZIONE breve, di 1-10 ore circa.
- ESORDIO BRUSCO con:
  - nausea e vomito.
  - Dolori addominali crampiformi.
  - Diarrea con feci liquide.

  Chiaramente NON C'È FEBBRE.

CC BY NC SA

- RISOLUZIONE SPONTANEA IN 24 ORE.

DIAGNOSI:
si ricerca generalmente tramite indagini microbiologiche dell'alimento sospetto e si ricerca la enterotossina.
TERAPIA:
fondamentalmente sintomatica, si somministra una reidratazione. Anche in questo caso antidiarroici sono sconsigliati al fine di favorire la eliminazione della tossina tramite le feci.
PROFILASSI:
dal punto di vista profilattico è importante la conservazione dei cibi al di sotto dei 4°C.

TOSSINFEZIONI:
principali responsabili delle tossinfezioni sono:

- CLOSTRIDIUM PERFRINGENS.
- BACILLUS CEREUS.

In questi casi il ferme sopravvive nell'intestino del paziente e produce una tossina che provoca la sintomatologia diarroica.
CLOSTRIDIUM PERFRINGENS:
si tratta di una tossina termolabile prodotta da alcuni ceppi di clostridium perfringens:

- alimenti contaminati sono di tipo carneo e la contaminazione avviene o nella cucina o nel mattatoio.
- Con la cottura dell'alimento sopravvivono le spore del clostridio; le possibilità sono due:
  - le spore, giunte a livello intestinale, si riattivano provocando una infezione.
  - Se l'alimento permane a temperatura ambiente per un certo tempo, le spore si riattivano e i bacilli producono la tossina.

In ogni caso se il bacillo prolifera nel tratto gastroenterico si verifica una tossinfezione.
BACILLUS CEREUS:
patogeno molto comune, si tratta di un bacillo capace di produrre due distinte sindromi da intossicazione:

- EMETICA con vomito, nausea e crampi addominali, a rapida insorgenza a seguito della assunzione generalmente tramite prodotti del riso.
- DIARROICA con nausea e crampi addominali, alimenti contaminati possono essere:
  - creme dolci.
  - Budini.
  - Gelati.
  - Latte.
  - Insaccati.

  Dal punto di vista EZIOPATOGENETICO il bacillo produce una tossina che in questo caso agisce sulla attività dell'AMP ciclico provocando un decremento del riassorbimento di sodio e un aumento della secrezione di acqua.
  DECORSO DELLA MALATTIA:
  - 8-24 ore dopo la assunzione compaiono diarrea ed eventualmente vomito, anche se raramente.
  - La malattia si risolve generalmente in 24-48 ore.

Dal punto di vista diagnostico è possibile evidenziare:

- isolamento dell'agente dalle feci o dall'alimento.
- Identificazione della tossina con metodiche immunoenzimatiche.

CC BY NC SA

INFEZIONI INTESTINALI VIRALI:
i virus sono tra le cause più frequenti di patologie diarroiche, dal punto di vista pratico i virus coinvolti sono:

- ROTAVIRUS nel bambino.
- VIRUS DI NORWALK nell'adulto.

Contribuiscono anche altri tipi virali come ADENOVIRUS, VIRUS NORWALK-LIKE, CALICIVIRUS E ASTROVIRUS.
La trasmissione avviene per via OROFECALE per tutti questi virus, sembra che il virus di Norwalk sia in grado di trasmettersi anche per via aerea ma questo non è stato accertato.
EPIDEMIOLOGIA:
dal punto di vista epidemiologico rotavirus e norwalk hanno due profili differenti:

- ROTAVIRUS:
  - sporadico, si presenta soprattutto d'inverno.
  - Colpisce bambini tra 2 e 24 mesi soprattutto.
  - Nell'adulto da spesso epidemie a livello ospedaliero, nelle caserme o diarrea del viaggiatore.
- NORWALK:
  - epidemico e non stagionale.
  - Colpisce tutte le fasce d'età.

SVILUPPO DELLA MALATTIA:

- INCUBAZIONE BREVE di 24-72 ore, raramente 96.
- ESORDIO con DIARREA E VOMITO piuttosto improvviso.
- Nel 50% dei casi si manifesta una febbre moderata.
- Guarigione nell'arco di pochi giorni, la malattia si autolimita.

DIAGNOSI:
dal punto di vista diagnostico sono importanti:

- epidemiologia, utile a distinguere tra i due casi.
- Clinica:
  - presenza di vomito che solitamente non c'è nelle forme batteriche.
  - Assenza di componenti indigerite, assenza di cellule infiammatorie significative e di muco e sangue nelle feci.
- Microbiologia: assenza di batteri patogeni nelle feci e ricerca immunoenzimatica delle componenti virali.
- Sierologia: ricerca di anticorpi anti rotavirus.

Sono state sperimentate vaccinazioni contro il rotavirus che si sono dimostrate purtroppo inutili: per alcuni anni si è registrato un calo della incidenza che poi è tornato a risalire. Sembra inoltre che la somministrazione del vaccino aumenti il rischio di volvolo.



Salmonelle tiphy nell'atto di invadere cellule umane in coltura, immagine al microscopio elettronico a scansione

LA FEBBRE TIFOIDE:
salmonella tiphy e paratiphy sono responsabili di questa SEPSI CHE COINVOLGE IL SISTEMA MONOCITO MACROFAGICO E PROVOCA UN QUADRO SISTEMICO MOLTO GRAVE. Dal punto di vista clinico abbiamo:

- SEPSI.

CC BY NC SA

- FEBBRE.
- CEFALEA.
- SPLENOMEGALIA.
- LEUCOPENIA
- COMPROMISSIONE DEL SENSORIO.

EPIDEMIOLOGIA:

Si tratta di una patologia UNICAMENTE UMANA e l'uomo può essere malato o portatore asintomatico di salmonella a livello DI INTESTINO O COLECISTI.

- TRASMISSIONE OROFECALE e unicamente da fonte umana.
- Il batterio può vivere a lungo nell'ambiente grazie alla presenza di acqua, ghiaccio e componenti contaminate.

Principale veicolo sono quindi acque contaminate, frutti di mare, verdure, latte ed altri elementi contaminati. La malattia è molto presente soprattutto in Africa subsahariana dove il sistema fognario è particolarmente carente.

PATOGENESI:

la malattia si sviluppa in questo modo:

- introdotta tramite ALIMENTI INFETTI la salmonella se supera la barriera gastrica GIUNGE A LIVELLO INTESTINALE.
- Supera la mucosa intestinale e RAGGIUNGE I LINFONODI REGIONALI PER INSEDIARSI IN ESSI.
- SI PORTA NEL SANGUE dando un batteriemia transitoria.
- SI FORMA NEGLI ORGANI DEL RETICOLO ENDOTELIO: fegato, milza, midollo osseo e linfonodi.
- SI MOLTIPLICA NEI MACROFAGI.
- BATTERIEMIA SECONDARIA che diviene di fatto una vera e propria SEPSI.

Dal sangue il batterio raggiunge quindi di nuovo COLECISTI E INTESTINO DANDO ORIGINE ALLA DIARREA. È importante quindi ricordare che:

- il quadro di compromissione sistemica è prevalente e determinato, come per tutte le infezioni di questo tipo, dalla presenza di LPS e di CITOCHINE PROINFIAMMATORIE.
- Il quadro diarroico è relativamente significativo e si manifesta soprattutto nella II-III settimana di malattia.

SVILUPPO DELLA MALATTIA:

dal punto di vista dello sviluppo ricordiamo che:

- INCUBAZIONE di 1-2 settimane mediamente, arriva anche a 60 giorni.
- PRIMO SETTENARIO:
  - FEBBRE REMITTENTE: quadro febbrile in ascesa di mezzo grado al giorno fino a 39-40 gradi.
  - CEFALEA.
  - TOSSE STIZZOSA.
  - DOLORI ADDOMINALI.
  - EPISTASSI frequente.
  - ALTERAZIONE DELL'ALVO VERSO LA STIPSI generalmente, raramente diarrea.
  - TONSILLE GONFIE con ULCERAZIONI si parla di angina di Duguet.

  ESAME OBIETTIVO:
  - bradicardia relativa.
  - Addome globoso e meteorico.

CC BY NC SA

    - Splenomegalia.
    - Ronchi diffusi al torace.
- SECONDO SETTENARIO, si fanno molto importanti le alterazioni della coscienza:
    - apatia e distacco dalla realtà.
    - Anoressia e adinamia.
    - Stato stuporoso.
    - Febbre continua o subcontinua elevata.

  Il paziente può avere anche allucinazioni.
  ESAME OBIETTIVO:
    - bradicardia relativa.
    - Lingua a dardo: patinosa al centro, poi grigiastra e arrossata ai margini.
    - Addome disteso e dolente in modo diffuso.
    - Roseole diffuse al torace.
    - Ronchi diffusi a tutto il torace.
    - Alvo DIARROICO con FECI A PUREA DI PISELLI.
- TERZO SETTENARIO che presenta una sintomatologia simile a quella del settenario precedente, ma con una febbre subcontinua con numerose ampie oscillazioni. Si possono verificare delle importati complicazioni quali:
    - ENTERORAGGIA che si può caratterizzare:
        - se lieve per la presenza di melena ed eventualmente un sanguinamento più evidente.
        - Se grave in uno shock emorragico.
    - PERFORAZIONE INTESTINALE.
- QUARTO SETTENARIO: la febbre si abbassa gradualmente, circa mezzo grado al giorno, fino ad una temperatura normale, si normalizzano anche alvo e sensorio. Si possono avere delle ricadute, come avviene circa nell'8-10% dei casi, con sintomi attenuati.

Si possono avere anche delle forme a gravità più limitata come nel bambino o nell'anziano, ma anche forma molto gravi come forme ABORTIVE o IPERTOSSICHE.
COMPLICAZIONI:
le complicazioni possibili della malattia sono:

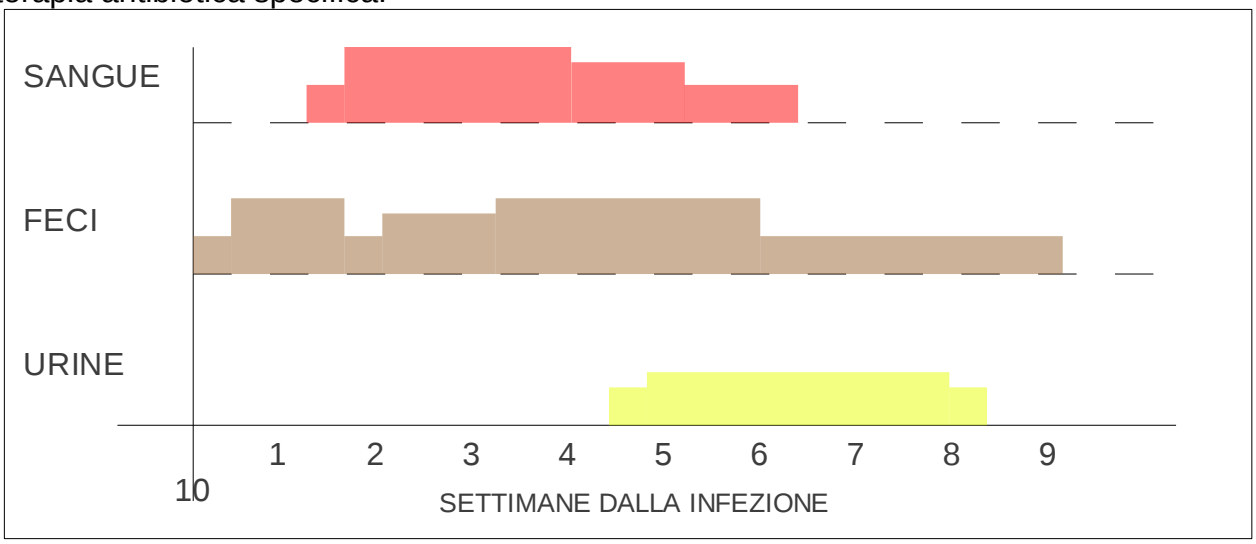
- epatite ad eziologia si pensa tossica, accompagnata da subittero ed aumento delle transaminasi.
- Micoardite.
- Colecistiti acute, subacute e croniche: in caso di colecistite cronica il paziente diviene portatore cronico della malattia.
- Polmoniti, pieliti, pielonefriti, osteoartriti, meningiti ed enfecefaliti.

<u>DIAGNOSI:</u>
oltre all'andamento della malattia e agli aspetti clinici che la caratterizzano, è possibile sfruttare dal punto di vista diagnostico:

- leucopenia, neutropenia, scomparsa degli eosinofili, anemia e piastrinopenia tipiche del I-II settenario.
- Aspetti microbiologici come:
    - emocolutore positive per la salmonella tiphy: nel primo settenario spesso positive, calano in termini di sensibilità con il tempo.
    - Coprocolture ed urinoculture, anch'esse non sempre positive.
    - Sieroagglutinazione di Widal.

La prognosi è in ogni caso non preoccupante e il decorso è favorevole dopo 7-8 giorni di

terapia antibiotica specifica.



cc BY NC SA

COLITE PSEUDOMEMBRANOSA

la colite pseudomembranosa e tutte le patologie associate a clostridium difficile sono dovute ad una ALTERAZIONE DELLA FLORA BATTERICA INTESTINALE SECONDARIA ALL'USO DI ANTIBIOTICI. Come altri clostridi, anche il clostridium difficile produce tossine che inducono lo sviluppo di una colite che, per le sue caratteristiche macroscopiche, viene definita PSEUDOMEMBRANOSA.

IL CLOSTRIDIUM DIFFICILE:

come tutti i clostridi anche il clostridium difficile è:

- bacillo.
- Gram positivo.
- Sporigeno.
- Immobile.
- Anaerobio.

La particolarità di questo patogeno è quella di essere estremamente comune in ambito ospedaliero e di essere particolarmente resistente all'uso degli antibiotici utilizzati per il trattamento delle infezioni comuni: per questo motivo tende ad essere il principale agente responsabile delle infezioni associate all'uso di antibiotici, gli stessi antibiotici utilizzati per trattare questa infezione producono un incremento del rischio di sviluppare colite pseudomembranosa.

EPIDEMIOLOGIA:

la ricerca del clostridium nelle feci è essenzialmente legata alla permanenza ospedaliera:

- la prevalenza di tale patogeno nelle feci è circa del 20% dopo una settimana in ospedale.
- La prevalenza di tale patogeno nelle feci è circa dell'1-3% nella popolazione non ospedalizzata.

Sicuramente un fattore che contribuisce molto allo sviluppo della patologia è una scarsa igiene delle mani nel personale ospedaliero, fattori di rischio molto importanti sono sicuramente:

- età.
- Comorbidità e gravità della causa del ricovero.
- Chirurgia gastrointesitnale.
- Uso di termometri per la temperatura rettale.
- Nutrizione enterale.
- Trattamento antiacido.

FISIOPATOLOGIA:

la trasmissione è fondamentalmente orofecale, una volta ingerito il clostridio:

- germina nel tratto gastroenterico.
- Colonizza il tratto gastroenterico basso.
- Elabora due tossine:
  - tossina A o enterotossina.
  - Tossina B o citotossina.

CC BY NC SA

    - Tossina CDT.

  Queste tossine sono potenti chemiotattici e hanno anche un effetto citopatico, alterano infatti il metabolismo del GMP provocando una alterazione della funzione di barriera della mucosa e inducendo di conseguenza una notevole perdita di liquidi.
- Si formano delle lesioni visibili o pseudomembrane:
  - compaiono inizialmente come delle macchie giallastre di 1-2mm.
  - Le pseudomembrane tendono ad aggregarsi e formare delle placche di grosse dimensioni.
  - Le pseudomembrane si allargano a tutto il colon, in alcuni pazienti il retto è risparmiato.

  Queste lesioni sono microscopicamente caratterizzate dalla presenza di fibrina e uno stravaso infiammatorio neutrofilo.

Dal punto di vista fisiopatologico almeno due fattori sono essenziali per lo sviluppo della malattia:

- la esposizione ad agenti antimicrobici in grado di ridurre la flora gastroenterica.
- La esposizione al clostridium difficile.

Un terzo fattore essenziale allo sviluppo della malattia è probabilmente relativo al paziente.

QUADRO CLINICO:

dal punto di vista clinico sicuramente ricordiamo:

- DIARREA, che può presentarsi estremamente variabile per consistenza e presenza di muco o sangue. È importante ricordare che spesso la patologia si sovrappone ad un quadro di adinamismo di conseguenza la diarrea è a volte difficile da valutare.
- FEBBRE che si presenta nel 28% dei casi.
- DOLORE ADDOMINALE che si verifica nel 22% dei casi.
- LEUCOCITOSI, molto più comune, 55% dei casi.

DIAGNOSI:

la diagnosi si basa su criteri:

- CLINICI, cioè la diarrea, in assenza di altre cause.
- LABORATORISTICI come:
  - ritrovamento delle tossine A o B nelle feci.
  - Clostridium difficile producente tossine rinvenuto nelle feci.
  - Pseudomembrane alla colonscopia.

CC BY NC SA

BRUCELLOSI

la brucellosi è una antropozonosi batterica trasmessa principalmente da ruminanti domestici e maiali all'uomo. Le manifestazioni cliniche possono essere molto variabili e la diagnosi è difficoltosa.

AGENTE MICROBIOLOGICO:



le brucelle sono dei microorganismi così descrivibili:

- coccobacilli.
- Gram negativi.
- Immobili.
- Asporigeni.
- Privi di capsula.
- Aerobi.
- Ureasi positivi.
- Parassiti intracellulari facoltativi.

Un tempo ritenuti appartenenti ad un'unica specie, questi microorganismi vengono oggi distinti in gruppi:

- brucella MELITENSIS.
- Brucella ABORTUS.
- Brucella SUIS.
- Brucella CANIS.

In generale si tratta di microorganismi estremamente sensibili ad agenti microbicidici e non solo: sono molto sensibili al sole, radiazioni ionizzanti e calore (sono uccise dalla pastorizzazione del latte); resistono molto bene al congelamento.

EPIDEMIOLOGIA:

l'incidenza reale non è del tutto chiara, tuttavia sappiamo che nel mondo il ricorrere della malattia:

- è strettamente legato alla presenza della infezione negli animali domestici.
- È stimata essere 10-20 volte superiore a quella riportata realmente.

<u>CATEGORIE A RISCHIO:</u>

le categorie a rischio sono fondamentalmente due:

- pazienti che per motivi occupazionali entrano in contatto con animali: allevatori, addetti alle stalle, veterinari.
- Familiari di persone affette.

Nella stragrande maggioranza dei casi in cui il paziente non appartenga ad una delle due categorie sopra descritte, l'infezione deriva dalla assunzione di cibo contaminato:

- prodotti caseari non pastorizzati e freschi, mozzarelle per esempio, sono veicolo di questa infezione.
- Carni e midollo osseo possono infettare il paziente potenzialmente, ma in condizioni estreme e in casi molto particolari.

Il contagio tra pazienti è un evento rarissimo in ogni caso.

<u>VIE DI DIFFUSIONE:</u>

CC BY NC SA

le vie di diffusione sono fondamentalmente tre:

- ingestione.
- Inalazione.
- Esposizione mucosale o percutanea.

INFEZIONE E SVILUPPO DELLA MALATTIA:

la esposizione alla brucella induce sia una risposta anticorpale sia una risposta citotossica, probabilmente entrambe, vista la natura di parassita intracellulare del batterio, sono utili nel combattere la malattia: la risposta umorale non è in ogni caso in grado di eradicare la infezione da sola. Ricordiamo che:

- il TNFα sembra giochi un ruolo fondamentale nel controllo della malattia, soprattutto nelle primissime fasi, sicuramente anche l'INFγ gioca un ruolo fondamentale nello stimolare la risposta monocitomacrofagica.
- Alcune forme patogene di BRUCELLA sono in grado di sopprimere la produzione di TNFα.

Nel complesso il quadro istologico della risposta infiammatoria è estremamente complesso e prevede la presenza di di elementi della flogosi acuta sia di elementi della flogosi cronica, fino eventualmente alla formazione di granulomi e ascessi.

LA VIRULENZA DEL BATTERIO:

come accennato il batterio si replica a livello intracellulare, soprattutto nei linfonodi dai quali si disperde poi nel sangue andando ad infettare altri tessuti.

- La LPS del batterio gioca un ruolo molto importante nella pirogenicità e induce parte della resistenza alla fagocitosi.
- Alcune specifiche esotossine sono state ipotizzate per giustificare alcune forme di patogenicità ma non sono state ancora individuate.

LO SVILUPPO DELLA INFEZIONE

normalmente LA BRUCELLA RAGGIUNGE IL TRATTO GASTROENTERICO dopo la assunzione per via orale, a questo punto:

- NON DA SINTOMI GASTROINTESTINALI: il microorganismo raggiunge RAPIDAMENTE LINFONODI LOCALI E SANGUE.
- DAL SANGUE il batterio viene catturato da:
  - fegato.
  - milza.
  - linfonodi.
  - midollo osseo.

  dove si moltiplica IN SEDE INTRACITOPLASMATICA dalla quale viene LIBERATO A FREQUENZA PERIODICA generando una serie di SINTOMI ALTALENANTI. Nelle sedi di replicazione si possono riscontrare:
  - granulomi.
  - lesioni necrotico degenerative.

  che si estrinsecano in:
  - epatosplenomegalia ESTREMAMENTE SIGNIFICATIVA.
  - Linfoadenopatia diffusa.
  - coinvolgimento osteoarticolare anche significativo.

CC BY NC SA

con la liberazione del batterio nel sangue ad intervalli periodici, si verificano i sintomi.

QUADRO CLINICO:

la brucellosi si sviluppa generalmente in questo modo:

- INCUBAZIONE della durata solitamente di 1 settimana, eventualmente fino a qualche mese.
- SINTOMI GENERALI come perdita di appetito, affaticamento, mialgia aspecifica, mal di testa e simili.
- FEBBRE accompagnata a profusa sudorazione soprattutto notturna.
  - La febbre se non trattata diviene ondulante e perdura per lunghissimo tempo, eventualmente con il tempo il paziente può diventare apiretico per poi presentare delle ricadute.
  - Molto spesso la febbre si accompagna a sintomi muscoloscheletrici.

  Generalmente i sintomi di manifestano in tre grandi possibili quadri:
  - patologia febbrile simile al tifo ma meno grave.
  - Febbre accompagnata da monoartrite acuta, generalmente dell'anca o del ginocchio, soprattutto nel giovane.
  - Febbre di lunga durata e dolori alla schiena, soprattutto nell'anziano.

ANAMENSI:

Dal punto di vista anamnestico sono molto utili:

- viaggi in aree endemiche.
- Lavoro.
- Consumo di alimenti derivati del latte non pastorizzati.
- Contatto con animali.
- Storia di malattie simili in famiglia.

ESAME OBIETTIVO:

molto spesso è poco soddisfacente, non ci sono grandi segni di malattia:

- dolore muscoloscheletrico, sicuramente abbastanza comune, interessa il 40% della popolazione affetta.
- Osteomielite delle vertebre toraciche e cervicali.
- Artrite settica di ginocchio, anca, articolazione sacroiliaca, cingolo scapolare: in questo caso solitamente la malattia procede lentamente nel tempo.
- Sintomi simili a quelli di una febbre tifoide si possono sviluppare in alcuni pazienti.
- Circa il 25% sviluppa splenomegalia.
- Circa il 10-20% sviluppa linfoadenopatia.
- Più del 10% dei maschi presenta una epididimorchite.
- Altre regioni pelviche possono infette e si registra un incremento della abortività.
- È comune il coinvolgimento neurologico, soprattutto per quanto riguarda depressione e letargia.
- L'endocardite è estremamente rara.
- Si possono verificare manifestazioni dermatologiche.

DIAGNOSI E TRATTAMENTO:

la diagnosi non è affatto facile e si basa su tre punti fondamentali:

CC BY NC SA

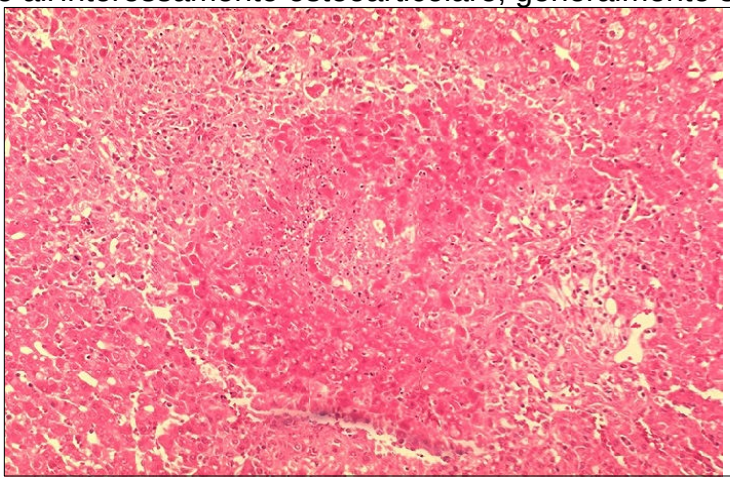
1. anamensi relativa a potenziali esposizioni a brucelle.
2. Quadro clinico compatibile con la malattia.
3. Indagini di laboratorio compatibili con la malattia.

INDAGINI LABORATORISTICHE:

molto spesso le indagini biochimiche sono nella norma, tuttavia si possono registrare:

- livelli elevati di enzimi epatici e bilirubina.
- Conta leucocitaria periferica normale o diminuita con linfocitosi relativa.
- Blanda anemizzazione.
- Trombocitopenia.
- Indici infiammatori spesso nella norma.
- Spesso in fluidi corporei differenti quali quello articolare o cerebrospinale, si possono ritrovare segni di linfocitosi o di bassi livelli di glucosio.

Si possono eseguire eventualmente delle indagini di natura bioptica che possono rivelare la presenza di flogosi molto spesso granulomatosa a livello locale, o indagini radiologiche relative all'interessamento osteoarticolare, generalmente si tratta di elementi poco presenti.



Granuloma da Brucella in animale da esperimento.

immagine tratta da wikipedia

INDAGINI MICROBIOLOGICHE:

l'isolamento della brucella da diversi fluidi corporei, soprattutto il sangue ma anche il liquor o il liquido articolare, è spesso fondamentale per la diagnosi e risulta efficace nel 50-70% dei casi. Ricordiamo che:

- la coltura in bactec richiede 7-10 giorni per positivizzarsi, ma sono richieste tre settimane per determinare la negatività del campione.
- La coltura su piastra richiede molto tempo.
- PCR: la polimerase chain reaction sta diventando il metodo di riferimento per la identificazione di questo patogeno.
- Indagini sierologiche possono essere molto utili, si possono individuare:
  - IgM precocemente.
  - IgG e IgA nelle fasi più tardive della malattia.

  Il problema legato a questo tipo di metodo, molto spesso positivo in caso di malattia, è legato alla ASSENZA DI UN CUT OFF BEN DETERMINATO per il titolo anticorpale rilevato.

CC BY NC SA

L'antigene principale della brucella o antigene O non viene molto utilizzato in ambito diagnostico in quanto presenta importanti reazioni crociate con altri batteri gram negativi (coli, salmonelle, vibrioni e non solo), si utilizza generalmente l'antigene di superficie.

TRATTAMENTO:

il trattamento si basa fondamentalmente su STREPTOMICINA in associazione a TETRACICLINE, in alcuni casi sono stati utilizzati anche dei fluorochinolonici. Le infezioni da brucella possono essere distinte in due grandi categorie:

- brucellosi acuta non focale che richiede un trattamento di durata di 6 settimane con due antibiotici.
- brucellosi complessa o focale che richiede un trattamento di lunga durata, superiore ai 3 mesi.

PROGNOSI E FOLLOW UP:

molto spesso nel paziente poco compliante che non collabora adeguatamente e non porta a termine la terapia, la malattia riemerge nell'arco dei due anni successivi, ricordiamo che:

- generalmente la sierologia non torna a scendere sotto livelli diagnostici prima dei due anni, di conseguenza non è un buon indicatore.
- Il benessere fisico del paziente, se alterato nel corso di questi due anni, deve far scaturire un dubbio clinico.

L'immunità non è affatto permanente e spesso la malattia, il recupero dalla patologia è estremamente prolungato.

PREVENZIONE:

la prevenzione è alla base della riduzione della incidenza della malattia, sicuramente sono fondamentali:

- IL VACCINO, recentemente elaborato, in grado di dare fenomeni di protezione a breve termine.
- CONTROLLO DELLA POPOLAZIONE ANIMALE che prevede l'abbattimento dei capi affetti, tale approccio è stato:
  - estremamente efficace nella popolazione bovina.
  - Molto poco efficace nella popolazione ovina, più difficile da controllare.

CC BY NC SA

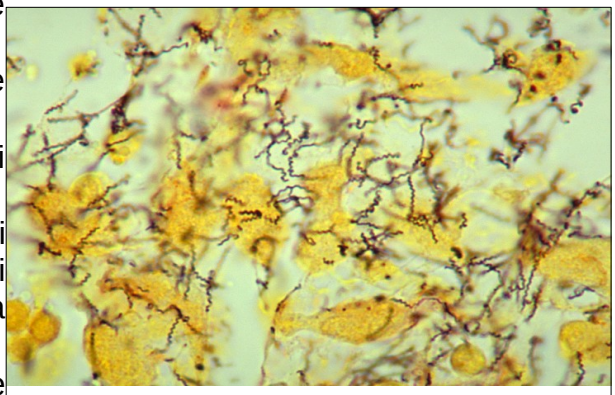
SIFILIDE

si tratta di una patologia estremamente importante dal punto di vista epidemiologico e per le conseguenze che ha a lungo termine causata dal TREPONEMA PALLIDUM.
Il treponema pallidum è:

- UNA SPIROCHETA, un microorganismo elicoidale dotato di movimenti assiali di translazione e di flessione laterale.
- Dal punto di vista tassonomico fa parte della famiglia delle spirochetacee, genere treponema, specie pallidum, subspecie pallidum.

I TREPONEMI sono delle spirochete particolari:

- sono piccolissimi, variano in diametro tre 0,2 a 0,1µm.
- Presenta una parete simile a quella dei batteri gram negativi.
- La osservazione di questi microorganismi richiede la presenza di un microscopio apposito e di una tecnica detta IMPREGNAZIONE ARGENTICA.
- Sono germi che vivono bene nell'organismo umano, tollerano bene l'ossigeno e la temperatura corporea.



Treponema reso visibile tramite impregnazione argentica.
immagine tratta da wikipedia

Il treponema pallidum sicuramente è la specie più diffusa alle latitudini non tropicali, altri tipi di treponema si ritrovano in regioni equatoriali del mondo principalmente:

- pallidum endemicum che causa la sifilide endemica.
- Pallidum carateum che provoca la PINTA, una malattia cutanea.
- Pallidum pertenue che provoca infezioni di cute, ossa e articolazioni.

EPIDEMIOLOGIA:

la trasmissione della patologia avviene nella STRAGRANDE MAGGIORANZA DEI CASI PER VIA SESSUALE: il 50% dei rapporti con partner infetto provoca la trasmissione. Di fatto la trasmissione può avvenire anche in altro modo:

- NON VENERA DIRETTA tramite contatto interpersonale non sessuale per esempio.
- INDIRETTA tramite trasfusioni infette, infezioni intrauterina, latte materno e trapianto d'organo.

Il patogeno può penetrare potenzialmente attraverso qualsiasi lesione mucosa o cutanea, a prescindere dalla sua localizzazione.
La patologia è estremamente studiata dal punto di vista epidemiologico e sappiamo che la carica batterica minima necessaria allo sviluppo della patologia è di 57 treponemi.

CICLI DI INFEZIONE:

la patologia sembra si presenti con cicli di infezioni della durata di 7-10 anni ciascuno caratterizzato dalla presenza di un incremento e una caduta della incidenza: è stato supposto che la presenza di questa ciclicità sia legata alla acquisizione di una certa immunizzazione nella popolazione, sappiamo oggi che QUESTO NON È VERO ma CI SONO EVIDENZE IMPORTANTI RELATIVE AL FATTO CHE UN PAZIENTE AFFETTO RARAMENTE TENDE A MANIFESTARE UNA SIFILIDE SINTOMATICA anche dopo

CC BY NC SA

successive esposizioni.

DIFFUSIONE:

la diffusione è molto variabile nei diversi paesi del mondo, ricordiamo che:

- al 2002 risultavano 752 casi in tutta Italia, 1,31 casi ogni 100.000 abitanti.
- Al 2007 negli Stati Uniti risultavano 40,920 nuovi casi all'anno.

Ricordiamo che fondamentalmente la sifilide connatale presenta a livello di epidemiologia un quadro sovrapponibile a quello dell'incidenza della sifilide nelle donne.

Test sierologici eseguiti:

- nel momento in cui sia nota la gravidanza.
- Nel momento in cui la persona sia ammessa all'ospedale.
- Nel momento in cui la persona entri nell'esercito o faccia il servizio militare.

Hanno contribuito in modo fondamentale a determinare il livello di diffusione della malattia.

STORIA NATURALE DELLA PATOLOGIA:

la patologia si svolge attraverso le seguenti fasi:

- incubazione della durata di circa 20 giorni.
- PERIODO PRIMARIO durante il quale compare il SIFILOMA PRIMARIO:
  - la durata è di circa 20-40 giorni variabile in relazione alla attività immunitaria del soggetto.
  - La rapidità con cui si sviluppa il sifiloma primario dipende dalla carica batterica acquisita dal soggetto, nello specifico possiamo dire che:
    - la concentrazione tissutale utile a generare una lesione attiva è 10^7 treponemi per grammo.
    - La dose normale di inoculo con un rapporto sessuale normale è di 500-1000 organismi.

  Il periodo di incubazione medio è, quindi di 30 ore.

  L'ulcera scompare completamente grazie alla azione locale dei fagociti che eliminano il microorganismo opsonizzato.
- Periodo di seconda incubazione, caratterizzato dalla presenza di una batteriemia, dura circa 40 giorni, il doppio della prima incubazione.
- PERIODO SECONDARIO che dura anche 2-3 anni con manifestazioni acute e ricadute successive. Complessivamente possiamo dire che:
  - i pazienti soggetti ad HIV che non sono in grado di combattere l'infezione possono presentare questa fase molto precocemente fino eventualmente alla sovrapposizione con la lesione primaria.
  - Alcuni pazienti possono NON ACCORGERSI di presentare manifestazioni cutanee particolari che possono tranquillamente passare inosservate soprattutto se localizzate.
  - Alcuni pazienti possono entrare nello stato di LATENZA o TERZIARIO senza manifestare alcuna reazione cutanea o manifestazione caratteristica della sifilide secondaria.

  In questa fase il treponema si trova in tutto il corpo.
- PERIODO TERZIARIO che dura anche fino alla morte del paziente. Circa un terzo dei pazienti non trattati sviluppa questo quadro terziario.

La patologia si sviluppa fondamentalmente sempre attraverso i due stadi primario e secondario, se le difese dell'organismo lo consentono, il microorganismo può essere eradicato e può non svilupparsi una fase terziaria.

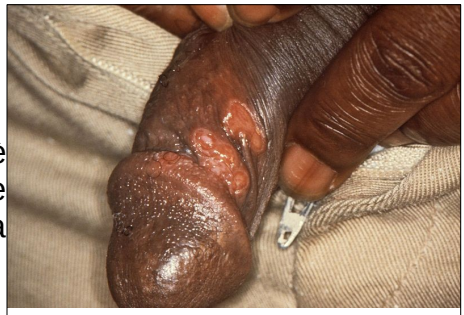
IL SIFILOMA PRIMARIO:

CC BY NC SA

la manifestazione sifilitica si può manifestare:

- a livello genitale generalmente.
- A livello non genitale: anale, labiale, linguale, gengivale, delle mani, dei capezzoli e delle palpebre.

La lesione primaria è una lesione che si manifesta come:



Lesione da sifilema primario, a fondo duro e granuloso e assolutamente indolente
immagine tratta da wikipedia

- una zona ulcerata abrasa.
- A bordo rilevato.
- Con fondo ulcerato lievemente sieroso: il fondo è generalmente giallastro e il secreto si può prelevare per eseguire una osservazione microscopica o una coltura.
- Dura al tatto.
- Non dolorabile.
- Si sviluppa:
  - Nasce con papula.
  - Diventa un nodulo.
  - Si approfonda e diviene una vera e propria lesione ulcerativa.

Nella donna e nel maschio omosessuale è chiaramente più difficile vedere la lesione.

<u>LA LINFANGITE:</u>

il sifiloma primario si accompagna praticamente sistematicamente ad una linfanginte e adenopatia satellitare dove si formano linfonodi aumentati di volume:

- duri.
- Isolati e non aderenti.
- Non suppurativi.
- Indolenti.

Generalmente nella primissima fase un linfonodo sentinella può essere molto significativo dal punto di vista diagnostico.

<u>FORME PARTICOLARI:</u>

la presentazione anomala del sifiloma primario è abbastanza caratteristica, possiamo avere:



Sifilide primitiva a livello anale, la lesione è simile per aspetto ad una lesione genitale.
immagine tratta da PHIL

- FORMA ULCERATA normale nello stadio avanzato.
- FORMA GANGRENOSA che si accompagna in scarse condizioni igieniche a sovrainfezioni.
- FORMA DIFTEROIDE dove si formano delle placche simildifteriche.
- FORMA IMPETIGINOIDE dove si formano quadri simili a quelli di una impetigine.
- FORME NON EVIDENTI possono manifestarsi per esempio:
  - in soggetti areattivi.
  - In soggetti già affetti dalla patologia o pluriesposti.
- FORME MULTIPLE che si manifestano nei malati di HIV generalmente.

CC BY NC SA

Anche la localizzazione è estremamente variabile, di fatto ricordiamo che le localizzazioni più subdole e difficili da individuare sono:

- FORMA ANALE dove si manifesta come una PROCTITE e il rigonfiamento linfonodale è profondo.
- FARINGITI.

LA RISPOSTA IMMUNITARIA:

in questa fase l'unica risposta utile, come accennato, È QUELLA FAGOCITARIA che determina la guarigione dall'ulcera sifilitica. Gli anticorpi non sono in alcun modo protettivi rispetto alla infezione genitale e anche ad elevati titoli sierici non sono in grado di proteggere da reinfezioni.

IL SIFILOMA SECONDARIO:

il sifiloma secondario è determinato dal passaggio del microorganismo nei tessuti durante la seconda fase latente, nello specifico possiamo dire che le lesioni che si manifestano sono:

- ESANTEMATICHE E DIFFUSE:
  - esordio brutale eruttivo su cute e mucose.
  - Superficiali.
  - Simmetriche.
  - Autorisolutive, si risolvono in un mese.

  Analogamente all'ulcera genitale non lasciano traccia.

  Il rash presenta un polimorfismo evolutivo per cui si accompagnano manifestazioni a stadi precoci con manifestazioni a stadi avanzati.

  La lesione è distribuita a tutto il corpo, anche sulle piante dei piedi e le palme delle mani.
- ISTOLOGICAMENTE caratterizzate da:
  - ipercheratosi dell'epidermide.
  - Proliferazione capillare.
  - Rigonfiamento capillare.
  - Infiltrati leucocitari importanti:
    - a livello delle papille dermiche principalmente polimorfonucleati.
    - A livello più profondo troviamo invece linfociti, macrofagi e plasmacellule.



Tipica lesione cutanea della sifilide secondaria a livello del palmo delle mani.

immagine tratta da wikipedia

Le lesioni CON IL TEMPO TENDONO A:

- RAGGRUPPARSI.
- DIVENIRE ASIMMETRICHE.

Perdendo fondamentalmente in importanza dal punto di vista della distribuzione, si tratta della normale evoluzione della malattia verso lo stadio terziario.

Esistono DUE TIPOLOGIE DI SIFILIOMA SECONDARIO:

CC BY NC SA

- SIFILOMA ERITEMATOSO o ROSEOLA LUETICA caratterizzato da chiazze:
  - monomorfe rotondeggianti.
  - Rosa tenue.
  - Dimensione di 2-3mm di diametro.
  - Non desquamanti.

  Si sviluppano prima ai fianchi e quindi all'addome e quindi nelle sedi flessorie delle palme delle mani o piante dei piedi.
  LA MANIFESTAZIONE È ERITEMATOSA.
- SIFILOMA PAPULOSO LENTICOLARE dove la chiazze sono invece:
  - di color rosso rame.
  - Lenticolari.
  - Dotate di desquamazione periferica.
  - Dolorabili.
  - simmetriche, specialmente al tronco.

  LA MANIFESTAZIONE È PUSTOLOSA.



Forme di sifilide ERITEMATOSA a sinistra e sifilide PAPULO LENTICOLARE a destra.

Entrambe le manifestazioni si accompagnano ad una LINFOADENOPATIA GENERALIZZATA DURA che si registra circa nell'85% dei pazienti.

<u>FORME PARTICOLARI:</u>

si possono eventualmente registrare manifestazioni come:

- LUES MALIGNA si tratta di lesioni necrotiche importanti, si registrano circa nel 5% dei casi e possono interessare:
  - follicoli piliferi.
  - Sopracciglia.
- CONDYLOMATA LATA sono lesioni maggiormente estese che si possono formare in regioni come la vulva o lo scroto. Sono altamente infettive.
- MUCOUS PATCHES si manifestano in circa il 10-15% dei pazienti, si tratta di lesioni grigiastre argentate, erose e circondate da una periferia rossastra.

<u>MANIFESTAZIONI ASSOCIATE:</u>

possono essere molto differenti sia per localizzazione che per frequenza:

- mal di gola.
- Febbre.
- Perdita di peso.

CC BY NC SA

- Malessere diffuso.
- Anoressia.
- Emicrania.
- Meningismo.

in questo periodo il treponema si può ritrovare in numerosissime sedi differenti, nello specifico ricordiamo:

- umor acqueo dell'occhio.
- Liquido cefalorachidiano.

Alterazioni dei valori del liquido cefalorachidiano sono normali, ma una meningite vera e propria si verifica solo nell'1-2% dei casi.
Possono essere coinvolti anche:

- FEGATO dove le manifestazioni ematiche della alterazione epatica sono evidenti, ma raramente sintomatiche.
- CONIVOLGIMENTO RENALE dove la patologia risulta dal deposito di complessi immuni, raramente è determinata dal treponema direttamente.

PERIODO DI TRANSIZIONE:
le lesioni ricompaiono anche a cicli di 4-5 volte, nel corso di questo periodo le lesioni cutanee:

- diminuiscono in diffusione e simmetria.
- Diminuiscono in frequenza.

Nel complesso possiamo dire che più passa il tempo MENO IMPORTANTE È LA PRESENZA DEL MICOORGANISMO E PIÙ RILEVANTE DIVENTA LA ATTIVITÀ DELLA RISPOSTA IMMUNITARIA DEL PAZIENTE. Con la perdita definitiva della simmetria si passa alla fase terziaria.
FASE TERZIARIA:
la diagnosi viene eseguita fondamentalmente in questo modo:

- test sierologici positivi per il treponema.
- Esame del liquido cefalorachidiano normale.
- Assenza di fenomeni attivi legati alla malattia.

Si parla di SIFILIDE LATENTE, questa latenza si manifesta però tramite recidive che si sviluppano generalmente dopo 3-5 anni dalla fine del periodo di transizione. Possiamo dire che le complicanze sono dovute a processi infiammatori:

- granulomatosi con necrosi tipo tubercoloide.
- Asimmetrici.
- Che si sviluppano in tutto il corpo.

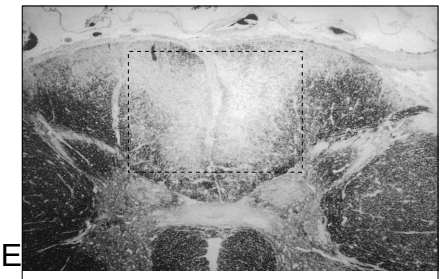
Queste manifestazioni possono provocare gravi danni d'organo e d'apparato.
<u>MANIFESTAZIONI DELLA SIFILIDE TERZIARIA:</u>
le manifestazioni caratteristiche possono interessare numerosi e diversi organi del corpo del paziente:

- COINVOLGIMENTO DEL SISTEMA NERVOSO: il coinvolgimento del sistema nervoso può interessare qualsiasi fase della patologia in realtà, come abbiamo visto infatti è tipica la localizzazione dell'organismo nel liquor.
  - NEUROSIFILIDE ASINTOMATICA tipicamente presente in una grande percentuale di pazienti, si caratterizza per:
    - alterazioni del liquido cefalorachidiano come incremento della cellularità e incremento del contenuto proteico.
    - Liquor positivo al test VDRL.

BY NC SA

Sono alterazioni che si registrano in un quarto dei pazienti con sifilide latente.

- NEUROSIFILIDE SINTOMATICA che può presentarsi in diverse forme:
  - SIFILIDE MENINGEA che interessa l'encefalo o il midollo spinale, si caratterizza per la presenza di:
    - emicrania.
    - Rigidità nucale.
    - Nausea e vomito.
    - Contrazioni tonico cloniche.
    - Alterazioni dello stato mentale.
  - SIFILIDE MENINGOVASCOLARE caratterizzata da un coinvolgimento infiammatorio di pia madre, aracnoide e diversi vasi cerebrali. Sfocia spesso in un ictus che coinvolge la arteria cerebrale media.
  - PARESI DIFFUSA determinata da un danno parenchimale importante, si manifesta caratteristicamente con una serie di sintomi riassumibili nell'acronimo P.A.R.E.S.I.S:
    - P personality: alterazioni della personalità.
    - A affect: alterazioni emozionali.
    - R reflexes: riflessi iperattivi.
    - E eye: alterazioni della pupilla fino alla formazione di una pupilla di argyll roberston cioè la mancanza di risposta contrattile alla luce ma conservata risposta contrattile pupillare alla accomodazione.
    - S sensorium: illusioni, allucinazioni.
    - I intellect: alterazioni importanti della capacità di ragionare e calcolare.
    - S speetch: perdita della capacità di dialogo.
  - TABE DORSALE che si manifesta con i tipici sintomi della demielinizzazione periferica che può interessare diverse regioni del midollo dalle colonne posteriori alle radici dorsali al ganglio radicolare.



Lesione da TABE DORSALIS: l'area bianca evidenziata mostra la lesione che appare come una macchia biancastra alla osservazione.
immagine tratta da wikipedia

- SIFILIDE CARDIOVASCOLARE causata fondamentalmente da una ENDOARTERITE OBLITAERANTE DI VASA VASORUM, generalmente si manifesta con:
  - aortite.
  - Rigurgito aortico.
  - Stnosi dell'ostio delle coronarie.
  - Aneurisma aortico: si tratta della caratteristica manifestazione tardiva con formazione di un aneurisma sacciforme.
- GOMME BENIGNE: sono lesioni granulomatose di dimensione variabile da millimetri a centimetri che si sviluppano in diverse parti del corpo. Si possono sviluppare:
  - a livello osseo.
  - A livello cutaneo dove risultano particolarmente evidenti.

SIFILIDE CONGENITA:

le lesioni al feto infetto non si manifestano prima dei 4 mesi di vita, quando questo è in grado di creare una qualche risposta immunitaria contro l'agente invasivo, questo

cc BY NC SA

suggerisce come la patologia non sia tanto pericolosa in quanto tale ma in relazione alla risposta immunitaria dell'organismo. La sifilide si trasmette al feto con probabilità molto differente a seconda dello stato della malattia nella madre:

- una infezione acuta acquisita da poco si trasmette naturalmente nell'85% dei casi.
- Una infezione cronica, con durata maggiore di 2 anni, si trasmette con un probabilità del 35%.

Dal punto di vista delle manifestazioni distinguiamo quattro casi:

- SIFILIDE FULMINANTE CONNATALE che si manifesta alla nascita.
- MANIFESTAZIONI PRECOCI che si manifestano:
  - prima dei due anni di vita, generalmente tra 2 e 10 settimane di vita.
  - In forma simile a quella della sifilide secondaria nell'adulto.
- MANIFESTAZIONI TARDIVE che si manifestano dopo 2 anni di vita, non sono infettive.
- MANIFESTAZIONI RESIDUE, non infettive.

DIAGNOSI LABORATORISTICA:

la sierologia della sifilide è molto complessa, sono stati ritrovati ed analizzati ben 40 antigeni differenti potenzialmente utili:

- ANTIGENE LIPOIDEO UBIQUITARIO presente in diversi tessuti umani, cross reattivo e molto utile in termini diagnostici, viene detto anche cardiolipina.
- ANTIGENE PROTEICO DI GRUPPO.
- ANTIGENE PROTEICO TIPO SPECIFICO.
- ANTIGENE POLISACCARIDICO TIPO SPECIFICO.

Nel complesso riconosciamo due categorie di test per il treponema:

- TEST TREPONEMICI:
  - TPHA
  - FTA ABS o TEST DI IMMUNOFLUORESCENZA.
  - TPI o TEST DI NELSON o test di immobilizzazione treponemica.
- TEST NON TREPONEMICI:
  - VDRL.
  - RPR.
  - REAZIONE DI WASSERMANN.

VDRL:

acronimo per veneral disease research laboratories: si tratta di un test di screening fondamentale. Ricordiamo che:

- SI ESEGUE SU SIERO E LIQUOR con diluizione variabile da 1:1 o 1:5.
- Esprime DUE TIPI DI RISULTATO:
  - QUALITATIVO rispetto alla osservazione della microfloculazione sul vetrino, si esprime in una scala da 1 a 3.
  - QUANTITATIVO in relazione alla diluizione sulla quale si esegue il test di floculazione.
- Consente di individuare diversi tipi di immunoglobuline:
  - IgM 17s.
  - IgG 7s.
  - IgM 19s.

  Il test risulta positivo dopo 30 40 giorni ed è estremamente importante nella diagnosi connatale e prenatale in quanto consente di definire se la

CC BY NC SA

immunoglobulina proviene dal bambino o dalla madre, aspetto determinante nell'approccio terapeutico.

In caso di trattamento antibiotico il ritardo di positivizzazione arriva anche fino a 3 mesi.

CARATTERISTICHE DEL TEST:

Si tratta di un test:

- SENSIBILE.
- POCO SPECIFICO.

Si esegue infatti su un antigene ubiquitario, ma HA UN COSTO MOLTO BASSO e per questo è particolarmente indicato per lo screening. Il rischio è naturalmente quello di una sovradiagnosi, cioè un elevato numero di falsi positivi che verranno in ogni caso poi valutati con altre metodiche.

LA REAZIONE DI MICROFLOCULAZIONE:

il test si esegue in questo modo:

- si prepara un ventrino con il siero del paziente.
- Si mette a contatto con la cardiolipina.
- Si valuta se si formano dei piccolissimi fiocchi a livello della superficie del vetrino determinati dalla reazione anticorpo antigene con la cardiolipina che è, come accennato, cross reattiva con antigeni del treponema.

FTA-ABS o IMMUNOFLORESCENZA TREPONEMICA:

Un test impostato successivamente è quello di IMMUNOFLUORESCENZA TREPONEMICA per il quale si utilizzano:

- treponema pallidum ucciso.
- siero da testare e siero anti Ig trattato con fluoresceina.

Anche in questo caso si può eseguire a partire dal siero o dal liquor e generalmente positivizza dopo 30-40 giorni, tuttavia possono essere presenti dei bias importanti:

- Gli anticorpi possono scomparire dal siero in caso di:
  - terapie antibiotiche precoci.
  - Forme areattive di infezione.
- Possono essere presenti degli anticorpi sierici sviluppati contro treponemi non patogeni ma cross reattivi con il treponema pallidum pallidum, per questo motivo si PREADSORBE IL SIERO con un treponema ceppo RITTER.

Possiamo dire che questo test:

- se positivo nel neonato indica una sifilide attiva.
- Se positivo per le IgM indica una patologia in fase di evoluzione.

Si tratta di un test MOLTO SENSIBILE.

TEST DI EMOAGGLUTINAZIONE TREPONEMICA o TPHA:

si tratta di un test sviluppato tramite l'utilizzo di un treponema ceppo Nichols adsorbito su emazie di montone. A questo punto il siero del paziente viene viene esposto al preparato adsorbito e si valutano due metodiche differenti:

- MACROMETODO che positivizza dopo 20 30 giorni ed è sensibile alle IgG.
- MICROMETODO che positivizza dopo 40 60 giorni ed è sensibile alle IgM.

Si tratta di un test molto utile per:

- il monitoraggio dell'andamento terapeutico.
- Conferma ad alta sensibilità e buona specificità della diagnosi.

TPI TEST DI IMMOBILIZZATIONE TREPONEMICA

test ad oggi non molto eseguito in quanto richiede la coltivazione del treponema nel testicolo del coniglio tramite la induzione di una orchite. Questo test:

- Si positivizza a 2 mesi dal cntagio ha una alta specificità.
- Non negativizza mai nel corso della vita.

Si tratta di un test dotato di una SPECIFICITÀ MOLTO ALTA.

I FALSI POSITIVI:

si tratta di eventi abbastanza comuni soprattutto vista l'elevata SENSIBILITÀ e la relativamente SCARSA SPECIFICITÀ DEL TEST. Bias comuni sono sicuramente:

- errori di tecnica.
- Siero lipemico che tende ad essere positivo per i test non treponemici basati sulla cardiolipina.
- Siero inquinato erroneamente e quindi falsamente positivo.

Ricordiamo però che il test di immobilizzazione treponemica NON DA MAI FALSI POSITIVI e in alcuni casi può essere un presidio utile.

In alcune aree questo tipo di problema interessa anche il 10-20% dei test, soprattutto in date situazioni cliniche. Comuni alterazioni della positività di un test per la sifilide sono sicuramente:

- FTA ABS che da una percentuale del 2% di falsi positivi per infezioni inferiori all'anno come durata. Si possono avere falsi positivi in presenza di:
  - lupus eritematoso sistemico e collagenopatie.
  - Gravidanza: questo assume una particolare importanza soprattutto in relazione ai rapporti familiari e alla particolare condizione della paziente.
  - Vaccinazione anti vaiolo.
  - Infezione da herpes simplex genitalis.
  - Tossicodipendenze.
- TPHA che risulta falsamente positivo nell'1% di casi. La causa della falsa positività può essere legata a:
  - lebbra.
  - Collagenopatie.
  - Gravidanza.
  - Tossicodipendenza.

Possiamo dire che la falsa positività di un test si registra in percentuale differente a seconda della forma clinica di sifilide:

- PER FORME ACUTE la causa principale di falsa positività sono:
  - vaccinazione anti vaiolosa.
  - infezioni concomitanti: mononucleosi, polmonite atipica, linfogranuloma venereo, infezioni da enterovirus e malaria.
  - Gravidanza.
- PER FORME CRONICHE con paziente maggiore di 30 anni si possono avere falsi positivi a causa di:
  - lebbra lepromatosa.
  - Malattie del collagene e malattie autoimuni.
  - Periarterite nodosa.
  - Linfomi.
  - Cirrosi epatica.
  - Abuso di droghe.

LA DIAGNOSI:

la diagnosi di sifilide è PRIMA DI TUTTO ISPETTIVA: una volta inquadrato il quadro

cutaneo della patologia si possono eseguire dei test laboratoristici soprattutto per confermare la diagnosi e valutare il quadro in maniera completa.

TRATTAMENTO:

il trattamento è variabile a seconda del quadro della patologia, nello specifico:

- SIFILIDE PRECOCE cioè una sifilide:
  - primaria.
  - Secondaria.
  - Latente da meno di un anno.

  Viene trattata tramite l'utilizzo di antibiotici:
  - PENICILLINA G BENZATINA in dose di 2.400.000 U intramuscolo in un'unica somministrazione.
  - TETRACICLINA CLORIDRATO 500mg, quattro volte al giorno per 15 giorni.
  - ERITROMICINA STEARATO, ETIL SUCCINATO O BASE 500 mg 4 volte al giorno per 15 giorni.

  La somministrazione deve essere prolungata nel tempo al fine di eliminare il treponema che presenta un ciclo di replicazione di 15 giorni, quindi o si esegue una somministrazione sottocute che da un rilascio continuo o si esegue una terapia della durata di 15 giorni.
- FORME TARDIVE cioè forme sintomatiche o asintomatiche dopo un anno o più dal contagio. Il trattamento prevede:
  - PENICILLINA G BENZATINA 2.400.000 U intramuscolo una volta a settimana per tre settimane.
  - TETRACICLINA CLORIDRATO 500mg, quattro volte al giorno per 30 giorni.
  - ERITROMICINA STEARATO, ETIL SUCCINATO O BASE 500 mg 4 volte al giorno per 30 giorni.
- NEUROSIFILIDE SINTOMATICA, che necessita di un intervento rapido con terapia endovenosa:
  - PENICILLINA G CRISTALLINA a dosi di 2-4 milioni di unità ogni 4 ore per 10 giorni.
  - TETRACICLINA CLORIDRATO 500mg, quattro volte al giorno per 30 giorni.
  - ERITROMICINA STEARATO, ETIL SUCCINATO O BASE 500 mg 4 volte al giorno per 30 giorni.

CC BY NC SA

LA GONORREA

la gonorrea è una infezione determinata da batteri del genere NEISSERIA, si manifesta comunemente in forma di:

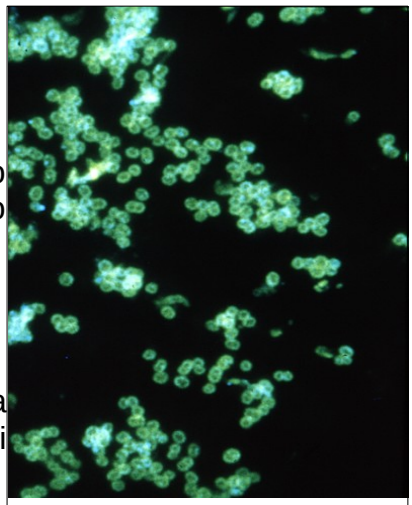
- uretrite.
- Cervicite.
- Proctite.
- Congiuntivite.
- Faringite.

Se non trattata questa patologia può dar vita a complicazioni sia locali che sistemiche anche molto importanti.

IL GONOCOCCO:

il gonococco o neisseria gonorree è un batterio che fa parte del genere delle neisserie, nel complesso questi batteri:

- sono cocchi gram negativi.
- Sono capsulati molto spesso.
- Sono ossidasi positivi.
- Sono eclettici dal punto di vista metabolico, possono tollerare sia la presenza che l'assenza di ossigeno, sono tuttavia generalmente aerobi.
- Sono immobili.
- Non producono spore.
- È molto sensibile ai comuni disinfettanti.



Campione di neisseria gonorree colorato grazie a tecniche di immunofluorescenza.
immagine tratta da wikipedia0

Il gonococco come le altre neisserie si dispone nella osservazione a fresco in coppie dando la tipica forma a chicco di caffè, facilmente identificabile.

LA VIRULENZA DEL BATTERIO:

il gonococco di per se stesso presenta dei fattori di virulenza importanti, nello specifico:

- PILI fondamentali a mediare la adesione del batterio alla mucosa in fase di invasione, in particolare i pili del gonococco sembra reagiscano con una “membrane cofactor protein” detta CD 46.
- OPACITY ASSOCIATED PROTEIN o PROTEIN II: questa proteina sarebbe fondamentale nel mediare la relazione tra diversi gonococchi e di questi con diverse cellule eucariotiche tra cui anche i polimorfonucleati.
- PORINE: si tratta della proteina in assoluto più abbondante sulla superficie del gonococco e determina il sierotipo cui lo stesso appartiene. Formalmente i gonococchi si dividono in due grandi sierotipi:
  - PorB.1A: associato in certa misura anche ad infezioni sistemiche.
  - PorB.1B: associato fondamentalmente solo ad infezioni localizzate.
- H8 una proteina utilizzata principalmente come target per test identificativi.
- IgA1 PROTEASI essenziale per il gonococco per liminare le IgA presenti normalmente

CC BY NC SA

sulle mucose.

- LIPOOLIGOSACCARIDE DI MEMBRANA O LOS O ENDOTOSSINA, questa molecola complessa ha almeno due caratteristiche fondamentali:
  - presenta una endotossicità importante.
  - Presenta una tossicità cellulare diretta.

  Inoltre in diverse condizioni di crescita e in diversi ambienti LA ENDOTOSSINA VA INCONTRO A MUTAZIONI E TRASFORMAZIONI CHE CONTRIBUISCONO A RIDURRE L'EFFICACIA DEL SISTEMA IMMUNITARIO nella eradicazione della malattia.

ANTIBIOTICO RESISTENZE:

il gonococco è un batterio estremamente duttile e nel tempo ha sviluppato una importante serie di resistenze antibiotiche, nello specifico:

- penicillina, ampicillina e tetracicline non sono indicate nel trattamento della gonorrea, quasi tutti i ceppi infatti sono ad essere resistenti.
- Cefalosporine di terza generazione sono gli antibiotici tipicamente utilizzati in singola dose oggi per trattare questa malattia.

Il gonococco può divenire farmaco resistente sia per la acquisizione di interi cromosomi o di plasmidi tramite CONIUGAZIONE (trasferimento a senso unico di una parte del genoma da parte di una cellula donatrice ad una cellula ricevente attraverso un contatto fisico e dipendente dalla presenza di un fattore genetico detto fattore F), sia per mutazioni spontanee delle sequenze. Le mutazioni che tipicamente interessano questi fenomeni possono essere:

- mutazioni puntiformi capaci di generare farmaco resistenze specifiche e molto efficaci.
- Mutazioni distribuite a diversi cromosomi che piuttosto che creare una specifica resistenza creano un fenotipo di resistenza per un dato tipo di antibiotico generalmente.

LA RISPOSTA DELL'OSPITE:

sappiamo ad oggi che la risposta immunitaria dell'ospite è relativamente importante rispetto alle successive infezioni da gonococco, anzi il fattore protettivo di una precedente esposizione sembra minimo. È importante ricordare tuttavia che:

- l'immunità umorale è estremamente importante: pazienti affetti da deficienze del complemento, soprattutto degli elementi da C5 a C9, sono PARTICOLARMENTE PREDISPOSTI A QUESTO TIPO DI PATOLOGIA.
- Sembra che anticorpi diretti contro proteine di membrana quali:
  - LOS.
  - PORINE.

  Abbiano una azione protettiva rispetto alle successive infezioni da gonococco.

EPIDEMIOLOGIA:

l'incidenza nei paesi sviluppati è relativamente bassa anche se bisogna sempre tener presente il fatto che molto probabilmente in gruppi socialmente disagiati la malattia è fortemente sottodiagnosticata e trattata autonomamente. La gonorrea ad oggi rappresenta un grosso problema principalmente nel terzo mondo dove:

- rappresenta una importante causa di morbidità e comorbidità.
- Rappresenta un fattore di rischio aggiuntivo diretto per la infezione da HIV.

CC BY NC SA

Nella popolazione, almeno nei paesi del primo mondo, il mantenimento e la propagazione della malattia sono dovuti alla presenza di due gruppi di pazienti:

1. pazienti che hanno numerosi e diversi partners.
2. Pazienti portatori asintomatici o paucisintomatici della patologia.

GONORREA ED HIV:

sono stati eseguiti diversi studi nel tentativo di comprendere il rapporto tra queste due infezioni, ad oggi è noto che la gonorrea:

- rappresenta un fattore di rischio comportamentale per il contagio da HIV.
- Rappresenta un fattore FAVORENTE LO SVILUPPO DELLA INFEZIONE: si pensa che questo sia dovuto al fatto che la gonorrea, essendo una malattia sessualmente trasmessa a carattere non ulcerativo, favorisca la formazione di un incrementato numero di linfociti T e cellule dendritiche in sede di infezione e quindi favorisca lo spreading del virus HIV stesso.

L'INFEZIONE:

nel complesso dopo il contatto il gonococco si trova a contatto con la mucosa:

- dopo 36 ore dalla infezione tramite i pili prende contatto con i microvilli della mucosa.
- Viene inglobato assieme ai microvilli stimolati dal legame.
- Si riproduce in maniera molto importante
- Crea un danno epiteliale importante e una flogosi che richiama polimorfonucleati producendo per esempio pus.

Il bersaglio del batterio sono LE CELLULE CILINDRICHE DELL'EPITELIO, colpisce quindi:

- uretra, ghiandole di Cowper e Littrè, prostata, epididimo e vescicole seminali nel MASCHIO.
- Uretra, cervice uterina, ghiandole di Skene, ghiandole di Bartolini, utero e annessi nella DONNA.

Se l'infezione si protrae e si allarga al sangue può divenire sistemica fino a provocare la affezione di apparato locomotore, endocardio, sistema nervoso, occhio e cute.



Ispezione vaginale che rivela la presenza di una infezione da gonococco, si nota molto bene l'essudato purulento della cervice.

immagine tratta da PHIL

CC BY NC SA

FORMA MASCHILE:
con il contatto circa il 20% dei pazienti contrae l'infezione:

- il 15% dei pazienti sviluppa una infezione asintomatica.
- Il 5% circa assume carattere sintomatico.

La sintomatologia inizia con una URETRITE ACUTA dopo circa 2-21 giorni di incubazione. Il paziente presenta:

- vellichio o bruciore intenso alla minzione.
- Secrezione uretrale che muta in colore nel tempo:
  - biancastra inizialmente fintanto che l'infezione permane nella fossa navicolare.
  - Giallastro con il passaggio della infezione alla uretra anteriore.
  - Giallo verdastro nelle fasi più tardive della infezione.

Generalmente la sintomatologia raggiunge un acme dopo 15-20 giorni per poi andare incontro a risoluzione spontanea: l'infezione può restare presente ma divenire paucisintomatica. Se l'infezione supera l'uretra membranosa e raggiunge l'uretra posteriore si possono avere complicanze anche più importanti:

- pollacchiuria.
- Stranguria.
- Tenesmo vescicale.
- Ematuria terminale e scarsa secrezione.

LA CRONICIZZAZIONE DELLA MALATTIA:
con il tempo la sintomatologia tende a spegnersi o ridursi dando vita a forme croniche, queste di fatto possono svilupparsi anche primitivamente senza essere precedute da forme acute. L'uretrite cronica può essere classificata in due grandi categorie a seconda della sua localizzazione:

- FORMA ANTERIORE:
  - scarsa componente essudatizia, la secrezione diminuisce.
  - L'effetto della flogosi a lungo termine risulta spesso in stenosi che si possono verificare in diversi punti dell'uretra. L'infiammazione può anche allargarsi alle regioni vicine.
- FORMA POSTERIORE che finisce per interessare diversi elementi dell'apparato genitale tra cui soprattutto la prostata. Il paziente presenta:
  - pollacchiuria e stranguria.
  - Spermatorrea, erezioni rare, eiaculazioni precoci e dolorose.

  La secrezione uretrale è minima e assume carattere mucoepiteliale piuttosto che purulento.

COMPLICANZE:
come accennato l'infezione può provocare conseguenze importanti, nello specifico nel maschio ricordiamo:

- edema del prepuzio.
- fimosi e parafimosi infiammatorie.
- linfangite dorsale
- tysonite o infezione delle ghiandole del Tyson, piccole ghiandole del prepuzio che producono feromoni.

CC BY NC SA

- Parauretrite.
- Periuretrite.
- Ascessi.
- Littiti.
- Cowperiti, infiammazione della ghiandola di Cowper.
- Epididimiti caratterizzate da:
  - dolore acuto al testicolo e all'inguine.
  - Febbre.
  - Idrocele.
  - Peritonite circoscritta.

  Può essere mono o bilaterale.
- Prostatite che può presentarsi in forma CATARRALE, FOLLICOLARE O DIFFUSA, nel complesso provoca:
  - nella forma acuta:
    - pollacchiuria, stranguria e disuria.
    - Dolore alla defecazione.

    Può complicarsi in forme ascessuali formando fistole rettali o perineali.
  - Nella forma cronica:
    - disuria, pollacchiuria.
    - Dolore perineale.
    - Febbricola.
- Vescicolite: porta per il microorganismo verso il sangue, si caratterizza per stranguria, disuria, dolore perineale, iperpiressia, ematuria terminale, spermatorrea.

FORMA FEMMINILE:

la donna è generalmente meno sintomatica, si manifesta fondamentalmente in quattro modi:

- uretrite acuta, spesso asintomatica, può presentarsi con:
  - disuria, pollacchiuria ed ematuria.
  - Essudato uretrale purulento.
- uretrite cronica, spesso asintomatica, può presentarsi con:
  - essudato scarso o sieroso.
  - Sclerosi uretrale.
  - Presenza di formazioni sessili o peduncolate in sede perimeatale.
- cervicite acuta, può presentarsi con:
  - dolorabilità sacrale e addominale.
  - Tenesmo vescicale.
  - Dolore vaginale.
- cervicite cronica che si manifesta con perdite biancastre dalla portio.

Dal punto di vista clinico la infezione nella donna è più subdola, difficile da diagnosticare in certi casi, di conseguenza può complicarsi in modo anche molto importante dando vita a:

- VULVITI E VAGINITI di natura prevalentemente IRRITATIVA.
- BARTOLINITI acute e croniche.
- SKENITI.

CC BY NC SA

- ENDOMETRITE ED ANNESSITE eventi abbastanza gravi, si manifestano con:
  - febbre.
  - Dolori addominali e pelvici.
  - Menometrorragie.
  - Tenesmo vescicale e rettale.

  Se il processo infiammatorio interessa anche le ovaie si possono avere disordini del ciclo mestruale e pelvieperitoniti.

FORME EXTRAGENITALI:
seppur rare, sono possibili forme unicamente e puramente extragenitali, in assenza cioè di infezione primitiva. Nel complesso queste forme possono essere:

- PROCTITI, generalmente nel maschio omosessuale o nella donna, si manifestano con:
  - dolore urente.
  - Tenesmo e bruciore.
  - Sangue o muco e pus nelle feci.
  - Formazione di ascessi perianali o nelle regioni limitrofe.
- FARINGITI, STOMATITI GENGIVITI, TONSILLITI E PAROTITI: generalmente trasmesse a seguito di fellatio.
- CONGIUNTIVITI che possono interessare:
  - il bambino per contatto nel canale del parto con il gonococco.
  - L'adulto, generalmente per autoinfezione.
- PERIEPATITE GONOCOCCICA o SINDROME DI FITZ-HUG CURTIS, si tratta di una forma sistemica grave che interessa soprattutto il fegato:
  - fibrosi aderenziale della capsula epatica.
  - Febbre.
  - Nausea e vomito.
  - Dolore all'ipocondrio destro.


Infezione gonococcica non trattata all'occhio.
immagine tratta da wikipedia

INFEZIONE SISTEMICA DISSEMINATA o DGI (disseminated gonococcal infection):
evento oggi raro, l'infezione sistemica da gonococco può interessare:

- il sistema osteoarticolare dando:
  - poliartrite migrante delle articolazioni medio piccole.
  - Artriti delle grosse articolazioni a carattere purulento.
- La cute dando lesioni maculo papulose o vescico pustolose con necrosi centrale.
- Il cuore dando pericarditi ed endocarditi.
- Meningiti.
- Uveiti anteriori.

<u>LA ARTRITE GONOCOCCICA:</u>
la artrite gonococcica deriva da una infezione ematica da gonococco, un tempo si trattava di una complicazione abbastanza comune della gonorrea, ad oggi risulta marginale in termini statistici. Dal punto di vista pratico ricordiamo che LA DONNA È MOLTO PIÙ PREDISPOSTA ALLO SVILUPPO DI QUESTO TIPO DI PATOLOGIA A CAUSA DELLA MESTRUAZIONE:

CC BY NC SA

- 2/3 dei casi di infezione disseminata da gonococco appartengono al sesso femminile.
- Le artriti gonococciche si presentano generalmente entro 7 giorni dalla comparsa della mestruazione.

Nel complesso l'infezione si sviluppa in due stadi:

- una prima fase BATTERIEMICO SISTEMICA durante la quale sono coinvolti numerosi e diversi organi. Questa fase ha un carattere prevalentemente REATTIVO piuttosto che INFETTIVO.
- Una seconda fase invece TIPICAMENTE ARTICOLARE, nello specifico interessa una o due articolazioni dando vita ad un processo artritico suppurativo.

DIAGNOSI:

la diagnosi prevede chiaramente la analisi di un campione prelevato in vivo tramite tampone, di fatto la procedura si esegue in questo modo:

- UOMO: prelievo dal meato uretrale con tecnica della spremitura, 3-4 ore dopo l'ultima minzione, o al mattino prima della minzione.
- DONNA prelievo dopo detersione dall'uretra dopo spremitura e prelievo della portio dopo leggera compressione.

È indispensabile eseguire con il campione prelevato:

- una coltura su terreno di Thayer-Martin.
- Un antibiogramma essenziale per impostare una terapia adeguata come accennato.
- Un osservazione a fresco con blu di metilene o colorazione di gram, si individuano:
  - gonococco in sede anche intracellulare neutrofila nella fase acuta.
  - Gonococco in sede sia intra che extracellulare nella fase cronica.

Si possono eseguire altre indagini laboratoristiche quali:

- immunofluorescenza.
- Test sierologici.

TRATTAMENTO:

i farmaci utilizzati in questo caso vengono somministrati per tempi molto brevi o addirittura in monosomministrazione come accennato in precedenza. Nello specifico per una INFEZIONE NON COMPLICATA SI UTILIZZANO:

- SPECTINOMICINA in dose unica da 2 grammi.
- TETRACICLINA 500mg per 4 volte al giorno per 5 giorni.
- DOXICICLINA in dose unica da 600mg.
- BACAMPICILLINA in dose unica da 1.6g.

Nel caso in cui l'infezione sia maggiormente estesa:

- per infezioni complicate si utilizzano penicillina G acquosa ed amoxicillina.
- Per infezioni disseminate si utilizza amoxicillina.

CC BY NC SA

IL LINFOGRANULOMA VENEREO E ALTRE INFEZIONI DA CLAMYDIA TRACHOMATIS

le infezioni genitali da clamydia trachomatis rappresentano una delle principali infezioni sessualmente trasmesse nei paesi sviluppati, tale patogeno è stato associato a patologie quali:

- uretriti.
- Proctiti.
- Congiuntiviti.
- Epididimiti.
- Cervicite mucopurulenta.
- Salpingite acuta.
- Bartolinite.
- Sindrome di Fitz-Hugh-Curtis.
- Artrite settica.

In una grossa percentuale di casi tuttavia, la INFEZIONE DA CLAMYDIA TRACHOMATIS È COMPLETAMENTE ASINTOMATICA.

EPIDEMIOLOGIA:

l'età di massima incidenza è tipicamente quella di massima attività sessuale: a partire dalla tarda adolescenza fino ai 25 anni. Possiamo dire che:

- la prevalenza di infezioni uretrali asintomatiche nell'uomo giovane è circa del 3-5%.
- la prevalenza di infezioni cervicali asintomatiche nella donna giovane è circa del 5%.

si tratta quindi di una patologia estremamente comune.

AGENTE EZIOLOGICO E PATOGENESI:

la clamydia è un agente patogeno molto particolare, nel complesso le clamydie principalmente patogene per l'uomo sono:

1. clamydia trachomatis.
2. Clamydia psittaci.
3. Clamydia pneumoniae.

Le clamydie sono PARASSITI INTRACELLULARI OBBLIGATI in quanto DEFICITARI DEI MECCANISMI DI PRODUZIONE DELL'ATP. Questi microorganismi esistono in due forme:

- CORPO ELEMENTARE forma infettante, piccola, densa e resistente: questo piccolo elemento penetra nella cellula.
- CORPO RETICOLARE forma intracelulare, grande lasso e meno resistente: questa forma ha la capacità di sfruttare l'apparto mitocondriale della cellula per replicarsi.

Con la morte della cellula i corpi reticolari intracellulari formatisi divengono corpi elementari e si liberano nell'ambiente.

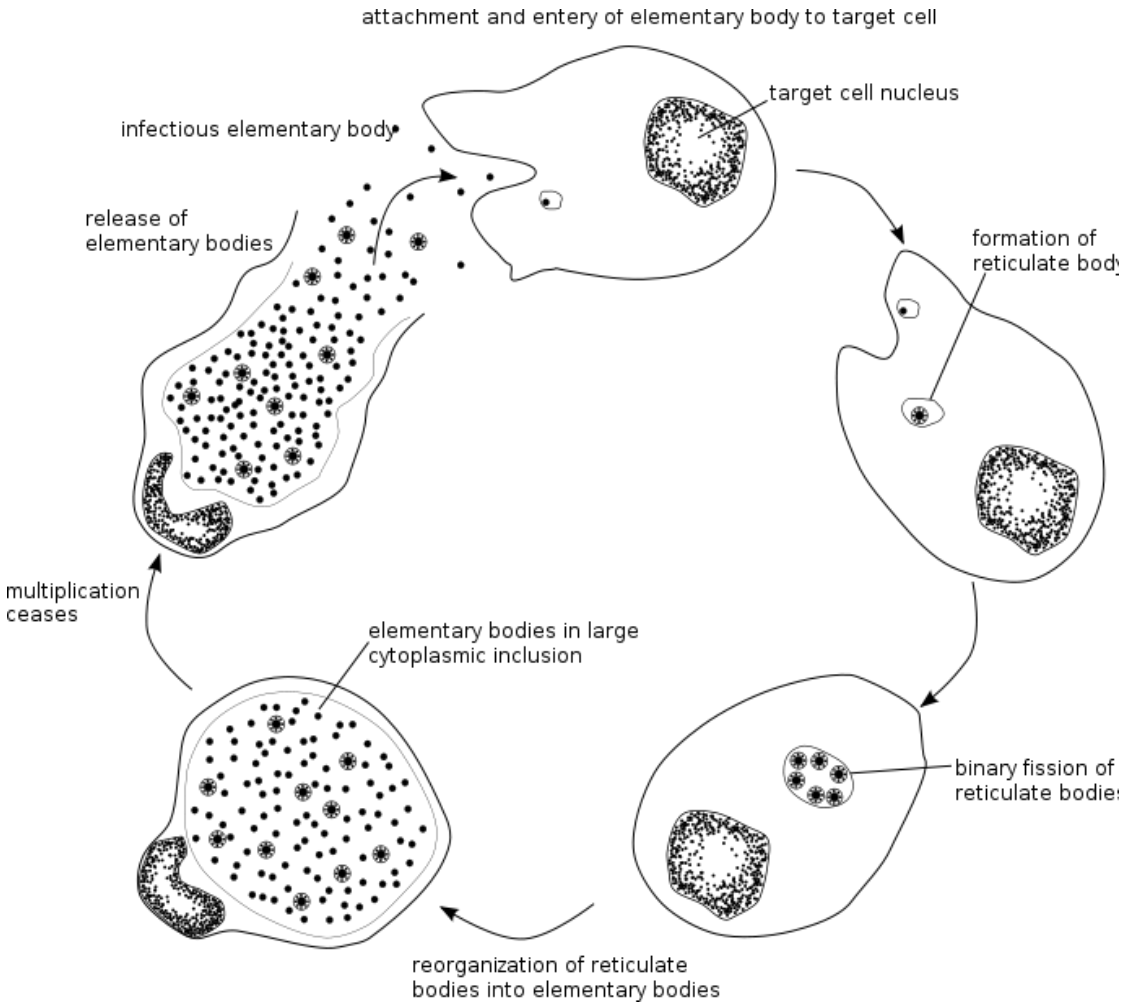
Dal punto di vista microscopico l'obiettivo della clamydia è L'EPITELIO COLONNARE che tipicamente si colloca a livello di:

- occhio.

CC BY NC SA

Giordano Perin; fisiopatologia medica: malattie infettive 11: linfogranuloma venereo e altre malattie da clamydia trachomatis

- Appartato respiratorio.
- Apparto genitale.



QUADRI CLINICI:

i quadri clinici possibili sono molto differenti tra loro, la clamydia trachomatis può provocare infatti:

- infezioni di diverse regioni del corpo, caratterizzate da un quadro infiammatorio abbastanza aspecifico.
- Il linfogranuloma venereo, patologia invece ben definita e caratterizzata.

MANIFESTAZIONI GENERICHE:

questo microorganismo si associa a patologie quali:

- URETRITI che possono essere:
  - NON GONOCOCCICHE diagnosticate per esclusione come uretriti in assenza di infezione da gonococco.
  - POST GONOCOCCICHE cioè infezioni che il paziente maschio sviluppa 2-3 settimane dopo il trattamento di una uretrite gonococcica. La causa è molto spesso l'utilizzo di antibiotici cui le clamydie non sono sensibili.

La clamydia trachomatis è la causa del 20-40% delle uretriti non gonococciche o NGU: la restante parte di queste infezioni ha spesso eziologia ignota[1].
È inoltre importante ricordare il fatto che ALMENO UN TERZO DEI PAZIENTI CON URETRITE DA CLAMYDIA È COMPLETAMENTE ASINTOMATICO.

- EPIDIDIMITE: la clamydia trachomatis è responsabile di circa il 70% delle epididimiti. Queste infezioni spesso:
  - si verificano in pazienti più giovani di 35 anni.
  - Si accompagnano ad infezioni da gonococco.

  Il paziente si presenta con febbre, dolore unilaterale testicolare, gonfiore all'epididimo che risulta morbido, tenero.
- SINDROME DI REYTER, si tratta di una sindrome sistemica caratterizzata da:
  - congiuntivite.
  - Uretrite.
  - Artrite.
  - Lesioni mucocutanee.

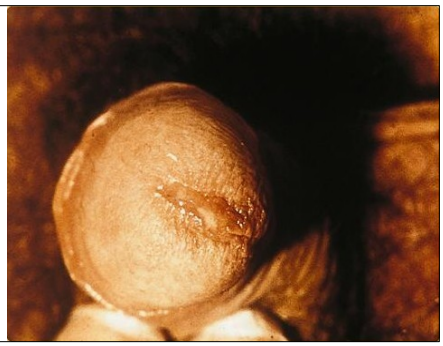
  La patogenesi di questa sindrome non è affatto chiara, ma si pensa sia associata ad una risposta immunitaria eccessiva ad una infezione uretrale da clamydia trachomatis.
- PROCTITE: si associa in particolare ad alcuni sierotipi, il paziente si presenta con dolore rettale, scariche miste a muco, tenesmo e in alcuni casi sanguinamento rettale.
- CERVICITE MUCOPURULENTA: molto spesso rilevabile nella paziente infetta unicamente tramite una esplorazione con speculum molto accurata (50-30% dei casi), questa malattia viene diagnosticata fondamentalmente tramite l'analisi dell'essudato prelevato con la visita.
- MALATTIA INFIAMMATORIA DELLA PELVI (PID): la clamydia trachomatis si può individuare nel 50% delle donne con una PID e deriva generalmente per diverse ragioni da una cervicite mucopurulenta. Nel complesso la patologi si sviluppa in fasi:
  - cervicite mucopurulenta.
  - Endometrite.
  - Endosalpingite.
  - Peritonite pelvica.

  Rispetto alla infezione da gonococco, la infezione da clamydia risulta meno sintomatica e in caso di sintomatologia sfumata va quindi sempre sospettata. Studi sierologici evidenziano inoltre come prolungate infezioni delle salpingi, anche paucisintomatiche, si associno a cicatrizzazione delle tube di falloppio e quindi sterilità.

1 Tra gli agenti patogeni potenzialmente coinvolti ricordiamo: ureaplasma urealiticum, mycoplasma genitalium, thricomonas vaginalis ed herpes simplex virus.



Cervicite da clamydia e uretrite da clamydia.



INFEZIONI IN GRAVIDANZA E NEL PERIODO NEONATALE:
circa il 5-25% delle pazienti gravide presenta una infezione silente da clamydia trachomatis, nel complesso:

- il 50-60% dei nati da madre affetta entra in contatto con la clamydia.
- Circa il 50% dei neonati infetti sviluppa una sintomatologia effettivamente diagnosticabile, questa risulta in:
  - una CONGIUNTIVITE AD INCLUSI nella stragrande maggioranza dei casi: questa congiuntivite si sviluppa circa 5-14 giorni dopo la nascita accompagnata da una profusa elimintazione di materiale purulento.
  - Infezioni di NASOFARINGE, RETTO, VAGINA: spesso il microorganismo viene isolato, ma non da sintomi particolari e può permanere in sede anche per più di un anno.
  - Una POLMONITE come avviene nel 10% dei casi circa.
  - Una OTITE MEDIA.

LINFOGRANULOMA VENEREO:
il linfogranuloma venereo è una malattia sessualmente trasmessa causata soprattutto da due generi di clamydia:

- clamydia TRACHOMATIS, in particolare i sierotipi L1, L2 ed L3.
- Clamydia PSITTACI.

La patologia in questione può manifestarsi:

- nella stragrande maggioranza dei casi come una lesione genitale primitiva seguita da linfoadenopatia.
- In una certa percentuale come una proctite eventualmente emorragica con linfoadenopatia locale.

Il tutto accompagnato quasi sistematicamente da sintomi sistemici. Se trascurata può dare complicazioni importanti.
<u>EPIDEMIOLOGIA:</u>
generalmente sessualmente trasmessa, raramente trasmessa durante procedure di laboratorio, nel complesso possiamo dire che questa malattia:

- rappresenta ad oggi un problema nei paesi del terzo mondo come causa di comorbidità importanti, risulta endemica soprattutto in Asia, Africa e Sud America.
- La frequenza di infezione, si pensa ma non è provato, è inferiore di quanto non sia per altre patologie veneree come la gonorrea per esempio.

cc BY NC SA

- Il principale reservoire di batteri è il paziente asintomatico.

MANIFESTAZIONI CLINICHE:

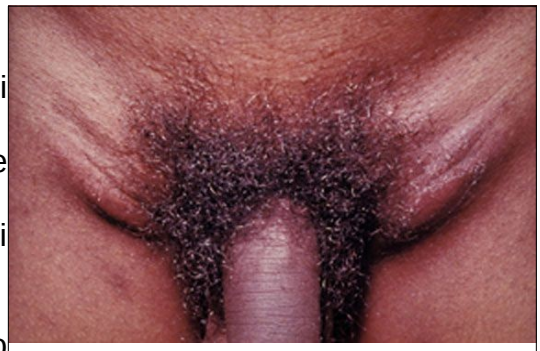
la malattia si sviluppa in tre fasi distinte:

1. INCUBAZIONE variabile da 3 a 30 giorni.
2. PRIMA FASE caratterizzata dalla formazione di una lesione in sede di contatto, questa può essere una PAPULA O VESCICOLA O ULCERA PROFONDA, generalmente unica:
    1. Molle.
    2. di diametro di circa 5mm.
    3. A margini netti.

    Guarisce spontaneamente in alcuni giorni.
3. SECONDA FASE che si sviluppa dopo 1-3 settimane dalla prima, si tratta di una LINFOADENITE generalmente inguinale omolaterale caratterizzata da linfonodi:
    1. aumentati in volume e consistenza.
    2. Dolenti.
    3. Tendenti alla periadenite con formazione di piastroni.
    4. Con cute infiammata soprastante e circostante.

    Il linfonodo tende dopo una prima fase di indurimento a svilupparsi:
    5. tende alla fluttuazione e fistolizzazione.
    6. Sviluppa una fistola purulenta con secreto misto a sangue o caseoso o francamente purulento.

    Questa fase si accompagna a sintomi sistemici quali iperpiressia, sudorazione notturna, cefalea, artralgie, epatosplenomegalia.
    Anche questa formazione tende spontaneamente a guarire in 2-3 mesi con retrazone e sclerosi tissutale.



Esito di rigonfiamento linfonodale dovuto a linfogranuloma venero.
immagine tratta da wikipedia

4. TERZA FASE caratterizzata da ESTENSIONE E CRONICIZZAZIONE DEL PROCESSO INFETTIVO, si può manifestare come:
    1. sindrome rettale con formazione di tessuto di granulazione a questo livello, possono conseguire:
        1. stenosi anale.
        2. Distensione ed incontinenza sfinterica.
        3. Ascessi e fistole perianali.

        È possibile anche una degenerazione neoplastica.
    2. Sindrome genitale caratterizzata da:
        1. blocco linfatico con formazione di elefantiasi, nell'uomo, o estiomene (ulcerazione cronica di vulva e clitoride), nella donna.
        2. Cute gommosa con vegetazioni ed ulcerazioni.
        3. Stenosi vaginale.
        4. Incontinenza e fistole.
    3. sindrome di Jersid cioè lesioni genito ano rettali accompagnate da elefantiasi.

CC BY NC SA

TERAPIA:

La terapia prevede fondamentalmente l'uso di:

- tetracicline per OS, 2-4g al giorno per 2-6 settimane.
- eritromicina, CAF o minociclina.

A seconda dei casi si possono poi eseguire anche:

- toilette linfonodale.
- Toilette chirurgica della regione.

CC BY NC SA

ULCERA VENEREA O ULCERA MOLLE

malattia venerea causata dall'EMOPHILUS DUCREY caratterizzata dalla formazione di un'ulcera kin sede di inoculo e una linfoadenite locale. Come altre patologie veneree l'ulcera venerea o canchroid è particolarmente presente nel terzo mondo dove rappresenta un problema importante. Ricordiamo che:

- la trasmissione è prevalentemente eterosessuale in questo caso.
- Sono maggiormente colpiti gli uomini.
- Le prostitute rappresentano il principale reservoire della malattia.

L'HEMOPHILUS DUCREY:

l'hemophylus ducrey è un microorganismo della famiglia degli emofili, si tratta di batteri:

- a forma di bastoncino anche se parzialmente polimorfi.
- Gram negativi.
- Non mobili.
- Asporigeni.

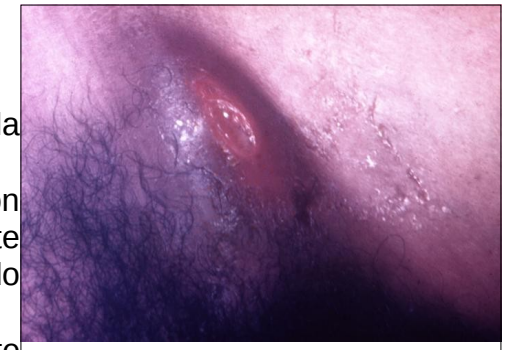
Si caratterizzano per la necessità in terreno di coltura di fattori derivati dal sangue per poter proliferare.

EZIOPATOGENESI:

la patologia viene acquisita unicamente PER LA ROTTURA DELL'EPITELIO DELLA MUCOSA GENITALE DURANTE UN RAPPORTO SESSUALE CON INDIVIDUO INFETTO, l'agente patogeno comincia quindi a produrre endotossine e danneggia l'epitelio locale riproducendosi e tendendo ad invadere le regioni vicine. Nel complesso:

- l'incubazione varia da 1 a 6 giorni.
- La malattia esordisce con una VESCICO PUSTOLA che si caratterizza in quanto:
  - lievemente pruginosa.
  - Facilmente ULCERABILE.

  L'ULCERA CHE DERIVA, lesione tipica della malattia, si presenta:
  - con un diametro fino a 1cm.
  - Con margini irregolari, scollati e sottominati.
  - Consistenza pastosa, senza indurimento.
  - Poco dolente, ma dolorabile, aspetto che la distingue dall'ulcera luetica.
  - Spesso la lesione è multipla, cosa che non avviene nel linfogranuloma venereo, queste ulcere tuttavia possono aggregarsi formando un'unica grande ulcera.
  - Non si accompagna ad infiammazione della cute circostante.



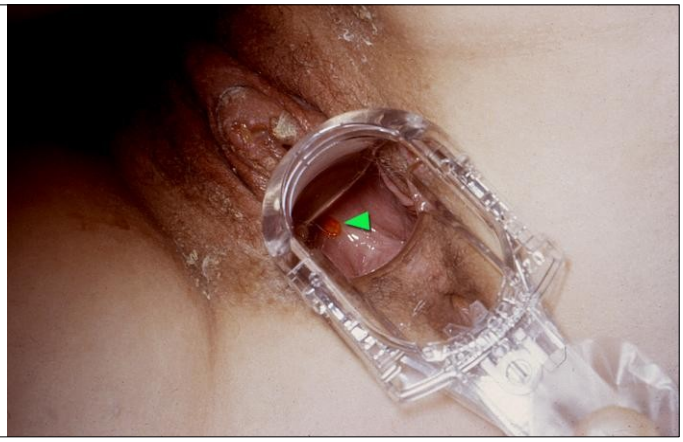
Ascessualizzazione di un linfonodo inguinale dovuta ad emophilus ducrey.
immagine tratta da PHIL

- Si sviluppa molto rapidamente, se non contemporaneamente, una LINFOADENOPATIA SATELLITE con tendenza alla ascessualizzazione e alla fistolizzazione: in questo caso il quadro può essere simile a quello di un linfogranuloma venereo.

CC BY NC SA



Ulcera molle nel maschio e nella femmina.



DIAGNOSI:
la diagnosi è spesso CLINICA e viene confermata a livello laboratoristico con:

- striscio a fresco con colorazione di gram che individua bacilli gram negativi che non si dispongono a coppie.
- Coltura del campione in appositi terreni, l'hemophylus ducrey necessita per crescere di:
  - fattore X o gruppo EME.
  - Fattore V, cioè NAD o NADP.

  Il terreno di coltura generalmente utilizzato è quindi l'AGAR CIOCCOLATO.

TERAPIA:

la terapia antibiotica si basa su:

- sulfametossidiazina 500mg/die per 7 giorni.
- Sulfametossazolo 1-2 g/die per 7 giorni.
- Gentamicina 80mg due volte al giorno per 10 giorni.
- Streptomicina 1g al giorno per 10 giorni.

L'uso di farmaci treponemicidi può essere utile, ma può falsare la negatività di esami eseguiti per valutare infezioni sovrapposte.

CC BY NC SA

TUBERCOLOSI

malattia infettiva COMUNITARIA di regola contagiosa, provocata, nella stragrande maggioranza dei casi, dal mycobatterium tubercolosis; ad oggi si tratta di una malattia ABBASTANZA DIFFUSA è la terza patologia infettiva per frequenza nel mondo dopo diarree infettive e malaria. L'incremento della diffusione di tale patologia negli ultimi anni è correlata principalmente a:

- Associazione pericolosissima, tipicamente emersa negli ultimi anni, tra TUBERCOLOSI E AIDS.
- L'incremento del numero dei pazienti immunodepressi a seguito di trapianti o per le ragioni più differenti.
- Migrazioni consistenti da paesi dell'est europa e da paesi del terzo mondo: oltre a trasportare focolai infettivi da paesi esteri, sono sicuramente molto rilevanti le condizioni di viaggio.
- età avanzata: si vive più a lungo e di conseguenza è normale una maggiore suscettibilità per questa patologia.

CARATTERISTICHE DELLA PATOLOGIA:

tale patologia può presentare quadri sintomatologici molto molto differenti a seconda, principalmente, del rapporto tra il microorganismo e l'organismo infettato:

- TUBERCOLOSI POLMONARE si tratta sicuramente della forma maggiormente diffusa.
- ALTRE FORME:
  - GENITOURINARIA.
  - LINFONODALE.
  - MENINGITE TUBERCOLARE.
  - TUBERCOLOSI OSSEA che è praticamente NON INFETTIVA, chiusa.

La trasmissibilità della malattia è legata alla formazione di flugge infette provenienti dalle regioni polmonari del paziente affetto.

DIVERSI TIPI DI MICOBATTERIUM:

è noto oggi che sono diversi i tipi di micobatterio capaci di provocare tale patologia:

- MYCOBACTERIUM HOMINIS maggiormente diffuso dopo il mucobacterium tubercolosis.
- BOVIS maggiormente diffuso nell'est asiatico.
- AFRICANUM, fondamentalmente identico al tubercolosis ma diffuso nelle regioni africane.

EPIDEMIOLOGIA:

come accennato si tratta di una patologia molto grave e diffusa, possiamo ricordare che:

- 2 milioni di morti l'anno a fronte di circa 10 milioni di infetti l'anno.
- 30% della popolazione mondiale è stata infettata dal micobatterio con risultati molto differenti a seconda della reazione dell'organismo.
- 50 milioni sono i casi registrati di pazienti infettati da micobatteri antibiotico resistenti.

IL TREND:

il primo farmaco antitubercolare è storicamente la STREPTOMICINA, antibiotico italiano, sono poi state scoperte la RIFAMPICINA e altri antibiotici grazie ai quali l'abbattimento dei casi di TBC è stato molto significativo.

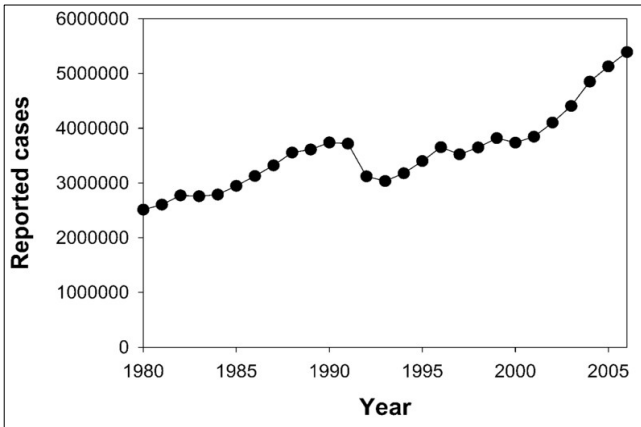
INVERSIONE DI TENDENZA:

CC BY NC SA

negli ultimi anni, dopo qualche decennio di successi terapeutici e di radicale diminuzione dei casi, la curva dell'incidenza per questa patologia ha cominciato a risalire in modo significativo, questo è dovuto principalmente a:

- presenza di pazienti HIV positivi.
- Pazienti con deficit immunitari.
- Pazienti immunodepressi.

La diffusione è quindi caratteristicamente a MACCHIA DI LEOPARDO e interessa fondamentalmente GRUPPI DI SOGGETTI A RISCHIO.



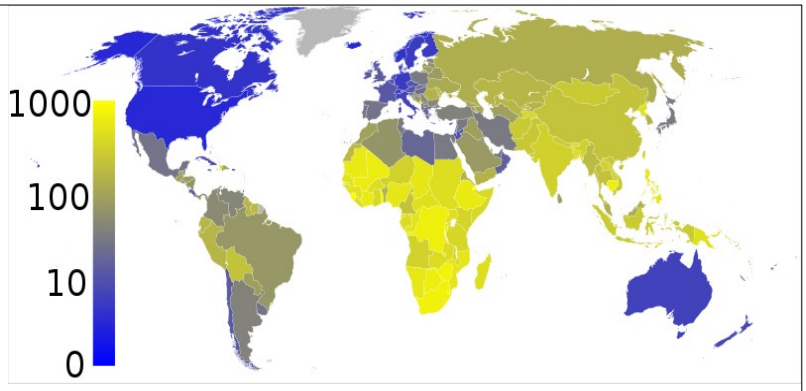


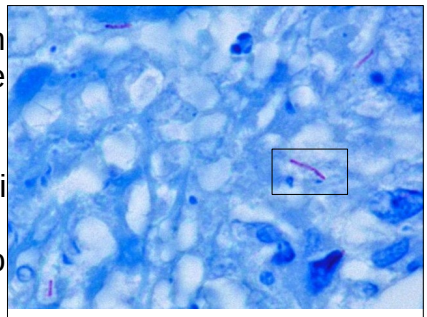
immagine e dati tratti da wikipedia immagine e dati tratti da wikipedia

Come emerge dai dati della WHO i casi di tubercolosi sono andati aumentando negli ultimi 20 anni a causa della epidemia, soprattutto nel sud del mondo, come dimostra a distribuzione della patologia tubercolare stessa, dell'HIV.

CARATTERISTICHE DEL MICOBATTERIO:

Il mycobatterio è un microorganismo molto particolare: si tratta infatti di un BASTONCINO IMMOBILE ACAPSULATO AEROBIO E ALCOL ACIDO RESISTENTE colorabile unicamente tramite la colorazione di Ziehl Neelsen. Dal punto di vista microbiologico è importante ricordare che:

- non cresce nei comuni terreni di coltura, ma solo in terreni arricchiti in albumina o con altre sostanze complesse.
- La coltura è molto molto lenta.
- Con la coltura si possono determinare sensibilità agli antibiotici molto importanti.



Mycobacterium tubercolosis in rosso su tessuto colorato in blu con la colorazione di ZIHEL NEELSEN
immagine tratta da wikipedia

Dal punto di vista del comportamento del micobatterio rispetto al trattamento antibiotico possiamo definire:

- mycobatterum normale, sensibile a streptomicina e rifampicina e alla normale terapia antibiotica.
- multy drug resistent tubercolosis.
- extreame resistent tubercolosis.

TERAPIA:

si utilizza una TERAPIA PROLUNGATA DI 6 MESI CON PIÙ ANTIBIOTICI capaci di agire specificamente su questi batteri, la durata della terapia è determinata dal fatto:

- sono patogeni intracellulari.
- il bacillo cresce lentamente, la terapia richiede per essere efficace un tempo molto lungo.

MODALITÀ E VIE DI TRASMISSIONE:

cc BY NC SA

si tratta di una patologia anche PROFESSIONALE anche se il contagio per l'operatore sanitario, a causa delle numerose precauzioni prese, è molto raro: IL CONTATTO CON L'INDIVIDUO MALATO NON DEVE AVVENIRE A MENO DI 50cm salvo specifiche precauzioni; la contagiosità è in ogni caso MOLTO BASSA sia direttamente sia per contatto con materiale purulento prodotto.
Il contagio è generalmente INTERUMANO, molto raro il contagio con latticini infetti da mycobacterium bovis, il materiale potenzialmente infetto è fondamentalmente:

- l'espettorato di pazienti con TBC cavitaria aperta.
- Altri fluidi corporei potenzialmente infetti: urine, pus di foci osteo articolari.
- Latte di bovini infetti.

VIE DI CONTAGIO:

- VIA INALATORIA anzitutto.
- VIA INGESTIONE soprattutto per quanto riguarda il mycobetterio bovino: la maggior parte delle tubercolosi intestinali deriva proprio dalla assunzione di latte infetto. Generalmente questo bacillo si annida a livello dell'ILEO nella parte inferiore dello stesso.
- VIA TRANSCUTANEA estremamente rara, avviene per impatto diretto con la cute.

la contagiosità è in ogni caso molto molto bassa.
RISCHIO DI TRASMISSIONE E INFEZIONE:
Sono due le comuni vie di infezione:

- i PAZIENTI MAGGIORMENTE CONTAGIOSI SONO PAZIENTI CHE PRESENTANO PROCESSI DI TIPO CAVITARIO APERTI CHE PORTANO ALLA EMERSIONE CON L'ESPETTORATO DI FLUGGE DI MATERIALE INFETTO: questi pazienti possono attivamente infettare persone vicine. Per questi casi è importante ricordare che:
  - l'eliminazione del mycobatterio avviene per tosse, starnuti, vocalizzazioni.
  - Contatti stretti a distanza inferiore al metro sono molto pericolosi.
  - La trasmissione avviene solo in caso di TBC attiva e non latente.
- RIATTIVAZIONE DELLA MALATTIA come avviene tipicamente in caso di:
  - immunodeficienze acquisite.
  - Età.
  - Neoplasie maligne.

le categorie maggiormente interessate dalla patologia in questione sono proprio per questo:

- popolazione anziana.
- immigrati malnutriti.
- HIV positivi.

la virulenza dell'organismo può essere importante, ma generalmente la condizioni prevalente è la capacità di risposta dell'organismo infettato.
VALUTAZIONE DELLO STATO DI SENSIBILIZZAZIONE DEL PAZIENTE:
<u>LA INTRADERMOREAZIONE DI MANTOUX:</u>
si tratta di una reazione utilissima al fine di valutare se un paziente sia o meno entrato in contatto con il mycobatterio: prevede la inoculazione sul versante alare dell'avanbraccio del brodo di coltura purificato del micobatterio. Nel soggetto immunizzato la reazione risulta positiva nelle 24-72 ore dalla iniezione:

- La positività si definisce con la formazione di un NODULO VERO E PROPRIO DI ALMENO 5mm DI DIAMETRO.

CC BY NC SA

- La positività può essere determinata dalla presenza di UN PRECEDENTE CONTATTO CON IL MYCOBATTERIO o da una eventuale VACCINAZIONE che, come noto, prevede l'inoculazione di un bacillo detto bacillo di Clemet-Guerin. Il test di Mantoux risulta positivo anche a seguito di infezione con mycobatteri non tubercolari: questo rende il test meno specifico anche se presenta una elevata sensibilità.

QUANTINFERON:
viene eseguito un prelievo di sangue, questo sangue viene trattato come segue:

- la parte corpuscolata viene separata dal plasma.
- i linfociti vengono cimentati con una serie di antigeni del micobatterio tubercolare.
- la reazione tra linfociti e antigene, in caso di positività, provoca la produzione di grandi quantità di INTERFERONE GAMMA.

La quantità di INTERFERON GAMMA prodotta è DIRETTAMENTE PROPORZIONALE AI LIVELLI DI IMMUNIZZAZIONE DEL SOGGETTO.
Presenta dei costi, ma al momento risulta sicuramente il metodo:

- più rapido.
- più preciso.
- Maggiormente automatizzato.

Analogamente al test della mantoux anche questo test indica la presenza di una sensibilizzazione, non di una infezione attiva.

IL VACCINO:
la vaccinazione per la TBC prevede l'utilizzo del bacillo di Clemet Guerin, bacillo di derivazione bovina e di conseguenza VIVO ATTENUATO: si tratta di un vaccino non molto utile in quanto fornisce una copertura piuttosto scarsa variabile tra il 20 e l'80%. È inoltre soggetto a controindicazioni molto forti, può provocare anche una Clemetguerite.

VALUTAZIONE DELLA CONTAGIOSITÀ DEL PAZIENTE:
è possibile valutare la contagiosità del paziente come segue:

- PAZIENTE CONTAGIOSO:
  - tosse.
  - Subisce manovre o è stimolato a produrre tosse ed espettorato.
  - Presenta un escreato positivo per il bacilli alcool acido resistenti.

  L'ultimo punto soprattutto è fondamentale.
- PAZIENTE NON CONTAGIOSO:
  - è seguito da una adeguata terapia alla quale risponde bene.
  - Produce tre espettorati negativi per bacillo alcool acido resistente.

  Analogamente al caso precedente, è fondamentale che l'espettorato sia negativo.

FISIOPATOLOGIA E SVILUPPO DELLA MALATTIA:

Possiamo dire che circa il 10% della popolazione infetta sviluppa un quadro di tubercolosi attiva nel corso della vita: il rischio incrementa notevolmente in caso di positività per l'HIV, per un sieropositivo infatti, il rischio di andare incontro ad una tubercolosi incrementa del 7-10% all'anno.
Dal punto di vista patogenetico possiamo distinguere due quadri di tubercolosi ben distinti:

- TUBERCOLOSI PRIMARIA dovuta al primo contatto con il bacillo: si tratta di una infezione diretta.
- TUERCOLOSI POST PRIMARIA: espressione di una reinfezione endogena, raramente esogena, che si verifica mesi o anni dopo l'infezione primaria ed in presenza di immunità specifica. Fondamentalmente tale infezione è dovuta al fatto

che la patologia SI RIATTIVA A PARTIRE DAL GRANULOMA PRIMARIAMENTE FORMATOSI: come accennato non avviene in tutti i soggetti che sono entrati in contatto con il mycobatterio, si tratta anzi di una evenienza relativamente rara. La particolarità di questa reinfezione è che molto spesso si verifica nella PARTE SUPERIORE DEL LOBO SUPERIORE SINISTRO POSTERIORMENTE.

PROCESSO INFETTIVO E SVILUPPO DELLA MALATTIA:

A SEGUITO DELLA INFEZIONE il mycobatterio si porta a livello polmonare e:

- PORTA ALLA FORMAZIONE DI UN GRANULOMA O COMPLESSO PRIMARIO POLMONARE.
- IL COMPLESSO PRIMARIO:
  - in presenza di una buona risposta immunitaria calcifica e non si sviluppa: il soggetto sviluppa una sensibilizzazione al mycobatterio ma non si ammala.
  - In presenza di una risposta immunitaria in qualsiasi modo deficitaria, si verifica l'allargarsi della infezione alle regioni limitrofe del polmone e si sviluppano eventualmente quadri sistemici più gravi.
- IL COMPLESSO PRIMARIO CALCIFICATO può DARE VITA, come accennato, ad una TUBERCOLOSI POST PRIMARIA riattivandosi.

CONDIZIONI CHE FAVORISCONO LO SVILUPPO DELLA MALATTIA DOPO IL CONTATTO:

- SIEROPOSITIVITÀ sicuramente l'aspetto maggiormente significativo oggi.
- TERAPIE STEROIDEE IMMUNOSOPPRESSIVE E TUTTO QUANTO DA IMMUNOSOPPRESSIONE.
- SINDROMI DA MALNUTRIZIONE.
- Tossicodipendenza.
- diabete mellito.
- Silicosi.
- infezione tubercolare recente in un paziente debole.
- terapie anti tubercolari mal somministrate.
- malattie ematologiche del reticolo endotelio.
- malattie ematologiche.
- insufficienza renale severa.
- neoplasie solide.
- gastrectomia e bypass intestinale.
- sindromi da malassorbimento

FISIOPATOLOGIA:

dal punto di vista fisiopatologico possiamo dire che la infezione si sviluppa in questo modo:

- il micobatterio viene inspirato dopo il contagio per via aerea.
- Solo il 10% dei micobatteri arriva a livello alveolare, il 90% viene intrappolato dalle ciglia bronchiali.
- Si innesca un meccanismo di fagocitosi macrofagica: a causa della struttura e natura del micobatterio, la fagocitosi è del tutto INEFFICACE, si forma quindi un FAGOLISOSOMA DEFICITARIO.
- Il micobatterio prolifera nella cellula macrofagica.
- Il macrofago va incontro a lisi.
- Si liberano citochine infiammatorie e vengono richiamate numerose APC.
- La risposta cellulo mediata si innesca in questo modo:
  - la risposta è prevalentemente di tipo TH1, si sviluppa la risposta di:

CC BY NC SA

        - CTL.
        - NK.
        - LINFOCITI T helper.
    - Viene prodotta una grande quantità di interferon gamma.
    - Si superattivano i macrofagi, questo induce due eventi fondamentali:
        - FORMAZIONE DI CELLULE GIGANTI che sono in grado spesso di arginare il processo infettivo e infiammatorio, si forma una reazione fibroblastica che calcifica.
        - PRODUZIONE OSSIDO NITRICO che aumenta l'efficacia della fagocitosi e aumenta la acidità dei lisosomi, facilitando la eliminazione del micobatterio.

QUADRO CLINICO:

il quadro clinico della TBC, come accennato, è molto variabile.

L'ASPETTO MICROSCOPICO:

il mycobatterio come patogeno intracellulare mobilita chiaramente:

- macrofagi.
- Linfociti di tipo T CD4+.

Formando chiaramente degli accumuli di necrosi CASEOSA accompagnati da GRANULOMI le cui caratteristiche sono estremamente variabili.

SINTOMATOLOGIA:

SINTOMI DI ESORDIO:

Si tratta di una infezione polmonare con germe a lenta crescita con esordio abbastanza subdolo, i pazienti per parecchie settimane presentano sintomi blandi.

- la maggior parte dei pazienti permane asintomatica per lungo tempo e non sviluppa semplicemente la malattia.
- Una certa percentuale di pazienti sviluppa sintomi molto blandi: tutti i fenomeni infiammatori indotti dal mycobatterio sono molto poco evidenti, a partire da ascessi cutanei freddi, privi di dolorabilità e arrossamento, fino a manifestazioni polmonari poco evidenti e poco chiare.

LO SVILUPPO DELLA PATOLOGIA:

se la patologia diviene evidente, si possono manifestare quadri molto differenti:

- TBC PRIMARIA:
    - TBC PRIMARIA SEMPLICE, si vede raramente se non in AMBITO PEDIATRICO, si tratta di una patologia relativamente benigna dal punto di vista della evoluzione. Si caratterizza per:
        - febbre subcontinua con sudrorazione profusa, tosse modesta con scarsa espettorazione.
        - Tenui addensamenti radiografici lobari o sublobari determinati dalla adenopatia complessiva che si forma e che interferisce con la pervietà e funzionalità bronchiale.
        - Può associarsi a patologie quali:
            - pleurite fibrinosa o subfibrinosa.
            - Cheratocongiuntivite flitenulare.
            - Eritema nodoso.

        Il decorso clinico è FAVOREVOLE con una risoluzione nell'arco di 10 giorni e la scomparsa di tracce radiologiche attive in 10 giorni.
    - TBC PRIMARIA AD EVOLUZIONE TISOGENA: conseguenza di un abbassamento o insufficienza delle difese immunitarie, tale patologia si traduce

CC BY NC SA

nella formazione di una NECROSI CASEOSA TALE DA PROVOCARE LA APERTURA DI UNA CAVERNA accompagnata da una linfoadenopatia satellite molto significativa. Si complica tipicamente con:
    - POLMONITE CASEOSA dove la malattia si diffonde tramite i bronchi all'ambiente e al polmone controlaterale.
    - TUBERCOLOSI MILIARE ACUTA con l'apertura di un focolaio a livello dei vasi sanguigni polmonari.
  - ADENOPATIA TISOGENA ILO-MEDIASTINICA: si tratta di una risposta infiammatoria molto forte localizzata a livello dei linfonodi dell'ilo polmonare e che porta alla formazione di una massa mediastinica di dimensioni notevoli. Le manifestazioni sono tipicamente:
    - febbre.
    - Sudorazione.
    - Generalizzata infezione tubercolare.
- TBC POSTPRIMARIA:
  - TBC MILIARE: È UNA SEPSI TUBERCOLARE con focolaio generalmente linfonodale ilare, da questa sede il micobatterio si può portare:
    - a livello del polmone controlaterale.
    - A livello di organi extratoracici.

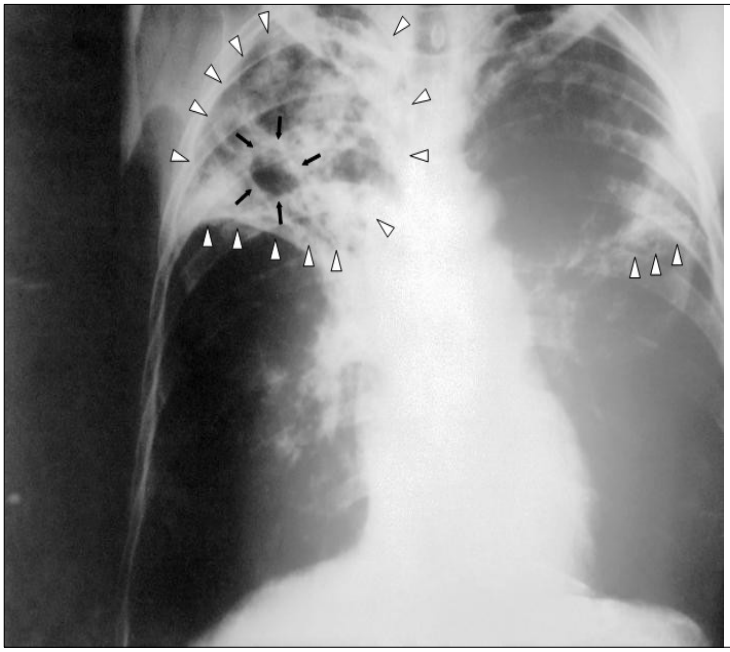
    Nel complesso si manifesta con:
    - INIZIALMENTE: febbricola, cefalea, malessere, sudorazioni.
    - CON IL TEMPO: febbre elevata, dispnea, tachicardia, cianosi.

    I SINTOMI POLMONARI SONO POCO EVIDENTI così come l'esame obiettivo dell'apparato respiratorio risulta relativamente poco indicativo: tosse ed espettorato sono scarsi. Si parla di TBC miliare in quanto la manifestazione caratteristica nel parenchima polmonare è quella di piccole aree di necrosi caseosa a forma di grano di MIGLIO di diametro di 0,5-1mm.
  - INFILTRATO PRECOCE DI ASSMANN: si tratta del quadro clinico più frequente di tubercolosi post primaria e si caratterizza per la presenza di UN FOCOLAIO CIRCOSCRITTO CON TENDENZA ALLA ESCAVAZIONE E COLLIQUAZIONE.
    - La malattia esordisce in modo simile ad una influenza, con febbre, tremori, astenia, sudorazione.
    - Si sviluppa tipicamente con i segni di una TBC aperta: tosse, emottisi, dolore toracico sordo e profondo.
  - BRONCOPOLMONITE TUBERCOLARE A FOCOLAI DISSEMINATI: si tratta di una BRONCOALVEOLITE CASEOSA CON FOCOLAI MULTIPLI CHE TENDONO A CONVERGERE TRA LORO fino a provocare la formazione di una lesione importante. Dal punto di vista clinico è una malattia ad esordio e sviluppo ACUTO:
    - ESORDIO con febbre elevata, tosse e dispnea.
    - SVILUPPO caratterizzato da emottisi e segni di insufficienza respiratoria.
  - TUBERCOLOSI CRONICA CAVITARIA: si tratta della forma cronica della TBC cavitaria caratterizzata dalla formazione di caverne con focolai infettivi cronici e processi colliquativi persistenti. Dal punto di vista clinico si presenta con:
    - febbricola, malessere, anoressia e compromissione generalizzata.
    - Tosse produttiva.
    - Emottisi.

    Sono estremamente variabili i reperti radiologici.

CC BY NC SA

Fattore molto importante da prendere in considerazione è sicuramente la presenza di un ESPETTORATO STRIATO DI SANGUE: la presenza di striature ematiche nell'espettorato del paziente è suggestiva rispetto alla presenza di caverne polmonari; molto spesso infatti una arteriola beante all'interno della cavità formatasi a causa di stress fisici dovuti alla tosse, si rompe dando emorragie più o meno gravi.



Rx toracica bilaterale che evidenzia la presenza di lesioni dovute alla tubercolosi su entrabi i polmoni.

immagine tratta da wikipedia

Nelle forme croniche il sovvertimento del parenchima polmonare è estremamente grave e porta, chiaramente, alla insufficienza polmonare.

DIAGNOSI.

la diagnosi di TBC può risultare piuttosto problematica, fondamentalmente possiamo dire che si procede in questo modo:

- valutazione della storia medica: condizioni di vita sfavorevoli e contatti con focolai potenziali sono molto suggestivi; molto importante la comparsa di eventuali sintomi recenti.
- esame obiettivo.
- test di mantoux o quantinferon.
- radiografia del torace.
- Esame microbiologico del campione prelevato:
  - generalmente l'espettorato, spesso soprattutto nell'anziano si sfrutta la broncoscopia che, limitando le contaminazioni e alterazioni, aumenta la sensibilità diagnostica.
  - L'esame istologico viene in aiuto nelle forme extrapolmonari o linfonodali: il processo infettivo infatti porta molto spesso alla formazione di un infezione dei linfonodi della catena cervicale che fistolizzano ed espellono materiale purulento.

LA DIAGNOSI MICROBIOLOGICA:

la diagnosi microbiologica è molto impegnativa: il mycobatterio, come sottolineato, cresce lentamente e risulta non colorabile con i normali metodi di colorazione.

- L'esame microscopico è fondamentale in quanto un esame colturale normale richiede circa 40-50 giorni per ottenere un risultato accettabile; si esegue quindi la colorazione di Zihel

CC BY NC SA

Neelsen:
- fissazione della fuscina a caldo per sette minuti.
- Lavaggio del campione e utilizzo di un differenziatore alcool acido: decolora l'intero campione eccetto i mycobatteri.
- Colorazione del campione con blu di metilene.

Al termine della operazione nel campione risultano evidentemente presenti i mycobatteri su uno sfondo blu del tessuto. L'osservazione del campione deve essere molto accurata, almeno 30 minuti: in caso di positività si referta bastoncino alcool acido resistente.

- ESAME COLTURALE: attraverso variazioni del pH nel campione si cerca di ridurre al minimo la presenza di altri tipi di microorganismi, a seguito del trattamento sono necessari 30-40 giorni per ottenere un risultato.
- BACTEC RADIOMETRICO, si tratta di un metodo a due fasi:
  - si pone il campione in un bactec con palmitato marcato: la catabolizzazione di questo acido grasso provoca la produzione di CO_2 marcata; il test mostra la presenza di crescita di una popolazione batterica in circa 10-15giorni per il mycobatterio.
  - Il campione viene quindi posto in un bactec detto bactec NAP contenente un ambiente capace di bloccare la replicazione del mycobatterio.

  Se dopo sette giorni non vi sono segni di crescita della popolazione cellulare, il bactec si considera POSITIVO PER IL MYCOBATTERIO.

Il dolore toracico può essere presente in modo importante nelle forme CHE INTERESSANO:
- LA PLEURA.
- IL PERICARDIO.

Non essendo infatti direttamente innervato il parenchima polmonare, non si hanno formazioni dolorifiche dovute alla patologia.

TERAPIA:

LA TERAPIA FARMACOLOGICA:
si tratta di una miscela di farmaci che agisce unicamente su mycobatteri:
- ISONIAZIDE: agisce INIBENDO LA SINTESI DI ACIDI MICOLICI essenziali per la costituzione della membrana di questo tipo di batteri. È un farmaco estremamente specifico.
- STREPTOMICINA: fu li farmaco che per primo consentì di limitare attivamente le infezioni causate da tali batteri, si tratta di un AMMINOGLICOSIDICO, risulta OTO e NEFRO TOSSICO.
- RIFAMPICINA che blocca la sintesi dell'RNA inibendo la RNA POLIMERASI DNA DIPENDENTE, si tratta del secondo farmaco che contribuì in modo essenziale alla eliminazione di tali batteri.
- Etambutolo.
- Pirazinamide che analogamente alla ISONIAZIDE inibisce la sintesi di acidi micolici.

Al fine di evitare la formazione di una sinechia fibrosa dei foglietti sierosi, che può provocare anche una pericardite costrittiva cronica o una insufficienza respiratoria grave a seconda che interessi pericardio o pleure, si SOMMINISTRANO OLTRE ALLA TERPIA ANTITUBERCOLARE ANCHE CORTISONICI ed eventualmente INIEZIONI DI TPA per favorire la fibrinolisi.

LA TUBERCOLOSI EXTRAPOLMONARE:

con la disseminazione del micobatterio nel sangue, si possono sviluppare dei focolai infettivi in diverse regioni dell'organismo:
- PLEURITE TUBERCOLARE si sviluppa a seguito di una infezione delle pleure da

parte del micobatterio, di fatto possiamo avere
  - FORMA FIBRINOSA anche asintomatica con lieve dolore toracico, non particolarmente pericolosa o fastidiosa. Può dare eventualmente febbre, tosse o modesto dolore toracico.
  - FORMA ESSUDATIVA O SIEROFIBRINOSA: quadro decisamente più preoccupante, provoca TOSSE, DOLORE TORACICO PUNTORIO, IPOMOBILITÀ DELL'EMITORACE E ALTERAZIONI SIGNIFICATIVE ALL'ESAME OBIETTO DEL POLMONE.
- PERICARDITE TUBERCOLARE determinata dalla presenza di focolai tubercolari sottosierosi polmonari, si caratterizza per la presenza di quadri a gravità variabile:
  - FIBRINOSA poco evidente.
  - ESSUDATIVA abbastanza evidente, da dolore toracico, dispnea, aumento dell'aia di ottusità cardiaca ed eventualmente tamponamento cardiaco.
- PERITONITE secondaria a forme intestinali o a TBC miliare, si caratterizza per:
  - febbre e compromissione diffusa, soprattutto astenia.
  - Dolore addominale e formazione di versamenti ascitici.

  Spesso si sviluppa nelle regioni orientali in associazione a contaminazione di latte, segue in ogni caso alla ileite caratteristica delle forme intestinali. Spesso la scintigrafia è utile.
- TBC linfoghiandolare: soprattutto a livello dei linfonodi LATEROCERVICALI; si assiste molto spesso alla liquefazione del infonodo e alla formazione di una perforazione delle fasce muscolari con conseguente sviluppo di un ascesso a BOTTONE DI CAMICIA.
- meningite tubercolare: meningite, come accennato in precedenza, con caratteri particolari e propri.
- TBC renale, si presenta con:
  - febbre.
  - Disuria, ematuria, stranguria, piuria.
  - Conivolgimento relativamente frequente di vescica, uretere (uretere a coda di topo), e apparato genitale.

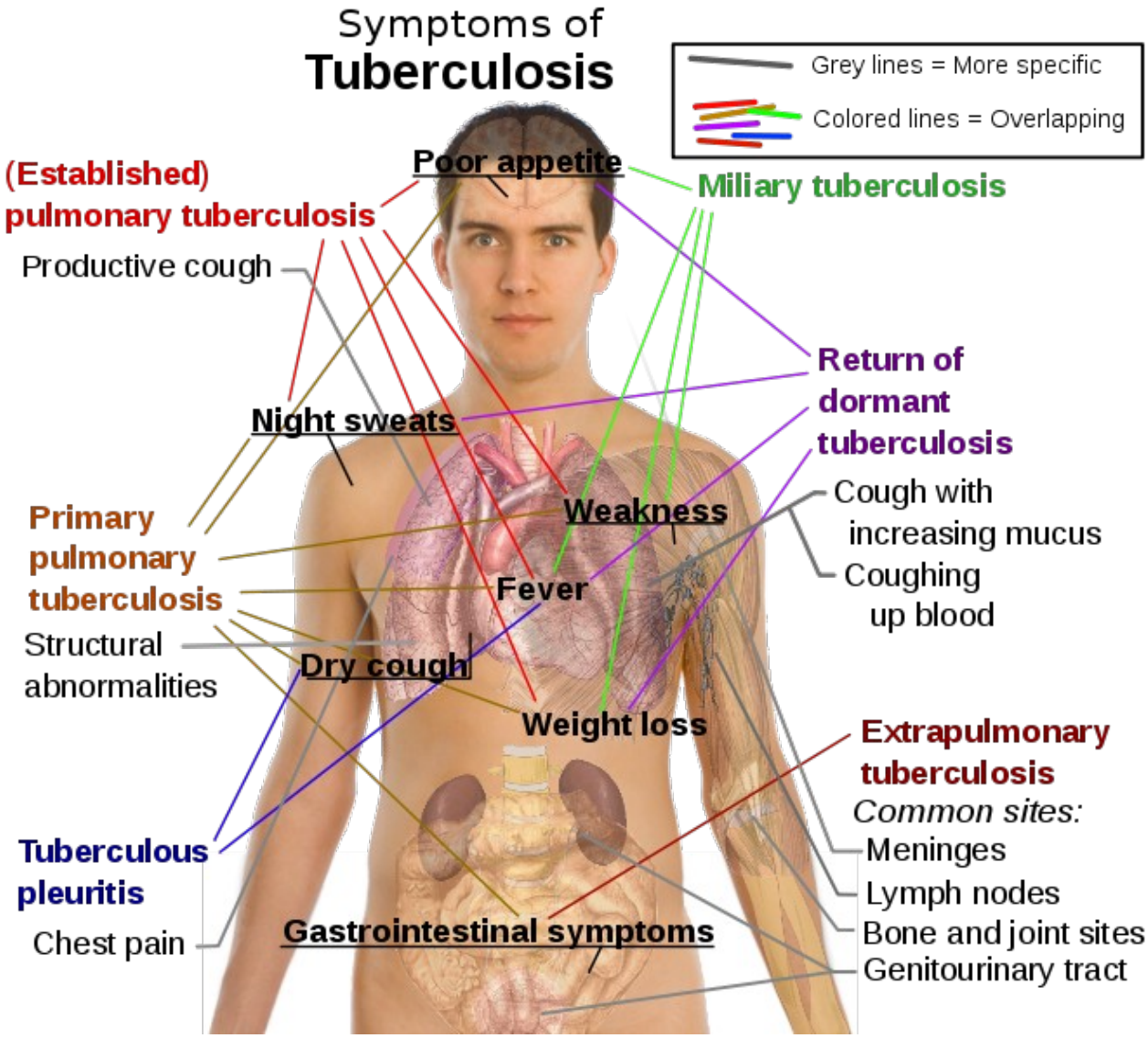
  Deriva dalla forma ematogena della malattia, generalmente porta alla formazione di escavati a livello renale.
- TBC genitale: sia nel maschio che nella femmina può essere piuttosto grave, nella donna porta anche a sterilità. Generalmente nel maschio interessa prostata, didimo e vescichette, nella donna può dare salpingiti e infezioni anche di maggior gravità.
- TBC osteoarticolare: si verifica soprattutto a livello della colonna vertebrale, interessa le ossa molto vascolarizzate e presenta spesso natura OSSIFLUENTE.
- TBC delle alte vie respiratorie: si tratta di una forma di TBC che può interessare:
  - laringe.
  - Faringe.
  - Epiglottide.

  Provocando disfonia, disfagia ed altre alterazioni della capacità di vocalizzazione.
- Forme rare di TBC sono sicuramente:
  - TBC surrenalica.
  - TBC oculare, soprattutto retinica.
  - TBC dell'orecchio: può provocare perdita di udito, otorrea e sintomi molto gravi.

Esiste anche una forma di TBC CONGENITA determinata dal passaggio transplacentare di bacilli tubercolari o dalla ingestione di liquido amniotico contaminato: questa rara

cc BY NC SA

patologia colpisce fegato, milza, linfonodi e vari altri organi.



CC BY NC SA

LE RICKETTSIOSI

le rickettsiae sono un gruppo eterogeneo di:

- piccoli bacilli e coccobacilli.
- Gram negativi, nella realtà dei fatti sono difficilmente colorabili.
- Parassiti intracellulari obbligati.
- Spesso trasmessi da zecche, pulci o pidocchi.
- Si moltiplicano per scissione binaria.

Le ricketsiosi vengono generalmente classificate su base epidemiologica e di manifestazioni cliniche. Le patologie associate alla infezione da ricketsiae sono molto diverse, ricordiamo:

- febbre maculosa delle montagne rocciose.
- Febbre maculosa del mediterraneo o febbre bottonosa.
- Rickettsiosi vericelliforme.
- Tifo endemico murino.
- Tifo endemico, trasmesso dai pidocchi.
- Tifo delle boscaglie.
- Ehrlichiosi umana monocitotropica.
- Anaplasmosi umana granulocitotropica.
- Febbre Q.

le forme maggiormente comuni alle nostre latitudini sono LA FEBBRE Q e la FEBBRE MACULOSA DEL MEDITERRANEO O FEBBRE BOTTONOSA.

FEBBRE BOTTONOSA:

patologia dovuta ad infezione da RICKETTSIA CONORII, si tratta di una malattia infettiva che presenta un decorso di questo tipo:

- a seguito della inoculazione da parte dell'animale vettore si ha una INCUBAZIONE DI 6-10 GIORNI.
- nella regione del morso, dove c'è la lesione cutanea, si HA SVILUPPA UNA LESIONE NECROTICA DETTA TACHE NOIR. La malattia in questione è trasmessa da Rhipicephalus sanguineus, una zecca che attacca soprattutto i cani.
- FEBBRE che presenta:
  - INIZIO BRUSCO.
  - DURATA DI 4-8gg.
- SINTOMI DI ACCOMPAGNAMENTO SONO:
  - cefalea.
  - mialgia.
  - Artralgia.
  - Fotofobia.
- COMPARE QUINDI UN ESANTEMA SIGNIFICATIVO che:
  - inizia dopo 4-5 giorni.
  - presenta pochi elementi GRANDI E LARGHI MACULO PAPULOSI DI COLORE ROSSO VINOSO.
  - si sviluppa cronologicamente in questo modo:

CC BY NC SA

    - arto inferiore.
    - tronco.
    - arti superiori.

  in alcuni casi questo tipo di esantema PUÒ NON EVOLVERSI: LE RICKETTSIE HANNO come bersaglio LE CELLULE DEI VASI SANGUIFERI per cui spesso provocano delle VASCULITI CHE SI MANIFESTANO COME GROSSE PAPULE ESANTEMICHE. Ad una analisi specifica possiamo scoprire che L'ESANTEMA È COSabout:homeTITUITO DA:
  - PARTE DELLA PARETE DI UN VASO.
  - ASSOCIATO AD UN INFILTRATO POLIMORFONUCLEATO CONSIDEREVOLE.

  nel caso in cui vengano colpiti vasi di altri organi si possono manifestare:
  - encefaliti.
  - miocarditi.
  - Patologie anche gravi correlate ad altri organi.

Una forma particolarmente grave si registra in pazienti affetti da:

- diabete.
- Alcolismo.
- Insufficienza cardiaca.

DIAGNOSI:

il sospetto diagnostico si basa su criteri clinici e su valutazioni epidemiologiche, la conferma si può avere con:

- sierologia.
- Analisi delle biopsie cutanee:
  - tramite immunoistochimica.
  - Tramite PCR, anche su campioni ematici.

FEBBRE Q:

infezione causata dalla COXIELLA BURNETII, tale coxiella:

- rilascia spore che sono in grado di sopravvivere in ambienti ostili al di fuori del corpo umano.
- Sopravvive all'interno dei monociti di pazienti affetti dalla forma cronica, ma non nella forma acuta.

Si tratta di una ZOONOSI, le fonti sono:

- bovini.
- Pecore.
- Capre infette.

Macellai, veterinari e pazienti esposti sono a rischio maggiore quindi.

MANIFESTAZIONI CLINICHE:

- FEBBRE Q ACUTA, si sviluppa in questo modo:
  - INCUBAZIONE di circa 3-30 giorni.
  - SVILUPPO DI SINTOMI come:
    - astenia, cefalea.
    - Febbre, brividi, sudorazione profusa.
    - Vomito e diarrea.

CC BY NC SA

        - Tosse.

    Risulta pericolosa nella paziente gravida nella quale può provocare parto prematuro e in rari casi aborto.
- FEBBRE Q CRONICA, si tratta praticamente sempre di una ENDOCARDITE in un paziente con malattia valvolare preesistente o insufficienza renale cronica o immunosoppressione. Generalmente il paziente presenta:
    - epatomegalia.
    - Splenomegalia.
    - Fattore reumatoide positivo e indici di flogosi elevati.

DIAGNOSI:

in ordine di frequenza si utilizzano:

- sierologia.
- PCR.
- Isolamento su coltura, si tratta di una tecnica poco utilizzata a causa del rischio biologico.

CC BY NC SA

LA BORRELIOSI DI LYME

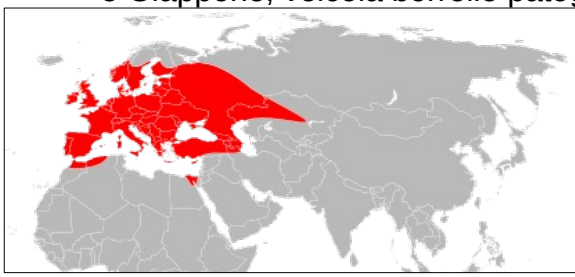
la malattia di Lyme è una infezione multisistemica trasmessa da zecche dure del genere ixodes e dovuta alla proliferazione di una spirocheta, la BORRELIA BURGDORFERI: la malattia di Lyme è spesso definita GRANDE SIMULATRICE, tende infatti a presentarsi sotto numerose diverse forme molto spesso confuse con altre patologie. Organi e sistemi principalmente colpiti sono:

- cute.
- Articolazioni.
- Sistema nervoso.
- Cuore.
- Occhi.

ECOLOGIA:

come accennato questa patologia è trasmessa da zecche del genere ixodes che sono zecche dure; i tipi di ixodes che possono trasmettere la borreliosi di Lime sono molto numerosi:

- RICINUS sicuramente il più comune nelle nostre regioni e nel centro Europa dove la malattia è molto diffusa.
- GIBBOSUS presente sopratutto in abruzzo e sardegna.
- SCAPULARIS che è principalmente presente nelle regioni nordorientali degli Stati Uniti.
- PACIFICUS che è presente invece nelle regioni più occidentali degli Stati Uniti.
- LOVATUS che veicola la borrelia laconica, non patogena per l'uomo.
- PERSULCATUS tipicamente presente in Russia e nelle regioni del nord della Cina e Giappone, veicola borrelie patogene.



A sinistra la mappa di distribuzione della zecca ixodes ricinus, a destra una immagine della zecca.

immagine tratta da wikipedia

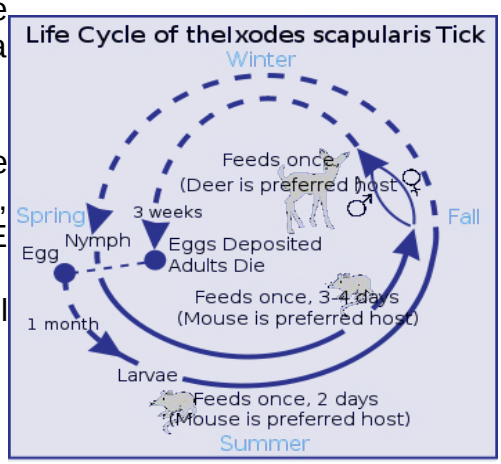


immagine tratta da wikipedia

RESERVOIRES:

come accennato a proposito delle malattie trasmesse da aracnidi, ricordiamo che esistono per le patologie da zecche due tipi di vettori:

- VETTORI che sono le ZECCHE.
- VETTORI RESERVOIRE: sono animali che presentano una setticemia, spesso ben tollerata, da borrelie e che INFETTANO LE ZECCHE STESSE nel momento in cui queste si cibano.



Tipici animali RESERVOIRE, essenziali per il mantenimento del pool batterico nell'ambiente, sono:

- TOPI DI PICCOLE DIMENSIONI.
- VOLATILI, sopratutto marini.

CC BY NC SA

Un tipico esempio è quello dei topi dalle zampe bianche: questi animali sono spesso un reservoire importante di borrelie. Le zecche del genere ixodes si sviluppano attraverso tre stadi:

- LARVA.
- NINFA.
- STADIO ADULTO.

Per il passaggio da uno stadio all'altro, è richiesto almeno un pasto ematico e molto spesso il tipo di ospite è lo stesso nei diversi stadi: normalmente quindi la ninfa veicola il batterio a livello del sangue del topo che si infetta e trasmette la malattia ad altre zecche che ad esso si attaccano.

MICROBIOLOGIA:

la borrelia burgdorferi è una spirocheta, si tratta di un batterio particolare dal punto di vista microbiologico:



- piccole ma visibili al microscopio, sono grandi circa 0,2-0,5µm.
- Microaerofile.
- Necessitano tutte, non solo la borrelia burgdorferi ma anche la borrelia ricorrentis, di un vettore per poter infettare l'uomo.
- Hanno necessità nutrizionali particolari: crescono in un terreno ricco di N-acetil glucosamina, indispensabile a formare il peptoglicano; si utilizza quindi un terreno detto di BARBOUR STONNER KELLY MODIFICATO ottimizzato per questo tipo di microorganismi.
- Può presentare dei flagelli in numero variabile da 7 a 11.
- presenta una membrana esterna di superficie composta di tre strati che avvolgono uno spazio periplasmico contenente il cilindro protoplasmatico.
- Nel complesso la membrana è povera di LPS ma ricca di altre LIPOPROTEINE MOLTO IMPORTANTI dette OSPS: queste proteine sono codificate da plasmidi presenti nel citoplasma. Ricordiamo che esistono diversi tipi di OSPS:
  - Osps maggiori come Osp A-B-C.
  - Osps minori come Osp D-E-F-G.

  La borrelia possiede un cromosoma lineare di 950kB e può contenere un numero variabile di plasmidi fino ad un massimo di 21, di questi:
  - 9 sono lineari.
  - 12 sono circolari.

  Alcuni di questi plasmidi possono essere estremamente importanti per la virulenza della borrelia.

ADATTAMENTO GENICO:

è importante ricordare il fatto che le borrelie devono sopravvivere in due ambiente completamente differenti tra loro, quello della zecca, dove la temperatura è bassa e ci sono date condizioni fisiologiche, e quello dell'uomo o del mammifero dove la temperatura è decisamente superiore ed è presente un sistema immunitario complesso. Complessivamente possiamo dire che le proteine:

- OSP A, B e D sono espresse principalmente nella infezione della zecca, sopratutto la proteina D, di cui ancora non è completamente nota la funzione, sembra giochi un ruolo molto importante.
- OSP C, E e F sembra siano espresse preferenzialmente a livello della fase

CC BY NC SA

mammifera dell'infezione, quando la zecca appunto muta l'ambiente in cui si trova.

ALTRE PROTEINE DI INTERESSE MICROBIOLOGICO:

la borrelia esprime una discreta quantità di proteine notevoli:

- HSP60 e HSP70: proteine altamente conservate, sono hit shock proteins, cross reattive con altri patogeni.
- P41 FLAGELLINA proteina tipica del genere delle spirochete e comune con il treponema, è responsabile di reazioni sierologiche crociate.

BORRELIE NOTE:

sono 13 le borrelie note in quanto capaci di veicolare il MORBO DI LYME, nello specifico:

- borrelia afzelii.
- borrelia bissentti.
- borrelia burgdorferi species.
- borrelia garini.
- borrelia lusitaniae ritrovata in Portogallo, Marocco e Tunisia.
- borrelia sinica.
- borrelia spielmani, ritrovata in Baviera.
- borrelia valanisiana, ritrovata in Turchia, Svezia e Grecia.
- borrelia lonestari, agente patogeno del Lyme like disease in Missouri.
- borrelia andersoni.
- borrelia japonica.
- borrelia tanukii.
- borrelia turdii.

SINTOMATOLOGIA CRONICA E DIVERSI TIPI DI BORRELIE:

diversi tipi di borrelie sono in grado di dare vita a manifestazioni cliniche differenti in termini cronici sopratuttto, ricordiamo che nell'uomo principali manifestazioni sono:

- ARTRITE tipica delle borrelie delle specie burgdorferi.
- MENINGORADICULITE tipica della borrelia garinii,
- ACRODERMATITIS CRONICA ATHROPICANS o ACA tipica della afzeli e della valaisiana.

EPIDEMIOLOGIA:

la presenza delle borrelie e la trasmissione della malattia sono strettamente correlate alle condizioni climatiche della zona, è indispensabile infatti che il clima consenta la sopravvivenza della zecca e allo stesso tempo consenta la sopravvivenza dei reservoire che alimentano la malattia.

USA:

Secondo il CDC di Atlanta, negli ultimi anni il trend registrato riguarda 20-21000 NUOVI CASI PER ANNO: 7,1 casi ogni 100.000 abitanti. Tra i più comuni patogeni americani come accennato abbiamo:

- IXODES PACIFICUS.
- IXODES SCAPULARIS.

EUROPA:

soprattutto in centro Europa sono presenti:

- borrelia AFZELII molto importante nell'Europa continentale.
- Borrelia GARINII molto importante in Italia.

Prevalgono quindi in centro Europa, per i caratteri di patogeni e vettori, le manifestazioni neurologiche, in Italia prevalgono invece le manifestazioni cutanee.

CC BY NC SA

RESTO DEL MONDO:
la borreliosi così come le zecche che la veicolano è diffusa in tutto il mondo e che molto diversi sono gli agenti microbiologici responsabili.



PATOGENESI:

come accennato in precedenza, il passaggio dalla zecca al mammifero provoca nella borrelia modificazioni marcate della espressività genica, nello specifico delle nuove proteine di superficie espresse:

- alcune sono funzionali a oltrepassare barriere epiteliali e connettivali.
- Altre servono soprattutto a bloccare l'azione immunitaria del complemento.

Le borrelie possono essere molto resistenti alla terapia e malgrado la risposta immunitaria questi microorganismi possono resistere in alcuni casi alla terapia: generalmente questo non si verifica salvo appunto l'insorgenza di una forma cronica dettata da una terapia errata.

- Molto spesso la terapia viene impostata con macrolidi contro i quali la borrelia può sviluppare resistenze importanti.
- La terapia normalmente dovrebbe essere basata su AMOXICILLINA e DOXICICLINA.

FATTORI CHE FAVORISCONO LO SVILUPPO DELLA MALATTIA:
oltre alla terapia inadeguata, possiamo riconoscere diversi fattori capaci di favorire l'insorgenza di una infezione:

- FATTORI LEGATI ALLA BORRELIA:
  - MECCANISMI UTILI A SFUGGIRE AL SISTEMA IMMUNITARIO:
    - molte borrelie esprimono proteine di superficie, in particolare:
      - BBK32, che vanno ad INATTIVARE IL COMPLEMENTO, in particolare C3b. SI TRATTA DI PROTEINE CRASP, proteine di superficie che interagiscono con il complemento.
      - OSP E-F e BBA68 che interferiscono con la attivazione della via alternativa del complemento.
    - VISE si tratta di variabile major protein-like sequence expressed molto importante per la sorpavvivenza della borrelia. Questa proteina si

COMPONE DI DUE PARTI:
- una parte esterna variabile: esposta alla azione del sistema immunitario muta frequentemente le sue caratteristiche in un meccanismo simile a quello della borrelia ricorrentis.
- una parte interna invariabile, che invece non è esposta in condizioni normali al sistema immunitario: con la morte della borrelia anche questa componente viene sottoposta alla azione dei linfociti B e la ricerca sierologica degli anticorpi risulta nelle fasi tardive indicativa.

- RESISTENZA AI MACROLIDI: i macrolidi si legano al ribosoma batterico impedendo la trascrizione. La BORRELIA è capace di SVILUPPARE MECCANISMI DI RESISTENZA MOLTO RAPIDAMENTE CONTRO QUESTO ANTIBIOTICO, nello specifico può operare tre modificazioni:
  - modificazioni della struttura del ribosoma.
  - Esterasi che tagliano la sequenza dell'antibiotico.
  - Espulsione del principio attivo tramite ABC o MDR.

  questa resistenza può essere trasmessa ad altri batteri e l'uso dei macrolidi non è raccomandato: in alcuni casi i macrolidi possono essere utili, in altri casi il loro utilizzo è fortemente sconsigliato.
- RESISTENZA AD ALTRI ANTIBIOTICI: la borrelia può presentarsi in forme differenti che presentano carattere MICROBIOLOGICO DIFFERENTE che conferisce ad esse caratteristiche particolari. Nello specifico le borrelie si possono presentare in forma:
  - SPIROCHETOSICA: che presenta una normale cell-wall ed è sensibile ai beta lattamici.
  - SFEROPLASTICA che non presenta la cell wall ed è sensibile quindi alla DOXICICLINA, una tetraciclina.
  - CISTICA che a sua volta presenta diverse varianti, manca anch'essa di cell wall ma è sensibile al METRONIDAZOLO della classe dei nitromidazoli, noto come Flagyl.
- PRODUZIONE DI NEUROTOSSINE: la borrelia produce neurotossine che possono provocare fenomeni neurologici infiammatori importanti.

- FATTORI LEGATI ALL'OSPITE, in particolare:
  - associazione con HLA-DR4, sembra che la presenza di questo tipo di HLA favorisca moltissimo la insorgenza di:
    - artrite cronica di Lyme.
    - Perdita di risposta alla terapia antibiotica.
  - SVILUPPO DI PATOLOGIE AUTOIMMUNI in particolare la ARTRITE CRONICA DI LYME: la persistenza della Borrelia nelle cellule sinoviali stimola una forma di autoreattività diretta contro le cellule sinoviali stesse sviluppando una artrite.
  - CO INFEZIONI, in particolare ricordiamo due microorganismi:
    - BABESIA: protozoo che sembra si associ alla insorgenza di borreliosi antibiotico resitenti.
    - ANAPSLAMA PAHGOCYTIPHILUM, si tratta di una ricketsia trasmessa dalle zecche del genere IXODES: la presenza di una leucopenia ed in particolare di una neutropenia dopo il trattamento della borreliosi, fa pensare ad una infezione da anaplasma.
    - ALTRE BORRELIE DI LYME: la copresenza di più specie di borrelie può

CC BY NC SA

provocare infezioni di maggiore gravità.

MANIFESTAZIONI CLINICHE:

a seguito del morso da IXODES il paziente infettato può andare incontro ad una infezione che si sviluppa in TRE STADI:

- STADIO 1 o INFEZIONE LOCALIZZATA.
- STADIO 2 o INFEZIONE DISSEMINATA.
- STADIO 3 o INFEZIONE PERSISTENTE.

Dal punto di vista dermatologico è importante ricordare che sono TRE LE MANIFESTAZIONI CUTANEE PROVATE DELLA BORRELIOSI DI LYME:

- eritema cronico migrante: eritema rosso con cercine centrale caratteristico dello stadio 1.
- Linfoadenite benigna della cute, tipica dello stadio 2.
- acrodermatitis chronica athropicans o ACA, tipica dello stadio 3.

BORRELIOSI DI LYME PRECOCE LOCALIZZATA:

questa fase comincia dopo circa 3-32 giorni di incubazione e non sempre si manifesta come localizzata, ma la caratteristica principale di questa fase è proprio L'ERITEMA CRONICO MIGRANTE che si forma generalmente NELLA SEDE DELLA PUNTURA. Tale eritema cronico può presentare forma:

- classica, cioè un eritema rosso con alone rotondeggiante e cercine centrale.
- Purpuracea.
- Erisipeloide.
- Bollosa.
- Alopectizzante.
- Papulo nodulare.
- Atrofizzante.
- A bersaglio.
- Eritemi nodulari multipli: si tratta di forme nodulari eritematose, differenti dalle precedenti in quanto indurite profonde. In presenza di queste lesioni è importante la diagnosi differenziale con LINFOMA A CELLULE B MARGINAL-ZONE che presenta manifestazioni cutanee simili.



La lesione è generalmente CALDA, ma NON DOLOROSA.

Le manifestazioni possono essere in effetti molto diverse quindi, non c'è un quadro assoluto e inquadrato, È IMPORTANTE RICORDARE INOLTRE CHE QUESTO SEGNO CUTANEO:

- NEL 20% DEI PAZIENTI NON SI PRESENTA.
- PUÒ SPARIRE o comportarsi in modo anomalo:
  - si vede alla mattina non la sera.
  - regredisce lasciando dei noduli.

La manifestazione è molto variabile da paziente a paziente, soprattutto in pazienti immunocompromessi.

BORRELIOSI DI LYME PRECOCE DISSEMINATA:

durante questa fase abbiamo fondamentalmente una LINPHADENOSIS BENIGNA CUTIS, manifestazione cutanea con infiammazione linfatica rossastra molto evidente: si parla di LESIONI ROSEOLICHE simili alle lesioni nodulari rosate tipiche delle altre forme di

CC BY NC SA

spirochetosi come la sifilide.
Dal punto di vista clinico si accompagna a un corredo di sintomi molto importanti come:

- artralgie e tendiniti: si tratta di manifestazioni generalmente intermittenti, asimmetriche, mono o oligoarticolari. Possono essere migranti.
- Paralisi del facciale e meningoradicolonevriti: spesso si hanno delle forti cefalee accompagnate da meningismo senza deficit neurologici o alterazioni del liquor.
- Miocardite e blocco atrioventricolare.
- Irite, coroidite, distacco retinico, panoftalmite.
- Linfoadenopatia.
- Splenomegalia.
- Febbre, malessere, spossatezza.

BORRELIOSI TARDIVA:
si tratta di uno stadio che compare circa un anno dopo le prime manifestazioni della infezione, si parla di una serie di condizioni differenti ma importanti come:

- late Lyme disease, si tratta della vera forma tardiva della malattia che compare circa 7 mesi dopo la apparente eradicazione della stessa. Nello specifico si caratterizza per LESIONI ATROFO SCLERODERMICHE accompagnate da patologie extracutanee importanti.
  Dal punto di vista sia sierologico che dermatologico sembra vi sia una possibile associazione tra quadri di SCLERODERMIA e BORRELIOSI DI LYME.
- Chronic Lyme disease.
- Treatment-resistent Lyme disease.
- Sindrome della stanchezza cronica.
- Post lyme disease syndrome.

<u>MANIFESTAZIONI EXTRACUTANEE:</u>
le manfiestazioni extracutanee in questo stadio sono abbastanza comuni e molto variabili, ricordiamo complicazioni:

- CARDIOLOGICHE: la malattia interessa soprattutto i fasci di conduzione.
- OCULARI si parla soprattutto di iridocilite, neurite ottica e altre manifestazioni simili.
- ARTRITICHE sono molto importanti nel quadro della patologia, la patologia cutanea assume il nome di ACRODERMATITIS CHRONICA ATROPHICANS:
  - inizia con una fase precoce sotto forma di placche eritemato cianotiche infiltrate a livello delle estremità, soprattutto le articolazioni della mano.
  - Le lesioni si allargano e avvolgono l'intera superficie della articolazione, la cute assume con il tempo aspetto LISCIO, TRASPARENTE E SOTTILE, perde NOTEVOLMENTE IN ELASTICITÀ.
  - L'atrofia si può allargare ai tessuti sottostanti e interessare anche il muscolo provocando quadri di grave compromissione muscolare.
  - Dalle ulcerazioni croniche si possono formare quadri di neoplasie cutanee.

  Il quadro si sviluppa nel tempo e può dare:
  - Artriti acute.
  - Artriti croniche.

  Generalmente la articolazione colpita è quella più vicina alla sede della puntura originale.
- NEUROLOGICHE sono forme molto varie, da parestesie a encefaliti e meningoencefaliti a paralisi del nervo facciale.

CC BY NC SA

- FORME CRONICHE POSSONO SIMULARE PRATICAMENTE QUALSIASI COSA.
- SINTOMATOLOGIA GENERALE solita.

BORRELIOSI CRONICHE:

le borreliosi croniche sono forme che si sviluppano molto a lungo nel tempo, possiamo registrare:

- FORMA TARDIVA con interessamento sistemico che progredisce peggiorando senza che sia possibile, di fatto, fare molto. Questi pazienti hanno valori di IgG molto molto alti mentre la sierologia per le IgM è fondamentalmente sempre negativa.
- ARTRITI CRONICHE come descritto in precedenza.
- FORME CRONICHE con IgG e IgM variamente positive possono manifestarsi in modo significativo: ci possono essere dei periodi di GUARIGIONE APPARENTE E LA MALATTIA PUÒ RICOMPARIRE ANCHE AD ANNI DI DISTANZA.
- POST LYME DISEASE SYNDROME: si tratta di sindrome che si manifesta tipicamente dopo la GUARIGIONE DAL MORBO DI LYME, anche con trattamento antibiotico adeguato infatti È POSSIBILE CHE LA SINTOMATOLOGIA PROSEGUA NEL TEMPO E NON SI RISOLVA.

RIATTIVAZIONE:

la riattivazione della malattia può avvenire anche ad anni di distanza a causa di eventi traumatici o di stress come:

- traumi.
- Infezioni.
- Gravidanza.
- Stress.

DIAGNOSI:

LA DIAGNOSI DI BORRELIOSI DI LYME PREVEDE IL RITROVAMENTO DELLA BORRELIA NELLA CUTE LESA quando possibile. In assenza di questo tipo di possibilità si possono eseguire ricerche molto diverse:

- NELLE PRIME FASI DELLA MALATTIA le COLTURE SONO ESTREMAMENTE UTILI E IMPORTANTI.
- NELLE FASI SUCCESSIVE DELLA MALATTIA le colture sono SPESSO NEGATIVE e si preferisce in termini diagnostici la PCR.
- TEST SIEROLOGICI che si basano sulla dimostrazione della presenza delle immunoglobuline POSSONO RISULTARE NEGATIVI PER MOLTE SETTIMANE dalla infezione: questo è dovuto, probabilmente, ai meccanismi di mascheramento che la borrelia utilizza come descritto in precedenza.
  L'utilizzo di test sierologici non è consigliato per lo screening della malattia: la specificità di questo test è piuttosto bassa e spesso si hanno dei falsi positivi, la sua applicazione è consigliata unicamente se c'è un forte sospetto di moro di Lyme.

VALUTAZIONE DEI TEST SIEROLOGICI:

la valutazione dei test sierologici è molto importante, si eseguono generalmente due test distinti in successione:

- ELISA: test ad immunofluorescenza dotato di alta sensibilità, individua una serie di pazienti positivi tra cui sicuramente alcuni falsi. I casi positivi o borderline vengono indagati ulteriormente.
- IMMUNOBLOT (western blot) a questo punto il test può risultare positivo, negativo e borderline. Nel complesso possiamo dire che se il test risulta positivo per gli stadi

CC BY NC SA

I e II si attende l'evoluzione della risposta immune, nel caso in cui il paziente sia allo stadio III allora si attende e si cerca di impostare una nuova terapia.

È importante ricordare che in alcuni casi si assiste alla formazione di immunocomplessi circolanti: gli immunocomplessi sembra siano la causa di frequenti negatività sierologiche tipiche della forma cronica.

Il gold standard diagnostico resta quindi l'isolamento e la coltura della borrelia.

PREVENZIONE:

non sono indicate terapie antibiotiche preventive salvo i casi in cui il rischio si considera molto elevato, normalmente è importante ricordare:

- norme preventive basilari come l'utilizzo di vestiti ben chiusi e preferibilmente bianchi, così da vedere meglio la zecca.
- Repellenti e insetticidi, non si sono dimostrati molto efficaci:
  - N,N dimetil metatoluamide.
  - Permetrina, piretoide sintetico in forma di spry.
- Controllo della cute.
- Rimozione delle eventuali zecche tramite pinzette, cercare di afferrare la zecca per la parte più anteriore della stessa.
- Disinfezione della ferita.
- Uso eventuale di olio.

TERAPIA:

la terapia per la forma acuta di borreliosi di Lyme prevede:

- ANTIBIOTICI DI PRIMA SCELTA:
  - amoxicillina.
  - Doxiciclina.
- ANTIBIOTICI DI SECONDA SCELTA come il cefuroxime.

L'utilizzo di altri antibiotici in questa fase è sconsigliato.

Nel trattamento delle forme tardive generalmente non si utilizzano MACROLIDI ma altri antibiotici derivati della penicillina o di altre categorie come ceftriaxone, cefotaxime, doxiciclina.

La possibilità di scatenare con il trattamento una reazione di Jarish-Herxheimer è relativamente frequente, come accennato in precedenza questa situazione non viene trattata e si risolve automaticamente in qualche giorno (2-3 giorni).

CC BY NC SA

HIV AIDS

La malattia trasmessa dal virus HIV (human immunodeficiency virus) è detta AIDS o sindrome da immunodeficienza acquisita; in linea generale ricordiamo che:

- L'AIDS si caratterizza per tre quadri clinici fondamentali:
  - infezioni opportunistiche.
  - manifestazioni neurologiche.
  - alcune forme di neoplasia.

  Il virus è infatti anzitutto patogeno nei confronti dei linfociti di tipo T CD4 positivi, ma con il tempo, eliminando la funzione dei linfociti T helper, rende ipofunzionante tutto il sistema immunitario.
- L'infezione da HIV è una SEMPLICE INFEZIONE che viene definita tale anche in assenza di sintomi: la latenza media tra la infezione e la comparsa dei sintomi conclamati è di 10 anni, sia perché il virus ha una incubazione molto lunga, sia per il lento effetto citopatico che lo caratterizza.

Dal punto di vista epidemiologico si tratta di una vera e propria pandemia a livello mondiale, possiamo dire che la malattia nel suo complesso presenta:

- BASSA CONTAGIOSITÀ si caratterizza per specifiche forme di contagio.
- ELEVATI COSTI E SFORZI DI GESTIONE relativi a:
  - infezioni opportunistiche che devono essere trattate e prevenute: nel corso degli anni si sono sviluppate vere e proprie tecniche per evitare queste patologie.
  - neoplasie inusuali.
- EZIOLOGIA VIRALE associata a due forme del virus:
  - HIV1.
  - HIV2 meno patogeno, presenta una incubazione più lunga e una rilevanza epidemiologica meno importante. Le infezioni da HIV 2 sono maggiormente diffuse nella zona della Costa d'Avorio.

EPIDEMIOLOGIA:

sono state fatte delle stime approssimative relativamente alla diffusione della malattia, nel complesso si definiscono:

- 39,5milioni di infetti.
- Il numero di infetti sarebbe effettivamente variabile tra 34,1 e 47,1 milioni.

LA SCOPERTA DELLA PATOLOGIA

nell'autunno del 1981 negli stati uniti venne per la prima volta individuata la patologia in questione; ci si rese conto che in alcune zone, abitate prevalentemente da omosessuali:

- forme polmonitiche rare associate a debolezza del sistema immunitario risultavano stranamente particolarmente diffuse.
- Risultava incrementata notevolmente l'incidenza di un particolare sarcoma, il sarcoma di KAPOSI: si tratta di una neoplasia caratterizzata dalla formazione di tumefazioni di colore rosso vinoso a livello di diverse regioni del corpo.

Individuate frequenza e diffusione della malattia, si passò ad ipotizzare la presenza di una malattia a carattere infettivo, ci vollero però circa 2 anni per individuare e isolare il virus HIV: il virus venne estratto all'istituto Pasteur prima e al National cancer research dopo.

EPIDEMIOLOGIA NEL MONDO:

le zone più colpite in assoluto sono sicuramente:

- Botswana.
- Zambia.

CC BY NC SA

- Africa del sud in generale.

Dove l'incidenza raggiunge il 33%, una persona su tre risulta infetta.
Le fasce della popolazione interessate dalla malattia sono molto variabili da regione a regione, nel complesso possiamo dire che:

- negli USA molto importante era ed è la quota di omosessuali colpiti.
- nel nostro paese e in Europa inizialmente soprattutto i tossicodipendenti.
- La quota maggiormente significativa per quanto riguarda i paesi Africani interessa sicuramente LE DONNE ETEROSESSUALI e gli eterosessuali in generale.

ANDAMENTO DELLA CURVA NEL TEMPO:
dal 1986 l'incremento della popolazione infetta è stato fino al 2000 abbastanza significativo, solo con il tempo e con la attivazione di programmi quali:

- profilassi nelle trasfusioni del sangue.
- profilassi nel rapporto sessuale.

È stato possibile invertire la tendenza della curva.
EPIDEMIOLOGIA SULLA BASE DEL SESSO:

- soprattutto nei paesi del SUD AFRICA E DELL'AFRICA SUB SAHARIANA IN GENERALE le donne pagano un prezzo molto alto, questo per due motivi:
  - da un lato è scarsa la profilassi nel rapporto sessuale.
  - Dall'altro la mucosa genitale femminile è molto più estesa di quella maschile e soggetta sovente a piccoli traumi che favoriscono il contagio.
- nei paesi europei e occidentali in generale È MENO SIGNIFICATIVA LA QUOTA FEMMINILE in quanto la popolazione omosessuale è generalmente maggiormente esposta a questo tipo di malattia. Questo è soprattutto valido negli stati uniti dove a tutt'oggi il rapporto tra infetti maschi e femmine è di 14 a 1.
- GIOCA UN RUOLO IMPORTANTE, SOPRATTUTTO IN AFRICA, LA TRASMISSIONE MATERNO FETALE: il contatto tra il sangue della madre e del neonato durante il parto è l'unica fonte effettiva di trasmissione, il virus non oltrepassa infatti la placenta. Ad oggi lo screening per l'HIV riguarda tutte le donne, di conseguenza tramite una terapia ANTIRETROVIRALE ed eventualmente IL TAGLIO CESAREO è possibile rendere pressoché impossibile la trasmissione.

CONSEGUENZE:
dal punto di vista epidemiologico sicuramente molto importante ricordare che la aspettativa di vita nei paesi africani è stata LETTERALMENTE ABBATTUTA DALL'AVVENTO DI QUESTA PATOLOGIA: ad oggi grazie a prevenzione e aiuti è stato possibile diminuire l'impatto di questa malattia e si osserva un lieve miglioramento.
LA SITUAZIONE ITALIANA:
a livello italiano le dimensioni dell'infezione sono relativamente ristrette fortunatamente:

- dall'inizio della epidemia le infezioni sono circa 140-180.000.
- pazienti affetti da HIV nel 2006 registrati sono circa 110-130.000.

sicuramente nel nostro paese la percentuale femminile interessata è in aumento, tuttavia le nuove infezioni interessano sicuramente OMO E BI SESSUALI. Possiamo dire che dall'inizio della epidemia la popolazione colpita è variata:

- sono diminuiti i tossicodipendenti.
- Sono aumentati molto gli eterosessuali.
- Sono aumentati omosessuali e bisessuali.
- Contagi per trasfusioni infette sono praticamente assenti.

PREVENZIONE E TRATTAMENTO POST CONTATTO:

anzitutto è importante ricordare che se la patologia viene riconosciuta nel momento in cui il

CC BY NC SA

sistema immunitario non è ancora compromesso, una terapia antiretrovirale con tre farmaci distinti somministrati quotidianamente per tutta la vita, riesce a controllare la proliferazione del virus e l'insorgenza della malattia conclamata.
Ricordiamo in ogni caso per quanto concerne il trattamento che:

- Un problema significativo è rappresentato dalle resistenze che il virus sviluppa, solo l'utilizzo di una serie di farmaci combinati tra loro ha consentito di stabilire un quadro terapeutico ottimale.
- L'utilizzo dei farmaci ha sicuramente una funzione di abbattimento della trasmissibilità: a prescindere da questo il paziente deve sempre utilizzare delle protezioni durante il rapporto sessuale.

PREVENZIONE:
è fondamentale il controllo sierologico per le persone a rischio: spesso persone che si ritengono non a rischio contraggono la patologia e, non eseguendo controlli periodici, sviluppano la forma conclamata della malattia.
VACCINO:
La produzione di un vaccino è praticamente impossibile in quanto il virus HIV ha una tendenza molto importante alla mutazione:

- sia sotto pressione antiretrovirale.
- sia normalmente nel soggetto infetto, senza interventi esterni.

Ad una coppia HIV Positiva viene sempre consigliato l'utilizzo di una protezione nel rapporto sessuale onde evitare lo scambio di fenotipi virali maggiormente virulenti e aggressivi.
PROFILASSI POST CONTATTO:
la profilassi post contatto deve essere eseguita ENTRO LE 72 ORE dal possibile contatto: si tratta di una terapia molto utile capace EFFETTIVAMENTE ED EFFICACEMENTE DI IMPEDIRE LA TRASMISSIONE E LO SVILUPPO DELLA MALATTIA.

FONTI DI INFEZIONE:

le possibili fonti di infezione relative alla patologia sono fondamentalmente fluidi corporei di diversa derivazione, sicuramente ricordiamo:

- sangue, alcune possibili cause di trasmissione tramite sangue e derivati sono sicuramente:
  - trasfusione.
  - Scambio di siringhe.
  - Puntura casuale.
  - Trasmissione verticale.
- latte materno.
- liquido seminale.
- secrezioni vaginali.

il virus è stato trovato in diversi liquidi biologici, come per esempio la saliva, ma che non rappresentano un rischio dal punto di vista infettivo, allo stesso modo non è chiara l'evidenza della contagiosità di altri liquidi con i quali raramente si entra in contatto:

- liquido cerebrospinale.
- Pleurico.
- Amniotico.
- Sinoviale.

TRAMISSIONE VERTICALE:
possiamo dire che la infezione avviene più o meno in un caso su 5 bambini nati da mare

CC BY NC SA

HIV positiva, di fatto la percentuale è variabile, senza interventi esterni, tra il 15 e il 25%. Dal punto di vista pratico il contagio può avvenire in tre modi distinti:

- in utero come avviene nel 10-20% dei casi.
- intra partum come avviene dal 60 al 70% dei casi: si tratta della via di trasmissione più comune, facilmente infatti durante il parto si hanno contatti tra il sangue materno e quello fetale.
- Allattamento come avviene nel 7-22% dei casi.

in fase di gravidanza alcuni farmaci antiretrovirali devono essere abbandonati in quanto teratogeni: grazie a terapie alternative e al taglio cesareo, la trasmissione verticale del virus è fondamentalmente rarissima.

TRASMISSIONE PER VIA SESSUALE:

le percentuali di trasmissibilità del virus possono essere variabili tra:

- 0,04%
- 4,0%

la trasmissibilità è correlata a diversi fattori legati sia ai comportamenti sessuali sia alle difese immunitarie innate del paziente; sicuramente gioca un ruolo fondamentale la porzione di mucosa esposta al contatto con il virus: la dimensione della mucosa e lo stress esercitato durante il rapporto sulla stessa sono molto importanti e per questo motivo sono maggiormente a rischio donne in generale e soggetti che hanno rapporti anali.

CARATTERSTICHE DEL VIRUS:

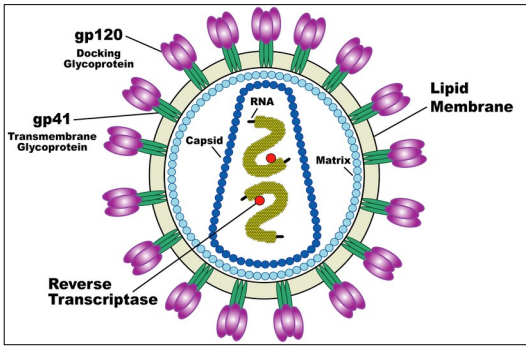
si tratta di un retrovirus che colpisce una cellula ospite, tale cellula infettata ospita il virus per un tempo abbastanza lungo: per poter agire il virus deve eseguire i processi di retrotrascrizione e di integrazione. Il genoma del virus sicuramente presenta delle caratteristiche peculiari:

- il genoma è estremamente variabile e mutevole come accennato.
- si compone di diversi geni alcuni strutturali alcuni no.

Le cellule per cui il virus presenta un tropismo più o meno evidente sono moltissime:

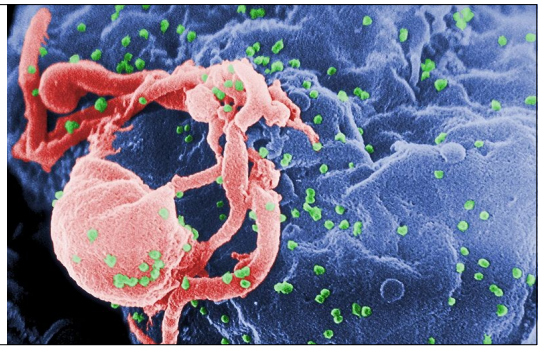
- linfociti CD4.
- linfociti CD8.
- linfociti B.
- monociti.
- cellule dendritiche.
- Fibroblasti.
- Cellule gliali.
- Cellule endoteliali.
- Precursori emopoietici.

Anche altre cellule possono, a seconda delle diverse molecole di superficie che presentano, essere colpite dal virus.



A sinistra una immagine schematica della struttura del virus, a destra un'immagine al microscopio elettronico del virus (in verde) mentre attacca una cellula linfocitica in vitro.

immagine tratta da wikipedia
immagine tratta da wikipedia



CC BY NC SA

DIFFERENZE TRA HIV E ALTRI VIRUS:
le peculiarità di questo tipo di virus sono fondamentalmente:

- la capacità di aggredire direttamente il sistema immunitario.
- Integrarsi nel genoma della cellula infettata, tipico di tutti i retrovirus.
- Determina una infezione cronica prima di diventare effettivamente patogenetico.
- Si modifica con una frequenza significativa nell'ospite.
- Recluta alte cellule che vengono generalmente infettate.

CAPACITÀ CITOPATICA VIRALE:
La capacità citotossica del virus può svolgersi:

- DIRETTAMENTE per azione del virus:
  - accumulo di materiale genetico non integrato.
  - Alterazione della permeabilità di membrana dovuta al distacco del virus dalla cellula infetta.
  - Formazione di sincizi aberranti cellulari tra cellule che esprimono sulla superficie GP120 e GP41 e cellule, infette o meno che esprimono CD4.
  - Induzione della differenziazione terminale delle strutture cellulari infette : questo riduce sensibilmente la vita della cellula.
  - Produzione di fattori solubili citotossici per i linfociti T CD4+.
- ATTIVITÀ DEL SISTEMA IMMUNITARIO:
  - riconoscimento e distruzione delle cellule infette tramite CTL.
  - ADCC antibody dependent citotoxicity mediata come noto da anticorpi e da cellule T natural killer.
  - Produzione di anticorpi citotossici compatibili con prodotti di membrana della cellula T.
  - Fenomeni di reattività rispetto all'MHC di classe II modificato dalla azione del virus.

PATOGENESI DELLA MALATTIA:

come accennato due proteine esposte sulla superficie del virus e compatibili con molecole presenti sulla superficie dei linfociti CD4 positivi e di altre cellule sono fondamentali per rendere effettivamente possibile l'infezione: LE DUE PROTEINE SONO GP120 e GP41. Con l'effetto citopatico indotto dal virus si ha un netto calo della popolazione dei linfociti CD4+, possiamo dire che nel complesso:

- in un primo momento scendono solamente i linfociti T.
- con il tempo si perde i controllo dei linfociti B che cominciano a produrre grandi quantità di immunoglobuline e si SI MANIFESTA UNA IPERGAMMAGLOBULINEMIA legata a:
  - riemersione di patologie presenti nell'organismo in forma latente.
  - Risposta immunitaria diretta contro il virus stesso.

RECETTORI CITOCHINICI E ATTIVITÀ VIRALE:
per poter penetrare nella cellula bersaglio, il virus HIV necessita necessariamente della presenza di un segnale aggiuntivo rispetto al semplice recettore CD4: tale segnale aggiuntivo è determinato dalla presenza, sulla cellula che viene infettata, di un recettore citochinico. I recettori delle citochine che il virus sfrutta per penetrare nelle cellule T e in altre cellule dell'organismo umano sono sicuramente:

- CCR5 e si parla di virus R5.
- CXCR4 e si parla di virus X4.

Virus che sono in grado di interagire con entramebe le molecole sono detti R5X4. Dal punto di

CC BY NC SA

pratico generalmente il virus INFETTANTE è compatibile con CCR5, con il tempo, il progredire della infezione e le mutazioni virali, il virus diviene compatibile anche con CXCR4. Di fatto il virus può divenire compatibile con numerosi recettori, ma in maniera sicuramente molto meno frequente. È importante inoltre ricordare il fatto che i virus di tipo R5 presentano:

- maggiore affinità per i MONOCITI MACROFAGI.
- Maggiore affinità per le CELLULE DELLA MICROGLIA CEREBRALE.

SVILUPPO DELLA MALATTIA:

a seguito del contagio la malattia si sviluppa fondamentalmente in questo modo:

- INIZIALMENTE si sviluppa una sindrome ACUTA SIMIL INFLUENZALE che non viene generalmente riconosciuta dal paziente, avviene generalmente dopo 4-8 settimane dal contagio. Non tutti i pazienti presentano questa fase che si caratterizza per:
  - febbre,
  - malessere.
  - linfoadenopatia cervicale, soprattutto cervicale.
- PERIODO DI LATENZA: l'organismo mette in atto una risposta immunitaria che contiene la replicazione del virus e ne rallenta l'emersione vera e propria.
- PASSATI ALCUNI ANNI il virus PREVALE SULLA RISPOSTA IMMUNITARIA DEL PAZIENTE e:
  - si riduce il numero dei linfociti CD4+.
  - La risposta immunitaria peggiora sempre di più.
  - si sviluppa un quadro di AIDS conclamato.

STORIA NATURALE DELLA MALATTIA:

nel complesso sulla base della sintomatologia i pazienti possono essere suddivisi in tre grandi categorie:

- GRUPPO A: pazienti asintomatici, con infezione acuta o linfoadenopatia generalizzata persistente.
- GRUPPO B: pazienti sintomatici, soggetti cioè a patologie infettive opportunistiche, diarree di durata superiore al mese, temperatura corporea maggiore di 38,5.°
- GRUPPO C: pazienti che subiscono infezioni opportunistiche e presentano neoplasie suggestive di AIDS conclamato.

A seconda poi del numero di linfociti CD4+ presenti nel paziente, è possibile individuare un differente livello di gravità individuando per ciascun gruppo tre sottogruppi di pazienti.

CLASSIFICAZIONE SU BASE SINTOMATICA NUMERO DI CD4

categoria su base CD4	GRUPPO A	GRUPPO B	GRUPPO C
>500/mm^3	A1	B1	C1
200-499/mm^3	A2	B2	C2
<200/mm^3	A3	B3	C3

Si parla di AIDS conclamato secondo le ultime linee guida per tutte le categorie C e per tutte le categorie 3.

La storia naturale della malattia può essere suddivisa in tre grandi fasi distinguibili tra loro sulla base di tre parametri:

- tempo.
- Numero dei linfociti CD4+.
- Carica virale nel sangue.

Possiamo dire che fondamentalmente:

CC BY NC SA

- in un primo momento la viremia cresce in modo significativo accompagnata da un calo del livello delle cellule T CD4 positive.
- In un secondo momento la risposta immunitaria diviene sufficientemente efficace da abbattere la viremia che torna a livelli molto bassi, simili a quelli iniziali: in questo periodo, definito di LATENZA CLINICA i linfociti CD4+ permangono a livelli intorno ai 500/mm^3.
- La parte finale del processo patologico prevede infine un ulteriore abbassamento del livello dei linfociti CD4+ e una netta risalita della carica virale plasmatica.

QUADRI CLINICI ASSOCIATI AI DIVERSI GRUPPI DI PAZIENTI:

ai diversi gruppi di pazienti, A B e C, corrispondono caratteristicamente affezioni sintomatiche differenti; a prescindere da questo ricordiamo che l'AIDS conclamato coincide due condizioni fondamentali:

- un numero di linfociti CD4+ minore di 200.
- infezioni opportunistiche e tumori indicativi di HIV.

GRUPPO A:

il gruppo A può andare incontro a due quadri clinici fondamentalmente:

- sindrome retrovirale acuta.
- Sindrome asintomatica.

SINDROME RETROVIRALE ACUTA:

si tratta di manifestazioni cliniche, immunologiche e virologiche che precedono o accompagnano la SIEROCONVERSIONE caratteristica della risposta contro il virus:

- si verifica nel 50-80% dei casi.
- le manifestazioni cliniche, cioè una sindrome simil mononucleosica, compaiono dopo 1-2 settimane dal contagio.

Dal punto di vista clinico viene generalmente individuata la eziologia solo a posteriori. La sintomatologia prevedere:

- Un ESORDIO ACUTO caratterizzato da:
  - febbre.
  - Malessere.
  - Faringodinia.
  - Cefalea.
  - sudorazione notturna.
- LINFOADENOPATIA PREVALENTEMNTE LATEROCERVICALE, avviene nel 70% dei pazienti.
- RASH MACULO PAPULOSO nel 25-50% dei pazienti.
- ULCERAZIONI MULTIPLE DELLA MUCOSA ORALE E DELLA REGIONE PERNIEALE E PENIENA, incidenza circa del 60%.
- MENINGITE ASETTICA, MIELOPATIE, ENCEFALITI, NEUROPATIE, le più comuni sicuramente sono meningiti asettiche.
- TALORA INFEZIONI OPPORTUNISTICHE TIPICHE DELLA FASE AVANZATA: molto raro, sono tipiche della fase avanzata eventualmente. Questo tipo di quadro sintomatologico si verifica nella primissima fase della infezione, quando i linfociti CD4+ calano nettamente e prima che l'organismo possa mettere in atto una risposta effettiva.

INFEZIONE ASINTOMATICA:

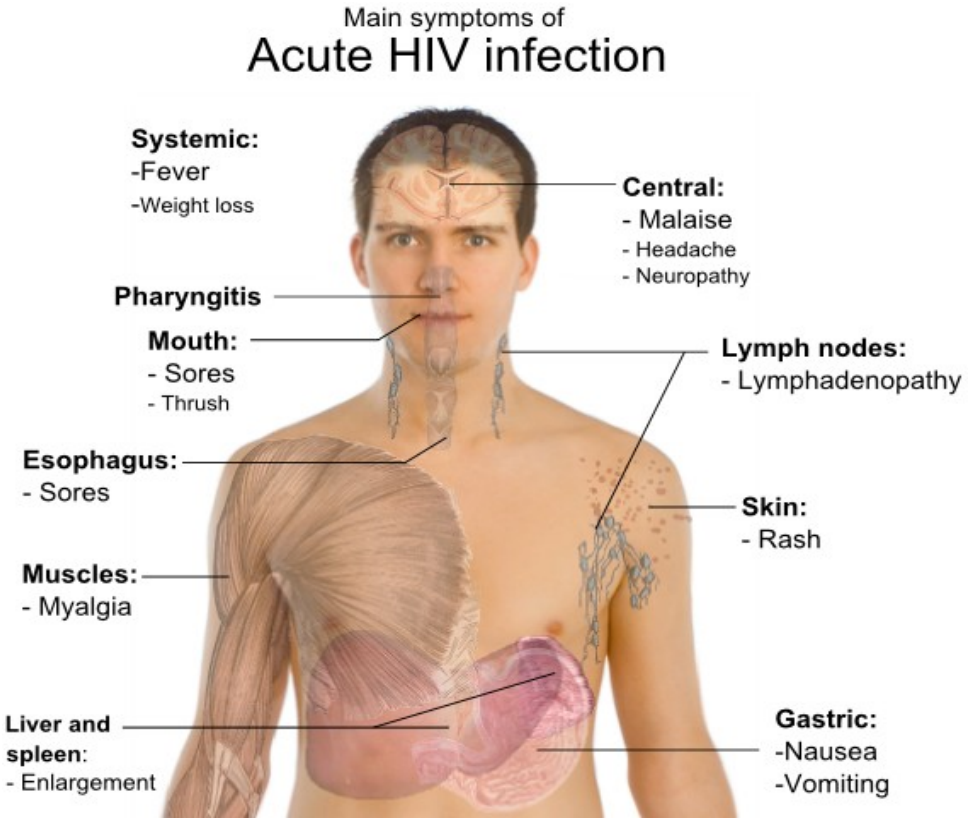
la attività virale è in questo periodo fortemente controllata dal sistema immunitario come accennato, durante questa fase:

- le replicazione virale continua.

cc BY NC SA

- Si assiste ad una lenta e graduale deplezione di linfociti CD4, nell'ordine di 40-80 cellule l'anno su mm^3, i livelli di linfociti CD4+ permane in ogni caso sopra i 500/mm^3.
- La viremia plasmatica permane relativamente bassa.
- segni clinici praticamente ASSENTI, L'UNICA MANIFESTAZIONE A VOLTE PRESENTE È LA LINFOADENOPATIA GENERALIZZATA: è abbastanza comune trovare linfonodi di dimensioni superiori al centimetro in questi pazienti.

La durata della fase asintomatica è anche di 10-12 anni: durante questa fase il rischio è che IL PAZIENTE DISSEMINI L'INFEZIONE.



GRUPPO B:

il gruppo B si caratterizza dal punto di vista clinico per una INFEZIONE SINTOMATICA PRECOCE, si tratta di un quadro clinico che precede l'insorgenza della vera sindrome da immunodeficienza acquisita e che presenta una serie di segni e sintomi importanti. Dal punto di vista pratico individuiamo:

- SINTOMI COSTITUZIONALI come febbre maggiore a 38,5° o diarrea prolungata per più di un mese.
- candidosi orofaringea: si manifesta tipicamente con odinofagia e disfagia, può essere causata anche dall'uso di antibiotici che favoriscono tipicamente la proliferazione fungina rispetto a quella batterica.
- candidosi vulvogenitale persistente per più di un mese o poco responsiva alla terapia.
- leucoplachia orale villosa: questa manifestazione si associa tipicamente al virus di Epsteinn Barr e interessa principalmente i margini della lingua che vengono ricoperti da una patina biancastra.

CC BY NC SA

- porpora idiopatica trombocitopenica.
- herpes zoster che, come noto, è determinato dalla riemersione della latenza del varicella zoster virus (VZV); dal punto di vista clinico si distingue in due forme:
  - polidermatomerica molto grave e associata a deficit immunitari gravi.
  - Monodermatomerica associata a stress di piccolo calibro.
- displasia cervicale moderata o severa o carcinoma in situ: nelle pazienti affette va eseguito sempre un PAP TEST ALL'ANNO, il rischio di sviluppare neoplasie di questo tipo è molto incrementato infatti.
- Altre infezioni minori ad eziologia batterica come otiti, sinusiti e polmoniti.
- dermatite seborroica: quadro dermatologico che spesso si associa allo STRESS, si manifesta generalmente a livello sternale e interessa anche ali del naso e fronte. Si tratta di un quadro cutaneo tipicamente DESQUAMANTE CON LA PRODUZIONE DI GROSSE SQUAME GRASSE. Nell'infante si manifesta spesso come CROSTA LATTEA.

Dal punto di vista della analisi ematica possiamo dire che il virus provoca una pancitopenia: IL VIRUS ATTACCA IL MIDOLLO E PORTA AD UNA RIDUZIONE COMPLESSIVA DELLA PRODUZIONE DI TUTTE LE CELLULE. Dal punto di vista analitico individuiamo:

- calo dei T CD4+ sotto i 200-500/mm^3.
- Alterazioni ematologiche importanti quali ANEMIA, LEUCOPENIA, TROMBOCITOPENIA.

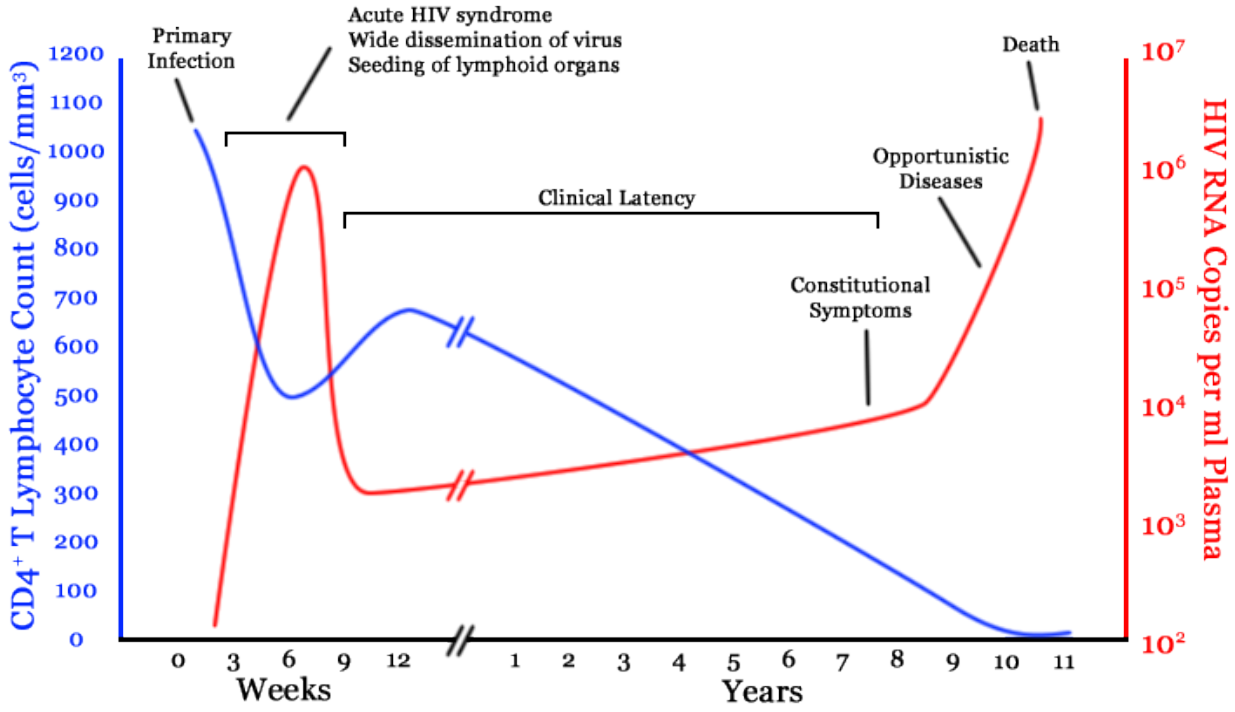
<u>GRUPPO C:</u>

IL GRUPPO C È TIPICAMENTE IL GRUPPO DELLA FASE CONCLAMATA DELLA MALATTIA, tale fase si caratterizza per un numero di linfociti CD4+ minore di 200, il quadro clinico risulta piuttosto grave a questo punto:

- il rischio di infezioni opportunistiche diviene molto forte.
- patologie opportunistiche associate tipicamente sono:
  - POLMONITE DA PNEUMOCISTIS JAROVECI: micete, anche se per lungo tempo detto pneumocistitis carinii pensando si trattasse di un protozoo.
  - CANDIDOSI ESOFAGEA, TRACHEALE, BRONCHIALE: la estensione di una candidosi esofagea a livello dell'esofago è fondamentalmente sintomatica di una infezione da HIV.
  - INFEZIONE DA CITOMEGLOVIRUS: virus normalmente innocuo, infetta in questi pazienti fondamentalmente tutti gli organi eccetto fegato, milza e linfonodi. Prima della terapia antiretrovirale dava delle retiniti GRAVISSIME fino eventualmente alla cecità.
  - MICOBATTERIORSI EXTRAPOLMONARE, tipicamente causata da:
    - MICOBATTERIUM AVIUM.
    - MICOBATTERIUM KANSASII.
  - TUBERCOLOSI POLMONARE ED EXTRAPOLMONARE.
  - TOXOPLASMOSI CEREBRALE, il toxoplasma è un protozoo: si tratta di un parassita che interessa spesso il gatto; l'infezione avviene tipicamente per ingestione delle cisti o della carne infetta da cisti di toxoplasma; in condizioni fisiologiche la infezione è asintomatica fondamentalmente, in caso di immunosoppressioni gravi si arriva anche all'ascesso cerebrale.
  - ENCEFALOPATIA DA HIV non è una patologia opportunistica in questo caso, ma lo sviluppo della infezione da HIV e la sua localizzazione a livello del SNC, avviene tipicamente in caso di tradiva o mancante terapia antiretrovirale: la

CC BY NC SA

malattia in questione interessa prevalentemente gli OLIGODENDROCITI e provoca una PROGRESSIVA ATROFIA DEL TESSUTO CEREBRALE.
    - POLMONITI BATTERICHE RICORRENTI almeno più di 2 volte l'anno.
    - LEUCOENCEFALOPATIA MULTIFOCALE PROGRESSIVA.
    - CACHESSIA DA HIV.
    - CRIPTOCOCCOSI EXTRAPOLMONARE: il criptococco è un fungo che può dare meningiti e altre patologie molto gravi.
    - CRIPTOSPORIDOSI INTESTINALE CRONICA di durata anche superiore al mese.
- PATOLOGIE NEOPLASTICHE quali:
    - SARCOMA DI KAPOSI.
    - LINFOMA DI BURKITT.
    - LINFOMA PRIMITIVO CEREBRALE.
    - LINFOMA NON HODGKIN A CELLULE B.



INFEZIONI OPPORTUNISTICHE:

<u>LE POLMONITI:</u>

le polmoniti sono sicuramente le complicanze più comuni dal punto di vista clinico per i malati di HIV, e tra le polmoniti maggiormente rilevanti dal punto di vista clinico ricordiamo sicuramente le polmoniti da PNEUMOCOCCO. Diversi sono gli agenti eziologici delle polmoniti opportunistiche:

- ABBASTANZA DIFFUSI:
    - pneumocistitis jeroveci.
    - Micobatterium tubercolosis.
    - Streptococco pneumoniae.
- MENO DIFFUSI:
    - candide.
    - Criptococco neoformans.

CC BY NC SA

    - Staffilococco aureo.
    - Micobatterium avium.
    - Citomegalovirus.

POLMONITE DA PNEUMOCISIS JEROVECI E ALTRE POLMONITI INTERSTIZIALI:
si tratta tipicamente di una patologia INTERSTIZIALE, nel complesso alla emogasanalisi dimostra quindi la presenza di:

- ridotta la pO_2.
- ridotta la pCO_2.

Per la sua particolarmente elevata diffusibilità infatti, la CO_2 riesce ad oltrepassare la barriera alveolare.
Dal punto di vista clinico:

- Il reperto all'esame obiettivo RISULTA PRATICAMENTE SILENTE: si tratta di una polmonite subdola che non interessa l'alveolo e di conseguenza non produce generalmente rumori.
- sono interstiziali quasi tutti i patogeni di tipo opportunistico: si tratta spesso di patogeni intracellulari e non extracellulari come avviene nella stragrande maggioranza dei pazienti immunocompetenti.
- i sintomi tipicamente presenti sono febbre dispnea tosse, la tosse è generalmente secca, non produttiva.
- la TBC SE PRESENTE presenta in questi casi carattere MILIARE: abbiamo una forte disseminazione del micobatterio nel parenchima polmonare e nel sangue eventualmente, rara la formazione di caverne.

<u>AFFEZIONI DELL'APPARATO DIGERENTE:</u>
può essere interessato ad ogni livello dalle patologia in questione e generalmente ha un forte impatto sulla qualità della vita, tipicamente due sono i patogeni che possono interessare l'apparato digerente:

- candida.
- herpes: che può provocare gravi ulcere a livello esofageo.

Nel complesso i sintomi sono:

- DISFAGIA.
- DOLORI ADDOMINALI.
- MALASSORBIMENTO.
- DIRAREE CRONICHE.

La frequenza è abbastanza alta, colpisce dal 40 al 90% dei malati di AIDS. Dal punto di vista clinico è importante ricordare che, seppur raramente, possono verificarsi:

- linfomi gastrici.
- sindromi cachetizzanti: si tratta di sindromi caratterizzate da anoressia, astenia, anemia, modificazione dei fluidi corporei e dimagrimento molto forte; ad oggi, con la terapia antiretrovirale, queste manifestazioni sono più rare.
- Possono essere coinvolti in infezioni importanti batteri presenti nel tubo digerente che sono, come noto, numerosissimi.

AGENTI EZIOLOGICI COINVOLTI:

- CANDIDA che da generalmente candidosi esofagea, tipica patologia indice in europa e negli stati uniti; nel complesso si caratterizza per:
    - formazione di pseudomembrane biancastre sulla mucosa esofagea.
    - Spesso accompagnata da candidosi orale.
    - Da disfagia e bruciore retrosternale.

cc BY NC SA

- CITOMEGALOVIRUS E HERPES SIMPLEX VIRUS che provocano la formazione di vescicole e noduli su fondo iperemico.
- NEOPLASIE:
  - linfomi gastrici che originano generalmente dalla reattività del MALT.
  - Sarcoma di kaposi spesso associato a manifestazioni cutanee.
- ENTEROCOLITI E DIARREE molto comuni, dal punto di vista eziologico:
  - PATOGENI COMUNI sono sicuramente CRYPTOSPORIDIUM PARVUM e CITOMEGALOVIRUS.
  - PATOGENI MENO COMUNI sono:
    - isospora belli.
    - Gardia intestinalis.
    - Herpes simplex virus.
    - Enterovirus.
    - HIV stesso.
    - Salmonelle.
    - Shighelle.
    - Campylobacter.
    - Clostridium difficile.
    - MAC e BK.

<u>AFFEZIONI DEL SISTEMA NERVOSO:</u>
complessivamente 60% dei pazienti con AIDS conclamato presenta sintomi neurologici e nell'80-90% dei casi vengono dimostrati quadri neuropatologici alla autopsia.
tipicamente possiamo individuare alcuni agenti patogeni:

- HIV che di per se stesso presenta un forte neurotropismo: dal punto di vista pratico si tratta di una patologia abbastanza grave con coinvolgimento, come accennato, degli OLIGODENDROCITI. Nel complesso si parla di demenza HIV correlata o ADC (AIDS demenzia complex), è tipica della fase avanza, soprattutto in assenza di terapie adeguate, nel complesso da:
  - disturbi cognitivi:
    - amnesia.
    - Disturbi di concentazione.
    - Rallentamento ideativo.
  - disturbi motori:
    - atassia.
    - Ipereflessia, ipertonia.
    - Tremori.
  - disturbi comportamentali fino alla psicosi e alle allucinazioni e delirio.

  Dal punto di vista DIAGNOSTICO È FONDAMENTALE LA TC che dimostra la presenza di una atrofia corticale e sottocorticale con conseguente allargamento dei ventricoli.
- TOXOPLASMA GONDII, agente patogeno della TOXOPLASMOSI che tipicamente a livello cerebrale da:
  - lesioni spesso multiple in entrambi gli emisferi: si tratta di ASCESSI MULTIPLI DOVUTI ALLA RIATTIVAZIONE DELE CISTI DEL TOXOPLASMA CHE NORMALMENTE NON SONO PERICOLOSE.
  - Interessa frequentemente GANGLI DELLA BASE, ZONE DI PASSAGGIO TRA SOSTANZA BIANCA E GRIGIA E CERVELLETTO.

CC BY NC SA

sicuramente si tratta della patologia più importante dal punto di vista clinico.

- JC VIRUS: virus che tipicamente compromette la sostanza bianca provocando la LEUCOENCEFALOPATIA MULTIFOCALE PROGRESSIVA, anche in questo caso si tratta di un virus, nello specifico un papovavirus, che normalmente infetta ma non da quadri sintomatologici evidenti. Nel complesso:
  - infetta gli oligodendrociti.
  - Da focolai di demielinizzazione bilaterali e diffuse.
  - Sono maggiormente colpite le regioni sottocorticali.
- RETINITE DA CITOMEGALOVIRUS: il citomegalovirus è un patogeno opportunistico molto temuto, coinvolge la retina e da spesso fenomeni di cecità soprattutto in pazienti con un numero di CD4+ inferiore a 100/mm^3. Complessivamente si tratta:
  - della principale causa di cecità in questi pazienti.
  - inizialmente l'infezione è monolaterale con il tempo diventa bilaterale: generalmente si usa il GANCICLOVIR, ottimo medicinale contro questo virus.
  - da focolai essudativi perivasali con conseguente formazione di edema ed emorragie con vasculite.

  Lo sviluppo può essere progressivo e cominciare dalle regioni periferiche della retina, il paziente non si accorge della malattia fino al momento in cui questa non diviene veramente grave.
- LINFOMA CEREBRALE.

Cause meno frequenti di neuropatia sono sicuramente: mycobatterum tubercolosis, cryptococco neoformans, aspergillus fumigatus, treponema pallidum, citomegalovirus, herpes zoster virus, varicella zoster virus, linfoma secondario, sarcoma di kaposi.

SARCOMA DI KAPOSI:

si tratta di una patologia maggiormente comune nei pazienti omosessuali, generalmente si manifesta in modo differente dal sarcoma di kaposi classico:

- sembra ci sia una correlazione con infezioni da HHV8 (herpes human virus 8): la infezione concomitante di HHV8 e HIV è correlata allo sviluppo del sarcoma, spesso questi due virus vengono trasmessi per via sessuale.
- Da lesioni cutanee abbastanza aggressive: lesioni cutanee nodulari multiple di color rosso violaceo.
- Nel 50% dei casi si verifica una localizzazione anche nel cavo orale e nel tratto digerente.
- Possono essere presenti anche localizzazioni viscerali.

Nel complesso può interessare tutti i distretti dell'organismo.

DIGNOSI:

un tempo molto complessa, oggi relativamente semplice:

- DIAGNOSI SIEROLOGICA si cercano gli anticorpi anti HIV nel sangue periferico, questo tipo di test viene eseguito normalmente in qualsiasi laboratorio ed è obbligatoria la sua esecuzione nelle strutture pubbliche. Si possono eseguire due test:
  - ad alta SENSIBILITÀ metodo immunoenzimatico generalmente.
  - ad alta SPECIFICITÀ come il western blot.
- DIAGNOSI MLECOLARE generalmente eseguita una volta individuata una positività alla indagine sierologica, si esegue una PCR AMPLIFICANDO IL GENOMA VIRALE, questo consente di determinare LA VIREMIA COMPLESSIVA e L'EFFICACIA DELLA TERAPIA ANTIRETROVIRALE.

CC BY NC SA

- ANTIGENEMIA: si utilizza generalmente l'antigene p24, antigene del core virale. Dal punto di vista pratico è oggi poco utilizzato.
- ISOLAMENTO VIRALE in COLTURA: si tratta di una procedura costosa che viene generalmente eseguita a scopo di ricerca.

LA RICERCA SIEROLOGICA:
generalmente sono 4-8 le settimane necessarie allo sviluppo di anticorpi anti HIV, gli anticorpi risultano dosabili per tutto il corso della vita.
PCR:
la amplificazione del DNA e valutazione presenza del virus integrato, cioè il provirus, o presente nel citoplasma delle cellule infettate, si utilizza al fine di:

- eseguire una diagnosi precoce che consente di individuare il virus prima ancora che si siano formati degli anticorpi.
- per i nati da madre sieropositiva: il bambino sempre e comunque risulta positivo per le immunoglobuline anti HIV che oltrepassano la placenta e permangono in circolo per parecchi mesi; tramite la PCR è possibile valutare se effettivamente il bambino sia stato o meno infettato.
- È utilissima nel quantificare la carica virale e di conseguenza è fondamentale nel valutare la efficacia della terapia.

TERAPIA:

per un paziente malato di AIDS conclamato e che presenti una patologia opportunistica generalmente:

- anzitutto si cura la patologia opportunistica.
- si imposta quindi una terapia antiretrovirale.

Ad oggi i farmaci maggiormente utilizzati per limitare la proliferazione virale sono sicuramente GLI INIBITORI DELLE PROTEASI: si tratta di farmaci che bloccano la azione di molecole proteasiche virali che riducono una sequenza amminoacidica molto lunga in una serie di proteine di dimensione minore funzionali alla costituzione del virus. Fondamentalmente questi farmaci hanno la capacità di trasformare una malattia mortale in una malattia cronica.

CC BY NC SA

EPATITI VIRALI

Le epatiti sono delle patologie a carattere generalmente virale: solo nel 1970 tuttavia il virus dell'HBV venne identificato, tre anni dopo venne scoperto il virus dell'HAV e infine del 1989 venne scoperto l'HCV. Un enorme aiuto nel combattere questo tipo di patologia venne dalla scoperta del vaccino dell'epatite B che consentì di limitare moltissimo la epidemiologia della malattia.
I virus epatitici sono classificabili in due grandi categorie:

- VIRUS EPATITICI MAGGIORI che danno principalmente, se non quasi esclusivamente, epatiti, sono:
  - HAV hepatitis A virus.
  - HBV hepatitis B virus.
  - HCV hepatitis A virus.
  - D o DELTA o HDV hepatitis D virus.
  - HEV hepatitis E virus.
- MINORI, che possono dare epatite ma che generalmente colpiscono altri organi o apparati, provocano circa l'1,5% delle epatiti acute:
  - CITOMEGALOVIRUS.
  - VIRUS DI EPSTAINN BARR.
  - COXSAECKIE.
  - HERPES.
  - Il PARAMIXOVIRUS della PAROTITE.
  - Il TOGAVIRUS RUBY della ROSOLIA.

  Sono generalmente definite EPATITI SATELLITI che accompagnano patologie a gravità maggiore.

La trasmissione dei virus epatitici principalmente:

- VIA OROFECALE mediante il consumo di cozze, vongole, ostriche verdure mal lavate. Questa modalità di trasmissione interessa i virus epatitici A ed E.
- VIA PARENTERALE tramite cioè sangue infetto, emoderivati insetti, punture contaminate. Interessa i virus dell'epatite C, B e D.
- VIA SESSUALE in particolare i virus dell'epatite:
  - B e D in modo significativo.
  - C molto raramente.
  - A tramite rapporti oroanali soprattutto.

HAV IL VIRUS DELL'EPATITE A:

il virus dell'epatite A è un PICORNAVIRUS detto anche ENTEROVIRUS A 72, strutturalmente si caratterizza per:

- RNA monocatenario positivo.
- Dimensioni molto piccole.
- Assenza di pericapside.
- Struttura eicosaedrica.
- Provocano la lisi della cellula per effetto citopatico diretto.

Nonostante differenze nelle sequenze geniche anche del 20% tra diversi HAV, tutti gli HAV appartengono ad un solo sierotipo e non sono distinguibili dal punto di vista immunologico.
Il virus ha la capacità di replicarsi unicamente a livello EPATICO, ma è normalmente presente a livello di bile, feci e sangue.

EPIDEMIOLOGIA:

CC BY NC SA

gli studi relativi alla epidemiologia del virus vengono eseguiti tramite la ricerca nel sangue delle immunoglobuline dirette contro di esso, questo tipo di approccio consente di individuare una fascia di età particolarmente indicata per la valutazione della distribuzione della epidemia nel paese in esame. Possiamo dire che nella fascia d'età compresa tra i 30 e i 40 anni:

- in alcuni paesi quali:
  - Scandinavia.
  - Islanda.

  La prevalenza è fondamentalmente ZERO.
- In paesi diversi quali:
  - subcontinente indiano.
  - Africa.
  - Sud America.

  La prevalenza arriva anche al 90-100%.
- negli stati uniti e nell'Europa occidentale la prevalenza si attesta intorno al 30%.

La malattia in questione è a trasmissione orofecale: un miglioramento delle condizioni della rete fognaria con una adeguata divisione di acque bianche e nere accompagnata da un incremento dell'igiene personale e del controllo sulla contaminazione dei cibi consente, e lo dimostra il caso italiano dove si è registrato un calo della prevalenza dal 90 al 30%, di ridurre drasticamente la propagazione virale.
Non sono stati riconosciuti portatori sani del virus: le infezioni sono probabilmente dovute a quadri patologici subclinici o trascurati, la malattia si risolve infatti da sola, o a fonti ambientali del patogeno.

TRASMISSIONE DEL VIRUS E CATEGORIE A RISCHIO:

la trasmissione del virus avviene fondamentalmente per due vie:

- FECO ORALE dove l'alimento è crudo e contaminato generalmente.
- SESSUALE per rapporti unicamente di tipo oro anale.

Le categorie a rischio sono quindi ovviamente:

- omosessuali maschi.
- viaggiatori internazionali.

La trasmissione intrafamiliare è relativamente rara, si sono ovviamente registrati episodi di trasmissione negli ospedali pediatrici potenzialmente pericolosi per gli operatori, nello specifico favoriscono la trasmissione:

- scarsa igiene personale.
- incontinenza fecale.

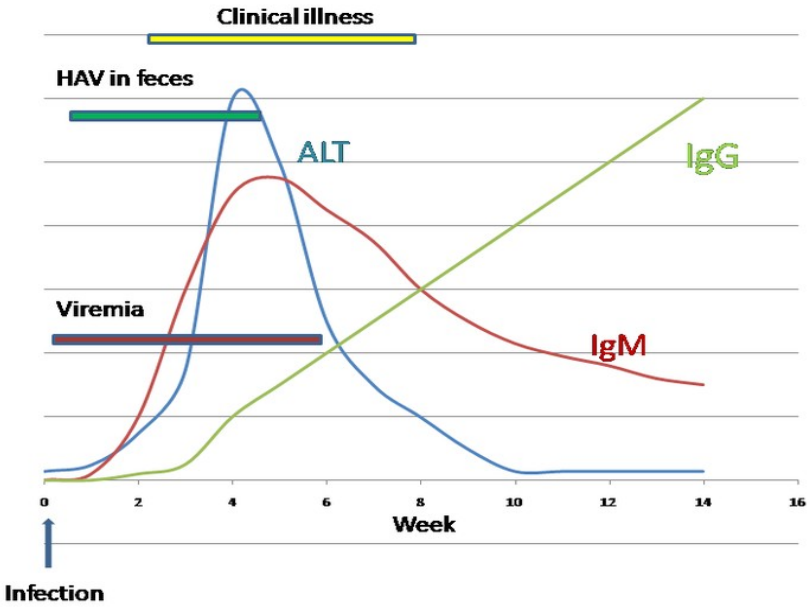
Il rischio è incrementato dalla resistenza del virus in ambiente non biologico: su feci e cibo all'ottantaquattresimo giorno sopravvive dallo 0,1 al 3,2% della carica virale. La resistenza del virus varia anche in relazione alla temperatura di conservazione.

DECORSO DELLA MALATTIA:

la epatite acuta da virus dell'epatite A si sviluppa in questo modo:

- INCUBAZIONE DA 15 A 45 giorni, normalmente 4 settimane.
- DANNO EPATICO a carattere principalmente immunomediato.
- INFEZIONE ACUTA che si sviluppa:
  - nell'1% dei casi in una epatite fulminante che mette a rischio la vita del paziente.
  - Nel 10% ha un decorso protratto fino a 6-12 mesi.
  - Nei restati casi l'infezione si risolve nel tempo di qualche settimana o mese.

CC BY NC SA



DIAGNOSI:
la diagnosi è caratteristicamente SIEROLOGICA, si ricercano:

- IgM anti HAV che permangono presenti nel sangue per qualche mese, generalmente 6-12 mesi.
- IgG anti HAV che permangono invece positive per tutta la vita del paziente.

VACCINAZIONE:
esiste una vaccinazione per l'HAV che fornisce una protezione del 98% circa; tale vaccino risulta somministrabile in due formule:

- a tempo 0 e a 6mesi o ad 1anno.
- A tempo 0,1 e a 6 mesi: in questo caso l'immunizzazione perdura per 10 anni circa.

Il vaccino è indicato in particolare per alcune categorie a rischio quali:

- operatori sanitari in pediatria.
- malattie infettive.
- malati mentali, soprattutto se nell'infanzia.
- viaggiatori in regioni di medio alta endemia.
- lavoratori della nettezza urbana.
- preparazione degli alimenti.
- Operatori degli scarichi fognari.

Viene somministrato anche a pazienti che presentino epatopatie e per cui una infezione virale provocherebbe un peggioramento della prognosi.

HBV VIRUS DELL'EPATITE B:

primo virus epatitico scoperto in assoluto, si tratta di un virus a DNA della famiglia degli HEPADNA VIRUS la unità strutturale del virus è costituita di particelle dette di DANE di dimensioni di 42nm:

- puntiforme.
- A forma di bastoncello.

CC BY NC SA

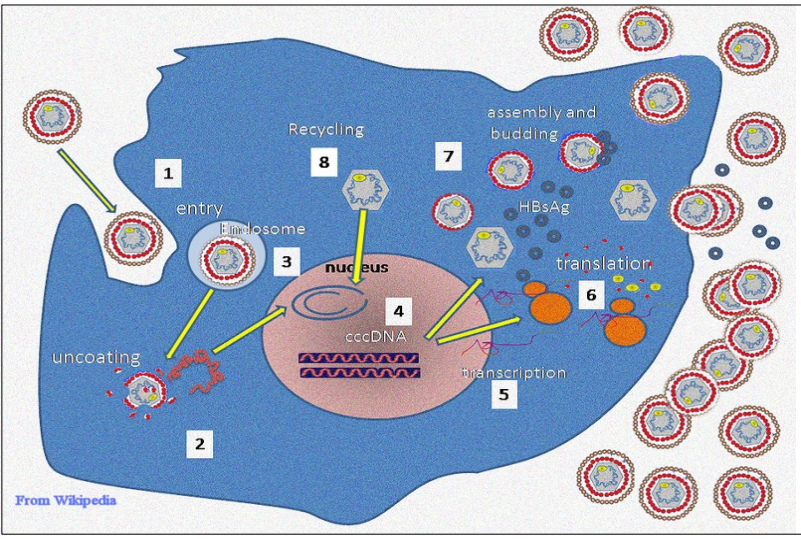
Di fatto costituiscono l'HBsAg, antigene di superficie del virus.
Nel complesso questo virus:

- presenta un DNA parzialmente bicatenario, di forma circolare.
- È dotato di pericapside.
- Presenta all'interno del capside una DNA polimerasi virus specifica.

Il virus nonostante presenti un materiale genetico in forma di DNA, svolge la sua attività replicativa tramite una RNA polimerasi:

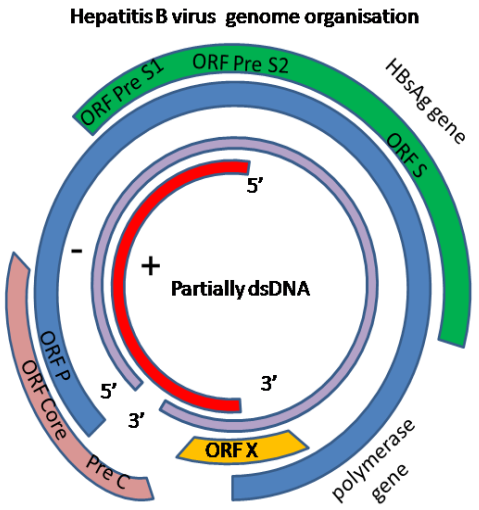
- il DNA penetra nella cellula.
- Si forma grazie alla azione di una polimerasi, un RNA detto pregenomico, negativo del DNA virale.
- Questo RNA pregenomico funge poi da stampo per la trascrizione di materiale genetico in forma di DNA che:
  - penetra nell'epatocita dove entra a far parte del patrimonio genetico cellulare.
  - Funge da stampo per la costruzione di una serie di RNA messaggeri utili per la costruzione delle particelle virali.

Nonostante la sua capacità di replicazione sia solo a livello epatico, questo virus si può trovare anche a livello di linfonodi, midollo osseo, linfociti circolanti, milza e pancreas.
<u>IL CCCDNA:</u>
normalmente IL VIRUS PENETRA NELL'ORGANISMO e, come accennato, produce una sequenza di RNA CHE TENDE A CIRCOLIZZARE e assume per questo il nome di CCC DNA: si è visto che solo la eliminazione di questa struttura determina la guarigione della malattia.



Schema di replicazione e organizzazione del genoma del virus HBV: si nota come il virus presenti un metodi ri replicazione molto particolare.

immagine tratta da wikipedia
immagine tratta da wikipedia



<u>IL GENOMA DEL VIRUS:</u>
il genoma del virus si compone di quattro geni principali sovrapposti, differenti tra loro:

- S che codifica per l'antigene di superficie o HBsAg, si tratta di un antigene complesso costituito di:
  - una parte fissa detto antigene reattivo di gruppo a.
  - due parti variabili che possono contenere rispettivamente:
    - una o l'antigene d o l'antigene y.
    - L'altra o l'antigene w o l'antigene r.

  nel complesso questo antigene consente di individuare almeno 8 distinti sottotipi virali: sembra in ogni caso che la presenza dell'uno piuttosto che dell'altro genotipo

CC BY NC SA

non influenzi in modo particolarmente importante la prognosi, anche se, ovviamente, delle differenze ci sono.
Nel complesso la regione del gene S è accompagnata dalla presenza di due zone dette preS1 e preS2, solo la attivazione di tutti questi geni contemporaneamente ha la capacità di indurre la produzione della “large protein” necessaria a costituire la superficie del virione.

- C che codifica per due antigeni:
  - HBcAg antigene essenziale detto antigene del core, costituisce la maggior parte del virione nella sua parte interna, racchiusa dal complesso degli antigeni di superficie.
  - HbeAg che costituisce invece un antigene solubile prodotto e secreto tramite il reticolo endoplasmatico e le normali vie di secrezione cellulare.

  La natura dell'antigene prodotto dal gene dipende dal punto in cui inizia la trascrizione, nello specifico:
  - se la trascrizione comincia della regione PRECORE del gene C si forma l'antigene HBeAg, che rilasciato nel citoplasma raggiunge il reticolo endoplasmatico liscio e viene secreto.
  - Se la trascrizione comincia dalla regione CORE del gene C, si forma l'antigene HBcAg che:
    - non viene secreto.
    - Si assembra assieme ad altre proteine virali.
    - Accoglie al suo interno:
      - un filamento di RNA.
      - La trascrittasi inversa.

      Che producono il materiale genetico definitivo del virus.

    L'HBcAg non è quindi presente nel plasma, si trova solo all'interno dell'epatocita e può essere identificato tramite test di immunoistochimica.

  A causa quindi del suo stretto legame con la proliferazione virale, L'HBeAg rappresenta IL PIÙ IMPORTANTE INDICE DI REPLICAZIONE VIRALE IN ASSOLUTO:
  -
  - la sua presenza correla con la proliferazione del virus.
  - Inizialmente ha un andamento altalenante e la sua scomparsa nella forma acuta della malattia può essere indicativa di risoluzione.
  - La sua comparsa nella malattia cronica, indica una riattivazione proliferativa del virus.
- P: il gene più grande in assoluto, CODIFICA PER LA POLIMERASI VIRALE. L'attività di questo enzima, come accennato, è:
  - sia di DNA polimerasi DNA dipendente.
  - Sia di trascrittasi inversa.
- X che codifica per un antigene di piccole dimensioni detto HbxAg che ha la capacità di attivare la trascrizione di geni virali e di geni cellulari. L'effetto complessi di questo antigene può essere pericoloso in caso di sovrainfezione con HIV e può indurre anche una apoptosi diretta della cellula.

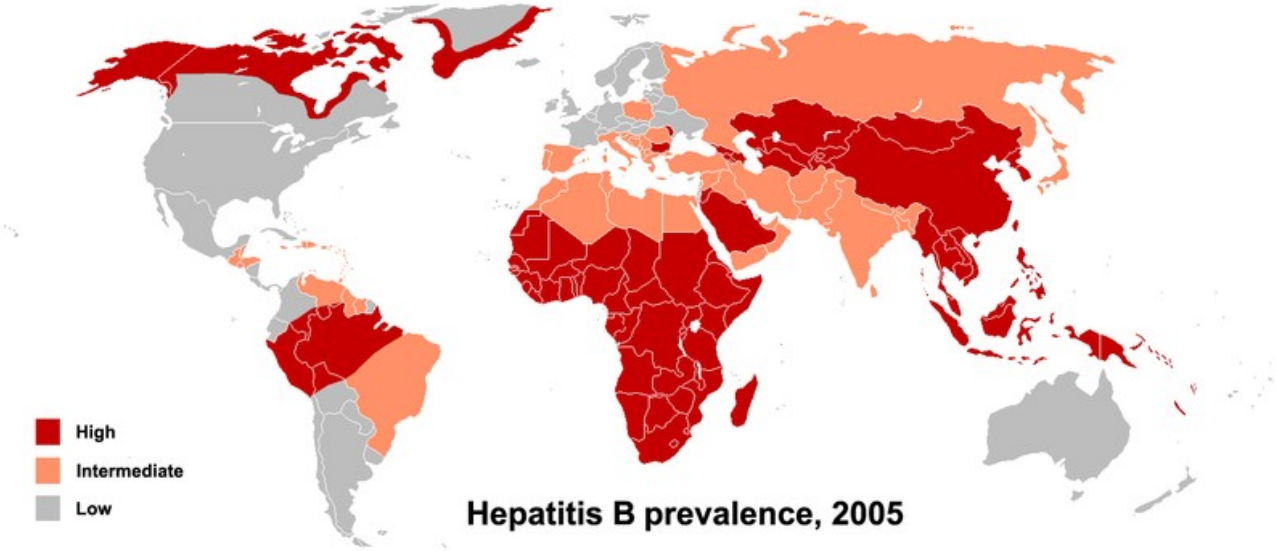
EPIDEMIOLOGIA:
dal punto di vista epidemiologico riconosciamo tre fasce e categorie:

- PREVALENZA ALTA maggiore dell'8%: l'infezione è molto comune, soprattutto nella

CC BY NC SA

prima infanzia; il rischio di infezione durante la vita è del 60%.
- PREVALENZA MEDIA tra 2 e 7%: l'infezione avviene in tutte le diverse fasce d'età e il rischio di andare incontro ad una infezione nel corso della vita è tra il 20 e il 60%.
- PREVALENZA BASSA inferiore al 2%: l'infezione avviene principalmente nei soggetti adulti a rischio e la probabilità nel corso della vita di andare incontro ad una infezione sono inferiori al 20%.

La cronicizzazione della patologia e la presenza di portatori sani incrementa notevolmente il livello di TRASMISSIBILITÀ DELLA PATOLOGIA: nel mondo 350 milioni di persone sono portatori di epatite B, in Italia circa 1 milione.



Sicuramente nella riduzione della diffusione della malattia hanno giocato un ruolo fondamentale:
- il vaccino.
- L'uso di protezioni sanitarie fondamentali e l'incremento della attenzione verso i rapporti sessuali a rischio.
- Lo screening per le donne gravide e la vaccinazione dei bambini alla nascita.

TRASMISSIONE DEL VIRUS E CATEGORIE A RISCHIO:

la probabilità che il virus venga trasmesso per un contatto con un fluido corporeo è correlata alla concentrazione batterica in esso presente:
- ALTA nel sangue e nel siero.
- MEDIA in saliva, sperma e secrezioni vaginali.
- BASSA in urina, feci, sudore, lacrime, latte materno.

Le vie di trasmissione sono quindi fondamentalmente TRE:
1. SESSUALE.
2. PARENTERALE: sangue infetto, emoderivati infetti, bisturi, rasoi, aghi, forbici.
3. PERINATALE, nel caso specifico può avvenire:
    1. per infezione intrauterina.
    2. Durante il parto.

    Le probabilità che la madre trasmetta la patologia al figlio sono correlate alla presenza ematica dell'antigene HbeAg.

<u>LA TRASMISSIONE PARENTERALE:</u>

CC BY NC SA

la trasmissione parenterale può avvenire in due modi:

- PARENTERALE:
  - inoculazione di sangue o sangue infetto: a partire dagli anni '80 fondamentalmente il controllo delle sacche di sangue e dei materiali sanitari il rischio è nullo.
  - Uso di strumenti chirurgici, aghi, siringhe e simili contaminati.
  - Trapianto di organi infetti: non necessariamente portatori attivi, ma soggetti che hanno avuto l'epatite e hanno superato la malattia, possono donare un organo nel quale il virus è ancora latente, a causa della netta riduzione della risposta immunitaria da terapia post trapianto, il virus può riemergere e infettare il paziente. Se il donatore è HBsAg positivo, vanno eseguiti dei controlli molto molto stretti.
- PARENTERALE INAPPARENTE:
  - penetrazione del virus tramite materiali biologici infetti e soluzioni di continuo non rilevabili.
  - penetrazione del virus attraverso lesioni della mucosa oro faringea.
  - Uso di articoli da toilette.
  - contatto sessuale o intimo personale.
  - Graffi e morsi.
  - via materno fetale perinatale soprattutto in paesi ad alta endemia dove la vaccinazione non è efficace.
  - Tramite insetti.

I fluidi contaminanti possono poi essere classificati in tre grandi categorie:

- a carico virale ALTO come sangue, siero e sudore.
- A carico virale MODERATO come il seme, il fluido vaginale e la saliva.
- A carico virale BASSO O NON RILEVABILE come urine, feci, lacrime e latte.

Il contatto con sangue e siero permane la via di trasmissione più probabile.
CATEGORIE A RISCHIO sono quindi chiaramente:

- immigrati e rifugiati da zone ad elevata endemia.
- Bambini nati in USA da immigrati da aree ad alta endemia di HBV.
- Nativi di Alaska e isole dell'oceano pacifico.
- Familiari e partners di infetti da HBV.
- Pazienti che hanno o hanno avuto malattie sessualmente trasmesse.
- Omosessuali maschi.
- Tossicodipendenti per droghe per via endovenosa.
- Personale sanitario.
- Pazienti in emodialisi.
- Pazienti che ricevono emoderivati.
- Personale di strutture per disabili.

DECORSO DELLA MALATTIA:
l'epatite virale da virus dell'epatite B può svilupparsi in modi differenti; a seguito della INCUBAZIONE della durata di 30-180 giorni, questa può svilupparsi in due quadri clinici:

- INFEZIONE ASINTOMATICA come avviene nel 90% dei casi.
- EPATITE ACUTA come avviene nel 10% dei casi: le epatiti acute mortali sono circa lo 0,5-1%, molto rare quindi a seguito di una infezione.

Il 10% dei pazienti affetti da HBV, sia quindi con epatite acuta che con epatite cronica, va

incontro ad una INFEZIONE CRONICA DA HBV, questa:

- può restare asintomatica fondamentalmente: si tratta di portatori sani nei quali la malattia può riattivarsi.
- Può evolvere ad epatite cronica, avviene circa nel 6% dei pazienti che entrano in contatto con il virus: lo sviluppo di una cirrosi franca (3% del totale) o di un epatocarcinoma (0,3% del totale) è abbastanza frequente.

MANIFESTAZIONI CLINICHE:

le manifestazioni cliniche sono fondamentalmente correlate all'ITTERO, nel complesso:

- SINTOMI SISTEMICI: sono caratteristici delle malattie virali, debolezza, anoressia, nausea, vomito, mialgia, artralgia, astenia, mal di testa, fotofobia, tosse, faringite.
- SINTOMI SPECIFICI come l'ITTERO appunto, si tratta di una manifestazione abbastanza rara:
  - sotto i 5 anni si manifesta in meno del 10% dei pazienti.
  - Sopra i 5 anni si manifesta intorno al 30-50% dei pazienti.

Generalmente con la ventesima settimana i sintomi scompaiono.

SIEROLOGIA:

La sierologia è fondamentale nella diagnosi di epatite B: come accennato il complesso dei sintomi è piuttosto generico e di conseguenza la analisi del siero è basilare. Con lo sviluppo della malattia il paziente sviluppa una serie di anticorpi sensibili a diversi antigeni, antigeni e anticorpi utili sono:

- HBsAg: antigene del CAPSIDE, indica la presenza del virus nell'organismo, si tratta del primo marker disponibile, solitamente ricercabile nel siero dopo 8-12 settimane e perdura per tutta la fase sintomatica della malattia e scompare dal siero solitamente 1-2 mesi dopo la comparsa dell'ittero.
- HBeAg: indica la replicazione virale ed è prodotto dal virus stesso, presente sia in caso di infezione acuta che di infezione cronica. Questo antigene:
  - compare poco dopo l'innalzamento dell'HBsAg.
  - Nelle forme autolimitanti, tende a scomparire poco dopo il picco di transaminasi.
- HbcAg: antigene del core, non è mai presente nel sangue in quanto si colloca o nel virione, o nell'epatocita.
- anti HBsAg: se positivo indica una immunizzazione dall'epatite b; l'anticorpo diretto contro l'antigene s del virus È L'UNICO ANTICORPO EFFICACE e la sua presenza indica SOLITAMENTE CHE LA PATOLOGIA SI È RISOLTA O È IN FASE DI RISOLUZIONE. Diviene rinvenibile unicamente dopo la discesa dell'HBsAg.
- Anti HBeAg: può indicare la presenza di una risposta contro l'antigene e determinata o dalla produzione dello stesso o dalla presenza del virus nel sangue.
- Anti HbcAg, può essere presente in forma di:
  - IgM: indica la presenza di una infezione recente, perdurano circa per i primi 6 mesi.
  - IgG e IgM: determina la memoria sierologica per l'HBV, compaiono dopo i 6 mesi.

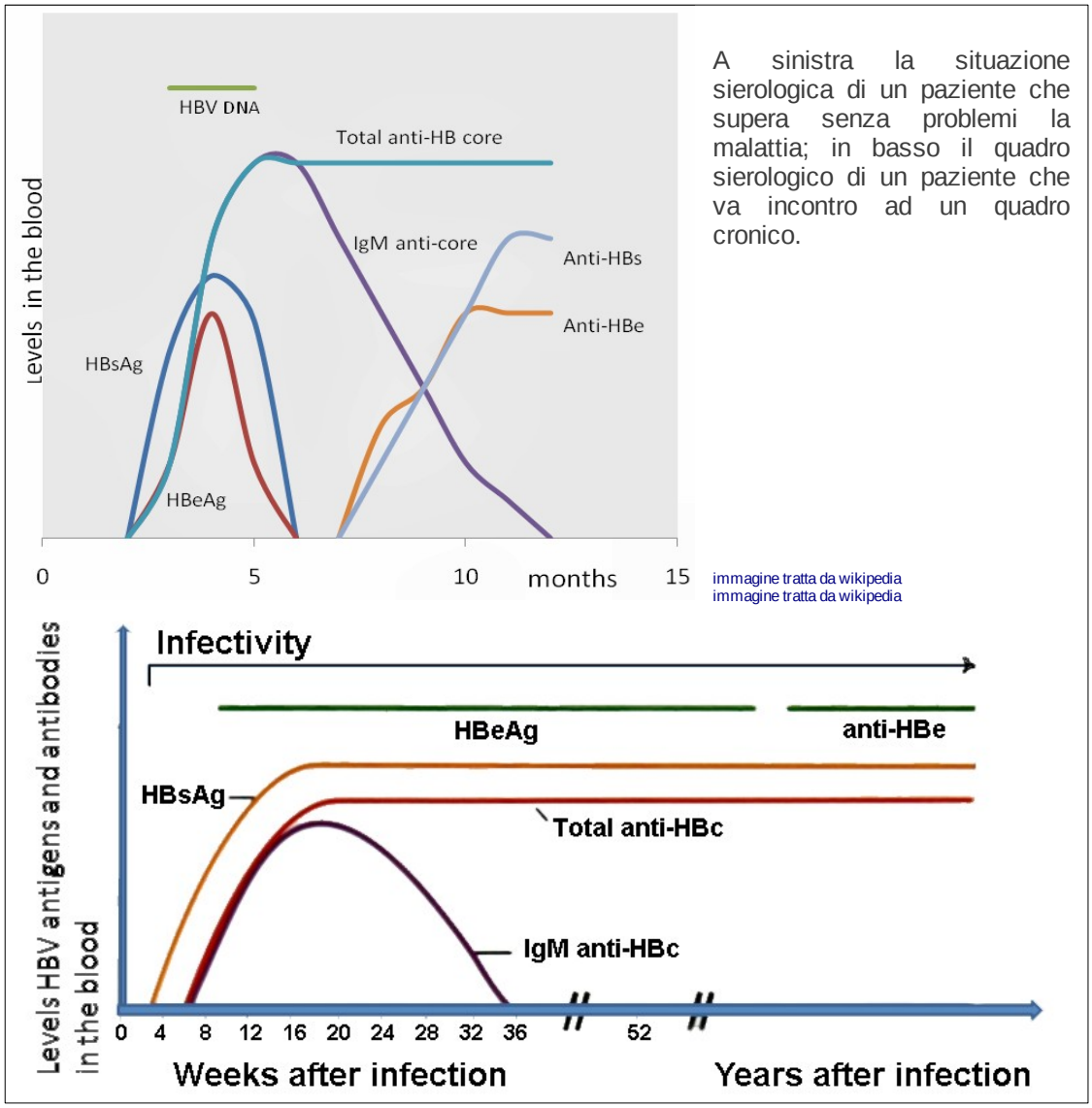
  Solitamente diviene positivo 1-2 settimane dopo la positivizzazione dell'HBsAg, permane positivo per tutta la vita.

Esiste un periodo FINESTRA tra la ventiquattresima e la trentaduesima settimana durante il quale SCOMPARE L'ANTIGENE S MA NON È ANCORA POSITIVO L'ANTICORPO ANTI S: in questo caso l'unico elemento utile indicativo per la positività del paziente è l'anti HBcAg. Questo evento è responsabile delle eventuali trasfusioni infette, ma è raro.

Generalmente nel paziente che va incontro a guarigione, anti HBc e anti HBa permangono

cc BY NC SA

positivi per tutta la vita.



A sinistra la situazione sierologica di un paziente che supera senza problemi la malattia; in basso il quadro sierologico di un paziente che va incontro ad un quadro cronico.

immagine tratta da wikipedia
immagine tratta da wikipedia

risulta in ogni caso FONDAMENTALE LA EMERSIONE DELL'ANTICORPO ANTI ANTIGENE S: se questo non si presenta, allora la patologia è destinata fondamentalmente a divenire cronica.

DIAGNOSI

come accennato si basa fondamentalmente sulla sierologia, si determina per eseguire una diagnosi:

- la presenza di IgM anti Hbc: PRIMO ANTICORPO PRODOTTO CONTRO IL VIRUS.
- La presenza di HBsAg nelle forme acute.
- La presenza di HBsAg o anti Hbs: possono essere ASSENTI NELLA FORMA ACUTA.
- La presenza di HbeAg o anti Hbe: questi anticorpi possono anche ESSERE ASSENTI.

CC BY NC SA

Ad oggi è possibile valutare anche la presenza nel campione ematico di DNA dell'HBV, si tratta di un test estremamente sensibile capace di percepire anche 10-100 virioni/mL, ad oggi in commercio esistono dei test dotati di una alta sensibilità e un range dinamico estremamente ampio (10^0-10^9 IU/ml); il vantaggio di test tanto sensibili è che consentono non solo la diagnosi, ma anche il monitoraggio della attività virale infatti restano positivi:

- molto al di sotto della soglia della infettività.
- Molto al di sotto della soglia di danno epatico.

Nel complesso una visione completa della attività replicativa del virus si può ottenere valutando:

- la presenza dell'HBeAg nel sangue, indice qualitativo.
- La presenza del DNA virale nel sangue, indice quantitativo.

VARIANTI MOLECOLARI:

sono state registrate numerose e diverse forme di mutazione genetica del virus HBV, tuttavia due sono le mutazioni ritenute clinicamente rilevanti e si parla di:

- PRECORE MUTANTS, si tratta di virus HBV che non sono capaci di produrre e secernere l'HBeAg, nel complesso questo può essere dovuto a:
  - una mutazione della regione precore che inficia la produzione dell'HBe.
  - Una mutazione del gene promotore la produzione dell'HBe e che ne annulla la trascrizione.

  I pazienti dotati di mutazioni precore, sembrano maggiormente soggetti allo sviluppo di cirrosi e la diffusione di questo sottotipo sta divenendo sempre maggiore nelle regioni europee e mediterranee.
- ESCAPE MUTANTS cioè mutanti che presentano una sostituzione mononucleotidica della regione codificante per l'antigene s, tale mutazione provoca la perdita della capacità neutralizzante dell'HBsAb, rendendo quindi teoricamente impossibile la eradicazione immunitaria della malattia. Si tratta di mutazioni rare ma la cui diffusione, a volte associata alla vaccinazione, provoca preoccupazione rispetto ai rischio che potrebbe comportare.

LA CRONICIZZAZIONE DELLA MALATTIA:

la malattia cronicizza nel complesso dei pazienti circa nel 5% dei casi:

- 2-6% dei casi sopra i 5 anni e adulti.
- 20-50% dei bambini sotto i 5 anni.
- 85-90% degli infettati alla nascita: l'infezione alla nascita può indurre molto spesso una TOLLERANZA rispetto alla presenza del virus. Essendo la maggior parte del danno epatico dovuta alla attività del SISTEMA IMMUNITARIO IL QUADRO DIVIENE IMMEDIATAMENTE CRONICO.

Una serie di sintomi e segni clinici sembra siano correlati in particolare allo sviluppo di una infezione cronica, tra questi ricordiamo:

- La presenza di una necrosi multilobulare dalla biopsia epatica durante una epatite acuta prolungata.
- Mancato ritorno alla normalità dei valori ematici di ALT, AST, bilirubina e globuline a 6-12 mesi dalla infezione acuta:
  - il rapporto ALT/AST permane a favore di ALT fino alla insorgenza di una cirrosi franca.
  - La fosfatasi alcalina permane generalmente normale o poco elevata.
  - Alterazioni della funzione epatica associati a decremento della albumina e incremento del tempo di protrombina.

CC BY NC SA

- La persistenza degli antigeni:
  - HBeAg per più di tre mesi dalla infezione acuta.
  - HBsAg per più di sei mesi dopo la infezione acuta.

Tra i sintomi ricordiamo:

- astenia.
- Ittero persistente o ciclico, intermittente.
- Anoressia.
- Sintomi di una malattia da siero che si può verificare anche in presenza di fenomeni di riattivazione con:
  - artralgia.
  - Artrite.
  - Porpore cutanee.
  - Glomerulonefrite da complessi immuni.
  - Vasculite.

Nonostante la coinfezione con HDV nel quadro acuto non favorisca lo sviluppo statisticamente di una epatite cronica, la sovrapposizione nel quadro di una epatite da HBV cronica, accelera il corso della cronicità sviluppando un quadro maggiormente acuto.

CLASSIFICAZIONE DEL QUADRO CRONICO:

La cronicizzazione della malattia può avvenire in modi differenti, nello specifico individuiamo una cronicità:

- IMMUNOTOLLERANTE dove:
  - la citolisi e la malattia epatica sono minime o assenti.
  - Gli antigeni sono presenti, ma non gli anticorpi.

  Il paziente non reagisce fondamentalmente.
- IMMUNOATTIVA dove si registrano:
  - presenza di citolisi e malattia epatica.
  - Presenza di anticorpi e antigeni in circolo.
- NON REPLICATIVA dove:
  - antigeni ed anticorpi sono presenti.
  - Non ci sono indici di attività epatica replicativa virale.
- RISOLTA.

il danno epatico è dovuto FONDAMENTALMENTE ALLA PRESENZA DI ANTICORPI CHE STIMOLANO LA CITOLISI.

LA VALUTAZIONE DEL QUADRO CLINICO:

la valutazione del quadro clinico si basa su due elementi:

- istologia da biopsia epatica.
- Livello di replicazione del virus.

Il danno epatico rappresenta il principale punto di controllo per quanto riguarda la prognosi della malattia:

- epatite cronica lieve dove la sopravvivenza a 5 anni è del 97%.
- epatite cronica di media entità o severa dove la sopravvivenza a 5 anni è dell'86%.
- epatite cronica con evidenti elementi di necrosi dove la sopravvivenza a 5 anni è del 55%.

la replicazione virale correla con il livello del danno e con il rischio di progressione in cirrosi, nello specifico distinguiamo due fasi:

- FASE REPLICATIVA che si caratterizza per:

CC BY NC SA

    - la presenza dell'HBsAg nel sangue e di una carica virale ematica di 10^5-10^6 e oltre virioni/ml.
    - La presenza a livello epatico dell'antigene core.
    - Alta infettività.
    - Danno epatico attivo.
- FASE NON REPLICATIVA che si caratterizza per:
    - assenza del marker di replicazione virale HbeAg.
    - Comparsa dell'anticorpo anti Hbe.
    - Livelli di HBV DNA sotto la soglia di 10^3 o non rilevabili.
    - Assenza di HBcAg a livello epatico.
    - Scarsa infettività.
    - Danno epatico assente.

LE MUTAZIONI PRECORE NEL PAZIENTE CRONICO:

come accennato in precedenza, le mutazioni precore sono ormai predominanti in Europa e in tutto il mondo la maggior parte dei pazienti con epatite B cronica, presenta una mutazione precore. Si pensa che tale mutazione avvenga nel corso della malattia e provochi:

- un calo della attività di replicazione virale.
- Un calo del danno epatico a lungo termine.

Il danno epatico non è escluso in nessun modo e continua, ma l'andamento della patologia sembra sia effettivamente in presenza di tale mutazione meno grave.

PREVENZIONE:

la prevenzione della malattia prevede fondamentalmente:

- IMMUNOGLOBULINE ANTI VIRUS: danno una protezione passiva temporanea e sono ottimali nella profilassi post esposizione.
- VACCINO obbligatorio alla nascita dal 1991, al compimento del dodicesimo anno di età e per soggetti a rischio.

PROFILASSI PERINATALE:

è fondamentale un test prenatale per l'epatite B: ogni gravida va analizzata per l'antigene s del virus dell'epatite, anche se immunizzata o cronicamente infetta. Per i bambini nati da madre HBV positiva si esegue una profilassi di questo tipo:

- immunoglobuline anti HBV entro 12 ore dalla nascita in una coscia.
- Vaccinazione:
    - la prima dose a 12 ore dalla nascita, sulla coscia controlaterale.
    - La seconda ai mesi 1 e 2.
    - la terza al mese 6.
- si eseguono quindi dei test per la presenza dell'HBsAg ai mesi 9 e 15.

se il test risulta negativo, viene ripetuta tutta la procedura e si eseguono indagini sierologiche 1-2 mesi più tardi. La profilassi funziona in ogni caso abbastanza bene.

INDICAZIONI SULLA PROFILASSI POST CONTATTO PER INCIDENTE CON PAZIENTE HBV POSITIVO:

PROFILASSI PER CONTATTO CON PAZIENTE POTENZIALMENTE HBV POSITIVO			
STATO SIEROLOGICO DELL'OS	PAZIENTE FONTE HbsAg POSITIVO	PAZIENTE FONTE HbsAg NEGATIVO	PAZIENTE FONTE NON TESTATO O SCONOSCIUTO
vaccinato con risposta nota	nessun trattamento	nessun trattamento	nessun trattamento
non vaccinato	immuoglobuline e inizio vaccinazione	inizio vaccinazione	inizio vaccinazione
non responder	immunoglobuline e inizio rivaccinazione	nessun trattamento	se paziente-fonte ad alto rischio, trattamento con Ig e vaccino
stato immunitario non noto	ricerca di anti-HBsAg, quindi valutazione del titolo anticorpale	nessun trattamento	ricerca di anti-HBsAg e quindi valutazione del titolo anticorpale

INDICAZIONI PER IL TRATTAMENTO DEI FAMILIARI DI PAZIENTI HBV POSITIVI:

- testare i familiari per tutti gli indicatori per l'HBV.
- Vaccinare i familiari suscettibili di contagio.
- Per partners sessualmente contagiati, la valutazione al terzo mese per definire la sieroconversione per gli anticorpi contro l'antigene s è obbligatoria.
- Educazione dei membri della famiglia.

HCV VIRUS DELL'EPATITE C:

il virus dell'epatite C è un virus della famiglia dei flavivirus, scoperto nel 1989; per anni le epatiti da virus dell'epatite C vennero definite quindi epatiti non A non B. Nel complesso questo virus:

- presenta un RNA positivo a singolo strand.
- È dotato di un capside cubico.
- È dotato di pericapside.

IL GENOMA VIRALE:

il genoma è composto di una unica finestra di lettura di 3000 amminoacidi che da vita ad una protina di grosse dimensioni che viene clivata da delle proteasi nelle fasi successive alla sintesi. Nel complesso:

- al 5' troviamo una regione non codificante conservata, utilizzata nella analisi tramite PCR, e la proteina strutturale di superficie, che appartiene invece ad una regione molto variabile.
- Al 3' troviamo una regione non codificante seguita da una serie di proteine non strutturali dette NS proteins, che si occupano del clivaggio del trascritto.

La replicazione del virus è estremamente rapida, 10^{12} virioni al giorno, ma l'emivita è molto breve, circa 2.7 ore.

La variabilità del genoma virale è molto alta, si individuano:

- almeno 6 genotipi distinti, variabili tra loro per il 30% del patrimonio genetico.
- Una grandissima quantità di sottotipi, più di 50.

i diversi sottotipi possono differire tra loro per una quantità di genoma relativamente piccola, ma sufficiente a rendere la risposta immunitaria specifica non compatibile con essi, inoltre queste mutazioni possono avvenire nel corso dello sviluppo della patologia, all'interno dell'organismo umano, si parla in questo caso di QUASISPECIE.

A causa di questa enorme variabilità, la risposta immunitaria autologa od eterologa non fornisce copertura.

EPIDEMIOLOGIA:

CC BY NC SA

si tratta di un virus molto diffuso, nel mondo sono circa 170-200 milioni i portatori:

- circa 1 milione in Italia.
- 40 milioni negli USA.
- 40 milioni in EUROPA.

La prevalenza registrata per gli anticorpi contro l'HCV è abbastanza elevata in Italia e va 3,2 al 26% nelle diverse zone.

CARATTERISTICHE E ISOFORME VIRALI:

Il virus dell'epatite C presenta un genoma estremamente prono a mutazioni e ad oggi sono conosciuti circa 10 isoforme virali:

- le isoforme1-2-3 hanno una diffusione mondiale.
- La 4 è prevalente in Africa.
- la 5 è prevalente in Sudafrica.
- La 6 è prevalente in Asia.

Nel complesso le diverse isoforme possono presentare una virulenza maggiore o minore.

LA TRASMISSIONE DEL VIRUS:

la trasmissione del virus può avvenire tramite tre vie:

1. parenterale.
2. Perinatale.
3. Sessuale.

LA TRASMISSIONE PARENTERALE:

la trasmissione del virus può avvenire fondamentalmente UNICAMENTE PER VIA PARENTERALE:

- puntura accidentale o contatto con oggetti contaminati a mucosa non integra.
- Esposizione a sangue infetto su mucosa non integra.

Il contatto a cute integra o mucosa integra non è sufficiente a provocare il contagio.

Sicuramente le principali vie di trasmissione sono:

- LA TOSSICODIPENDENZA PER ENDOVENA è importante ricordare che tra la popolazione dei tossicodipendenti il virus dell'epatite C è 4 volte più diffuso e trasmissibile del virus dell'HIV.
  - 30% dopo 3 anni di tossicodipendenza.
  - 50% dopo 4-5 anni di tossicodipendenza.
- IL CONTAGIO PER TRASFUSIONE INFETTA è oggi molto raro, 1 caso su 100.000 trasfusioni: tutti i donatori dalla scoperta del virus sono controllati.
- ESPOSIZIONE OCCUPAZIONALE: esposizione ad aghi infetti o sangue in diretto contatto con la congiuntiva.
- EMODIALISI: oggi l'incidenza grazie all'incremento dei controlli è decisamente calata.

LA TRASMISSIONE PERINATALE:

la trasmissione avviene unicamente se la DONNA RISULTA HCV positiva al momento del parto, si esegue generalmente la ricerca dell'RNA virale. Nel complesso:

- il tasso medio di infezione è il 4-6%, molto basso.
- Il tasso sale molto se la patologia è accompagnata da HIV, arriva anche al 17-36%.

La modalità di contagio non è correlata alla tipologia del parto o all'allattamento, avviene per contatto diretto con il virus; in ogni caso la malattia generalmente NON È ACUTA A SEGUITO DI QUESTO TIPO DI TRASMISSIONE. Dal punto di vista sierologico un incremento della probabilità di contagio si registra al terzo trimestre con carica virale superiore a 10^5.

CC BY NC SA

TRASMISSIONE SESSUALE:
il rischio è molto basso in questo caso per la scarsa carica virale del liquido seminale:

- 0-0,6% per pazienti con partner fisso e monogami
- 0,4-1,8% per pazienti con numerosi partners sessuali.

LA SITUAZIONE ITALIANA:
la diffusione della malattia nel nostro paese è molto limitata, fanno eccezione eventualmente tossicodipendenti ed ex tossicodipendenti ed emotrasfusi prima del 1990: la trasmissione intrafamiliare e sessuale è trascurabile, molto rara quella perinatale.

DECORSO DELLA MALATTIA:
il virus dell'epatite C.

- RARAMENTE DA FENOMENI DI EPATITE ACUTA, questo avviene unicamente nel 5-10% dei casi. Il periodo di incubazione è generalmente di 6-7 settimane.
- FREQUENTEMENTE DA CASI DI EPATITE CRONICA: l'80% dei casi registrati evolve in questo modo, questa patologia caratteristicamente evolve a CARCINOMA EPATOCELLULARE.

La storia naturale della malattia è la seguente:

- 1-3% dei malati va incontro ad una epatite fulminante che richiede un immediato trapianto.
- 15-30% dei malati va incontro a guarigione spontanea.
- 70-85% dei malati va incontro ad una infezione cronica che generalmente può presentarsi:
  - lieve.
  - Moderata.
  - Grave.

  Casi dei epatite cronica grave o moderata possono evolvere, come avviene nel 20-30% dei casi dopo 30 anni, a cirrosi epatica franca.

Le conseguenze più gravi dell'epatite cronica possono poi essere fondamentalmente L'INSUFFICIENZA EPATICA e L'EPATOCARCINOMA.

SINTOMATOLOGIA DELLA FASE ACUTA:
la sintomatologia della fase acuta è piuttosto difficile da identificare:

- MANIFESTAZIONI SISTEMICHE: anoressia, astenia, nausea, vomito.
- MANIFESTAZIONI SPECIFICHE: ittero, questo fenomeno si verifica tuttavia in una percentuale di pazienti MOLTO LIMITATA, il 30-40%.

A causa della estrema genericità dei sintomi molto spesso questa fase non viene riconosciuta come tale.

SINTOMATOLOGIA DELLA FASE CRONICA:
la sintomatologia della fase cronica fondamentalmente prevede l'evoluzione del danno epatico fino alla cirrosi franca. Ad aggravare la situazione può verificarsi, come avviene abbastanza di frequente, un epatocarcinoma.
Fondamentale nel determinare la evoluzione della malattia a quadro cronico è il NUMERO DELLE QUASISPECIE, nello specifico:

- se viene indotta una risposta Th1 potente ed immediata, abbiamo:
  - poco viral escape: si formano poche quasispecie che possono essere combattute dal sistema immunitario senza problemi.
  - La infezione viene controllata rapidamente.

  Si forma quindi una epatite C autolimitante.
- Se si innesca una risposta Th2 e la risposta Th1 non è abbastanza attiva, avremo:

cc BY NC SA

    - un alto viral escape e di conseguenza la formazione di diverse quasispecie.
    - Elusione da parte del virus del sistema immunitario che non è in grado di combatterlo.

  Non c'è un efficace controllo virale e la patologia tende a divenire cronica nonostante la presenza di un danno epatico importante.

Fattori che promuovono la progressione della malattia e la aggravano sono:

- abuso alcolico.
- Età maggiore di 40 anni al momento dell'infezione.
- Coinfezione con HIV.
- Coinfezione con HBV.
- Sesso maschile.

Lo sviluppo ad epatite cronica è quindi comune sia ai pazienti che permangono sintomatici per lungo tempo, sia a quelli che sviluppano una risoluzione della malattia acuta. Nel complesso si tratta di una malattia LENTA, INSIDIOSA E PROGRESSIVA caratterizzata da:

- una discreta probabilità di sviluppo di cirrosi epatica che varia a seconda delle diverse categorie di pazienti tra il 20 e il 50%.
- un livello di amminotrasferasi epatiche che si presenta in 1/3 dei pazienti normale o poco elevata.
- Un livello di danno epatico di scarsa rilevanza, generalmente lieve nella stragrande maggioranza dei pazienti.

A prescindere da questo il monitoraggio a lungo termine è essenziale, anche se nel lungo termine circa il 60% dei pazienti permane asintomatico o comunque non sviluppa complicazioni tali da far emergere una vera e propria malattia epatica: un quarto dei pazienti giunge comunque allo stadio di cirrosi terminale. Vista la alta incidenza della epatite C e la mancanza di un adeguato vaccino, l'HCV resta la causa principale di trapianto di fegato al mondo.

La durata della patologia, probabilmente in correlazione alla possibilità che si sviluppino nuove quasispecie, rappresenta il principale fattore di rischio per una patologia cirrotica avanzata.

L'incidenza di epatocarcinoma è circa 1-4% all'anno nei pazienti malati di HCV e la incidenza aumenta considerevolmente nei pazienti malati da 30 anni o più.

Le manifestazioni cliniche sono simili a quelle relative ad una epatite cronica di tipo B:

- ASTENIA sicuramente molto importante.
- ITTERO meno frequente ed eventualmente altalenante.
- SLATENTIZZAZIONE DI EPATITI AUTOIMMUNI.
- CRIOGLOBULINEMIA particolarmente presente per questo virus visto il suo tropismo per i linfociti di tipo B.
- PATOLOGIE AUTOIMMUNI O DA IPERATTIVITÀ IMMUNITARIA come:
    - sindrome di Sjogren.
    - Lichen planus.
    - Porfiria cutanea tarda.
    - Vasculiti.
- ALTRE MANIFESTAZIONI EXTRAEPATICHE quali:
    - tiroidite autoimmune.
    - Glomerulonefrite membrano proliferativa.

CC BY NC SA

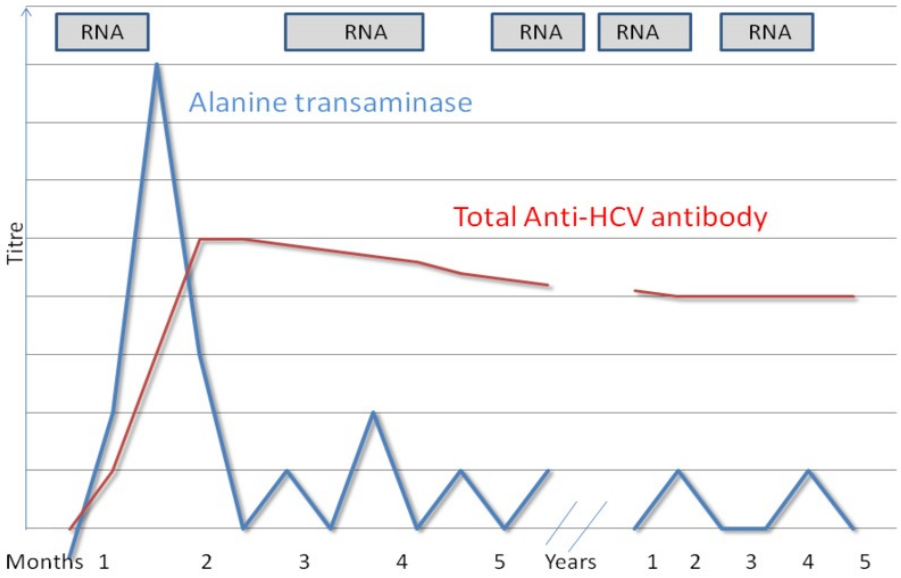
Anche dal punto di vista laboratoristico il quadro della epatite C è simile a quello della epatite B: si registrano aumenti altalenanti delle transaminasi accompagnati da una serie di altri fattori di danno epatico che raramente sono molto elevati.
MANIFESTAZIONI EXTRAEPATICHE:
il virus dell'epatite C è un virus linfotropo e spesso può dare manifestazioni ematologiche importanti, tra queste ricordiamo:

- anemia plastica.
- Linfoma.
- Patologie dermatologiche a carattere vasculitico.
- sindrome nefrosica e glomerulonefrite.
- Sintomi oculari.

Un quadro sintomatologico abbastanza frequente è relativo alla MALATTIA DA SIERO CRONICA: la produzione continua nel tempo di antigeni ed anticorpi provoca la formazione, nelle fasi acute soprattutto, di grandi quantità di immunocomplessi che depositandosi a livello soprattutto renale possono provocare sintomi molto gravi come appunto la sindrome nefrosica e la glomerulonefrite.
A seguito di un trapianto di fegato per epatite C, il virus presente a livello delle cellule linfocitarie reinfetta il fegato trapiantato.
SIEROLOGIA:
la ricerca degli anticorpi contro l'HCV è molto importante nella analisi della malattia, nello specifico è importante ricordare che:

- con l'inizio dell'infezione cominciano a crescere il titolo anticorpale e il titolo delle componenti antigeniche virali.
- Dopo circa un mese o due comincia, ove presente, la fase sintomatica acuta: le componenti virali raggiungono il loro picco che perdura fino al terzo o quarto mese. Parallelamente continua a crescere il titolo anticorpale.
- Il titolo anticorpale cresce molto e dopo 4-5 mesi diviene effettivamente efficace la risposta immunitaria dell'ospite.
- A questo punto le possibilità sono due:
  - se la risposta citotossica è sufficientemente attiva, allora l'infezione verrà eradicata.
  - Se la risposta citotossica non è sufficiente ad eliminare tutta la popolazione virale, allora si instaurerà una situazione di equilibrio dinamico tra la attività citotossica e quella virale: si avranno dei picchi periodici nel titolo degli antigeni virali e l'infezione non si risolverà mai completamente.

CC BY NC SA



Quadro sierologico di un paziente affetto da HCV.

immagine tratta da wikipedia

L'anticorpo anti HCV può permanere non rilevabile nel paziente che supera la forma acuta e non positivizzare mai, ma nel paziente con epatite cronica, il 95% delle volte questo anticorpo risulta presente e permane positivo per tutta la vita.

PCR E HCV:

Anche in questo caso la metodica diagnostica più sicura per la rilevazione del virus nel campione ematico è la PCR che rappresenta ad oggi il gold standard diagnostico. Nel complesso questo test:

- consente una diagnosi precoce della malattia, prima che emergano anticorpi anti HCV o altri indicatori sierologici.
- Permane positivo fondamentalmente in tutto il corso della epatite C cronica, anche quando la viremia diventa molto bassa.

Nel complesso la analisi tramite PCR può fornirci una serie di importanti indicazioni:

- QUALITATIVE cioè deteminanti la presenza o meno del virus.
- QUANTITATIVE cioè determinanti la quantità di virus presente.
- GENOTIPIZZAZIONE che consente di identificare lo specifico genotipo presente nel campione.

L'RNA virale viene trasformato grazie alla azione di una trascrittasi inversa in cDNA e quindi amplificato, tramite una PCR realtime è poi possibile determinare quale sia la concentrazione di RNA virale presente nel campione originale. Questi tipi di test sono fondamentali nel determinare anche la responsività alla terapia antivirale.

PREVENZIONE DEL CONTAGIO:

come noto non esiste un vaccino per l'epatite virale di tipo C, di conseguenza è fondamentale prestare attenzione alle possibilità di trasmissione accidentali:

- screening di sangue, organi e tessuti del donatore.
- Modificare i comportamenti a rischio.
- Precauzione con sangue e fluidi infetti.

PROFILASSI POST ESPOSIZIONE:

la iniezione di immunoglobuline non è in questo caso utile alla prevenzione della infezione post contatto: non esiste di fatto una terapia post esposizione efficace, l'unica cosa da fare è monitorare la patologia nel caso in cui si presenti e valutare a seconda del quadro clinico e sierologico cosa fare.

CC BY NC SA

GESTIONE DEL PAZIENTE INFETTO:
nel caso in cui sia nota la positività per l'HCV di un paziente, è indispensabile:

- tenere coperti i tagli e le lesioni della cute.
- informare della possibilità che vi sia una trasmissione:
  - sessuale.
  - Perinatale: non sono in ogni caso sconsigliate la gravidanza e l'allattamento, è sufficiente monitorare la situazione clinica della paziente ed agire di conseguenza.
- Vanno evitate donazioni di sangue, organi, tessuti o sperma.
- Va evitato l'utilizzo di rasoi spazzolini e simili in comune.

HDV VIRUS DELL'EPATITE D o DELTA:

si tratta di un VIRUS A CARATTERE DIFETTIVO, necessita di un altro virus epatitico per potersi replicare, nello specifico necessita di una infezione da HBV che sia HbsAg positiva: il virus in questione si incapsula nell'antigene citato e si protegge al suo interno.
Dal punto di vista strutturale si tratta di un virus a RNA che necessita di una RNA polimerasi cellulare per replicarsi, in particolare la RNA polimerasi II, la cui attività viene direttamente stimolata dalla presenza dell'antigene DELTA. La replicazione è quindi indipendente dal punto di vista funzionale dalla attività dell'HBV, ma il virus non è in grado di infettare la cellula senza che l'HBV sia presente.

L'INFEZIONE:
l'infezione da parte del virus HDV, può avvenire fondamentalmente in due modi:

- COINFEZIONE quando le infezioni virali B e D avvengono contemporaneamente.
- SUPERINFEZIONE quando invece la infezione da HDV si sovrappone ad un quadro di infezione da HBV già presente.

DECORSO DELLA MALATTIA:
l'infezione come accennato è duplice, coinvolge cioè due forme virali:

- I DUE VIRUS NON SI REPLICANO MAI CONTEMPORANEAMENTE.
- esistono portatori sani di entrambi i patogeni.
- La frequenza complessiva della infezione concomitante per i due virus sta calando, così come quella dell'HBV da solo.
- Le vie di trasmissione per i due virus sono IDENTICHE cioè:
  - PARENTERALE.
  - SESSUALE.
  - PERINATALE.

L'infezione concomitante dei due virus NON ACCELERA L'EVOLUZIONE DELLA PATOLOGIA CRONICA ALLA CIRROSI, ma INCREMENTA LA GRAVITÀ DELLA PROGNOSI per:

- l'eventuale epatite acuta che si manifesta nella prima fase del contagio.
- Le eventuali riacutizzazioni della patologia cronica.

DIAGNOSI:
la diagnosi prevede l'identificazione fondamentalmente di:

- antigene dell'HDV a livello intraepatico, esame eseguito raramente in quanto non necessario.
- HDVAb in forma di IgG: sono presenti sia nella forma attiva della malattia sia a seguito di una risoluzione completa della stessa.
- HDVAb in forma di IgM: sono presenti in caso di infezione e SE IL LORO TITOLO PERSISTE NEL SANGUE SONO UN INDICE DI CRONICIZZAZIONE.

CC BY NC SA

- HDV RNA: indica la presenza del virus nel sangue.

HEV VIRUS DELL'EPATITE E:

si tratta di un virus sferico dotato di un RNA a SINGOLO STRAND, NON CAPSULATO appartenente ad una classe virale particolare ed unica detta degli HEPEVIRUS. Questo virus risulta diffuso in alcune zone in particolare:

- Asia.
- Subcontinente indiano.
- Spagna.
- Italia dove si riscontra nel 3-7% delle epatiti non A NON B NON C.

La trasmissione avviene PER VIA OROFECALE, veicoli caratteristici sono: cozze, vongole, ostriche, verdure mal lavate, acqua contaminata. Nonostante la estrema variabilità del patrimonio genetico, anche 25%, tutti i virus dell'epatite E appartengono ad un solo sierotipo anche se sono stati identificati 4 genotipi probabilmente dotati di differente aggressività.

DECORSO DELLA MALATTIA:

nel complesso la patologia si sviluppa in questo modo:

- incubazione di 40 giorni circa.
- Il tasso di casi fatali:
  - va dall'1 al 3% nei pazienti normali.
  - Nelle donne gravide AUMENTA FINO AL 15-25%.

DIAGNOSI:

si ricercano generalmente le immunoglobuline di tipo IgM che permangono positive per qualche mese dopo la fase acuta.

Non sono state identificate sequele croniche per questa infezione.

PREVENZIONE:

la prevenzione della malattia prevede fondamentalmente il controllo del rischio di entrare in contatto con il virus nelle zone endemiche:

- evitare acqua e bevande con ghiaccio di provenienza non sicura, evitare di mangiare frutti di mare crudi non sbucciati o preparati da viaggiatori.
- Non sussistono misure immunologiche efficaci di prevenzione: le immunoglobuline non si sono dimostrate utili dopo l'esposizione e non esiste un vaccino disponibile.

CLINICA DELLE EPATITI ACUTE:

le epatiti virali si presentano a seguito di periodi di incubazione più o meno lunghi a seconda dell'agente patogeno preso in considerazione, di fatto:

- 15-45 giorni nella epatite A.
- 30-180 giorni nelle epatiti B e D.
- 15-160 giorni nella epatite C.
- 14-60 giorni nella epatite E.

analogamente ad altre patologie si osservano tre fasi, una fase PRODROMICA, una fase FRANCAMENTE SINTOMATICA e una fase di RECUPERO.

- LA FASE PRODROMICA si caratterizza per:
  - FEBBRE più probabile nelle epatiti A ed E, ad eccezione della epatite B complicata con malattia da siero.
  - NAUSEA.
  - VOMITO soprattutto nell'epatite A.
  - ARTROMIALGIE comuni nell'epatite B.
  - MALESSERE GENERALE.

    - ANORESSIA.
    - ASTENIA molto significativa spesso.
    - CEFALEA.
    - FOTOFOBIA.
    - FARINGITE.
    - TOSSE.
- LA FASE SINTOMATICA si caratterizza nell'ordine per:
    - urine ipercoliche.
    - Feci ipocoliche.
    - Ittero sclero cutaneo.
    - Epatomegalia e linfoadenopatia.

  Ricordiamo che:
    - Alterazioni della colorazione di feci e urine possono precedere lo sviluppo dell'ittero anche di 1-5 giorni.
    - Con la comparsa dell'ittero molto spesso i sintomi sistemici diminuiscono in intensità e possono comparire, seppur raramente, degli spider nevi.
    - Con lo sviluppo della epatomegalia un quadro di dolore addominale determinato dalla distensione della capsula può divenire anche importante.
    - Raramente si possono sviluppare quadri di COLESTASI.
- LA FASE DI RECUPERO durante la quale i sintomi sistemici cominciano a calare in intensità, generalmente un recupero completo dal punto di vista non solo sintomatoogico ma anche enzimatico si verifica in qualche mese (1-2 mesi nell'epatite A ed E, 3-4 mesi nelle epatiti autorisolutive di tipo B e C).

Come accennato la patologia PUÒ ANCHE ESSERE ASINTOMATICA.
Ricordiamo inoltre che la sovrapposizione di una epatite di tipo D su un quadro di epatite B cronica, si manifesta come un quadro di epatite virale acuta che può rassomigliare ad una riattivazione virale. La sovrainfezione, oltre a peggiorare i sintomi, generalmente peggiora la prognosi.

ANALISI DI LABORATORIO:

le analisi di laboratorio possono essere molto importanti:

- ALT E AST, le transaminasi, tipico indice di patologie a carico del fegato, si tratta di indici abbastanza utili in quanto precoci, si alzano prima che si possa registrare un incremento della bilirubina circolante. L'incremento della loro concentrazione, seppur indicativo relativamente alla presenza di un danno epatico, non correla con la gravità dello stesso: innalzamenti anche fino a 400-4000 UI possono risolversi con un recupero completo una volta guarita l'epatite.
- Aumento della bilirubina che può manifestarsi inizialmente come subittero, per concentrazioni inferiori a 2.5mg/dl, sale rapidamente fino a 5-20 mg/dl, eventualmente anche nella fase in cui ALT e AST hanno già cominciato a calare in concentrazione. Nel complesso ricordiamo che:
    - la presenza di elevati livelli di bilirubina persistenti è indicativa di una prognosi peggiore.
    - È importante controllare e valutare la presenza di alterazioni della emolisi in pazienti che presentano un importante incremento di tale fattore.
- Neutropenia e lifopenia transienti, seguite da un incremento del numero dei linfociti: linfociti anomali possono essere osservati nelle fasi più tardive della patologia acuta.

CC BY NC SA

- Inversione del rapporto SGOT/SGPT dove predomina SGPT fisiologicamente.
- aumento delle gamma GT e della FOSFATASI ALCALINA, indici di sofferenza della colecisti.
- Il tempo di protrombina normalmente non risulta alterato, la presenza di alterazioni dei processi di coagulazione, molto rara, È INDICATIVA DI UNA PROGNOSI MOLTO PEGGIORE e rappresenta a tutti gli effetti un deficit epatico molto importante.
- Ipoglicemia.
- Segni di ostruzione biliare che possono manifestarsi in una piccola frazione di pazienti, il più comune è sicuramente un innalzamento della fosfatasi alcalina.
- Incremento delle globuline plasmatiche: l'incremento delle globuline plasmatiche è normale nelle forme virali acute di epatite ed è dovuto ad una attivazione linfocitaria anticorpale importante. Questa ipergammaglobulinemia che interessa le classi anticorpali IgG e IgM:
  - si riscontra in circa 1/3 dei pazienti.
  - Si accompagna alla formazione di autoanticorpi molto importanti:
    - anticorpi anti muscolo striato.
    - Fattore reumatoide.
    - ANA anticorpi anti nucleo.
    - Anti LKM-1 (liver-kidney-mycrosome-1) diretti contro il citocromo CYP-2D6.
  - Oltre a presentare un mezzo per la eradicazione del virus, soprattutto per quanto riguarda l'HBV, questi anticorpi rappresentano come accennato un metodo diagnostico e prognostico fondamentale.
  - Non correla con il danno epatico: il danno epatico indotto da praticamente tutti i virus epatitici, non è dovuto alla presenza di una attività citopatica diretta, quanto piuttosto per la presenza di una risposta immunitaria importante.

LA VALUTAZIONE DEL QUADRO SIEROLOGICO DEL PAZIENTE CON EPATITE ACUTA:

tramite una serie di esami atti alla identificazione di diverse immunoglobuline, è possibile giungere a determinare quale sia l'agente responsabile di una epatite acuta, nello specifico si esegue una batteria di esami di questo tipo:

HBsAg	IgM anti HAV	IgM anti HBc	Anti HCV	INTERPRETAZIONE
+		+		Epatite B acuta
+				Epatite B cronica
+	+			Epatite A sovrainfettante una epatite B cronica
+	+	+		Epatiti A e B acute
	+			Epatite A acuta
	+	+		Epatiti A e B acute con HbsAg sotto la soglia di rilevamento
		+		Epatite B acuta con HbsAg sotto la soglia di rilevamento
			+	Epatite C acuta

EPATITE FULMINANTE:

quadro molto grave che richiede spesso immediatamente il trapianto:

- CLINICA:
  - fegato di volume normale o ridotto, dolorabile alla palpazione.
  - Ipereccitabilità seguita da sonnolenza, eventualmente coma epatico.
  - Iperventilazione.
  - Tremori.
  - Iperreflessia e spasticità.
  - Ecchimosi.
  - Emorragie.
  - Anuria.
  - Coma: in presenza di coma la mortalità sale fino all'80%, il paziente che sopravvive recupera completamente senza nessuna sequela.

  Nel paziente con epatite acuta, il trapianto di fegato può risultare un intervento salvavita.
- LABORATORIO:
  - transaminasi molto elevate.
  - Diminuzione dei fattori II, V, VII, X della coagulazione.
  - Diminuzione del fibrinogeno.
  - Elevazione della ammoniemia.
  - Iperbilirubinemia.
  - Possibile ipoglicemia.
  - Possibile aumento di azotemia e creatininemia.

I fattori della coagulazione caratteristicamente prodotti dal fegato diminuiscono rapidamente in concentrazione, si possono avere quindi dei gravi fenomeni emorragici.

EZIOLOGIA:

Dal punto di vista eziologico ricordiamo che:

- può essere causata da virus epatitici B, D ed E, raramente dall'HAV.
- I casi associati ad epatite A sono generalmente legati alla presenza di una condizione epatica alterata precedente alla infezione, associata sembra in alcuni casi anche ad un quadro di epatite C o B cronica.
- L'epatite B acconta circa per il 50% delle epatiti fulminanti.
- Il virus dell'epatite E, non è chiaro per quale motivo, provoca una epatite fulminante:
  - nel 2% dei casi sulla popolazione generale.
  - Nel 20% dei casi nella paziente gravida.

COMPLICAZIONI E SEQUELE:

le complicazioni relative ad una infezione da virus epatitici possono essere molto diverse a seconda del virus coinvolto chiaramente, nel complesso distinguiamo:

- PER IL VIRUS DELL'EPATITE A possiamo avere:
  - RECIDIVA DI EPATITE dopo qualche settimana o mese dall'apparente risoluzione, si manifesta come una seconda epatite acuta.
  - EPATITE COLESTATICA: si tratta di un quadro raro che comporta un prolungato ittero con prurito,

  raramente la sintomatologia sierologica e clinica si protrae a lungo, al massimo per 12 mesi. In ogni caso la patologia si risolve senza lasciare nessuna conseguenza.
- PER IL VIRUS DELLA EPATITE B possiamo avere fondamentalmente:
  - NELLA FASE PRODROMICA DELLA INFEZINOE UNA MALATTIA DA SIERO ACUTA che si caratterizza per:

CC BY NC SA

        - artralgia e artrite.
        - Rash.
        - Angioedema.
        - Ematuria e proteinuria.

      La sindrome è dovuta alla presenza di una serie di immunocomplessi circolanti formati da antigeni virali e immunoglobuline prodotte dal paziente.
    - EPATITE CRONICA.
    - EPATITE FULMINANTE.
    - EPATOCARCINOMA: l'epatocarcinoma nell'epatite B può svilupparsi indipendentemente dalla presenza di una cirrosi avanzata, il virus infatti, integrando il suo genoma nella cellula ospite, è in grado di indurre la formazione di oncogeni e di inibire la attività di antioncogeni.
- PER IL VIRUS DELL'EPATITE C possiamo avere:
    - DISORDINI LINFOPROLIFERATIVI DELLE CELLULE B, si è posta particolare attenzione al tropismo di questo tipo di virus per le cellule B che può provocare la formazione di:
        - crioglobulinemie.
        - Disordini linfoproliferativi generici.
        - Linfomi a cellule B.
    - PORFIRIA CUTANEA TARDA.
    - LICHEN PLANUS.

TRATTAMENTO DELLE EPATITI VIRALI:

il trattamento delle epatiti virali cambia ovviamente a seconda del virus e del quadro clinico acuto o cronico.

TRATTAMENTO DELLE EPATITI ACUTE:

il trattamento è variabile a seconda del virus preso in considerazione:

- EPATITE B ACUTA: nell'epatite B acuta, a contrario di quanto prescritto per la epatite cronica, non sempre è consigliato l'utilizzo di una terapia antivirale con analoghi nucleosidici; solo nei casi molto acuti tale terapia è consigliata, sappiamo infatti che il suo utilizzo non riduce la incidenza di cronicizzazione.
- EPATITE C ACUTA:
    - la prevenzione della evoluzione alla cronicità della patologia prevede il trattamento interferon α: l'interferon ha la capacità di indurre, almeno a breve termine, un netto incremento della risposta immunitaria contro il virus.
    - Il trattamento dell'epatite cronica viene istituito dopo circa 2-3 mesi dall'inizio della terapia e perdura per circa 24 settimane e prevede la combinazione di:
        - interferone pergilato.
        - Ribavirin, analogo nucleosidico.

In generale è previsto l'utilizzo di una dieta ipercalorica e risposo a letto, vanno sempre evitati tutti i medicinali che possono avere un effetto epatotossico o colestatico.

Sia per l'epatite B che per l'epatite C non sono consigliate strette misure di decontaminazione gastroenterica a meno che non vi sia una importante incontinenza o un vomito profuso, nel complesso una grande attenzione viene posta all'utilizzo di aghi e strumenti taglienti.

EPATITE FULMINANTE:

in caso di epatite fulminante l'obiettivo della terapia è:

- mantenimento del bilancio idricosalino.
- Supporto per la circolazione e la respirazione.
- Controllo della emorragia.
- Correzione della ipoglicemia.
- Restrizione dell'importo proteico.
- Somministrazione di lattulosio e neomicina.
- Glucocorticoidi.

Dove possibile un trapianto di fegato è consigliato e aumenta notevolmente la sopravvivenza, ove non sia possibile, si procede con quanto detto e si aggiunge spesso una terapia antibiotica di supporto.

TRATTAMENTO DELLE EPATITI CRONICHE:

le epatiti croniche possono essere di difficile gestione, soprattutto in presenza di comorbidità importanti o fattori aggravanti come abuso di alcol e simili.

TRATTAMENTO DELLA EPATITE B CRONICA:

lo sviluppo di una epatite da acuta a cronica è determinato primitivamente dalla presenza di una attiva replicazione virale, l'obiettivo della terapia è quello di ridurre tale replicazione prevenendo lo sviluppo della cirrosi.

- INTERFERON ALFA: primo farmaco utilizzato in assoluto, si è rivelato estremamente utile nel trattamento delle epatiti croniche da HBV, il trattamento:
  - si accompagna ad una elevazione delle amminostrasferasi simile a quella vista nel quadro acuto della malattia, probabilmente dovuta all'aumento della citotossicità immunitaria.
  - Ha successo nel 20% circa dei pazienti.
  - Molto raramente (1-2% dei casi) la malattia recidivizza dopo l'apparente guarigione.

  In caso di infezione perinatale, immunodeficienza o pazienti con epatite non compensata, la terapia è poco efficace. Nei pazienti responsivi, si registra statisticamente un notevole calo delle complicanze.

  Nel paziente portatore di ceppi mutanti precore, la terapia con interferone si dimostra efficace in modo analogo solo per terapie più prolungate: dalle 16 settimane del trattamento normale si passa ai 12 mesi del trattamento dei pazienti HbeAg negativi.

  Tra gli effetti indesiderati ci sono sicuramente delle malattie autoimmuni importanti che tendono, ad eccezione della tiroidite, generalmente alla risoluzione.
- LAMIVUDINE: primo analogo nucleosidico approvato, inibisce la trascrittasi inversa ed è efficace sia contro l'HBV che contro l'HIV.
- ADENOFOVIR DIPIVOXIL: profarmaco dell'adevovir, è un nucleotide aciclico. Si è dimostrato molto efficace sia nel paziente normale sia nel paziente non responsivo alla terapia con interferone.
- INTERFERONE PEGILATO: la sua applicazione per la epatite B cronica è stata presa in considerazione una volta valutata la sua efficacia nel trattamento della epatite C cronica. L'efficacia, abbastanza alta, dipende dal genotipo virale: è massima per il genotipo A, minima per il genotipo D, intermedia per B e C.
- ENTECAVIR: inibitore della polimerasi analogo della guanosina, sembra essere l'antivirale in assoluto più potente contro l'HBV.

Le combinazioni di medicinali non sono utilizzate in quanto si è dimostrato che la loro efficacia non è differente da quella ottenuta, almeno a lungo termine, dalla

somministrazione del singolo farmaco: l'unico vantaggio nel somministrare antivirali che agiscono su diversi punti, è quello di ridurre il rischio di cronicizzazione.
La terapia di prima linea si basa quindi su:

- interferone pegilato.
- Uno o più antivirali tra lamivudine, adenofovir ed entecavir.

SOLO L'INTERFERONE PEGILATO HA LA CAPACITÀ DI ELIMINARE IN MODO DEFINITIVO LA MALATTIA in quanto è l'unico farmaco che agisce in maniera attiva SULLA RIMOZIONE DEL CCC-RNA, tutti gli altri farmaci inducono una risposta antivirale parziale o non diretta contro questo specifico target.
TRATTAMENTO DELLA EPATITE D CRONICA:
il trattamento della epatite D cronica si basa su alte dosi di interferone alfa somministrate per almeno un anno. Al termine della terapia si provvede alla eventuale estensione nei pazienti responsivi fino alla scomparsa del DNA dell'HDV e dell'HBsAg.
TRATTAMENTO DELLA EPATITE C CRONICA:
il trattamento di scelta per l'epatite B cronica è ad oggi la combinazione tra INTERFERONE PEGILATO E RIBAVIRINA, combinazione dimostratasi più efficace di qualsiasi altro trattamento combinato o singolo. Il trattamento è variabile in relazione al genotipo che ha colpito il paziente:

- GENOTIPI 1-4 dove la dose di interferone pegilato è di 1000-1200mg.
- GENOTIPI 2-3 dove la dose di interferone pegilato è di 800mg

accompagnati da una dose di ribavirina a meno che questa non sia controindicata. Anche la durata della terapia è variabile in relazione al genotipo coinvolto:

- 1 anno per pazienti con genotipo 1 e con genotipo 4.
- 6 mesi per pazienti con genotipo 2-3.
- anche solo 12-16 settimane nel paziente con genotipo 2 dove l'RNA dell'HCV diventa non rilevabile dopo 4 settimane di trattamento.

I genotipi 2 e 3 necessitano anche di un numero minore di controlli nel corso del tempo.
RIBAVIRINA:
la ribavirina è un analogo nucleosidico, non è chiaro quale sia il suo meccanismo di azione, ma sappiamo che ha effetto unicamente se utilizzato in associazione all'interferone, la monoterapia non ha nessun effetto clinico rilevante.
I DIVERSI TIPI DI INTERFERONE:
esistono almeno tre tipi di interferone:

- interferone α2a ad azione rapida, ideale per la terapia di prima linea; somministato a dose fissa.
- interferone α2b ad azione più prolungata, si utilizza per la terapia cronica; somministrato a dose variabile sulla base del peso del paziente, non si sale sopra i 120µg al giorno.
- inteferone pegilato ideale dal punto di vista farmacodinamico e farmacocinetico, viene utilizzato preferenzialmente:
  - ha un effetto migliore dal punto di vista della azione antivirale.
  - Può essere somministrato una sola volta a settimana, non tre volte a settimana come gli interferoni normali, ottenendo livelli efficaci.

CC BY NC SA

GLI HERPESVIRUS

gli herspes virus sono virus che hanno la capacità di penetrare nell'organismo e provocare una infezione perenne che di fatto, seppur nella stragrande maggioranza dei casi silente, non sparisce mai. Tra gli herpes virus ricordiamo:

- VARICELLA ZOSTER VIRUS che da la varicella e lo zoster..
- HERPES SIMPLEX VIRUS che da evidenti lesioni cutanee, nel complesso esistono due tipi di herpes simplex, il tipo 1 e il tipo 2.
- EPSTEINN BARR VIRUS.
- CITOMEGALOVIRUS.
- VIRUS HPERPETICI 6, 7 e 8.

i virus hepetici presentano delle caratteristiche comuni dal punto di vista microbiologico:

- capside a simmetria eicosaedrica.
- Sono virus A DNA BICATENARIO.
- Sono dotati di pericapside.
- Si replicano e assemblano direttamente nel nucleo della cellula.
- Presentano un effetto quasi sempre litico sulle cellule infettate.

HERPES SIMPLEX:

virus estremamente comuni, ricordiamo:

- HERPES SIMPLEX 1 generalmente con manifestazione orale o labiale.
- HERPES SIMPLEX 2 generalmente con manifestazioni genitali.

di fatto la localizzazione delle lesioni è variabile e non legata strettamente alla tipologia del virus: se il il rapporto sessuale è orale, allora l'infezione genitale si propagherà e manifesterà al cavo orale. In linea generale in termini di frequenza vale quanto detto in precedenza.
Il contagio avviene per contatto tra mucose o per contatto con cute abrasa, lesa, a questo punto:

- il virus si replica nelle cellule del derma e dell'epidermide, provocandone la lisi.
- Il virus si deve replicare in modo sufficientemente ampio da raggiungere le terminazioni nervose autonome o sensoriali.

EPIDEMIOLOGIA:
è importante ricordare il fatto che questi virus si trovano in tutto il mondo: test sierologici dimostrano come anticorpi di tipo IgG rivolti contro il virus HSV1 o HSV2 siano fondamentalmente presenti in tutte le popolazioni analizzate.
HSV2:
questo virus da principalmente infezioni genitali nelle fasi successive alla pubertà determinate per contagio sessuale: la sierologia raramente si riscontra positiva prima della pubertà. Dal punto di vista pratico ricordiamo che:

- il 15-20% della popolazione americana presenta anticorpi anti HSV2.
- Solo il 10% dei sieropositivi per questi anticorpi presentano una storia di lesioni genitali manifeste, molto spesso la patologia è subclinica.
- Il 50% dei malati di patologie veneree presenta anticorpi anti HSV2.

HSV1
questo virus da prevalentemente infezioni facciali spesso in forma di gengivostomatiti: la trasmissione avviene per contatto diretto e colpisce spesso i bambini. È importante ricordare che circa il 90% degli adulti oltre i 50 anni presenta anticorpi contro l'HSV1.

CC BY NC SA

SINERGIA EPIDEMIOLOGICA:
è noto che c'è una fortissima sinergia epidemiologica tra HSV 2 ed HIV: una infezione da HSV2 è associata ad un incremento del rischio di infezione da HIV di 2-4 volte.

LA LIBERAZIONE DEL VIRUS HSV 2:
la liberazione del virus HSV2 AVVIENE ANCHE NELLA FASE ASINTOMATICA DELLA MALATTIA, non solo in quella sintomatica anche se A DOSAGGIO MOLTO PIÙ BASSO: dal punto di vista della trasmissione della malattia questo è molto importante in quanto i portatori asintomatici, che sono molti visto che solo poco meno della metà degli infetti manifesta lesioni genitali, sono un enorme reservoire di tale virus. Ricordiamo che:

- HSV2 cresce in coltura da campioni prelevati giornalmente in pazienti asintomatici nel 2-10% dei casi.
- IL GENOMA DI HSV2 può essere rilevato tramite PCR anche nel 20-30% dei casi.

Se il paziente presenta una immunodepressione, la frequenza di manifestazione asintomatica sale anche all'80%.

DECORSO DELLA MALATTIA:
la infezione primaria si sviluppa in questo modo:

- INCUBAZIONE di circa 1-26 giorni, molto variabile, risulta di circa 5 giorni nell'HSV2.
- MANIFESTAZIONE CLINICA con segni sistemici importanti, soprattutto febbre.
- COMPARSA DELLE LESIONI CUTANEE.
- GUARIGIONE MOMENTANEA.
- RIEMERSIONE DELLA MALATTIA legata a numerosi e diversi fattori, possiamo dire che:
  - la riemersione labiale dell'HSV1 è molto più comune.
  - La riemersione genitale dell'HSV2 è molto più comune.

LA LESIONE CUTANEA caratteristica dell'herpes virus è una lesione tipicamente descrivibile in questo modo:

- VESCICOLE.
- SU FONDO ERITEMATOSO ROSSASTRO.
- CHE SI ROMPONO e danno vita alla classica crostosità.

MANIFESTAZIONI FACCIALI E ORALI:
possiamo ricordare che:

- gengivomastiti e faringiti sono le più comuni manifestazioni della prima infezione da HSV1. Si tratta di una patologia che si caratterizza per:
  - segni clinici e sintomi di questo tipo: febbre, mialgia, odinofagia, adenopatia cervicale della durata anche di 3-14 giorni.
  - Le lesioni derivate dal virus possono interessare palato duro e molle, gengive, lingua e aree della faccia; se l'infezione è più profonda possono essere coinvolte le pareti della faringe e i pilastri delle tonsille.

  Può essere difficoltoso distinguere tra una patologia infettiva di questo tipo e una tonsillite batterica, soprattutto nel momento in cui il virus attacchi le regioni delle tonsille.

  Non ci sono evidenze che associno una riattivazione del virus con faringiti ricorrenti in ogni caso.
- Manifestazioni limitate al labbro sono sicuramente le più comuni nella riemersione della malattia latente.

Nel paziente immunodepresso la patologia può diventare molto grave e dare vita a focolai

CC BY NC SA

necrotici importanti e eventualmente a forti odinofagie.
La riemersione del virus interessa in questo caso il GANGLIO TRIGEMINALE dove si instaura la latenza.

MANIFESTAZIONI GENITALI:

anche in questo caso distinguiamo:

- una prima infezione caratterizzata da:
  - sintomi sistemici come febbre, mal di testa, astenia, mialgia.
  - Sintomi localizzati come disuria, dolore vaginale, uretriti, linfoadenopatia inguinale molle.

  La cervice e l'uretra sono coinvolte nell'80% delle prime manifestazioni nella donna.
- La seconda infezione si manifesta prevalentemente con lesioni localizzate ed eventualmente uretrite, la frequenza è molto diversa ai 12 mesi dalla prima infezione:
  - per HSV1 è circa del 55%.
  - per HSV2 è circa del 90%.

la riemersione del virus interessa in questo caso i GANGLI SACRALI dove si instaura la latenza.

ALTRE MANIFESTAZIONI:

le manifestazioni legate agli herpes virus simplex possono essere molto diverse e variabili in termini di frequenza e gravità:

- infezione del dito: si tratta di una infezione relativamente frequente come complicazione di una infezione labiale o genitale, il virus penetra tramite lesioni cutanee preesistenti.
- Manifestazioni cutanee, dette herpes gladiatorum in quanto registrate soprattutto tra i wrestlers, possono verificarsi in ogni sede del corpo. Sono molto comuni sopratutto negli immunodepressi.
- Infezione dell'occhio: si tratta di una importante cheratite che, negli stati uniti, rappresenta la prima causa di cecità corneale. La patologia si manifesta con un forte dolore accompagnato da perdita di visione e formazione di lesioni caratteristiche nella cornea.
- Encefaliti: circa il 10-20% di tutti i casi di encefalite virale negli stati uniti sono da imputare agli herpes virus, l'HSV1 è responsabile di circa il 95% di questi casi. Questo tipo di encefalite virale si caratterizza soprattutto per:
  - febbre improvvisa.
  - Segni neurologici focali legati al LOBO TEMPORALE.

  Le sequele neurologiche sono abbastanza comuni sopratutto nei pazienti sopra i 50 anni che rientrano tra le categorie maggiormente esposte.
- Meningiti a liquor limpido: si tratta di un quadro associato prevalentemente a INFEZIONI GENITALI, non orali. Non è particolarmente preoccupante:
  - emicrania, febbre e lieve fotofobia.
  - Dura circa 2-7 giorni.

  Le sequele neurologiche sono rare anche in questo caso.
- Manifestazioni a livello del sistema nervoso periferico, soprattutto a livello del plesso sacrale, possono evidenziarsi seppur raramente, ma scompaiono lentamente nell'arco di qualche settimana. Molto raramente si possono avere rari casi di:
  - paralisi di Bell cioè la paralisi periferica del nervo facciale.

CC BY NC SA

    - sindrome di Guillan Barrè.
- Infezioni viscerali possono riguardare quadri sistemici importanti o singoli organi, generalmente sono coinvolti:
    - esofago: esofagiti da HSV sono conseguenze rare di faringiti.
    - Polmone: molto rara, eventualmente si manifesta in pazienti immunodepressi come conseguenza di una tracheobronchite virale. Nel complesso ricordiamo che se l'infezione si porta al sangue, può dare vita ad una POLMONITE INTERSTIZIALE BILATERALE.
    - Fegato: rara eventualità nel paziente immunocompetente, nel paziente immunosoppresso l'epatite virale può verificarsi. Il quadro è abbastanza grave e può portare anche alla morte.



Herpes virus di tipo 1 al labbro e herpes virus di tipo 2 a livello genitale.



INFEZIONE CONNATALE:
l'infezione connatale da HSV è una evenienza dovuta a:

- contatto con mucosa infetta, sicuramente l'evenienza più frequente.
- Infezione connatale, più rara.

La causa principale è quindi generalmente il contatto con lesioni genitali o mucose infette molto spesso da HSV 2, come avviene nel 70% dei casi. L'infezione è molto grave:

- senza terapia antivirale il 65% dei neonati va incontro a morte.
- Meno del 10% dei neonati con patologia virale che colpisce il sistema nervoso centrale non presenta sequele neurologiche.

Il maggior rischio di infezione deriva da infezioni acquisite dalla madre recentemente: infezioni croniche generalmente non danno problemi.

TERAPIA:
per quanto riguarda la terapia si utilizza generalmente L'ACICLOVIR: si tratta di un farmaco antiretrovirale che inibisce le trascrittasi del virus, molto efficace.
IL VACCINO:
esiste un vaccino contro il virus herpes: il vaccino, presente in due forme farmaceutiche per i virus HSV1 E 2 deriva fondamentalmente dal virus stesso inattivato da somministrare per via sottocutanea. L'uso del vaccino è riservato a chi soffre recidive importanti.

VARICELLA ZOSTER VIRUS:

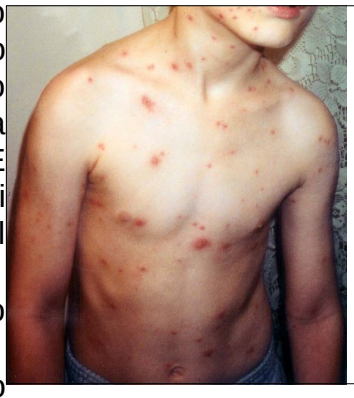
si tratta del virus responsabile di due quadri patologici: LA VARICELLA e lo ZOSTER.
Le due patologie sono di fatto una manifestazione di una stessa infezione che nel primo caso si mostra nella sua fase acuta, la varicella, nel secondo caso si mostra come riemersione, lo zoster: la varicella è una malattia esantematica tipica del bambino, lo zoster è una patologia che denota generalmente una immunodepressione e che si verifica sopratutto nell'anziano.

EPIDEMIOLOGIA E MANIFESTAZIONI:

CC BY NC SA

la malattia deriva generalmente da una infezione per via respiratoria:

- INFEZIONE PRIMARIA che si manifesta come una tipica malattia esantematica con la formazione di vescicole a livello del derma che seguono un loro quadro evolutivo e distribuite a tutto il corpo. Nel complesso questa patologia è ESTREMAMENTE CONTAGIOSA, colpisce il 90% dei pazienti entranti in contatto con il malato non immunocompetenti:
  - i bambini tra i 5 e i 9 anni sono sicuramente i più colpiti.
  - Le due fasce che seguono comprendono i bambini tra 1-4 e 10-14 anni.



Tipico esantema della varicella, risulta abbastanza visibile l'aspetto a cielo stellato dell'esantema legata alla presenza di diverse componenti simultaneamente.

immagine tratta da wikipedia

  La vaccinazione, eseguita spesso al secondo anno di vita, ha abbattuto moltissimo negli stati uniti l'incidenza di questa malattia. La malattia si sviluppa in questo modo:
  - incubazione di 10-20 giorni che si estrinseca in una patologia resporatoria relativamente significativa.
  - Esantema maculo papuloso che si sviluppa prima in sede retroauricolare, quindi al volto e agli arti e infine al corpo. L'esantema presenta caratteristiche particolari:
    - evolve attraverso gli stadi di macula, papula, vescicola, pustola e crosta.
    - Da un prurito molto forte che, se non lenito, provoca lesioni anche permanenti della cute.
    - Si manifesta come un esantema a cielo stellato: emergono cronologicamente diverse ondate di manifestazioni successive, alla terza ondata quindi sulla cute il quadro è quello di un esantema nei suoi diversi stadi contemporaneamente.
  - L'esantema si risolve per desquamazione.
  - Per la guarigione bisogna aspettare un mese circa.

  <u>COMPLICANZE:</u>
  - superinfezione batterica della cute, molto comune.
  - Atassia cerebellare e infiammazione meningea sono due manifestazioni relativamente comuni e preoccupanti sintomatologicamente ma clinicamente BENIGNE: si risolvono con recupero completo della funzione.
  - Polmonite da varicella zoster: si tratta di una evenienza rara ma abbastanza grave.
  - Altre complicazioni comprendono patologie molto diverse dalla miocardite alla glomerulnefrite.

  La varicella perinatale è un'evenienza molto grave che può portare alla morte anche nel 30% dei casi, la forma congenita della malattia è molto rara ma estremamente grave, si accompagna a ipoplasie di arti, microcefalie e altre manifestazioni molto importanti.
- INFEZIONE SECONDARIA o ZOSTER che si manifesta invece a livello DERMATOMERICO (malattia neurocutanea) associato ai gangli delle radici dorsali in cui il virus si insedia dopo la prima infezione. Manifestazioni ripetitive per questa

CC BY NC SA

patologia sono rare e correlate principalmente ad immunodepressioni importanti e interessano i dermatomeri da T3 a L3. Dal punto di vista pratico ricordiamo che vi possono essere complicazioni importanti quali:

- ZOSTER OPHTALMICUS con il coinvolgimento della branca oftalmica del trigemino, può portare a cecità se non affrontato con una adeguata terapia antivirale.
- ZOSTER A LIVELLO DEGLI ARTI che spesso coinvolge il motoneurone rendendo difficile anche il movimento.
- SINDROME DI RANSAY HUNT: sindrome caratterizzata dalla comparsa di vescicole nella parte esterna del canale uditivo, coinvolge il ganglio genicolato del facciale e provoca PARALISI DELLA MUSCOLATURA DEL VISO accompagnata da PERDITA DEL SENSO DEL GUSTO NEI DUE TERZI ANTERIORI DELLA LINGUA.
- HERPES SINE HERPETE: questo quadro interessa soprattutto i motoneuroni provocando alterazioni della contrazione muscolare senza che siano presenti sintomi cutanei attivi. Risulta più comune nei dermatomeri più bassi dove può dare problemi di incontinenza sfinteriale.

È importante ricordare il fatto che il sintomo principale e più debilitante resta comunque IL DOLORE MOLTO FORTE che si manifesta anche 72-48 ore prima della emersione delle vescicole.
Il paziente è di fatto CONTAGIOSO e soprattutto durante l'emersione dello zoster può infettare persone non sierologicamente preparate.

<u>FORME PARTICOLARI DI ZOSTER:</u>

lo zoster non sempre si manifesta come descritto in precedenza, in alcuni casi infatti:

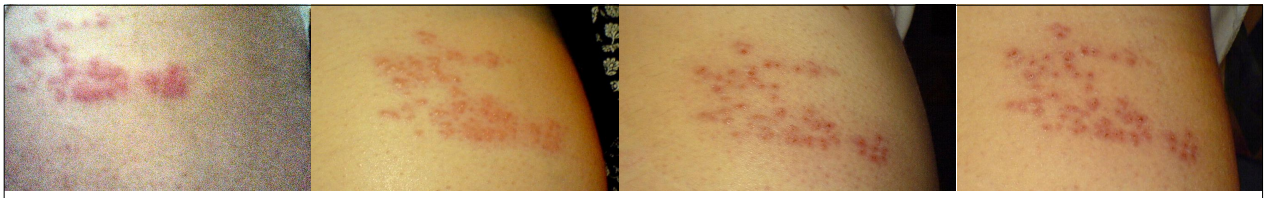
- non c'è dolore ma solo manifestazione cutanea.
- Non c'è eritema, ma solo dolore metamerico.

La diagnosi diventa quindi in alcuni casi piuttosto difficile: entrano in diagnosi differenziale patologie come il mollusco contagioso o altre patologie capaci di dare eruzioni vescicolari, dolori ad eziologia neurologica e patologie a livello spinale.
Esiste anche una forma infantile dovuta al contagio durante la gravidanza per via placentare: il bambino sviluppa uno zoster senza aver mai contratto la varicella.

<u>LA RISOLUZIONE:</u>

la risoluzione non è affatto priva di complicanze, si possono manifestare infatti:

- eventi edematocicatriziali molto importanti che, soprattutto nelle regioni del volto, possono risultare estremamente debilitanti.
- Nevralgie postherpetiche dove il dolore persiste OLTRE UN MESE DAL SUO ESORDIO.



Giorno 1 giorno 2 giorno 5 giorno 6

immagini tratte da wikipedia

CITOMEGALOVIRUS:

il citomegalovirus è un virus diffusissimo nella popolazione mondiale, ma che di fatto salvo rari casi non da patologie importanti. Emerge oggi come patogeno importante per patologie legate a deficit immunitari importanti sopratutto dopo il trapianto.

EPIDEMIOLOGIA:

come accennato il virus è diffusissimo quanto asintomatico, spesso i pazienti vengono infettati in giovane età e nel momento in cui un bambino porta l'infezione nel nucleo familiare, il 50% dei familiari sieroconverte in sei mesi.

Le principali vie di somministrazione sono:

- ripetuti contatti intimi.
- Rapporti sessuali.

Una volta infettato, l'individuo, come per tutti i virus herpes, non guarisce mai.

SINTOMATOLOGIA:

la sintomatologia è estremamente variabile:

- L'INFEZIONE CONGENITA DA CITOMEGALOVIRUS che può essere molto grave e portare alla malattia CITOMEGALICA GENERALIZZATA. Le manifestazioni sono:
  - petecchie, epatosplenomegalia e ittero, molto comuni, circa nel 60-80% dei casi.
  - Problemi più gravi come la microcefalia o ritardi nello sviluppo e mentali si possono verificare nel 30-50% dei casi.

  La mortalità bruta per le forme gravi è del 20-30% e i superstiti spesso presentano reliquati neurologici importanti: la malattia è determinata generalmente da una INFEZIONE CONCOMITANTE LA GRAVIDANZA, non da una riattivazione del virus latente, e la gravità è correlata a fattori ancora non chiari.
- INFEZIONE PERINATALE determinata dal passaggio nel canale del parto o dalla assunzione di latte materno infetto o da contatto diretto con il virus, si tratta di forme che passano nella stragrande maggioranza dei casi come asintomatiche.
- L'INFEZIONE PRIMARIA nella adolescenza o nell'età adulta si può manifesta seppur raramente come una SINDROME MONONUCLEOSICA sopratutto a causa di una importante risposta immunitaria guidata dai linfociti di tipo T: a questa attivazione consegue la mobilizzazione delle cellule B che appaiono allo striscio di sangue spesso di forma alterata come avviene del resto anche nelle infezioni acuta da EBV. Questa spesso aspecifica stimolazione alla produzione di anticorpi può slatentizzare fenomeni di produzione di anticorpi come il fattore reumatoide.
- INFEZIONE NELL'IMMUNOCOMPROMESSO: si tratta di un patogeno estremamente temuto nelle terapie immunosoppressive post trapianto, il periodo di massimo rischio si colloca tra il primo e il quarto mese dopo il trapianto.

EPSTEINN BARR:

il virus di Epsteinn Barr è il virus responsabile della MONONUCLEOSI INFETTIVA: si tratta di un virus estremamente contagioso e, come tutti gli herpes, dotato di fenomeni di latenza che si manifestano in questo caso nelle cellule B della memoria.

EPIDEMIOLOGIA:

il virus è presente in tutto il mondo, è estremamente comune, circa il 90% della popolazione risulta positiva a test sierologici. Nel complesso il virus si trasmette per contatto di saliva generalmente:

- dall'adulto al bambino nelle fasi preadolescenziali soprattutto.
- Tra giovani adulti tramite il bacio.

Nella stragrande maggioranza dei casi la malattia interessa giovani adulti.

CC BY NC SA

PATOGENESI:
il virus penetra nell'organismo con la saliva come accennato, giunto nel cavo orale:

- infetta l'epitelio dell'orofaringe e delle ghiandole salivari.
- Infetta le cellule B:
  - per contatto con le cellule delle mucose.
  - Per contatto diretto, questo può avvenire soprattutto a livello delle tonsille.
- Il virus passa nel sangue veicolato dalle cellule B.
- l'organismo reagisce in modo molto importante: le cellule T cominciano a sviluppare una reazione contro il virus e questa reazione provoca una linfoadenopatia molto importante alimentata soprattutto dalla presenza di una stimolazione alla proliferazione della popolazione linfocitaria di tipo B.
- una volta eliminata la infezione primaria, il virus permane nelle cellule B della memoria per tutta la vita.

Il recettore utilizzato dal virus è CD21, si tratta del recettore di superficie delle cellule B che normalmente si lega a C3d del complemento. Nella risposta immunitaria le componenti principalmente coinvolte sono due:

- linfociti di tipo T.
- INF gamma, sicuramente la citochina più importante in questo caso.

Il quadro è quello caratteristico di una infezione virale.

MANIFESTAZIONI CLINICHE:
le manifestazioni cliniche caratteristiche sono VARIABILI IN RELAZIONE ALL'ETÀ DEL PAZIENTE:

- NEL BAMBINO sono nella stragrande maggioranza dei casi asintomatiche, si traducono eventualmente in una faringite con o senza tonsillite.
- NEL GIOVANE ADULTO nel 75% DEI CASI SI HA UNA VERA E PROPRIA MONONUCLEOSI INFETTIVA:
  - 4-6 settimane di incubazione.
  - 1-2 settimane di periodo prodromico caratterizzato da affaticamento, mialgia e malessere.
  - Malattia conclamata che si manifesta con febbre, mal di gola e linfoadenopatia diffusa chiaramente: generalmente la durata della febbre non supera le 2 settimane ma in alcuni casi può arrivare a più di un mese.

  Il trattamento del mal di gola con ampicillina, indicato molto spesso per le infezioni batteriche streptococciche, in questo caso può scatenare un rash cutaneo importante: questo in ogni caso non indica che in futuro la problematica possa ripetersi.
- NELLA POPOLAZIONE ANZIANA si hanno principalmente sintomi generici.

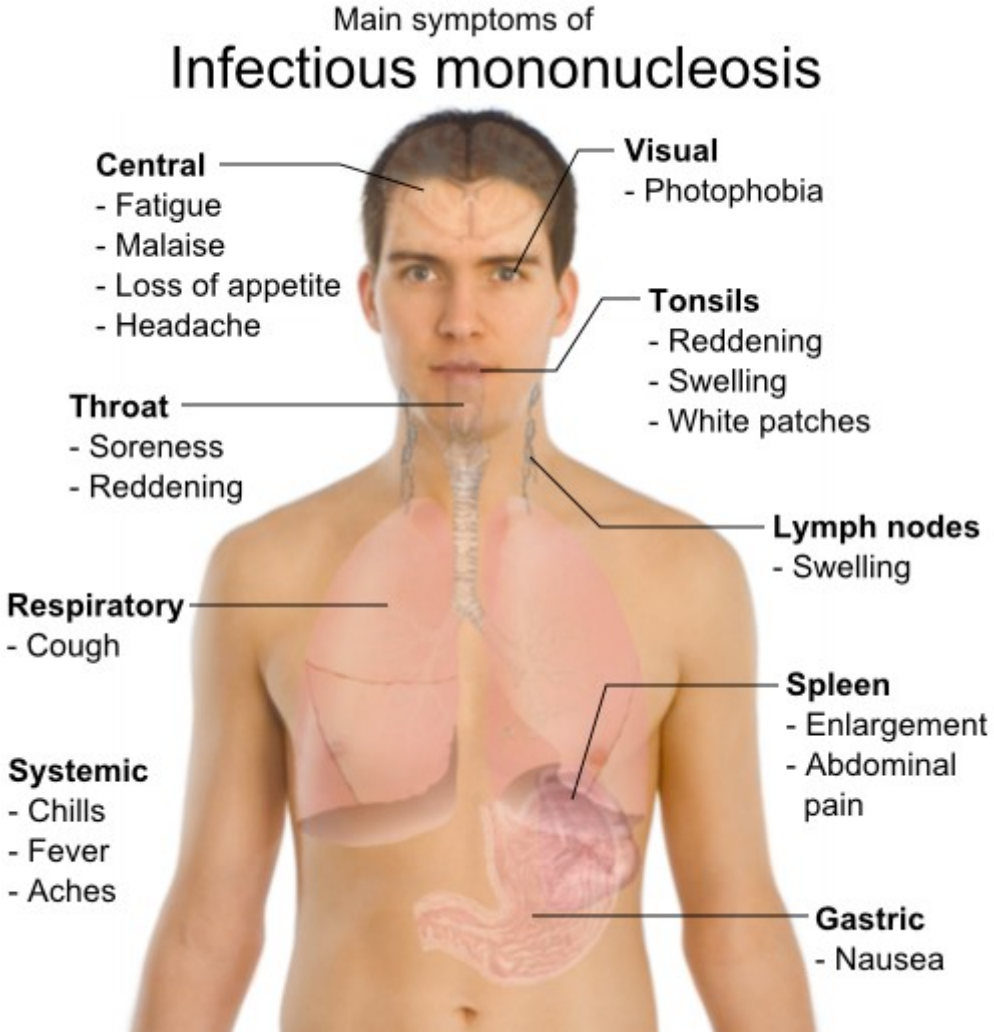
COMPLICANZE:
nella maggior parte dei casi si tratta di una patologia autolimitante e le rare complicanze che possono portare alla morte sono legate alla infezione del sistema nervoso centrale o eventualmente a rottura splenica, ostruzione delle vie aeree e superinfezioni batteriche.

PATOLOGIE ASSOCIATE AL VIRUS DI EPSTEINN BARR:
generalmente le patologie da virus di epsteinn barr che non siano la mononucleosi infettiva sono legate a immunodeficiente importanti, nello specifico ricordiamo:

- PATOLOGIE NON NEOPLASTICHE:
  - leucoplachia della lingua, spesso associata al virus HIV, può essere dovuta al virus di epsteinn barr.

cc BY NC SA

    - Sindrome da fatica cronica.
- PATOLOGIE NEOPLASTICHE:
    - LINFOMA DI BURKITT: determinato da una traslocazione cromosomica tra i cromosomi 8 e 14, tale linfoma è particolarmente frequente nelle regioni in cui la malaria è endemica.
    - CARCINOMA NASOFARINGEO neoplasia solida della faringe, maggiormente diffusa nella regione della cina meridionale.
    - LINFOMA DI HODGKING caratterizzato dalla presenza delle cellule giganti di Sternberg.
    - LINFOMI A CELLULE B che si verificano però unicamente nei pazienti dotati di deficit immunitari piuttosto pesanti.
- PATOLOGIE PREDISPONENTI ALLE PATOLOGIE NEOPLASTICHE come la SINDROME LINFOPROLIFERATIVA: questa sindrome prelude generalmente alla formazione di una neoplasia da cellule B.



SINDROMI MONONUCLEOSICHE:
sindromi confondibili con la mononucleosi ma da esse differenti per eziologia, patogeni potenzialmente coinvolti sono:

- citomegalovirus.
- HIV, nella forma della sindrome retrovirale acuta.

- Rosolia.
- Virus dell'epatite A.
- toxoplasma gondii.

LA ROSOLIA:

la rosolia si tratta di un virus strutturalmente caratterizzato da:

- RNA monocatenario a polarità positiva.
- presenta un pericapside.
- si replica a livello citoplasmatico.
- ha attività emoagglutinante.

la rosolia di per se non da moltissimi problemi, si tratta di una malattia che nel paziente sano e normale si manifesta principalmente come un esantema, TALE VIRUS È TUTTAVIA MOLTO PERICOLOSO SE CONTRATTO IN GRAVIDANZA e può generare dei problemi enormi.

LA MALATTIA:

fondamentalmente si sviluppa in questo modo:

- INFEZIONE PER VIA INALATORIA si tratta di una malattia estremamente contagiosa.
- INCUBAZIONE che supera per durata anche le tre settimane: in questo periodo il virus si moltiplica nelle vie respiratorie.
- VIREMIA PRIMARIA.
- si porte a strutture reticolari o endoteliali.
- VIREMIA SECONDARIA: generalmente fino al raggiungimento di questa fase non si hanno sintomi.
- FASE PRODROMICA durante la quale si manifestano alcuni segni clinici:
  - febbre che raramente sale sopra i 38gradi.
  - infezioni generalmente delle vie respiratorie alte; non sempre presente.
  - linfoadenopatia a disposizione retroauricolare e suboccipitale: soprattutto la disposizione suboccipitale della linfoadenopatia è strettamente indicativa della patologia in questione.
- RASH CUTANEO MACULO PAPULARE che:
  - si sviluppa dalla faccia al tronco.
  - Si presenta non confluente.

  L'esantema si manifesta unicamente nel 50% dei casi.
- SI HA UNA RISOLUZIONE SPONTANEA IN 3-5giorni.



Esantema tipico della rosolia.
immagine tratta da wikipedia

Complicanze possibili sono:

- artrite acuta.
- Trombocitopenia.
- Encefalite.

ROSOLIA CONNATALE:

si tratta di una infezione materno fetale molto grave, può generare:

- PROBLEMI OCULARI SERI:
  - cecità.
  - Microftalmia.
  - Glaucoma.
  - Cataratta.

CC BY NC SA

- PROBLEMI DI ORDINE UDITIVO:
  - sordità cocleare.
  - Sordità centale.
- PROBLEMI DI ORDINE NEUROLOGICO:
  - microcefalia.
  - ritardo mentale.
  - eventualmente autismo.
- PROBLEMI DI NATURA SISTEMICA:
  - eptosplenomegalia molto evidente.
  - porpora trombocitopenica.
  - polmonite interstiziale.
  - malformazioni cardiache quali pervietà del dotto arterioso o stenosi della arteria polmonare.



Cataratta (perdita di trasparenza del cristallino) in un bambino affetto da rosolia congenita.
immagine tratta da wikipedia

- il neonato è inoltre INFETTIVO e fino a due anni dalla nascita e immette virus nell'ambiente.

LA VACCINAZIONE PER LA ROSOLIA:
tale vaccinazione è stata eseguita in modo massiccio soprattutto nelle donne e ha contribuito in modo fondamentale al netto decremento della incidenza di tale malattia. La somministrazione del vaccino è controindicata:

- nel paziente malato di HIV.
- Nella donna durante la gravidanza, a seguito della vaccinazione è raccomandato evitare gravidanze nei tre mesi successivi.

HERPES VIRUS 6:

si tratta del virus responsabile dell'exantema subitum o sesta malattia: questo virus è trasmesso dal contatto con fluidi genitali e dalla saliva.
Le manifestazioni cliniche emergono:

- generalmente pochi mesi dopo la nascita con la scomparsa degli anticorpi materni, nel caso specifico il picco di incidenza si ha 9 e 21 mesi, a 24 mesi la sieropositività si riscontra nell'80% dei pazienti: il virus è diffusissimo. La sintomatologia può interessare:
  - semplicemente un attacco febbrile con febbre e diarrea per esempio.
  - Una malattia esantematica caratteristica o sesta malattia, caratterizzata dalla presenza di guance rosse a “bambino schiaffeggiato”.

  Il 10-20% degli attacchi febbrili a quest'età sono correlati proprio a questo virus.



- Nei pazienti più vecchi infezioni sintomatiche determiante da questo virus possono dare sindromi mononucleosiche o encefaliti focali.
- Nei pazienti immunodepressi il virus herpes 6 può essere estremamente pericoloso.

HERPES VIRUS 7:

si tratta di un virus herpes isolato dai linfociti T circa 20 anni fa, nel 1990, viene

CC BY NC SA

normalmente acquisito ad un'età più vecchia rispetto al virus herpes 6:

- le vie di trasmissione comuni sono saliva e latte materno.
- Le manifestazioni cliniche sono rare, se presenti possono essere:
  - febbre accompagnata da convulsioni.
  - Sintomi e segni di patologia gastrointestinale.

HERPES VIRUS 8:

si tratta di un virus per la prima volta isolato in concomitanza ad analisi relative al sarcoma di kaposi, tanto che venne definito KSHV cioè kaposi's sarcoma-associated herpes virus. Questo virus è particolarmente diffuso al contrario degli altri herpes, in determinate regioni del mondo, dove l'infezione è prevalentemente infantile, mentre non lo è in altre, dove l'infezione avviene prevalentemente per via sessuale.
Nei pazienti immuncompetenti il virus non da nessun tipo di problema, ma in pazienti immundepressi si può assistere a:

- FEBBRE.
- SPLENOMEGALIA.
- IPERPLASIA LINFOIDE.
- PANCITOPENIA.
- RAPIDA EMERSIONE DI UN SARCOMA DI KAPOSI: sembra che l'elevata incidenza di sarcoma di kaposi nei pazienti malati di HIV sia da imputare alla coinfezione molto spesso presente per i due virus.

BY NC SA

TBE O TICK BORN ENCEFALITIS

la TBE è una malattia trasmessa dal TBEV o tick born encefalitis virus, un FLAVIVIRUS.

EPIDEMIOLOGIA:

dal punto di vista epidemiologico e microbiologico distinguiamo tre tipi di TBEV:

- europeo o western tick born encefalitis virus.
- Siberian tick born encefalitis virus.
- Russian spring-summer o far eastern tick born encefalitis virus.

La diffusione è variabile di anno in anno e molto spesso la malattia non viene identificata.

VETTORE E RESERVOIRE:

la zecca del genere IXODES è tipicamente sia VETTORE che RESERVOIRE:

- i piccoli roditori sono ospite principale.
- L'uomo è ospite accidentale.

Animali di grande dimensione non hanno ruolo nel ciclo vitale del virus. La particolarità del virus è che di fatto infetta la zecca e si trasmette nella zecca stessa:

- attraverso i diversi stadi dello sviluppo della zecca stessa, da larva a ninfa a zecca adulta.
- Attraverso le uova della zecca adulta alle nuove larve.

LA TRASMISSIONE DEL VIRUS:

la trasmissione del virus può avvenire in due modi:

- TRAMITE IL MORSO DELLA ZECCA, la via di trasmissione più comune, generalmente tra aprile e novembre.
- TRAMITE LA ASSUNZIONE DI LATTE FRESCO DI:
  - capra.
  - Pecora.
  - Mucca.

La trasmissione interumana non è mai stata registrata, la trasmissione verticale è possibile in rari casi.

ASPETTI CLINICI:

il virus può provocare:

- meningite.
- Encefalite.
- Meningoencefalite.
- Malattia febbrile lieve.

Preoccupante è la prevalenza di deficit nervoso a lungo termine dopo l'infezione: arriva ad interessare anche il 10-20% dei pazienti.

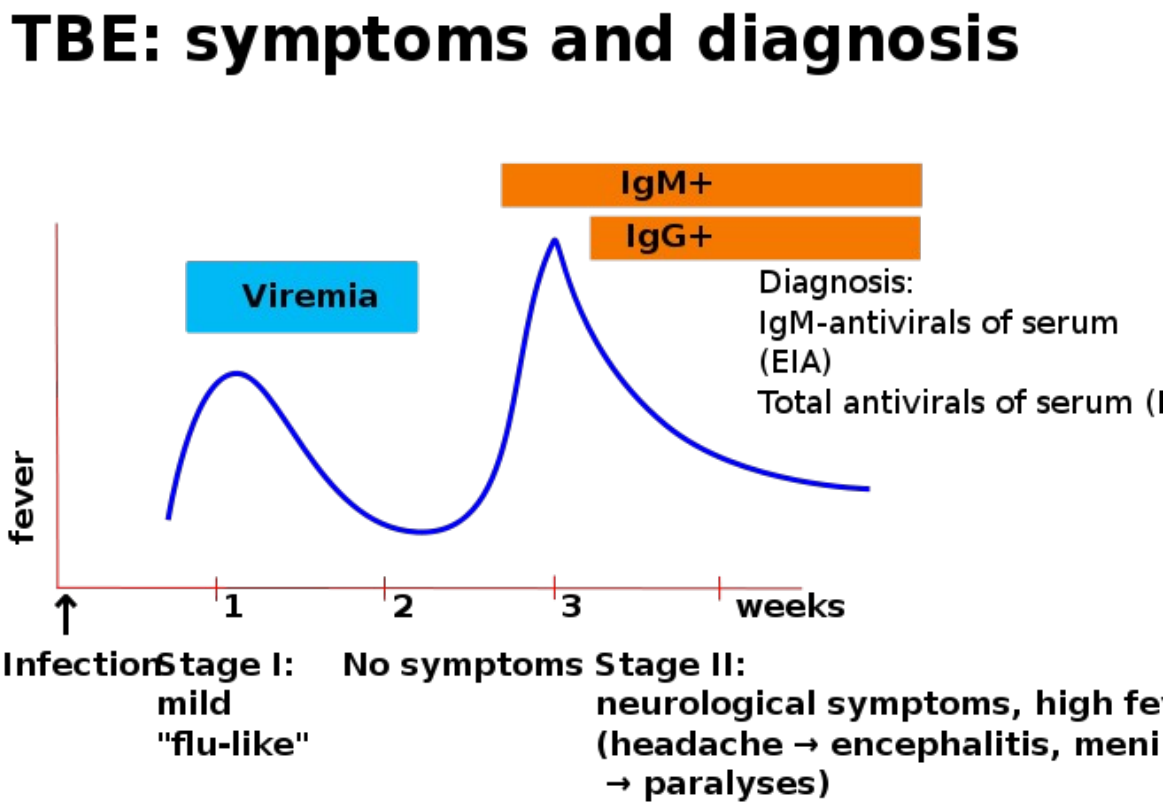
SVILUPPO DELLA MALATTIA:

- INCUBAZIONE da 7 a 14 giorni, più breve se la malattia origina dalla ingestione di latte.
- VIREMIA TRANSITORIA che si caratterizza per una malattia febbrile di 2-4 giorni, con:
  - anoressia.
  - Mialgia.

CC BY NC SA

    - Emicrania.
    - Nausea ed eventualmente vomito.

  Durante questa fase il virus può essere isolato dal sangue.
- REMISSIONE PROVVISORIA di circa 8 giorni.
- SECONDA FASE che si sviluppa nel 20-30% dei pazienti affetti e si traduce in una meningite o meningoencefalite con liquor limpido. Durante questa fase il virus non si trova nelle emocolture, ma possono essere identificate delle IgM diretto contro di esso.
- CRONICIZZAZIONE: si tratta di forme rare dovute generalmente al siberian tick born encefalitis virus.



PROGNOSI:
come accennato:

- nella stragrande maggioranza dei casi, circa 2/3 o ¾, si sviluppa semplicemente la forma viremica transitoria, la prognosi è ottima.
- La forma encefalitica:
    - nel 10-20% dei casi conduce a deficit neurologici a lungo termine.
    - Può risultare letale circa nell'1% dei casi, generalmente la morte sopraggiunge 5-7 giorni dopo la insorgenza della sintomatologia meningitica.

CC BY NC SA

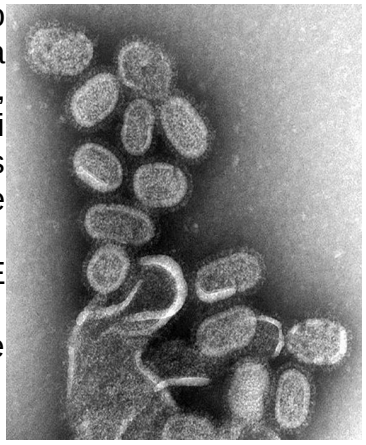
La mortalità è più alta per il virus nella forma “far eastern”.

TRATTAMENTO:

il trattamento è praticamente unicamente di supporto, non esiste terapia specifica, si possono utilizzare glucocorticoidi per lenire la flogosi. La intubazione può essere necessaria.
In alcune aree endemiche viene somministrato un apposito vaccino, in linea generale la prevenzione tramite repellenti è sufficiente.

CC BY NC SA

L'INFLUENZA



L'influenza è una patologia causata da ortomyxovirus, si tratta di una patologia molto comune che fondamentalmente comincia con una rinite con muco molto fluido cui segue generalmente una secrezione più densa accompagnata a dei problemi legati alla regione faringea, l'espettorato infine assume un colore più scuro, simile a quello di una infezione batterica. La maggior parte della attività del virus influenzale si manifesta a livello dell'epitelio delle prime vie aeree.

EFFETTO DEL VIRUS SULL'EPITELIO DELLE PRIME VIE AEREE:

si tratta di un epitelio pseudostratificato ciliato, a livello di tale epitelio riconosciamo la presenza di:

- cellule epiteliali normali.
- cellule mucipare.
- cellule dello strato basale.

normalmente il muco prodotto dalle cellule mucipare, viene convogliato dalle ciglia vibratili verso la FARINGE e quindi VERSO LE PARTI PIÙ ALTE DELL'APPARATO RESPIRATORIO.

L'AZIONE CITOPATICA DEL VIRUS:

Nello specifico il virus influenzale:

- presenta attività CITOCITICA, uccide cioè le cellule di questo epitelio.
- una volta giunto alle vie aeree superiori, uccide soprattutto cellule:
  - mucipare.
  - ciliate.

  NON UCCIDE TUTTAVIA LE CELLULE DELLO STRATO BASALE: il virus non presenta tropismo per esse.
- CON LA MORTE DELLE CELLULE MUCIPARE E DELLE CELLULE CILIATE LA FUNZIONALITÀ DELL'EPITELIO VIENE MENO.

L'EVOLUZIONE DELLA SECREZIONE NEL TEMPO:

La secrezione A SEGUITO DELLE LESIONI PROVOCATE DAL VIRUS È DI TIPO SIEROSO: l'epitelio ha PERSO LA SUA IMPERMEABILITÀ e per questo l'espettorato è, almeno nella prima fase, LIQUIDO in quanto deriva dalle regioni sottostanti la struttura epiteliale.

Con il tempo LE CELLULE BASALI RICOMINCIANO A PROLIFERARE, si rigenerano in primis le cellule MUCIPARE, non quelle ciliate, DI CONSEGUENZA IL MUCO PRODOTTO NON VIENE RIMOSSO DALLA SEDE DI PRODUZIONE E:

- si accumula.
- da spesso fenomeni di irritazione che provocano:
  - tosse.
  - Rinite.
- si addensa e da vita ad un espettorato MUCOSO DENSO caratteristica dell'ultima fase della malattia.

Con la rigenerazione delle strutture cellulari ciliate la situazione ritorna alla normalità.

CC BY NC SA

LA TERAPIA:

La patologia non presenta una gravità tale da richiedere generalmente un ricovero, fondamentalmente si consiglia di:

- STARE AL CALDO.
- BERE MOLTI LIQUIDI.

Il virus infatti ha una temperatura ideale di moltiplicazione di circa 33-35°C:

- L'ambiente ideale di riproduzione del virus sono quindi le prime vie aeree, le parti più profonde delle strutture polmonari sono generalmente meno sensibili proprio in quanto la temperatura incrementa.
- l'incremento della temperatura corporea legato alla febbre ha un effetto diretto sulla capacità di riproduzione del virus.

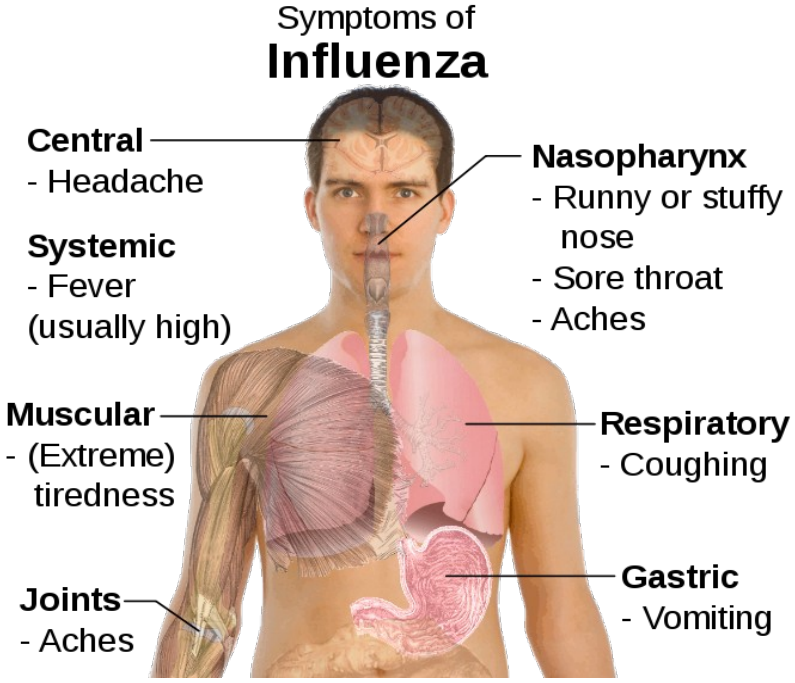
Per questo motivo l'utilizzo dell'aspirina è fortemente sconsigliato: l'aspirina abbassa la temperatura corporea e favorisce la moltiplicazione virale.
per quanto riguarda l'idratazione la SECREZIONE e L'ESPETTORATO sono utili nella eliminazione delle componenti cellulari infette da virus e i liquidi sono essenziali per la loro produzione.

LA DURATA DELLA PATOLOGIA:

normalmente possiamo dire che la patologia si evolve in questo modo:

- 3 giorni di incubazione.
- 2 giorni sono necessari per la emersione della patologia conclamata.
- in 8-12 giorni l'infezione si risolve completamente.

La risposta immunitaria è di natura naturalmente CITOTOSSICA e provoca notevoli incrementi delle concentrazioni di INERFERON GAMMA.



POSSIBILI COMPLICAZIONI:

La perdita delle strutture epiteliali alterate dal virus genera un incremento della

SUSCETTIBILITÀ DELL'EPITELIO RESPIRATORIO AD INFEZIONI DI NATURA BATTERICA che spesso si sovrappongono, soprattutto in soggetti anziani, dando broncopolmoniti gravi.
Generalmente le complicazioni di tale patologia sono associate ad un mancato rispetto delle misure consigliate, nello specifico ricordiamo che:

- il freddo abbassa la temperatura bronchiale, bronchiolare e alveolare provocando:
  - un incremento della compatibilità del virus per le regioni più basse dell'apparato respiratorio.
  - Un decremento della perfusione legato alla vasocostrizione generata dal calo della temperatura.
  - il virus di porta verso le regioni più profonde dell'apparato e raggiunge i bronchioli.
  - L'effetto CITOPATICO e PROINFIAMMATORIO del virus a livello ALVEOLARE stimola la produzione di liquidi ed eventualmente PORTA AD EDEMA POLMONARE[1].

  Il dolore articolare caratteristico di questo tipo di patologia è legato alla attivazione delle CTL, tali cellule producono soprattutto INTERFERON GAMMA che risulta:
  - fondamentale nella eliminazione delle cellule infette da virus grazie a diversi meccanismi di azione quali:
    - attivazione delle cellule macrofagiche, utile soprattutto in risposta a patogeni intracellulari.
    - Stimola la risposta citotossica stimolando la proliferazione della linea Th1.
    - Stimola il class switch verso le IgG, maggiormente adatte a combattere praticamente qualsiasi tipo di infezione.
    - Stimola l'esposizione di MHC di tipo I e II, stimola quindi la presentazione del virus alle cellule citotossiche stesse.
  - Ha un elevato potere proinfiammatorio: genera una infiammazione lieve articolare che provoca i dolori tipici di questo tipo di patologia.
- Anche l'attività respiratorio concitata può avere effetti deleteri rispetto alla prognosi: stimola il passaggio in profondità della infezione.

DIFESE CONTRO IL VIRUS DELL'INFLUENZA:

Le componenti rilevanti dal punto di vista immunitario sono fondamentalmente:

- IgA SECRETE
- ANTICORPI SISTEMICI
- IMMUNITÀ CELLULO MEDIATA

questi fattori possono essere utili nella:

- PREVENZIONE DELLA MALATTIA:
  - IgA che si trovano a livello delle MUCOSE, sono ESSENZIALI PER LA DIFESA CONTRO TALE MICROORGANISMO, se sono presenti, infatti, il patogeno non aggredisce il paziente in quanto non riesce ad aderire alla mucosa. In ogni caso è importante ricordare che:
    - l'individuo deve essere immunizzato per produrre IgA.
    - Queste molecole hanno una emivita relativamente breve.

1 Questo è tanto vero che generalmente l'esposizione di un topo al virus influenzale ha conseguenze molto più gravi se il topo viene esposto a temperature inferiori: un topo tenuto al caldo tollera concentrazioni virali 2000 volte superiori rispetto a topi esposti a temperature maggiormente rigide.

CC BY NC SA

        - Il virus, presentando capacità mutazionali notevoli, può eludere questo tipo di difesa.
    - ANTICORPI SISTEMICI: tali anticorpi sono assolutamente inutili dal punto di vista preventivo, gli anticorpi sistemici indotti con la VACCINAZIONE:
        - non sono protettivi rispetto alle vie aeree superiori.
        - sono essenziali nelle difese dalle AGGRESSIONI POLMONARI, l'immunizzazione vaccinale protegge infatti dalle complicazioni:
            - attaccano ed impediscono la propagazione del virus tra cellule differenti.
            - Escreti con l'espettorato limitano la aggressività del virus: ricordiamo che le IgG possono oltrepassare senza problemi le barriere endoteliali.
    - RISPOSTA CELLULO MEDIATA che chiaramente non interviene a livello preventivo in questo tipo di malattia, né a livello delle vie aeree né a livello polmonare.
- GUARIGIONE DALLA MALATTIA:
    - IgA SECRETE possono probabilmente contribuire alla guarigione, ma non sono in ogni caso fondamentali.
    - ANTICORPI SISTEMICI che possono essere utili, ma non essenziali o sufficienti.
    - IMMUNITÀ CELLULO MEDIATA che è ESSENZIALE PER LA GUARIGIONE DALLA MALATTIA IN QUANTO CONSENTE LA ELIMINAZIONE DELLA MAGGIORE FONTE DI REPLICAZIONE VIRALE cioè le cellule infette.

IL VACCINO:

Il vaccino, come accennato in precedenza ha COME UNICA FUNZIONE QUELLA DI PROTEGGERE DALLE COMPLICAZIONI DELLA INFEZIONE VIRALE e viene prodotto a partire dal virus morto in associazione ad adiuvanti generalmente lipidici.

Lo squalene, utilizzato come adiuvante, può generare patologie di natura AUTOIMMUNE COME LA SINDROME di GUILLAIN BARRÈ: si tratta di una polineurite periferica che si manifesta molto raramente (1-2 casi su 100.000 persone in un anno è la prevalenza di tale patologia nel mondo) e che provoca una paralisi periferica a partire dagli arti inferiori verso gli arti superiori. Tale patologia è in ogni caso raramente associata al vaccino e si manifesta per altre cause quali infezioni da Campylobacter Jejuni o da virus di Epsteinn Barr.

CC BY NC SA

LA MALARIA

la malaria è una patologia parassitaria da protozoo, i protozoi in grado di determinare questa patologie sono i plasmodi della malaria che rientrano nella stragrande maggioranza dei casi in queste quattro categorie:

- PLASMODIUM FALCIPARUM.
- PLASMODIUM VIVAX.
- PLASMODIUM OVALE.
- PLASMODIUM MALARIAE.

Di cui sicuramente l'ultimo, il malariae, è il maggiormente pericoloso.
La malaria è una malattia che si trasmette quasi esclusivamente per TRASMISSIONE TRAMITE VETTORE: il vettore in questione è una zanzara del genere anopheles, all'interno di questo genere, 7 diverse specie di zanzara sono in grado di veicolare il parassita.

EPIDEMIOLOGIA:

la malaria è in assoluto una delle patologie maggiormente diffuse in tutto il mondo e che contribuisce in modo maggiormente significativo al calo della vita media, soprattutto nei paesi del terzo mondo. Ormai eradicata negli Stati Uniti e in Europa, la malaria è ancora particolarmente diffusa in paesi:

- del sud e centro America.
- Dell'Africa, soprattutto in determinate zone.
- Dell'Asia, in particolare Cina India e paesi limitrofi.

La distribuzione dei plasmodi della malaria è differente nelle diverse regioni del mondo: in Africa, Nuova Guinea e Haiti prevale il falciparum; in centro America il vivax; nelle restati regioni del mondo la diffusione è fondamentalmente simile per le diverse specie.

CLASSIFICAZIONE DELLA DIFFUSIONE:

dal punto di vista epidemiologico generalmente si distinguono quattro categorie di paesi sulla base della diffusione di parassitemia e palpabilità della milza in bambini tra 2 e 9 anni:

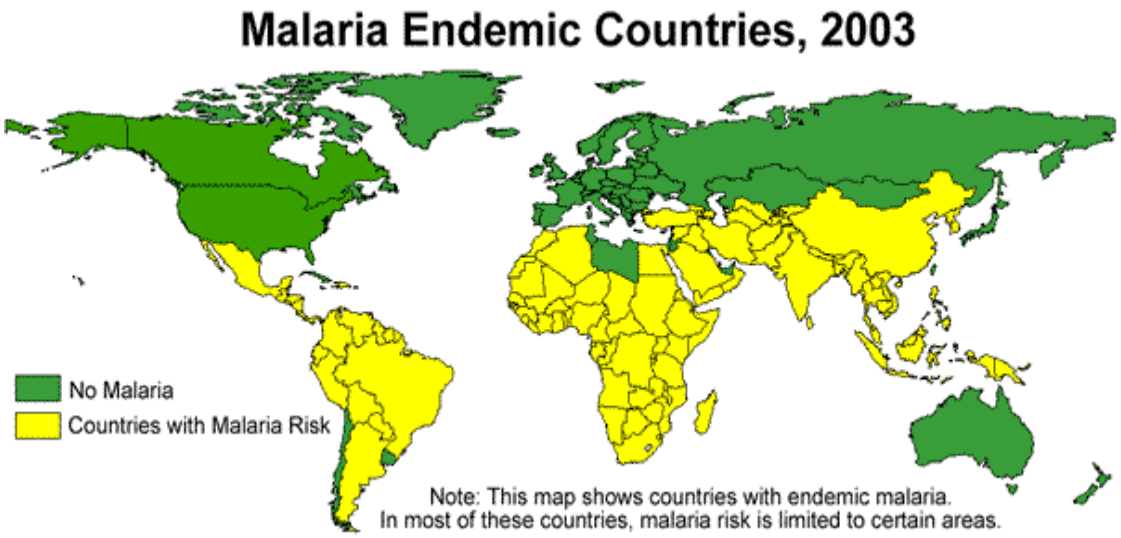
1. ipoendemici, meno del 10%.
2. mesoendemici, tra 10 e 50%.
3. iperendemici, tra 51 e 75%.
4. oloendemici, più del 75%.

Nei paesi dove la presenza della malaria è molto radicata, iperendemici o oloendemici, spesso si riscontrano dei casi di parziale immunizzazione dove il paziente presenta una parassitemia anche molto elevata ma non presenta sintomi, questo è dovuto al fatto che:

- la trasmissione della malattia avviene in giovane età e di conseguenza chi sopravvive, convive con la malattia.
- Un paziente può andare incontro in una sola giornata a più contatti con zanzare anopheles infette.

Nei paesi dove invece la presenza della malaria è meno radicata, difficilmente si sviluppano quadri di immunizzazione totale o parziale e di conseguenza i quadri sintomatologici saranno molto più evidenti.
Altro possibile metodo per valutare il grado di diffusione della malattia è la valutazione del NUMERO DI PUNTURE DI INSETTO POSITIVE PER LA MALARIA PER ANNO PER PERSONA.

cc BY NC SA



VALUTAZIONE DEL TASSO DI TRASMISSIONE:

il tasso di trasmissione è correlato a tre fattori fondamentali:

1. direttamente proporzionale alla densità del vettore.
2. Direttamente proporzionale al quadrato del numero di punture verso esseri umani che in un giorno una zanzara è in grado di compiere.
3. Direttamente proporzionale alla decima potenza della possibilità di sopravvivenza della zanzara nelle 24 ore.



Zanzara anopheles che punge il braccio di un uomo.
immagine tratta da wikipedia

La vita media della zanzara è molto importante: per potersi sviluppare una effettiva infezione della ghiandola salivare della zanzara vettore, sono necessari da 8 a 30 giorni a seconda della temperatura corporea dell'insetto, una zanzara quindi, dopo il pasto di sangue, deve sopravvivere almeno 8 giorni per divenire infettiva.

LA MALARIA DA TRASFUSIONE:

evenienza molto rara e determinata generalmente da puntura accidentale, volontaria (tossicodipendenti) o per trapianto di organi: la malattia in questo caso presenta uno sviluppo rapido in quanto viene bypassata la fase epatica.

IL CICLO VITALE DEL PARASISTA MALARICO:

il parassita della malaria presenta un ciclo vitale suddivisibile fondamentalmente in DUE GRANDI FASI, asessuata e sessuata:

- FASE ASESSUATA o SHIZOGENICA, avviene nell'essere umano dopo la puntura infetta; si divide in due fasi:
  - ESOERITROCITARIA che inizia con la inoculazione del parassita malarico proveniente dalla zanzara, nello specifico si parla di SPOROZOITE. Lo sporozoite è un microorganismo caratteristicamente:
    - fusiforme.
    - Mobile.

    Viaggiando attraverso il sangue si porta al FEGATO dove da vita nell'epatocita ad una riproduzione SCHIZOGONICA dando vita a cellule complesse dette MEROZOITI, anche più di 30.000 per cellula, che:
    - si portano al torrente circolatorio.
    - attaccano i globuli rossi.

CC BY NC SA

In caso di infezione da plasmodi VIVAX e OVALE, una parte degli sporozoiti resta QUIESCENTE e da vita a nuove generazioni di parassiti periodicamente: si parla di IPNOZOITI.

- ERITROCITARIA che comincia con la penetrazione da parte del plasmodio nell'eritrocita[1]; l'infezione si sviluppa in questo modo:
  - formazione del VACULOLO PARASSITOFORO detto MEROZOITE.
  - formazione del TROFOZOITE.
  - il TROFOZOITE MATURA A SCHIZONTE in 48 ore (72 ore per il plasmodium malariae): a questo punto il parassita ha consumato tutta l'emoglobina del globulo rosso e ne occupa praticamente l'intera superficie interna.
  - lo SCHIZONTE libera:
    - MEROZOITI che proseguono il ciclo eritrocitario con la lisi del globulo rosso: generalmente sono variabili in numero da 6 a 30.
    - GAMETI che, liberati nel sangue, vengono tratti dalla zanzara con il pasto.

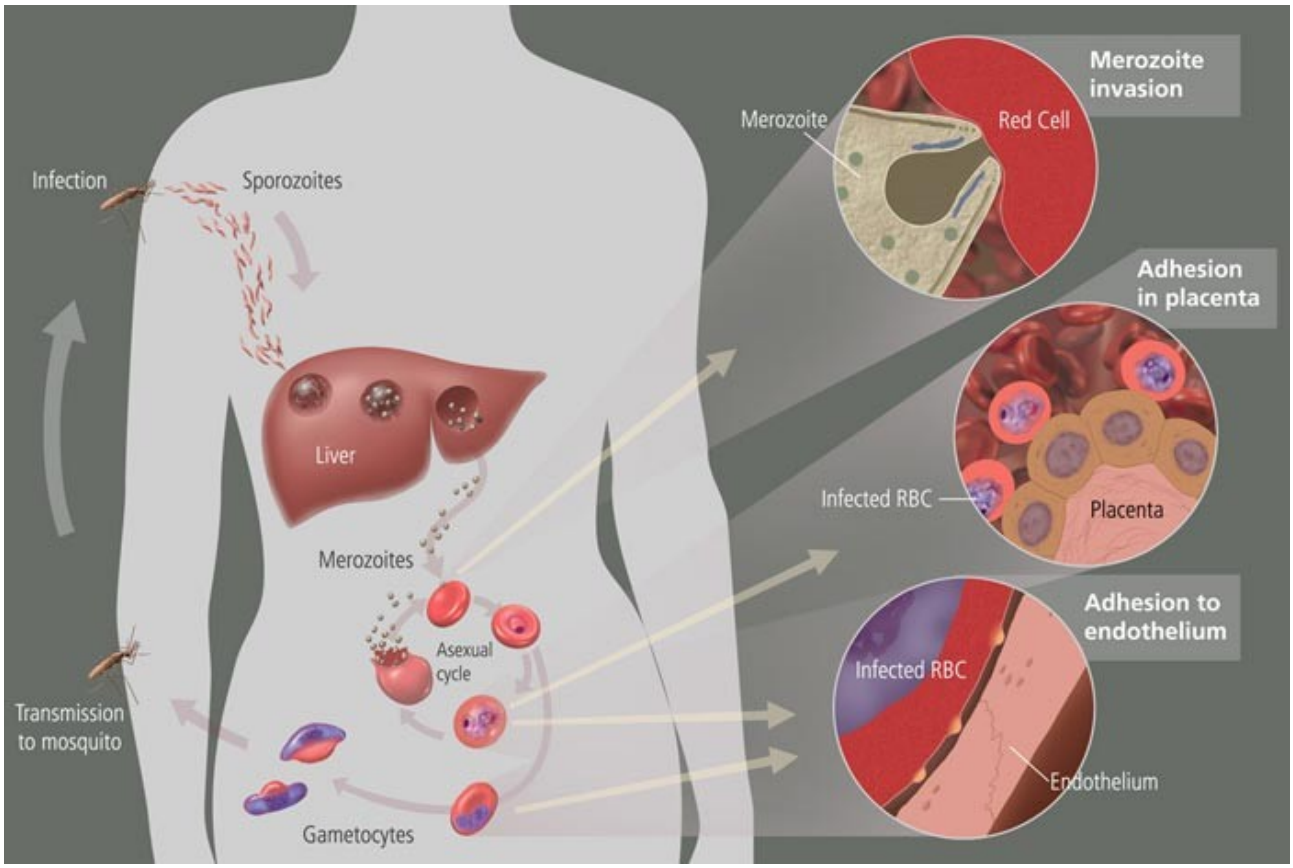
- SESSUATA che avviene nella zanzara femmina anopheles, LA ZANZARA ASSUME:
  - MICROGAMETOCITI maschili.
  - MACROGAMETOCITI femminili.

  QUESTI SI FONDONO A FORMARE UNO ZIGOTE che:
  - matura a OOCINETA.
  - Forma una OOCISTI che penetra nella parete intestinale dell'insetto.
  - La OOCISTI matura dividendosi in modo asessuato fino a formare MOLTISSIMI SPOROZOITI.

  Gli sporozoiti maturi si spostano attraverso il sistema dell'emolinfa dell'insetto e invadono le sue ghiandole salivari dalle quali poi penetreranno nel successivo ospite umano.

1 Il plasmodium vivax sfrutta per penetrare nelle strutture del globulo rosso il gruppo duffy: una grandissima parte delle popolazioni dell'ovest dell'africa sono duffy negative e di conseguenza resistenti alla infezione in questione.

CC BY NC SA

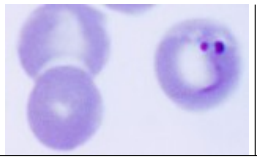
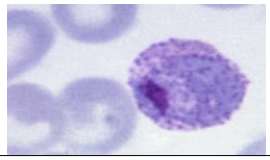
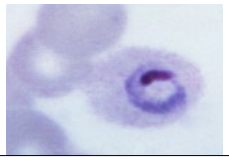
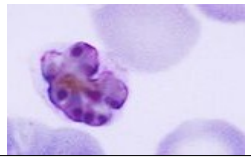


CARATTERISTICHE DI CIASCUN PLASMODIO:
Ciascun parassita presenta a livello microscopico delle caratteristiche peculiari che CONSENTONO DI DISTINGUERLO DAGLI ALTRI soprattutto nella fase eritrocitaria. L'osservazione dello striscio di sangue è fondamentale in quanto consente di identificare IL MEROZOITA, un anello posto all'interno del globulo rosso, precursore, come accennato, dello schizonte. Dal punto di vista della osservazione microscopica si considerano quindi alcuni aspetti:

- quanto grande è l'anello.
- Se il globulo rosso parassitato è ingrandito: la presenza di un ingrandimento suggerisce la presenza di un PLASMODIUM VIVAX.
- quanti anelli ci sono nel globulo rosso parassitato: la presenza di diversi anelli indica di nuovo la presenza di PLASMODIUM VIVAX.

Nella tabella sono riportate con maggior precisione le differenze specifiche tra i diversi tipi di plasmodio:

CC BY NC SA

CARATTERISTICHE DELLE SINGOLE SPECIE DI PLASMODIO				
	FALCIPARUM	VIVAX	OVALE	MALARIAE
FASE INTRAEPATICA (GG)	5,5	8	9	15
MEROZOITI PER EPATOCITA	30000	10000	15000	15000
FASE ERITROCITARIA (H)	48	48	50	72
TIPO DI CELLULA ROSSA	cellule giovani	reticolociti e < 2 wk	reticolociti	cellule anziane
MORFOLOGIA				
trofozoite giovane	anello azzurro	anello grande blu	anello blu regolare	anello o rettangolo blu
trofozoite vecchio	anello/i blu intenso	grande elemento	rotondo blu intenso	banda trasversale blu ameboide
schizonte	Raro, 18-32 merozoiti	Frequente, 12-18 merozoiti	8-14 merozoiti	8-10 meroizoiti
gametocito maschio	rosato	rotondo blu	grande	grande rotondo azzurro
gametocito femmina	azzurro blu	ovale blu		grande rotondo blu
dimensione eritrocito	normale	impallidito, pallido	allargato ed ovale	normale
COLORE DEL PIGMENTO	nero	Giallo-marrone	marrone scuro	Marrone-nero
				

Ogni trofozoita presenta una forma ad anello accompagnata da un CASTONE che solitamente è di colore rosso.
Il ritrovamento nello striscio di sangue di un parassita all'interno del globulo rosso di questo tipo è diagnostico rispetto alla patologia.

<u>MODIFICAZIONI STRUTTURALI DELL'ERITROCITA INFETTO:</u>

come sottolineato ogni plasmodio ha le sue caratteristiche, tuttavia in linea generale ogni plasmodio nell'eritrocita:

- consuma e degrada le proteine intracellulari, principalmente l'emoglobina.
- Detossifica l'eme in emozoina che altro non è se non il pigmento della malaria.
- Modifica le proteine di superficie dell'eritrocita favorendo l'esposizione di proteine parassitarie, tralaltro piuttosto mutevoli nel corso della infezione.
- Da all'eritrocita una forma maggiormente irregolare, una maggiore antigenicità e una minore deformabilità.

Un caso particolare è rappresentato dalla malaria da plasmodium FALCIPARUM: questo parassita ha la capacità di far esporre all'eritrocita delle molecole di adesione per l'endotelio che possono provocare danni molto gravi.

<u>QUADRO CLINICO:</u>

a seconda del plasmodio responsabile della infezione il quadro clinico del paziente si può presentare differente. La malaria in ogni caso se non trattata, in un paziente non immunizzato contro questa patologia, diviene facilmente mortale.
Dal punto di vista pratico distinguiamo alcuni sintomi che caratteristicamente possono presentarsi:

- febbre nel 100% dei casi.
- Cefalea nel 100% dei casi.
- Astenia, nel 94% dei casi.
- Sudorazione profusa nel 91% dei casi.
- Insonnia nel 69% dei casi.
- Artralgie e mialgie che sono abbastanza frequenti, circa il 55-60% dei casi.
- Diarree e crampi addominali, più rari.

Queste sei accompagnano generalmente a due SEGNI: anemizzazione, eventualmente valutabile come pallore, ed epatosplenomegalia.

CC BY NC SA

LA FEBBRE:
la febbre rappresenta una manifestazione caratteristica di questa malattia e che storicamente questa è stata utile nel determinare la diagnosi della malattia.
La febbre malarica si presenta:

- in una prima fase IRREGOLARE e FONDAMENTALMENTE CONTINUA.
- In una seconda fase assume un carattere REGOLARE variabile a seconda dell'agente eziologico.

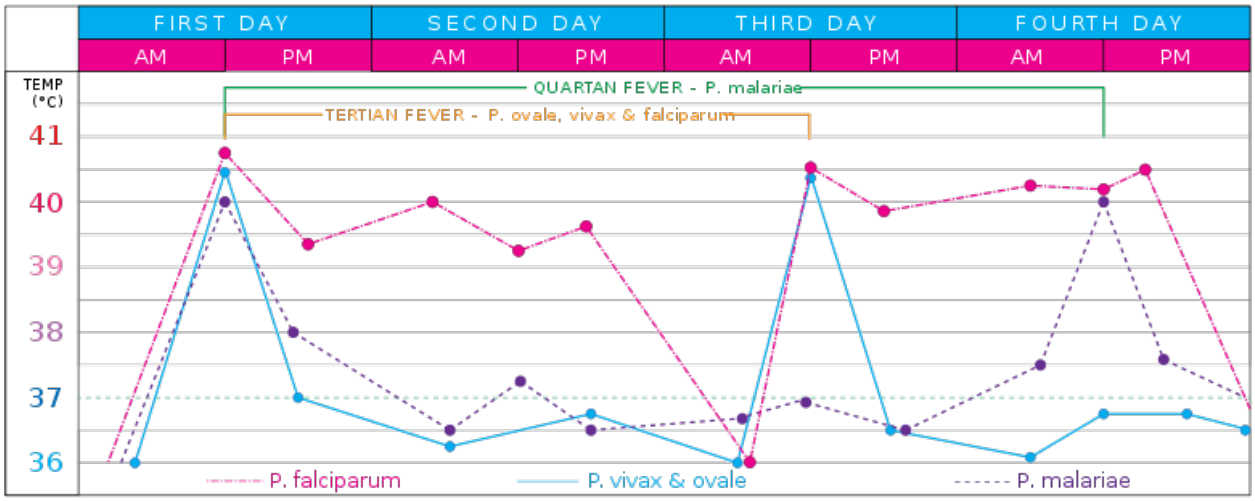
La febbre in individui non immunizzati sale anche sopra i 40 gradi e può portare a fenomeni di delirio e convulsioni.
L'incremento della temperatura:

- è scatenato dalla liberazione di MEROZOITI nel sangue del paziente.
- Inibisce la REPLICAZIONE DEL PLASMODIO.

L'effetto netto dell'incremento della temperatura è quindi quello di SINCRONIZZARE I CICLI VITALI NELLE DIVERSE PARTI DEL CORPO DEL PLASMODIO e per questo motivo la febbre con il tempo ASSUME UN CARATTERE REGOLARE:

- TERZANARIO con accessi febbrili a giorni alterni, la liberazione dei merozoiti avviene ogni 48-50 ore; tipica di falciparum, vivax e ovale.
- QUARTANARIO con accessi febbrili seguiti da due giorni di apiressia, la liberazione dei merozoiti avviene ogni 72 ore; tipica di malariae.

Di fatto difficilmente in un paziente che riceva assistenza medica oggi, si potranno registrare in modo tanto netto i picchi febbrili, tuttavia permane valido il principio.



ALTRI SINTOMI E DIFFERENZE IN BASE ALLE FASCE D'ETÀ E IMMUNIZZAZIONE:
sintomi variabili in entità a seconda del soggetto in esame sono sicuramente:

- ANEMIA: molto più comune nei bambini infetti nelle zone a trasmissione stabile.
- EPATOMEGALIA: la milza diviene palpabile unicamente dopo qualche giorno dalla infezione, ma risulta generalmente palpabile nelle infezioni croniche.
- ITTERO: può presentarsi un lieve ittero della durata di 3 settimane in pazienti adulti infetti, generalmente si risolve.

TEMPO DI COMPARSA DEI SINTOMI E RECIDIVIZZAZIONI:
normalmente il periodo di incubazione per queste patologie va da 8 a 25 giorni:

- il periodo di sospetto clinico arriva a 3 mesi se si soggiorna in zone malariche.
- 3-5 anni di tempo possono seguire la prima manifestazione per la riattivazione del

CC BY NC SA

plasmodium vivax.
- Anche decadi possono intercorrere per la riattivazione del plasmodium malariae.

È possibile inoltre che, soprattutto nei bambini, la soppressione immunitaria indotta dalla malaria possa provocare una infezione da virus capaci di provocare linfomi, soprattutto il linfoma di burkitt, conseguenza tipica delle infezioni da virus di epsteinn barr associate a malaria.

LA MALARIA GRAVE DA PLASMODIUM FALCIPARUM:

si tratta della forma di MALARIA PIÙ GRAVE IN ASSOLUTO in quanto si tratta di una forma di MALATTIA A CARATTERE MICROVASCOLARE: questo è dovuto al particolare pattern di espressione proteica che il parassita impone al globulo rosso infetto.

VARIAZIONI MOLECOLARI DELLA MEMBRANA ERITROCITARIA:

dopo circa 12-15 ore dalla infezione del globulo rosso si assiste a questo tipo di modificazione:

- il globulo rosso sviluppa una serie di protrusioni della membrana cellulare contenenti una proteina ad alto peso molecolare a funzione adesiva, la PfEMP1; si parla di Knobs.
- Questa proteina è sensibile in particolare:
  - alle ICAM-1 espresse dall'endotelio dei vasi cerebrali.
  - Alla condroitina solfato B espressa dalle cellule della placenta.
  - A CD36 espressa in diversi organi del nostro corpo.
- Si assiste quindi a fenomeni di:
  - CITOADERENZA: le cellule rosse aderiscono ai vasi ematici fino eventualmente ad occluderli.
  - FORMAZIONE DI ROSETTE: adesione delle cellule rosse bloccate sul vaso con altre cellule rosse sane.
  - AGGLUTINAZIONE: formazione di aggregati di cellule rosse adese alla parete del vaso infette dal plasmodio.

Questo tipo di processo è alla base delle complicanze potenzialmente letali della infezione da falciparum:

- i globuli rossi non vengono eliminati dal meccanismo di filtrazione e difesa principale, la milza.
- Il plasmodio può riprodursi ed esercitare la sua azione patogena su tessuti vascolarizzati e provocare danni molto gravi, soprattutto a livello cerebrale.

Dal punto di vista diagnostico la parassitemia periferica è una sottostima della reale infezione in questo caso.

QUADRO CLINICO:

LA STRAGRANDE MAGGIORANZA DELLE MORTI PER MALARIA SONO DA IMPUTARSI AL FALCIPARUM, capace di provocare quadri molto gravi, in ordine di frequenza:

- coma inspiegabile e malaria cerebrale.
- Acidosi metabolica.
- Anemia normocromica normocitica grave.
- Insufficienza renale.
- Edema polmonare e adult respiratory distress syndrome.
- Ipoglicemia.
- Ipotensione e shock.
- Emorragie e CID.

CC BY NC SA

- Convulsioni ad eziologia febbrile e neurologica.
- Emoglobinuria.
- Sovrainfezioni batteriche, soprattutto da salmonella.
- MOF multi organ failure che si manifesta con:
  - insufficienza respiratoria.
  - patologie nervose.
  - Insufficienza di vari organi.

SINTOMATOLOGIA SPECIFICA:

- MALARIA CEREBRALE: associata ad una mortalità sotto trattamento del 15% nei bambini e 20% negli adulti, è una manifestazione tipica. Si tratta di una ENCEFALOPATIA DIFFUSA E SIMMETRICA, raramente focale, i cui sintomi tipici sono
  - scomparsa di molti riflessi primitivi anche se generalmente il riflesso corneale, salvo nel coma profondo, è presente.
  - Tono muscolare alterato, può risultare sia incrementato che diminuito fino ad alterazioni posturali importanti.
  - Alterazioni delle strutture oculari: divergenza di bulbi oculari, emorragie retiniche, opacità della retina e numerose altre alterazioni vascolari.
  - Convulsioni, generalmente maggiormente tipiche dei bambini.

  Sequele neurologiche sono più comuni nei bambini, fino al 15% dei casi, e nel 10% dei casi interessano il linguaggio ma possono essere relative a qualsiasi aspetto della attività cerebrale.
- IPOGLICEMIA tipicamente dovuta a:
  - deplezione di glicogeno epatico dovuta a mancata assunzione per i primi 2-3 giorni di malattia.
  - consumo di glucosio da parte dei parassiti che hanno un metabolismo GLICOLITICO: il consumo di glucosio da parte di questo parassita è comunque l'effetto minore.
  - Effetto ipoglicemizzante dei livelli di TNF beta scatenati dalla risposta immunitaria.
  - Si aggiunge l'effetto di chinino e chinidina, tipici agenti terapeutici per ceppi resistenti, che stimolano l'increzione di insulina.

  L'effetto è particolarmente grave durante la gravidanza dove gli squilibri glicemici divengono estremamente gravi e potenzialmente molto lesivi per il feto.
- ACIDOSI METABOLICA, molto grave, causata principalmente dall'accumulo di ACIDO LATTICO E CHETOACIDI causato da:
  - metabolismo anaerobio tissutale dovuto alle alterazioni vascolari indotte dal parassita.
  - Ipoperfusione tissutale.
  - Produzione di lattato con la via glicolitica da parte del parassita.
  - Mancanza di clearance renale ed epatica di acido lattico.
  - Produzione tissutale di chetoacidi per l'ipoglicemia, maggiormente caratteristico dei bambini.
- INSUFFICIENZA RENALE legata alla patologia microvascolare principalmente, interessa soprattutto le componenti tubulari, non la parte corticale del rene. Dal punto di vista clinico può essere molto grave e portare alla morte, ma nei pazienti che escono dalla fase critica:
  - il flusso di urine torna normale in circa 4 giorni.

CC BY NC SA

    - I livelli di creatinina sierica tornano normali in circa 17 giorni.
- ANEMIA che caratteristicamente si sviluppa per l'accorciamento della vita media del globulo rosso: nelle forme acute di malaria la anemizzazione è rapida e può essere necessaria una trasfusione.
- EDEMA POLMONARE NON CARDIOGENICO la cui eziologia non è ancora del tutto chiara.
- DISFUNZIONE EPATICA CON ITTERO: normalmente della durata di 2-3 settimane e non molto grave, è il risultato dell'effetto citopatico del plasmodio sulle cellule epatiche. Raramente un ittero a gravità maggiore si accompagna ad un quadro di compromissione generale (MOF). Il danno epatico in ogni caso contribuisce a quadri quali:
    - ipoglicemia.
    - Mancato smaltimento di acidi e medicinali.
- GASTROENTERITE in passato si parlava di forma gastroenteritica, oggi meno comune.

MALARIA E GRAVIDANZA:
le complicanze correlate alla gravidanza possono essere molto gravi e variano in relazione alla epidemiologia della malattia:

- PER PORTATRICI CRONICHE della malattia nonostante la parassitemia possa essere molto elevata, generalmente non si sviluppano sintomi particolari nella donna.
- PER DONNE INFETTE DURANTE O POCO PRIMA DELLA GRAVIDANZA la prognosi è molto peggiore: la sintomatologia è acuta e può portare soprattutto a edema polmonare. La morte fetale nella malaria grave è abbastanza tipica.

La infezione del feto avviene in meno del 5% dei casi ed è favorita dalla presenza concomitante di una infezione da HIV.

DIAGNOSI:

la diagnosi può avvenire tramite:

- ANAMNESI fondamentale per innescare il sospetto clinico.
- CLINICA soprattutto per quanto riguarda la febbre.
- TEST DIAGNOSTICI RAPIDI: tramite stick con anticorpi monoclonali contro antigeni del parassita è possibile individuarne la presenza nel sangue, il test richiede circa 15 minuti.
  Sono estremamente semplici da usare e sono utili anche quando la parassitemia è relativamente bassa, d'altro canto sono utili solo per il plasmodium falciparum e permangono positivi anche dopo la terapia.
- DIAGNOSI MICROSCOPICA che ancora oggi fa la differenza: L'ESAME EMOSCOPICO PUÒ SCOPRIRE DENSITÀ PARASSITARIE BASSISSIME.
    - 5-10 parassiti per microlitro risulta il minimo tasso diagnosticabile; la diagnosi è in ogni caso molto precoce.
    - 100 parassiti per microlitro è il tasso canonico al quale viene individuata la infezione.

  20 minuti di osservazione sono necessari per determinare che la persona sia sana, vanno esplorati almeno 100-200 campi.

VALUTAZIONE DELLO STRISCIO DI SANGUE E DELLA GOCCIA DI SANGUE:
l'osservazione del sangue al microscopio si può eseguire tramite due tecniche distinte:

- LO STRISCIO DI SANGUE: una goccia di sangue posta sul vetrino viene strisciata, seccata e colorata immediatamente. Molto comune come metodo di osservazione,

può risultare impreciso per la sovrapposizione dei globuli rossi e il danneggiamento del campione con lo stress.

- LA GOCCIA DI SANGUE: si pone una goccia di sangue sul ventrino, questa non viene fissata ma solo colorata e letta come tale. Dal punto di vista pratico consente una lettura più precisa del numero dei globuli rossi e globuli bianchi.

Generalmente la parassitemia viene definita in questo modo:

- si contano i parassiti presenti nel campione.
- Si procede ad ingrandimento di 1000 volte fino a contare un numero di campi abbastanza elevato da contenere 200 globuli bianchi.

Si moltiplica il numero di parassiti per 40, assumendo una concentrazione di 8000 (200*40) globuli bianchi per microlitro, e si ottiene la parassitemia. Si adegua eventualmente la conta se noto il numero reale dei leucociti.
Oltre che dal punto di vista diagnostico, l'osservazione dello striscio è utile a scopo informativo: dimostra alterazioni indotte dalla terapia e la parassitemia nel tempo.

TRATTAMENTO:

il trattamento standard per la malaria non complicata da vivax, malariae, e falciparum clorochino sensibili prevede l'utilizzo di CLOROCHINA FOSFATO.

LA RESISTENZA:

questo microorganismo da tipicamente fenomeni di resistenza a farmaci utilizzati nel trattamento, nello specifico possiamo determinare diversi gradi di resistenza:

- BASSO GRADO R1: riemersione della patologia dopo 7-28 giorni previa risoluzione dei sintomi e clearance del parassita.
- ALTO GRADO R2: riduzione della parassitemia sotto il 75% nelle 48 ore, ma mancata clearance ai 7 giorni dall'inizio della terapia.
- ALTISSIMO GRADO R3: la parassitemia non cala sotto il 75% nelle 48 ore.

PROFILASSI ANTIMALARICA:

nel momento in cui si soggiorni provvisoriamente in regioni tropicali con presenza di malaria, risulta fondamentale una terapia preventiva con clorochina somministrata:

- per una SETTIMANA PRIMA del viaggio.
- Durante TUTTO IL SOGGIORNO.
- Per 1 MESE DOPO il soggiorno.

Se il soggiorno supera i tre mesi, il paziente va incontro ad intossicazione da clorochina e di conseguenza non può seguire la terapia: in questo caso viene trattata la malaria se diagnosticata dopo o durante il soggiorno.

ALTRI FARMACI:

in presenza di resistenze alla clorochina fosfato si somministrano farmaci differenti:

- MEFLOCHINA
- CHININA SOLFATO E DOXICICLINA.
- ATOVACHINONE E PROGUALININA.
- ARTAMETHER E LUMEFANTRINE.

In caso di malaria grave da plasmodium falciparum si somministra generalmente CHINIDINA GLUCONATO e la terapia è molto aggressiva.

CC BY NC SA

LEISHMANIOSI

la lesmaniasi è una PARASSITOSI, si tratta di una antropozoonosi causata da protozoi del genere leishmania: si tratta di parassiti intracellulari capaci di stimolare una risposta immunitaria a carattere granulomatoso anche molto importante. La manifestazione clinica è dovuta alla PRESENZA DELLA LEISHMANIA CHE SI INSEDIA E REPLICA NEI MACROFAGI. Il parassita è un protozoo:

- Flagellato nella fase non umana, non flagellato una volta giunto nei tessuti dell'ospite umano.
- Presenta un mitocondrio che ospita DNA particolarmente voluminoso e visibile al microscopio ottico.
- Si riproduce in modo asessuato.

La malattia venne descritta già nel 1885, ma il ruolo del dixene, vettore fondamentale, venne stabilito unicamente nel 1905. È importante ricordare il fatto che i vettori appartengono ai generi:

- PHLEBOTOMUS.
- LUTZOMYA.

Il parassita si riproduce sia nell'uomo che in diversi mammiferi, l'uomo è quindi un ospite accidentale che diviene definitivo con la colonizzazione e in alcuni casi RESERVOIRE (si parla di ciclo antroponotico) per almeno due tipi di leishmania.

IL CICLO VITALE DEL PARASSITA:

il ciclo vitale del parassita si svolge IN DUE FASI:

- AMASTIGOTE cioè NON FLAGELLATA: si tratta della forma che caratteristicamente infesta l'uomo e l'animale.
- PROMASTIGOTE cioè FLAGELLATA: si tratta della forma che si colloca nell'ospite invertebrato, nell'insetto quindi. Il flagello sembra possa essere importante dal punto di vista della infezione.



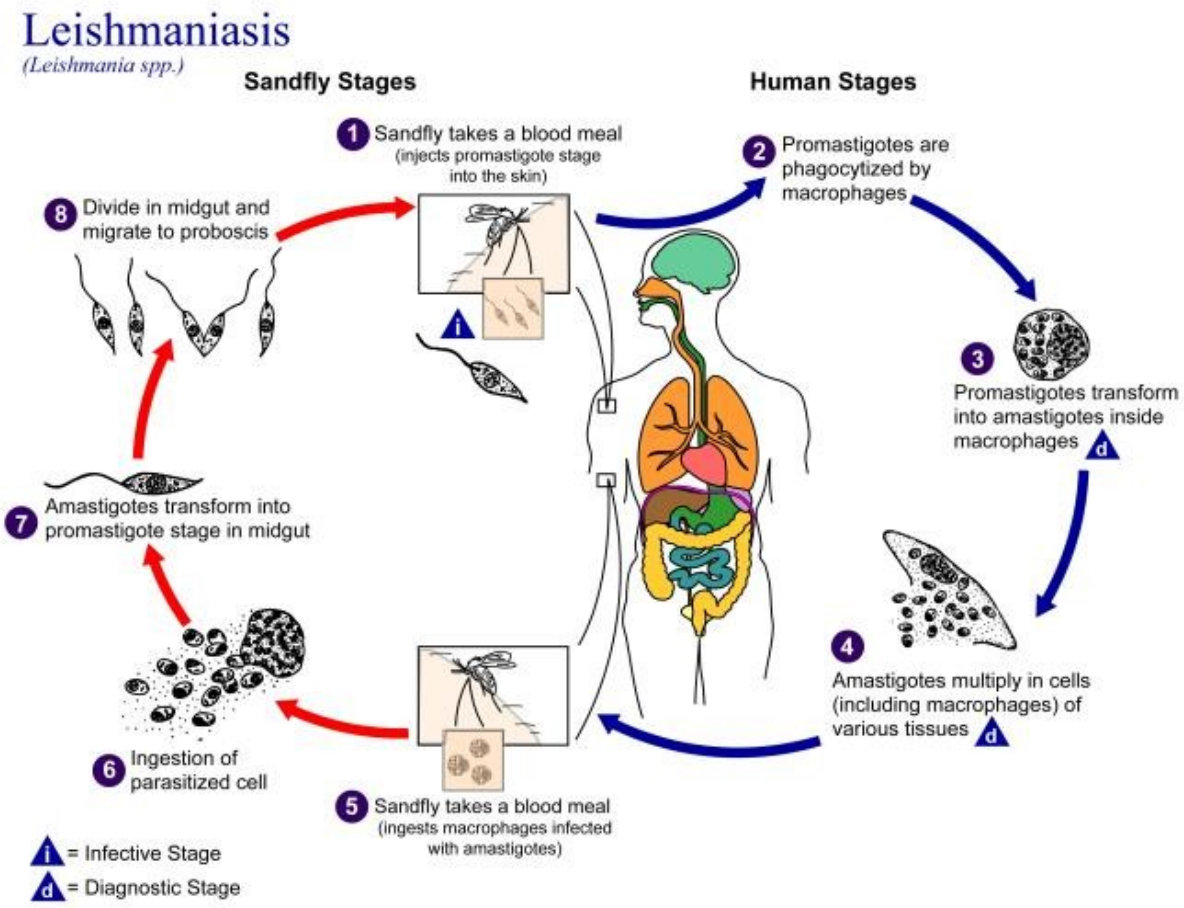
Flebotomo.
immagine tratta da wikipedia

Tra gli ospiti più comuni ricordiamo sicuramente il cane: mentre la infezione da cane a uomo è estremamente rara nel nostro paese, in alcune aree è estremamente comune in particolare in India.

Come accennato il ciclo vitale è molto semplice e si svolge fondamentalmente in questo modo:

- la forma promastigotica del parassita viene iniettata nell'ospite dal vettore.
- Questa forma flagellata viene fagocitata dal macrofago che si trova nel tessuto.
- Una volta fagocitata grazie alla azione della proteina Gp63, la forma promastigotica diviene amastigotica e resiste ai processi di digestione.
- La forma amastigotica si riproduce e uccide il macrofago infettando macrofagi vicini.
- Un flebotomo durante il suo pasto di sangue assorbe un macrofago infetto.
- Il macrofago infetto veicola le leishmanie che si liberano in forma amastigote nell'intestino dell'insetto dove divengono promastigotiche.
- La forma promastigote migra a livello della proboscide del flebotomo che diviene infettivo.

CC BY NC SA



FORME:

a seconda del tipo di Leishmania con cui l'uomo entra in contatto e a seconda della risposta immunitaria che è in grado di montare possiamo individuare diversi tipi di LEISHMANIOSI:

- LEISHMANIOSI CUTANEA O BOTTONE D'ORIENTE causata soprattutto da leishmanie tropica, major, mexicana ed infartum.
- LEISHMANIOSI MUCO-CUTANEA O ESPUNDIA causata da leishmanie brasiliensis e aethopica.
- LEISHMANIOSI VISCERALE O KALA-AZAR causata soprattutto da leishmanie donovani e infartum.

EPIDEMIOLOGIA DELLE DIVERSE FORME DI LEISHMANIA:

gli individui a rischio per contatto con la leishmania sono circa 350 milioni nel mondo, gli affetti sono circa 12 milioni: il problema è quindi abbastanza esteso e rilevante. Dei nuovi casi registrati in un anno:

- 1.500.000 sono i casi si LEISHMANIOSI CUTANEA
- 500.000 sono i casi di LEISHMANIOSI VISCERALE.

In Italia i nuovi casi sono circa 50-150 all'anno con focolai di infezione rilevanti nelle zone abruzzesi.

In linea generale nel mondo la LEISHMANIOSI CUTANEA È MOLTO PIÙ PRESENTE rispetto a quella viscerale.

CC BY NC SA

LA LEISHMANIOSI CUTANEA:

la leishmaniosi cutanea può essere suddivisa in tre grandi categorie:

- LEISHMANIASI CUTANEA SPORADICA endemica nel bacino mediterraneo, Italia compresa soprattutto al sud, presenta:
  - come principale reservoire i cani che sono infetti fino a percentuali del 25%.
  - trasmissione prevalentemente estiva per il ciclo vitale dei vettori probabilmente.

  La malattia interessa solo le regioni scoperte e sede di puntura, nello specifico si sviluppa in questo modo:
  - presenta una incubazione di 6-12 mesi.
  - Si presenta con un'unica lesione che evolve in tre fasi:
    - papula eritemato cianotica.
    - Nodulo con fine desquamazione.
    - Nodulo con squamo crosta aderente.
  - La malattia si è autorisolutiva in 6-12 mesi e la guarigione non comporta mai la formazione di cicatrici.

  CARATTERI DELLA LESIONE:
  la lesione è caratteristica della Leishmaniosi nella stragrande maggioranza dei casi anche se può presentarsi in modo lievemente differente, si tratta di un NODULO:
  - zona periferica eritematosa.
  - Zona intermedia di desquamazione.
  - Zona centrale ulcerata con crosta brunastra.

  Esistono poi diverse varianti cliniche come il nodulo secco, umido, infiltrativo, cheloideo e cronico.



Leishmaniosi cutanea, la lesione è piuttosto avanzata e francamente crostosa nella parte centrale, eritematosa nelle sue parti periferiche.
immagine tratta da wikipedia

- LEISHMANIASI CUTANEA ANTROPONOTICA con diffusione interumana che, come accennato, riguarda solo due specie di leishmania, è molto diffusa in medio e vicino oriente. Questa forma si può presentare in due modi:
  - SECCA causata da L.Tropica che è endemica in alcune regioni del mediterraneo a sud est soprattutto e in Africa, si caratterizza per:
    - contagio interumano e trasmissione mediata, eventualmente, da Phlebotomus Sergenti.
    - Andamento cronico e recidivante.

    La lesione è simile alla lesione da leishmaniosi sporadica.
  - UMIDA causata da L.Major, è endemica nelle regioni semidesertiche.
    - Il serbatoio sono i roditori selvatici.
    - L'incubazione è di circa 2-4 settimane.

    La lesione cutanea è lievemente differente e si manifesta come LESIONE ULCERO CROSTOSA, MOLTO SPESSO MULTIPLA.
- LEISHMANIASI CUTANEA ZOONOTICA che invece è più comune in Europa: la lesione cutanea è simile a quella descritta nei casi precedenti.

CC BY NC SA

a seconda delle modalità di sviluppo della infezione.



Diverse lesioni provocate da leishmaniosi cutanea
immagini tratte da wikipedia

LA LEISHMANIOSI CUTANEA POST KALA-AZAR:
detta anche PDKL è una sindrome cutanea da leishmaniosi che si manifesta tipicamente durante o dopo la terapia di una leishmaniosi viscerale importante, nello specifico comporta la presenza di lesioni soprattutto al volto: la lesione cutanea può presentare carattere molto differente, dalla papula al nodulo.
A seconda del tipo di Leishmania che ha causato il KALA-AZAR si possono avere manifestazioni anche anni dopo la terapia (come avviene nel 5-10% dei pazienti in India) o dopo un periodo variabile tra 0 e 6 mesi dall'inizio della terapia (come avviene soprattutto in Sudan dove il fenomeno si nota nel 50% dei pazienti).

LA LESIHMANIOSI MUCOCUTANEA:

si parla si ESPUNDIA, si tratta di una forma che interessa non solo la cute, ma anche le mucose soprattutto del naso, della faringe e della bocca, nello specifico ricordiamo che:

- è veicolata dalle leishmanie brasilianensis ed aethiopica ed è endemica nel sud America amazzonico e in Africa, soprattutto Kenia, Yemen ed Etiopia.
- Il serbatoio sono roditori e piccoli animali mammiferi.

Dal punto di vista clinico:

- presenta una incubazione di 2-10 settimane.
- Da un interessamento:
  - cutaneo con lesioni nodulo-ulcerative.
  - Mucocartilagineo interessando soprattutto l'apparato respiratorio nella sua parte più alta.

Le lesioni sono in questa forma particolarmente importanti e possono portare anche ad avere un volto completamente sfigurato o addirittura alla morte. Le probabilità di sviluppare una forma del genere a seguito di una infezione cutanea determinata da una delle due leishmanie responsabili è molto bassa, sotto il 5%.
Questa forma di leishmaniosi può portare alla morte del paziente per complicanze respiratorie soprattutto: spesso in questi casi il parassita è resistente alla terapia sistemica (¾ dei casi).

LA LEISHMANIOSI VISCERALE

con questo termine si indica una lunga serie di manifestazioni viscerali che possono presentarsi come acute, subacute o croniche. Con il termine KALA-AZAR si indica generalmente una forma molto avanzata della patologia potenzialmente mortale.
MANIFESTAZIONI CLINICHE:
le manifestazioni caratteristiche della patologia avanzata sono:

- febbre.
- Cachessia.

CC BY NC SA

- Epatosplenomegalia, soprattutto l'ingrossamento della milza risulta evidente: la milza diviene enorme, paragonabile alla milza di un paziente con mielofibrosi idiopatica.
- Manifestazioni ematiche importanti: anemia, trombocitopenia e leucopenia. La leucopenia in particolare interessa i NEUTROFILI mentre si osserva un incremento relativo di EOSINOFILI, LINFOCITI E MONOCITI MACROFAGI.
- Ipergammaglobulinemia ed ipoalbuminemia.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE:

la diagnosi differenziale diventa importante soprattutto rispetto a PATOLOGIE CHE POSSONO PROVOCARE LA FORMAZIONE DI ORGANOMEGALIE abbastanza comuni soprattutto ai tropici, e DISORDINI MIELOPROLIFERATIVI.

LA RISPOSTA IMMUNITARIA:

le modalità con cui il soggetto esprime la sua risposta immunitaria sono molto importanti dal punto di vista clinico, infatti:

- I LINFOCITI DI TIPO TH1 svolgono un ruolo fondamentale nella eradicazione della malattia, si tratta infatti di patogeni intracellulari.
- I LINFOCITI DI TIPO TH2 se iperattivati invece non sono in grado di dare una risposta efficace nei confronti di questo patogeno.

Mediatore fondamentale della risposta immunitaria è quindi L'INTERFERON GAMMA.

La risposta immunitaria del paziente È UNA RISPOSTA DI TIPO GRANULOMATOSO: si formano dei granulomi la cui funzione è quella di LIMITARE LA ESPANSIONE DELLA INFEZIONE grazie alla ATTIVAZIONE MACROFAGICA MEDIATA DAI LINFOCITI DI TIPO TH1.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE NELLA LEISHMANIOSI CUTANEA:

vista la analogia in termini di risposta immunitaria è fondamentale riuscire a distinguere questa forma infettiva da altre patologie importanti quali:

- tubercolosi verrucosa.
- Lebbra lepromatosa.

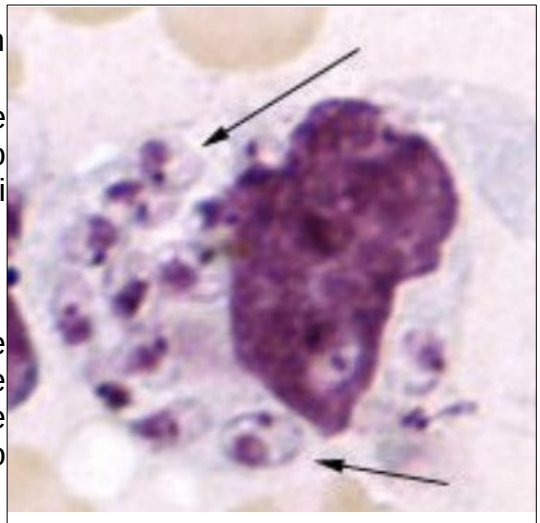
E altre patologie granulomatose importanti. La diagnosi differenziale è possibile tramite la valutazione ISTOLOGICA E CITOLOGICA del quadro: l'amastigote appare evidente alla osservazione con microscopio ottico con colorazione Giemsa, si tratta di un corpuscolo ovaloide dotato di un NUCLEO evidente e più grande e di un CINETOPLASTO la forma mitocondriale precedentemente descritta.

DIAGNOSI:

la diagnosi è variabile in relazione alla forma presa in considerazione:

- FORMA CUTANEA si esegue un esame citodiagnostico con Giemsa, nello specifico ricordiamo che si possono identificare i corpi di Leishman-Donovan:
  - nei macrofagi.
  - Liberi.

  Nelle forme CRONICHE dove è più difficile individuare il parassita nel macrofago, è eventualmente possibile eseguire un esame istologico . Altre metodiche di indagine sono sicuramente:



Corpi di Leishman-Donovan in un macrofago in una biopsia cutanea.
immagine tratta da PHIL

BY NC SA

    - esame colturale in terreno di Nicolle-Novy-MacNeal e successiva tipizzazione con PCR.
    - Intradermoreazione di Montenegro.

  Il test è molto veloce, in circa 30 minuti viene eseguito senza problemi.
- FORMA VISCERALE per la diagnosi di questa forma si ricorre spesso alla ricerca sierologica: gli anticorpi prodotti non hanno nessuna funzione in termini immunitari, ma sono estremamente utili nella indagini laboratoristiche. Oltre a questa analisi si possono eseguire:
    - biopsia del midollo osseo.
    - Biopsia splenica.

  La emocoltura non è molto sensibile in questi casi, mentre la PCR può dare buoni risultati soprattutto nei pazienti malati di HIV, nei quali le infezioni viscerali sono abbastanza comuni, e la ricerca sierologica non è molto utile.

PREVENZIONE:

la prevenzione per questo tipo di patologia, non essendo presenti vaccini efficaci in quantità sufficiente, è determinata principalmente dalla eradicazione o limitazione della azione del vettore, si consiglia quindi:

- disinfestazione dal flebotomo.
- Tenere lontano le immondizie dalle abitazioni.
- Eliminazione dei serbatoi, soprattutto i cani: sono allo studio vaccini canini e collari dotati di repellente per il flebotomo.
- Dal punto di vista turistico si consiglia l'uso di camere al primo piano lontane dalle fonti di nutrizione dei flebotomi (almeno 200 metri), una buona informazione dovrebbe sempre essere data.

TERAPIA:

infezioni determinate da diverse leishmanie rispondono a diversi tipi di terapia: è necessario eseguite diagnosi e tipizzazione somministrare il farmaco adatto. Terapie tipiche sono:

- TERAPIA INTRALESIONALE: con N metilglucamina al 30%, si somministrano 3 ml a settimana per sei settimane.
- TERAPIA SISTEMICA con N metilglucamina somministrata per 3 settimana ad una dose di 100mg al kg una volta al giorno o Pentamidina per una o due volte a settimana ad una dose di 3mg per kg.
- TERAPIA TOPICA con paramomicina crema con due applicazioni al giorno per 10 giorni.

La terapia sistemica è fondamentale per alcune forme di leishmaniasi ed inutile per altre: tale terapia funziona solo per la leishmania mexicana. Buoni risultati si sono ottenuti con la terapia fotodinamica.

BY NC SA

LA TOXOPLASMOSI

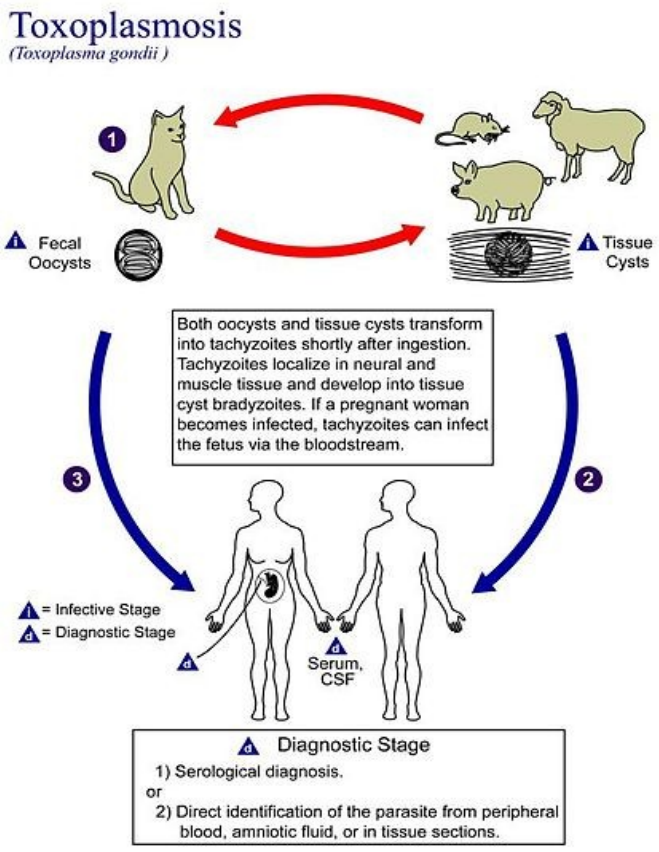
malattia causata dal parassita intracellulare TOXOPLASMA GONDII, si tratta di un patogeno estremamente comune che può provocare:

- una infezione in epoca post natale, generalmente asintomatica ma che lascia nei tessuti dell'ospite cisti che possono, in caso di immunodepressione molto importante, per esempio in corso di HIV-AIDS, riattivarsi.
- Una infezione congenita, dovuta al passaggio transplacentare del toxoplasma che infetta il feto.

IL TOXOPLASMA:

parassita a forma di cocco, è un PATOGENO INTRACELLULARE che infetta sia uccelli che mammiferi, il suo ciclo vitale si divide in due parti:

- FASE FELINA: il gatto è l'ospite principale del parassita, nel felino infatti il toxoplasma si sviluppa nella sua forma infettante, in particolare si sviluppa nella sua forma CISTICA dando vita a OOCISTI.
- FASE NON FELINA, tipica dell'uomo ma anche di altri mammiferi, complessivamente:
  - il paziente entra in contatto per via orale con la cisti del toxoplasma, questo può avvenire:
    - per ingestione di materiale contaminato da feci del felino.
    - Per ingestione principalmente di carne cotta parzialmente (la cisti è termolabile, a 60° muore).
  - Giunta nello stomaco la OOCISTI viene degradata dalla acidità gastrica.
  - Si liberano bradizoiti o sporozoiti.
  - Questi elementi penetrano nella mucosa intestinale del tenue e divengono TACHIZOITI.
  - I tachizoiti possono infettare qualsiasi cellula dell'organismo umano eccetto il globulo rosso, l'effetto della infezione è la morte della cellula.



La diffusione di questo microorganismo è estremamente importante, tanto alta da poter raggiungere, nelle fasce di popolazione più anziane, anche il 60% della popolazione.

CC BY NC SA

FISIOPATOLOGIA E MANIFESTAZIONI CLINICHE:

dal punto di vista fisiopatologico il toxoplasma provoca una necrosi focale circondata da una risposta flogistica acuta, gli organi colpiti sono:

- tessuto linfatico.
- Muscolo striato.
- Miocardio.
- Retina.
- Placenta.
- Sistema nervoso centrale.

Generalmente la affezione è del tutto asintomatica e la risoluzione è spontanea, il rischio è quello di non individuare la infezione nella paziente gravida, dove la toxoplasmosi rappresenta un serio rischio per il feto.

- NEL PAZIENTE IMMUNOCOMPETENTE si sviluppa una linfoadenopatia cervicale generalmente. Questa può poi eventualmente presentarsi in forma:
  - suboccipitale.
  - Sopraclaveare.
  - Inguinale.
  - Mediastinica.

  In una percentuale piuttosto bassa di pazienti, 20-40%, si registrano anche:
  - cefalea.
  - Malessere.
  - Astenia.
  - Febbre.
  - Mialgia.
  - Mal di gola.
  - Dolore addominale.
  - Rash cutaneo.
  - Meningo encefalite.

  Generalmente la condizione è autorisolutiva nell'arco di qualche settimana.
- NEL PAZIENTE IMMUNOCOMPROMESSO la principale manifestazione è la ENCEFALITE, tipica manifestazione nel paziente malato di AIDS:
  - si registrano lesioni intracerebrali dovute alla riattivazione di cisti.
  - Il paziente presenta:
    - alterazioni dello stato mentale.
    - Febbre.
    - Crisi epilettica.
    - Cefalea.
    - Segni neurologici focali.
- NEL NEONATO A SEGUITO DI INFEZIONE INTAUTERINA si possono avere:
  - idrocefalo.

    - Microcefalia.
    - Ritardo mentale.

DIAGNOSI E TERAPIA:

si possono utilizzare PCR, coltura e sierologia, la sierologia sicuramente è il metodo più utilizzato, il trattamento è previsto solo per pazienti:

- CON TOXOPLASMOSI CONGENITA con sulfadiazina e primetamina.
- IN CORSO DI IMMUNODEPRESSIONE si esegue generalmente una profilassi per l'encefalite.

CC BY NC SA

AMEBIASI

si tratta di una infestazione sostenuta dalla ameba hystolitica, tale patogeno, abbastanza comune, risulta in una infestazione asintomatica nel 90% dei casi, solo il 10% dei pazienti va incontro a manifestazioni cliniche che si presentano estremamente variabili.

CICLO VITALE DEL PARASSITA:

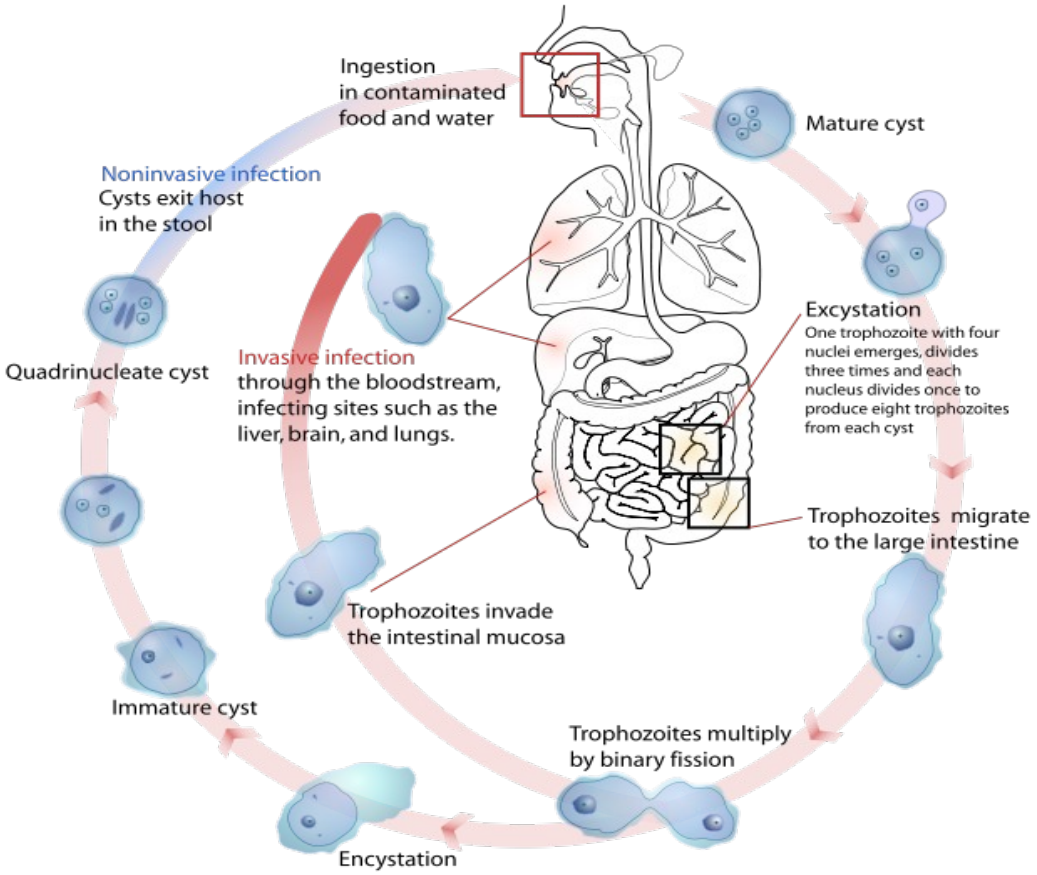
il parassita:

- penetra in forma di cisti vitale nell'organismo umano.
- La cisti vitale libera il suo contenuto una volta giunta nell'intestino tenue.
- I trofozoiti si replicano in sito, come commensali nella mucosa intestinale.
- Si producono nuove cisti che vengono espulse con le feci.

Dalla colonizzazione della mucosa possono poi scaturire due complicazioni:

- la invasione della mucosa e la penetrazione nella stessa, si parla di colite amebica.
- La invasione del torrente circolatorio dando invasione metastatica di:
  - fegato.
  - Polmone.
  - Cervello.

Dal punto di vista epidemiologico, circa il 10% della popolazione ne è affetta.



CC BY NC SA

FISIOPATOLOGIA E ASPETTI CLINICI:

dal punto di vista fisiopatologico il danno che la ameba induce è dovuto primitivamente alla invasione tissutale, la ameba stessa produce poi dei fattori tossici e induce una risposta flogistica importante, tanto importante da indurre:

- microulcerazioni della mucosa.
- Fuoriuscita di eritrociti e sanguinamento.
- Disfacimento delle cellule epiteliali.

Se il processo si estende:

- al di sotto della mucosa si formano degli ascessi a bottone di camicia.
- In un processo di flogosi importante, si formano degli amebomi.

Da questa sede si possono poi sviluppare infestazioni metastatiche.

QUADRI CLINICI:

quadri clinici possibili sono:

- amebiasi intestinale.
- Ascesso epatico amebico.
- Complicanze dell'ascesso amebico come:
  - interessamento pleuropolmonare.
  - Versamento pleurico sterile.
  - Fistola epatobronchiale che induce tosse produttiva.
- Interessamento di altre sedi intestinali come:
  - tratto genitourinario.
  - Sistema nervoso centrale.

DIAGNOSI E TERAPIA:

la diagnosi si può dimostrare con:

- esame delle feci ed indagini sierologiche.
- Indagini radiologiche per individuare lesioni epatiche: ECOGRAFIA, TC ed RMN. La raccolta può eventualmente essere drenata.

La terapia varia sulla base del tipo di paziente:

- portatori asintomatici vengono trattati tramite agenti ad azione topica e endoluminale.
- Colite acuta viene trattata con metronidazolo e agenti ad azione topica.
- Ascesso epatico che viene trattato:
  - con metronidazolo ad azione sistemica.
  - Con un agente luminale.
  - Con drenaggio dell'ascesso.

CC BY NC SA

GIARDIASI

la giardia lambia è un protozoo, un parassita quindi, che risiede normalmente nell'intestino tenue dell'uomo e di altri mammiferi.

IL CICLO VITALE DEL PARASSITA:

la giardia lambia viene ingerita in forma di cisti dall'uomo, le cisti:

- si aprono nell'intestino tenue.
- Liberano trofozoiti flagellati, questi:
  - se incontrano condizioni favorevoli si replicano dando una INFEZIONE LOCALIZZATA, non si portano mai nel sangue.
  - Se incontrano condizioni sfavorevoli danno vita a cisti che vengono rilasciate con le feci.

FISIOPATOLOGIA E ASPETTI CLINICI:

i processi fisiopatologici a causa dei quali in alcuni pazienti la infestazione si traduce in una totale asintomaticità mentre in altri da vita ad una sintomatologia significativa, non sono chiari. Nel paziente sintomatico in ogni caso si registrano:

- diarrea.
- Dolore addominale.
- Gonfiore ed eruttazione.
- Flatulenza.
- Nausea e vomito.

Molto raramente si riscontra una dissenteria con febbre.

DIAGNOSI E TERAPIA:

la diagnosi viene normalmente accertata per identificazione del protozoo nelle feci. In caso di sintomaticità una terapia con metronidazolo è sufficiente ad eradicare il parassita.

La separazione delle acque sicuramente è il principale mezzo preventivo per quanto riguarda questa patologia.

CC BY NC SA

ELMINTIASI

le elminatiasi sono patologie molto diverse tra loro e abbastanza comuni nel mondo.

ASCARIASI:

l'ascaridis lumbricoides è il NEMATODE PIÙ GRANDE CHE POSSA INFETTARE L'UOMO, può raggiungere i 40cm di lunghezza, dal punto di vista pratico viene riconosciuto clinicamente:

- nel momento in cui le forme mature raggiungono lo stato adulto nel tratto gastroenterico.
- Nel momento in cui vi sia un interessamento polmonare.

CICLO VITALE:

il ciclo vitale si sviluppa in questo modo:

- il paziente ingerisce le uova del'ascaride.
- Le uova giunte a livello intestinale liberano le larve che invadono la mucosa.
- Le larve si portano nel sangue e raggiungono il polmone dove si replicano.
- Le larve risalgono l'albero bronchiale.
- Raggiungono la laringe e quindi la faringe per essere deglutite nuovamente.
- Raggiungono di nuovo l'intestino dove maturano alla forma adulta.
- Le forme adulte continuano a produrre uova e quindi larve che continuano questo ciclo vitale.

EPIDEMIOLOGIA:

diffuso in aree tropicali e subtropicali.

CLINICA:

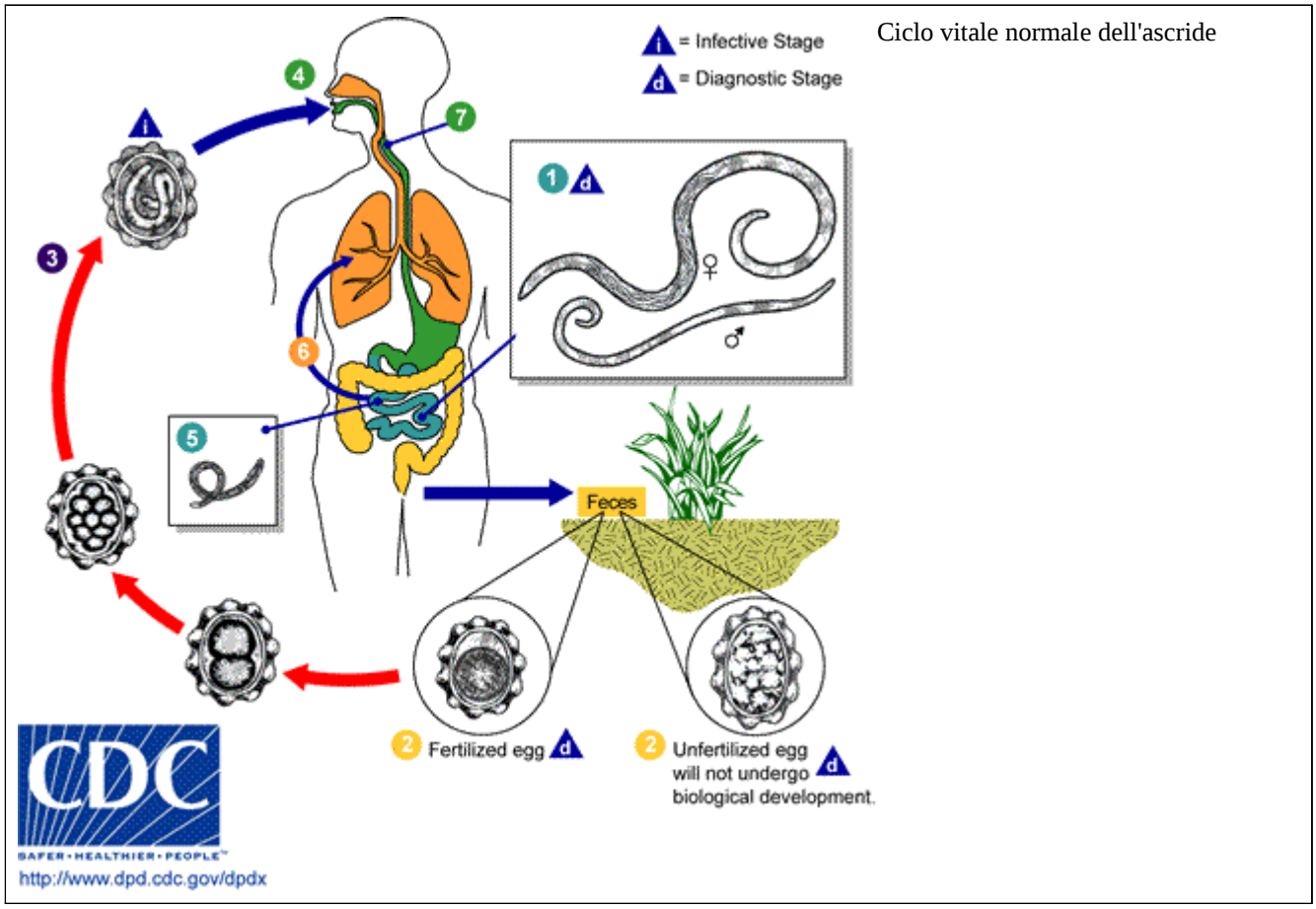
come accennato la sintomatologia si registra:

- per interessamento polmonare principalmente, le larve possono:
  - provocare una tosse secca stizzosa.
  - Dare un dolore urente retrosternale.
  - Eosinofilia polmonare: si forma una polmonite eosinofila importante.
- Per interessamento, rarissimo, del tratto gastroenterico: un bolo di vermi può provocare ostruzione o complicanze intestinali importanti, ma può anche essere del tutto asintomatico. Si possono verificare:
  - ostruzione.
  - Volvolo.
  - Invaginazione.
  - Perforazione.

DIAGNOSI:

generalmente il paziente va dal medico perché identifica dei vermi nelle feci, molto raramente nel naso o nella bocca, la diagnosi definitiva si fa tramite il ritrovamento delle uova di ascaris nelle feci.

CC BY NC SA



Ciclo vitale normale dell'ascride

ANCHILOSTOMATOSI:

infestazione generalmente asintomatica da anchilostoma (hook worm).

CICLO VITALE:

- le uova possono penetrare attraverso la cute e liberare le larve che da qui raggiungono il circolo.
- Raggiungono il polmone ed entrano negli alveoli.
- Risalgono l'albero bronchiale.
- Raggiungono l'intestino dove maturano alla forma adulta, lunga circa 1cm:
  - si attacca all'intestino tenue tramite denti e lame taglienti.
  - La capsula buccale succhia sangue e liquido interstiziale per nutrirsi.

EPIDEMIOLOGIA:

i due anchilostomi più comuni sono:

- anchilostoma duodenale, diffuso in Africa, Asia ed Europa.
- Necator americanus, più comune in America e nell'Africa equatoriale.

CLINICA:

come accennato nella stragrande maggioranza dei casi è asintomatica, si possono registrare:

- MANIFESTAZIONI CUTANEE nella prima fase della infestazione:
  - dermatite maculopapulare nel punto di accesso della larva.

    - Eritema serpiginoso nel percorso della larva.
- POLMONITE TRANSITORIA durante il passaggio verso l'albero polmonare.
- FASE INTESTINALE nel corso della quale si possono registrare:
    - dolore epigastrico.
    - Diarrea infiammatoria.
    - Eosinofilia.

  Complicanza più importante è la carenza di ferro.



Anchilostoma attaccato alla mucosa intestinale.

DIAGNOSI:
una anchilostomatosi va sospettata nel momento in cui si registrino:

- eosinofilia.
- Anemia ipocromica microcitica.
- Ipoalbuminemia.

Viene confermata tramite la ricerca nelle feci.

OSSIURIASI:

tra gli ossiuri ricordiamo l'enetrobius vermicularis, il più comune nei paesi temperati e tropicali.
CICLO VITALE:

- i vermi adulti sono lunghi circa 1cm e si localizzano nel cieco.
- Le femmine adulte migrano verso la regione perineale durante la notte.
- Rilasciano le uova.
- Le uova restano infettanti per qualche ora.
- Vengono trasmesse tramite il passaggio sulle mani e quindi alla bocca.
- Le larve ingerite maturano poi nella forma adulta.

CLINICA:
dal punto di vista clinico registriamo:

- asintomaticità nella stragrande maggioranza dei casi.

CC BY NC SA

- Nella stragrande maggioranza dei casi si sviluppa un prurito perineale.
- In rari casi si possono avere infestazioni massive con dolore addominale e calo ponderale.

DIAGNOSI:
le uova NON VENGONO ELIMINATE CON LE FECI, la analisi delle feci non serve quindi. Al mattino, è possibile trovare le larve nella regione perineale, queste vengono generalmente prelevate tramite un pezzo di NASTRO ADESIVO e valutate microscopicamente.

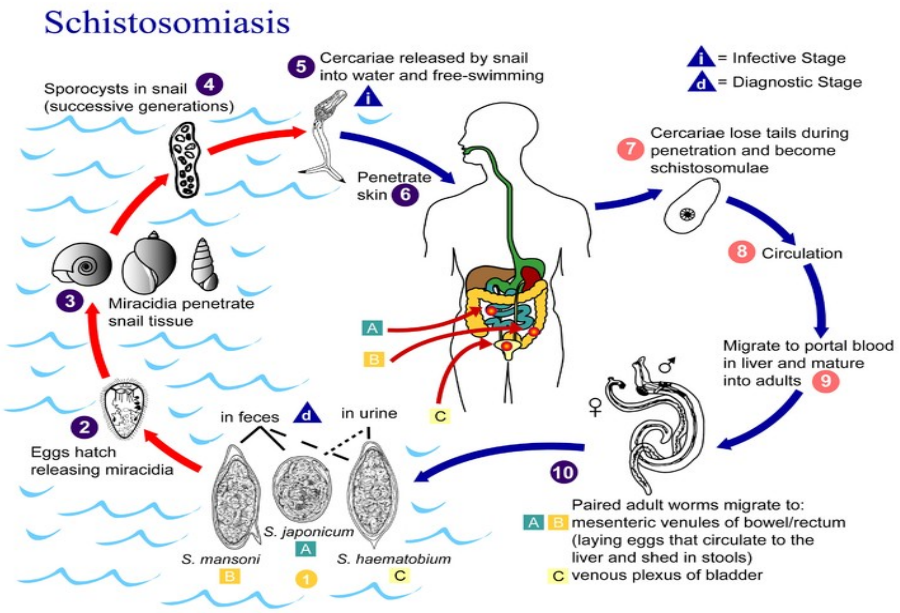
SCHISTOSOMIASI:

infestazione causata da tramatode parassitaria, le specie patogene sono 5.

CICLO VITALE:
il ciclo vitale è piuttosto complesso:

- lumache infette rilasciano nell'acqua dolce CERCARIE, organismi di 2mm di dimensione.
- Le CERCARIE, dotate di una ventosa craniale, si attaccano alla cute integra nella quale penetrano.
- Penetrati nella cute divengono SCHISTOSOMULI.
- Attraverso via venosa e linfatica raggiungono IL POLMONE e il FEGATO.
- I vermi maturi raggiungono quindi tramite il sistema venoso:
  - vene intestinali.
  - Vene vescicali.
- Le femmine gravide raggiungono le terminazioni vascolari e depositano uova.
- Le uova raggiungono il lume, intestinale o delle vie urinarie, e:
  - per il 50% raggiungono l'esterno.
  - Per il 50% permangono nel tessuto e raggiungono il fegato tramite il circolo venoso.

Si tratta di una patologia tipica di sud America, Caraibi, Africa, Medio Oriente, Asia sud orientale.



CC BY NC SA

CLINICA:
clinicamente si possono dividere in:


Dermatite del nuotatore

- FASE INVASIVA DA CERCARIE: si parla di DERMATITE DEL NUOTATORE caratterizzata da esantema localizzato maculo papulare pruginoso.
- MATURAZIONE DEL VERME E DEPOSITO DELLE UOVA: schistosomiasi acuta o febbre di Katayama, caratterizzata da febbre, linfoadenopatia generalizzata ed epatosplenomegalia.
- SCHISTOSOMIASI CRONICA che si divide in:
  - intestinale caratterizzata da:
    - patologia intestinale ed epatosplenica.
    - Ipertensione portale.
    - Dolore addominale tipo colica.
  - Urinaria caratterizzata da:
    - disuria.
    - Pollacchiuria.
    - Ematuria.
    - Granulomi vescicali.
    - Raramente si possono avere forme di idrouretere.

DIAGNOSI:
la diagnosi si basa su:

- anamensi positiva per viaggi all'estero ed esposizione ad ambienti a rischio.
- Conferma legata al ritrovamento di uova nelle escrezioni.

È generalmente necessario il ricovero e la terapia di supporto.

TENIASI:

le teniasi si dividono sulla base dell'agente causale in:

- TENIASI DA TENIA SAGINATA, tenia del bovino, tipica dei paesi dove si mangia carne cruda o poco cotta.
  - L'uomo è l'unico ospite definitivo.
  - Raggiunge gli 8cm di lunghezza, si localizza nel tenue prossimale.
  - Il ciclo vitale procede in questo modo:
    - la cisti si trova nell'erba, dove può risiedere per anni.
    - Viene ingerita dal bovino.
    - Giunta nel tenue del bovino, invade la parete intestinale e si porta ai muscoli striati dove assume la forma di CISTICERCO.
    - L'uomo mangia il muscolo del bovino e viene infettato.

  Dal punto di vista clinico la ragione della richiesta di supporto medico deriva da:

- ritrovamento delle PROGLOTTIDI NELLE FECI, unità metameriche della tenia generalmente mobili.
- Lievi disturbi gastrointestinali o dolore, nausea, variazioni dell'appetito, debolezza e perdita di peso.

La diagnosi viene confermata generalmente individuando le proglottidi nelle feci.

- TENIASI DA TENIA SOLIUM, tenia del suino, da due manifestazioni molto diverse:
  - manifestazione intestinale, si tratta della forma classica che deriva dalla ingestione di CARNE CONTAMINATA:
    - il maiale ingerisce le uova che sopravvivono per molto tempo nell'ambiente.
    - Le uova si aprono e le larve invadono la mucosa.
    - Le larve in circolo raggiungono numerose sedi ma soprattutto la muscolatura striata.

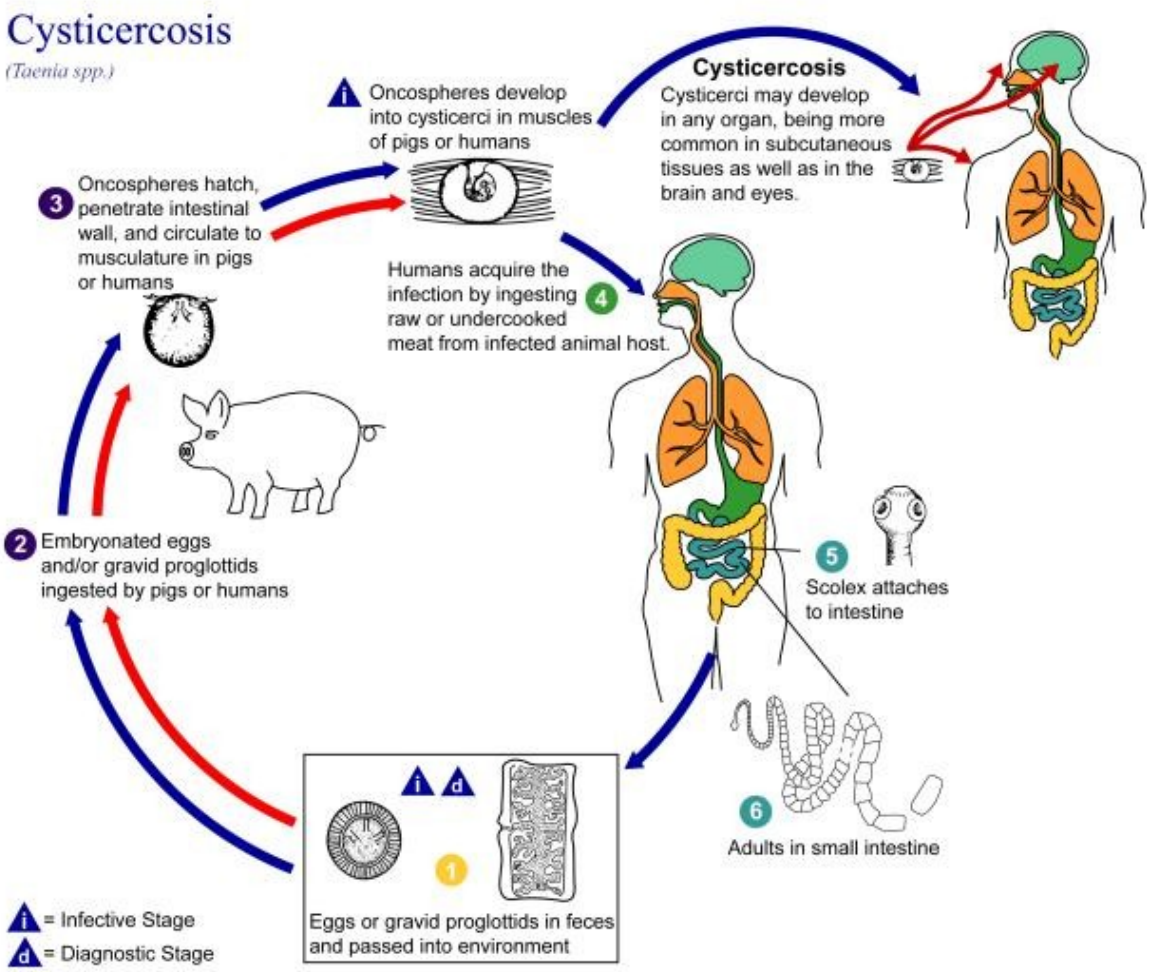
    Il paziente ingerisce carne poco cotta e va incontro alla formazione della infestazione intestinale da parte della tenia, il verme adulto:
    - si localizza nella parte alta del duodeno.
    - Raggiunge i 3m di lunghezza.

    Molto spesso la forma è asintomatica ad eccezione naturalmente della riduzione del peso corporeo.
  - Manifestazione diffusa o cistocercosi., più rara, prevede la INGESTIONE DIRETTA DELLE UOVA da parte del paziente, in questo caso la tenia penetra nei tessuti e soprattutto nel muscolo. Le manifestazioni cliniche sono molto variabili ma si possono avere disseminazioni a:
    - cervello.
    - Liquor.
    - Muscolo striato.
    - Tessuti sottocutanei.
    - Occhio.

    Le manifestazioni neurologiche sono sicuramente le più comuni, si possono avere:
    - crisi convulsive o Jacksoniane.
    - Idrocefalo.
    - Segni e sintomi di ipertensione endocranica.

  La DIAGNOSI si esegue:
  - per analisi delle feci in caso di forma intestinale.
  - Per analisi del fondo dell'occhio generalmente o diagnostica per immagini in caso di cistocercosi.

CC BY NC SA



ECHINOCOCCOSI:

infestazione causata da echinococco, sono presenti ovunque e presentano elevata prevalenza in Cina, Asia centrale, Medio Oriente e area mediterranea, Africa orientale.

CICLO VITALE:

- un piccolo verme, circa 5mm, vive nel tratto gastroenterico di un canide per 5-20 mesi.
- Le uova ingerite dall'uomo per contaminazione, liberano un embrione.
- L'embrione penetra nella mucosa intestinale e si immettono nel circolo portale.
- Raggiungono fegato e polmoni.
- Si formano cisti all'interno delle quali crescono larve.

L'accrescimento è molto lento, dura anche anni.

CLINICA:

la crescita della cisti è lenta nel tempo e generalmente asintomatica fino A CHE LA DIMENSIONE NON DIVENTA TALE DA DARE UNA SINTOMATOLOGIA MECCANICA. Distinguiamo quindi due quadri differenti:

- ECHINOCOCCOSI EPATICA:

    - dolore addominale.
    - Massa palpabile in ipocondrio destro.
    - Possibile colelitiasi ricorrente da compressione e ittero.
- ECHINOCOCCOSI POLMONARE: la cisti idatidea può rompersi nell'albero bronchiale o nel cavo peritoneale, provocando:
    - tosse.
    - Dispnea.
    - Dolore toracico.
    - Emottisi.

DIAGNOSI:
gli esami radiologici sono molto importanti per identificare e valutare la posizione e dimensione delle cisti: si utilizzano primariamente RX del torace e quindi TC ed RMN. La diagnosi di CERTEZZA è ottenuta attraverso la agoaspirazione. La rimozione chirurgica è efficace.

CC BY NC SA

IL DIABETE MELLITO

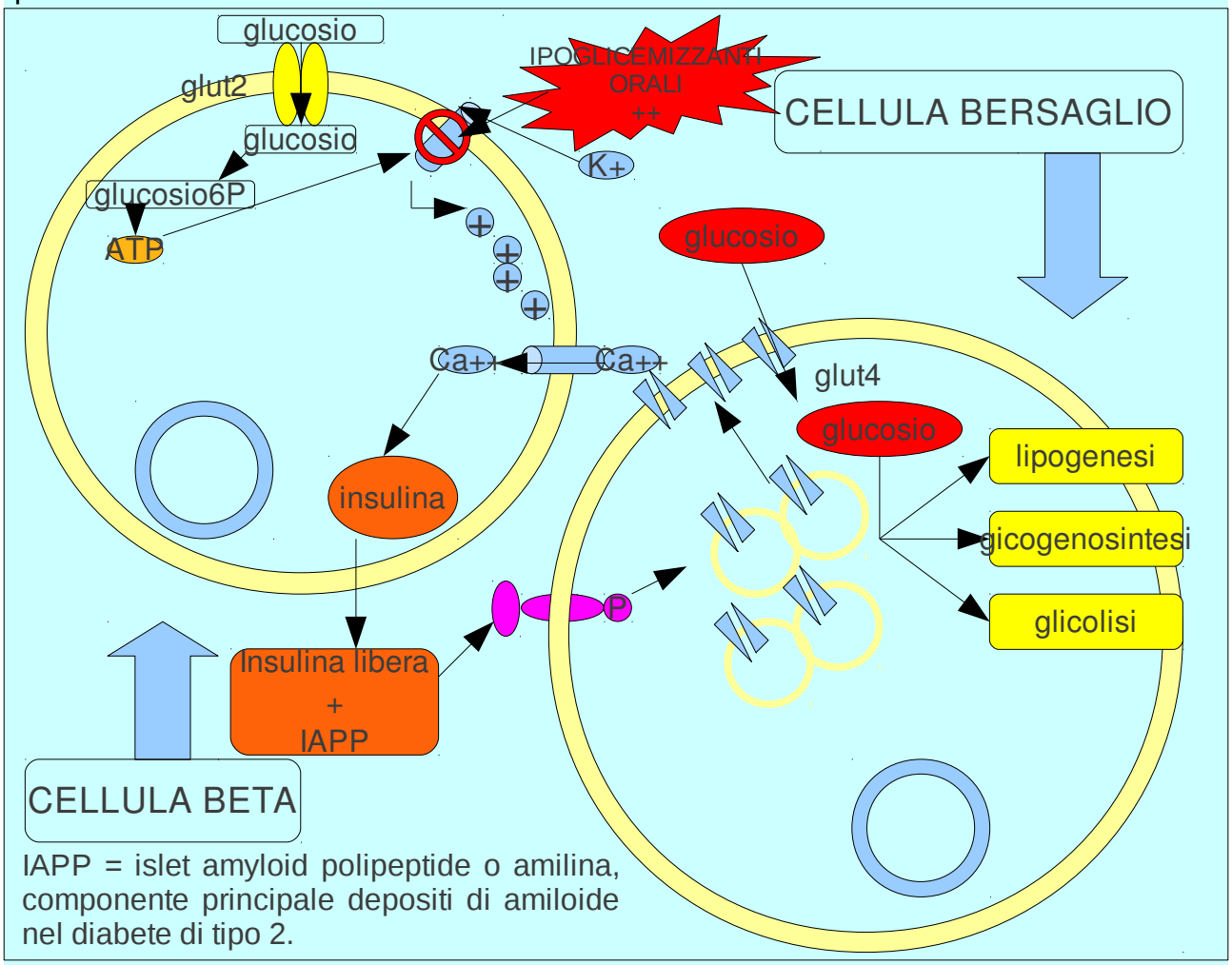
il diabete mellito è una malattia estremamente frequente, attualmente in Italia si contano circa 3,5 milioni di diabetici, molti dei quali sono ospedalizzati: in una corsia internistica 1 paziente su 4 è diabetico e non viene ricoverato a causa del diabete, ma sicuramente il diabete rappresenta per lui una COMORBIDITÀ, cioè una patologia che si presenta insieme ad altre malattie che determina il motivo del ricovero. Sicuramente si tratta di casi molto importanti:

- Un diabetico ha una probabilità di morire in ospedale, solo in quanto diabetico, del 15% in più.
- Il diabete determina un incremento del tempo di ricovero, di conseguenza il costo economico diventa molto importante, circa 800-1000 euro in più a paziente.
- Il 7% della cifra normalmente spesa per la sanità pubblica, è spesa a causa del diabete.

Dal punto di vista epidemiologico inoltre si tratta di una malattia IN AUMENTO e si stima che tra vent'anni i diabetici saranno 4,5 milioni in Italia.

IL METABOLISMO DELL'INSULINA:

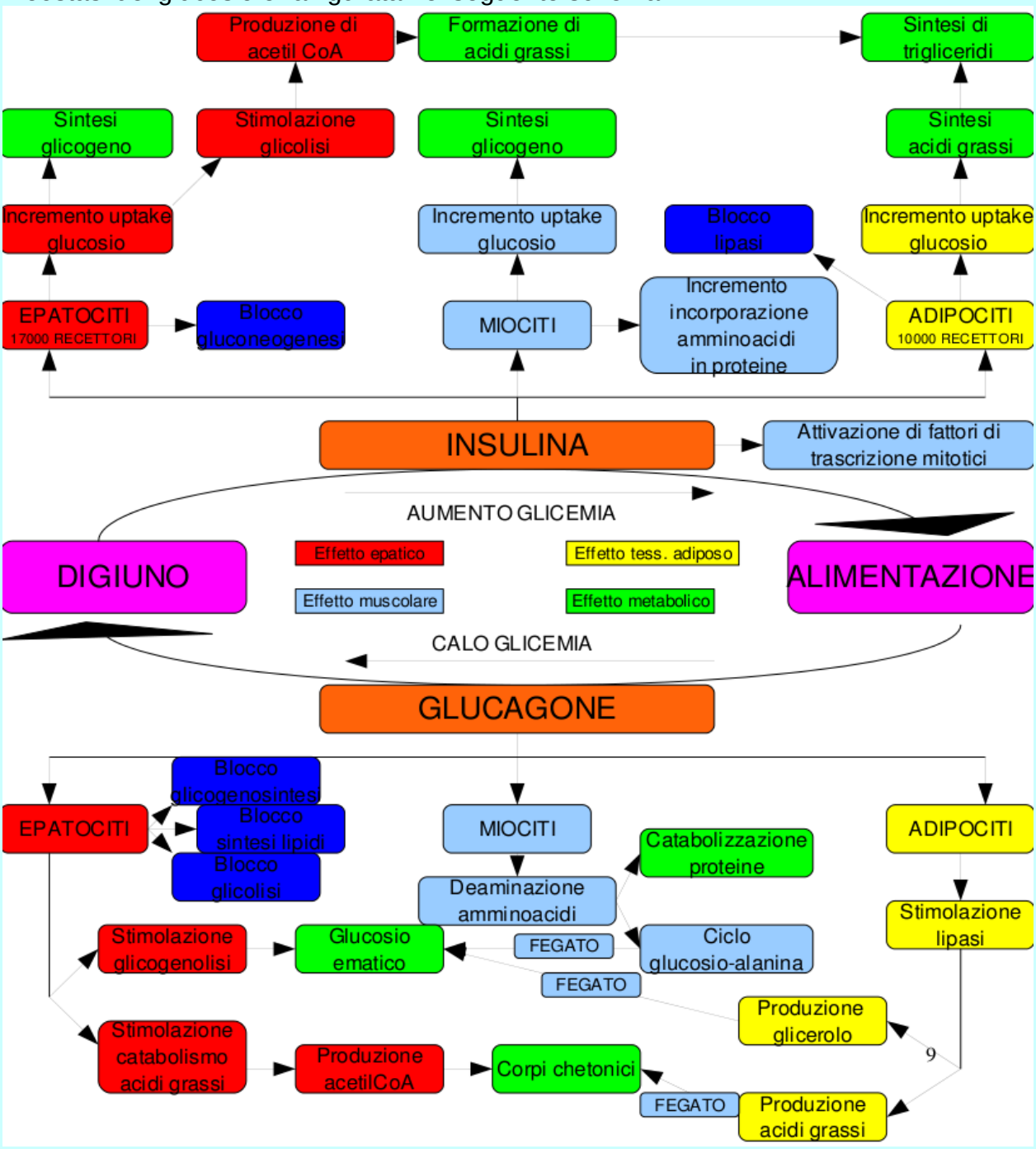
il metabolismo dell'insulina e i suoi meccanismi di secrezione sono riassumibili tramite questo schema:



IAPP = islet amyloid polipeptide o amilina, componente principale depositi di amiloide nel diabete di tipo 2.

CC BY NC SA

una valutazione complessiva del metabolismo degli ormoni direttamente preposti alla omeostasi del glucosio è raffigurata nel seguente schema:



DEFINIZIONE:
il diabete mellito è una patologia caratterizzata da un incremento della glicemia associato ad un incremento del rischio di numerosi e diversi eventi patologici associati:

- si tratta della causa principale di cecità nell'adulto: la retinopatia indotta dal diabete è tanto specifica che può risultare diagnostica.
- Malattia cardiovascolare e stroke: si tratta della causa di morte più frequente nel paziente diabetico; la probabilità per un paziente diabetico di morire per questo tipo

CC BY NC SA

di complicanza è 4 volte maggiore nella donna diabetica, 2 volte maggiore nel maschio diabetico.

- Amputazioni che aumentano in frequenza anche del 15-40%, si riconoscono:
  - amputazioni maggiori dall'avanpiede in su.
  - amputazioni minori fino al limite dell'avanpiede.
- Nefropatia end-stage: il diabete rappresenta la prima causa di nefropatia end-stage nei paesi sviluppati e incrementa moltissimo il ricorso ad emodialisi e trapianto. È importante ricordare il fatto che il 40% dei malati in dialisi è diabetico e questo ha delle influenze sociali importantissime:
  - il costo economico è enorme, circa 35.000 euro a persona.
  - Se l'incidenza della malattia aumenta, le risorse del sistema sanitario potrebbero essere tanto ridotte da costringere a scegliere di non dializzare alcuni pazienti.

Un problema molto importante è sicuramente associato alla ASINTOMATICITÀ DELLA MALATTIA, ricordiamo infatti che:

- l'80% dei diabetici non presenta nessuna sintomatologia, di conseguenza non viene riconosciuto e non viene trattato.
- Il paziente diabetico viene spesso riconosciuto sulla base delle complicanze della malattia, ad oggi principalmente la SINDROME NEFROSICA.
- La quasi totalità dei pazienti sintomatici è affetta da diabete di tipo 1.

EPIDEMIOLOGIA:

non è del tutto chiaro per quale motivo, ma sappiamo che ci sono considerevoli differenze geografiche nell'incidenza del diabete di tipo 1 e tipo 2:

- per quanto riguarda il diabete di tipo 1:
  - la Scandinavia presenta l'incidenza più elevata al mondo.
  - Cina e Giappone presentano livelli di incidenza significativamente bassi.
  - L'Europa del nord e gli stati uniti presentano una incidenza intermedia.
- Per quanto riguarda il diabete di tipo 2, essendo fondamentali fattori genetici, comportamentali e ambientali, l'incidenza è estremamente variabile:
  - nei diversi paesi del mondo.
  - Tra gruppi etnici presenti all'interno di una stessa popolazione.

I CRITERI DIAGNOSTICI:

ad oggi vengono utilizzati dei criteri diagnostici ben precisi e validi in modo praticamente universale (fanno eccezione alcune popolazioni), ricordiamo che:

- in assenza di sintomi si parla di diabete nel momento in cui:
  - la glicemia a digiuno sia superiore a 126mg/dl. La raccolta del campione è fondamentale:
    - prelievo eseguito al primo mattino, dopo la notte.
    - Prelievo eseguito almeno dopo 8 ore di lezione.

    In termini pratici i 126mg/dl utilizzati nella pratica clinica sono coincidenti, in unità internazionali, a 7mmol/L.
  - Valori di emoglobina glicata superiore a 6,5%.
- Il glucosio aumenta nel sangue e aumenta nell'interstizio e nella preurina, quando supera i 180mg/dl, la concentrazione diviene tale che viene superato il tubulare massimo del nefrone e di conseguenza il glucosio compare nell'urina, dando GLICOSURIA. Il glucosio ha importanti effetti osmotici e richiama quindi acqua nelle urine, la sua presenza si manifesterà quindi con:

CC BY NC SA

- poliuria principalmente, il paziente urina molto.
- Polidipsia, sete terribile determinata dalla attivazione degli osmocettori cerebrali.

In presenza di questi sintomi una GLICEMIA CASUALE SUPERIORE A 200mg/dl, in qualsiasi momento della giornata, a prescindere da cosa si è mangiato, è diagnostica per diabete mellito.

Essendo il paziente nell'80% dei casi asintomatico, il controllo della glicemia è fondamentale per individuare più precocemente il possibile la malattia.

VALUTAZIONE DEI LIVELLI EMATICI DI GLUCOSIO:

complessivamente si possono individuare tre quadri patologici:

- DIABETE MELLITO:
  - glicemia superiore a 126mg/dl a digiuno.
  - glicemia superiore a 200mg/dl 2 ore dopo OGTT.
- ALTERAZIONE DEL METABOLISMO GLUCIDICO:
  - glicemia tra 100 e 126mg/dl a digiuno: in questo caso si parla di IMPARED FASTING GLUCOSE.
  - Glicemia tra 140 e 200mg/dl 2 ore dopo OGTT: in questo caso si parla di IMPARED GLUCOSE TOLERANCE TEST.
- NORMALITÀ:
  - glicemia sotto i 100mg/dl a digiuno.
  - Glicemia sotto i 140 mg/dl 2 ore dopo OGTT.

L'OGTT o oral glucose tolerance test, è un test oggi poco utilizzato in clinica, complessivamente si somministrano 75g di glucosio in 250ml di acqua e si valuta la glicemia dopo due ore.

Individuare una fascia intermedia, quella della impared fasting glucose o dell'impared glucose tolerance test, consente di intervenire precocemente su aspetti quali:

- alimentazione.
- Attività fisica.

Al fine di ridurre lo sviluppo della malattia e delle relative complicanze. L'ideale è un mantenimento del BMI sotto i 25, ove non sia possibile sempre e comunque sotto i 30: il controllo dei fattori ambientali è fondamentale.

La valutazione dei valori ematici di glucosio come forma di screening è FONDAMENTALE ad oggi e lo sarà sempre più nel futuro:

- una grossa fetta della popolazione diabetica è asintomatica.
- Si stima che un diabete di tipo 2 possa essere diagnosticato anche oltre i 10 anni dalla sua comparsa.
- Molto spesso al momento della diagnosi le complicazioni diabete correlate sono già presenti.
- Il momento in cui comincia il trattamento altera significativamente lo sviluppo della malattia.

LA DEFINIZIONE DEI CUT OFF:

la definizione dei cut off è fondamentale in termini pratici per inquadrare il paziente e consentire la impostazione di una adeguata terapia. Nonostante generalmente si determinino dei valori convenzionali correlati per ciascuna patologia a ricerche statistiche di sensibilità e specificità, in questo caso il criterio diagnostico è dipendente unicamente DAL RISCHIO DI SVILUPPARE UNA RETINOPATIA DIABETICA. La retinopatia è la complicanza più tipica del diabete e la sua incidenza SI IMPENNA NEL MOMENTO IN CUI IL SOGGETTO PRESENTI UNA GLICEMIA SUPERIORE A 126mg/dl, in questo caso

CC BY NC SA

la soglia NON È UNA SOGLIA STATISTICA MA BIOLOGICA.

DIVERSI TIPI DI DIABETE:

si individuano sicuramente almeno cinque grandi tipologie di diabete:

- DIABETE DI TIPO 1o diabete causato da:
  - DISTRUZIONE DELLA BETA CELLULA.
  - SU BASE AUTOIMMUNE.

  la cellula muore per necrosi, in modo acuto e precoce. È importante ricordare l'esistenza di una variante del diabete, detta LADA o latent-autoimmune diabetes of the adult, che è un diabete autoimmune a decorso lento che invece di comparire nell'infanzia, compare nell'età adulta o nella vecchiaia.
- DIABETE DI TIPO 2 caratterizzato invece da.
  - deficit di secrezione insulinica che progredisce nel tempo fino alla insulino resistenza.
  - Morte per apoptosi della cellula beta pancreatica.

  Si tratta di un diabete a base genetica multifattoriale.
- DIABETE GESTAZIONALE che scompare generalmente con il parto, ma lascia alla madre un incremento del rischio di sviluppare un diabete mellito nel corso della vita.
- DIABETE MODY o monogenico: si tratta di forme rare di diabete mellito associate ad una mutazione di un solo gene e caratterizzate da trasmissione verticale di tipo mendeliano.
- DIABETE SECONDARIO dovuto cioè ad eventi che inficiano la attività pancreatica:
  - rimozione chirurgica del pancreas.
  - Malattia pancreatica.
  - malattie endocrine come:
    - acromegalia dove prevale in modo molto forte l'effetto fibrosante dell'ormone della crescita.
    - Morbo di cushing che si caratterizza sicuramente per una iperglicemia cortisolo mediata o addirittura per la emersione di un diabete mellito franco.
  - Uso cronico di alcuni farmaci come cortisolo e cortisone a scopo terapeutico.
- DIABETE FULMINATE ad eziologia non del tutto chiara, probabilmente infettiva, è stato descritto in giappone.

IL DIABETE MELLITO DI TIPO 1:

il diabete mellito di tipo 1 è dovuto, come accennato, alla distruzione delle cellule BETA delle isole di Langherans del pancreas e si associa generalmente alla perdita della secrezione insulinica nella sua totalità. Ricordiamo che:

- la distruzione tissutale riguarda solo e unicamente le beta cellule nonostante le numerosissime somiglianze biologiche tra le diverse cellule che compongono l'isola di Langherans.
- Il diabete di tipo 1 È UNA MALATTIA AUTOIMMUNITARIA DI ORGANISMO e come tale si può accompagnare, come avviene soventemente, ad altre patologie quali:
  - celiachia.
  - Tiroidite.
  - Vitiligine.

EPIDEMIOLOGIA:

dal punto di vista epidemiologico ricordiamo che:

- il diabete di tipo 1 compare nei giovani generalmente, sotto i 30 anni, ma può

CC BY NC SA

colpire, come avviene nel LADA, più lentamente e in età adulta o in vecchiaia. L'incidenza di distribuisce caratteristicamente in tre picchi principali:
    - 5-6 anni.
    - 10-11 anni.
    - 14-16 anni.

    Tale particolare distribuzione sembra sia dovuta ad almeno due fattori:
    - stress.
    - Contatto con altri bambini e quindi infezioni soprattutto VIRALI che spesso sono considerate fattori di innesco e trigger di autoimmunità.
- La prevalenza è del 3,5%, l'incidenza si stima, almeno a Trieste, intorno ai 6 casi su 100.000 all'anno.

CARATTERISTICHE DEL DIABETE DI TIPO 1:

il diabete di tipo 1 è un diabete che presenta delle caratteristiche proprie e ben specifiche, possiamo dire che:

- Il diabete in questione è prono alla CHETOSI che ne rappresenta la principale complicazione acuta. La chetosi si manifesta come chetoacidosi diabetica caratterizzata da:
    - nausea, vomito e dolore addominale fino a simulare un addome acuto.
    - Stick delle urine positivo per glicosuria e chetonuria.
    - Alitosi: odore caratteristico della chetoacidosi, l'acetone.
    - Respiro di kussmault: polipnea di compenso alla acidosi metabolica indotta dai corpi chetonici.
- La causa della patologia è nota, c'è una distruzione beta cellulare diretta mediata da una reazione autoimmune.
- Si associa a specifici tipi di HLA: non è una malattia genetica, ma si instaura sulla base di una predisposizione familiare. Nel caso specifico il 50% dei pazienti presenta una alterazione specifica degli antigeni di CLASSE HLA 2 presenti sul braccio corto (p) del cromosoma 6: si tratta di una base genetica comune di fatto a numerosissime patologie autoimmuni e che spiega, in certo modo, la correlazione con altre patologie da autoimmunità.
- Si associa spesso ad una insulite virale o autoimmune caratterizzata da necrosi pancreatica diretta.

<u>FATTORI EZIOLOGICI:</u>

come accennato si tratta di una patologia multifattoriale, di conseguenza ne riconosciamo la associazione con fattori:

- GENETICI:
    - il sistema HLA riconosce almeno due grossi fattori predisponenti:
        - HLA-DR3/DQ2.
        - HLA-DR4/DQ8.

      I soli fattori legati all'HLA contribuiscono al 50% dell'incremento del rischio di diabete.
    - Altro aspetto tipico è il polimorfismo della regione 5' del gene dell'insulina (cromosoma 11).
- FATTORI AMBIENTALI:
    - agenti infettivi sicuramente molto importanti:
        - citomegalovirus.

cc BY NC SA

        - Coxsackie virus.
        - Virus di parotite e rosolia.
    - Agenti chimici, sicuramente rilevanti ma il cui ruolo non è del tutto compreso:
        - coloranti.
        - Conservanti come i nitrati.
        - Inquinanti ambientali come radiazioni e nitrosoderivati.
        - Alimentazione: proteine del latte vaccino come la beta caseina per esempio.

    Si stima che moltissimi agenti diabetogenici debbano ancora essere scoperti.

LA MALATTIA INIZIA QUANDO LA PRIMA BETA CELLULA DIVENTA NOT SELF e si innesca di conseguenza una risposta immunitaria anomala.
della malattia che è la malattia vera e lo scatenamento della patologia. Quanto pesa l'ambiente

CONCORDANZA TRA GEMELLI MONOZIGOTI:

il gemello omozigote o monocoriale di un paziente diabetico con diabete di tipo 1 ha una probabilità del 30-35% dei presentare un diabete mellito di tipo 1, 20 volte di più della popolazione normale:

- si tratta sicuramente di una patologia caratterizzata da una base genetica, ma non è una malattia a trasmissione mendeliana.
- La anomalia non risiede nella cellula beta del pancreas, ma nell'ambiente che la circonda: trapiantando isole pancreatiche da un gemello monozigote sano a quello malato, si ottiene la morte per reazione immunitaria al tessuto del trapianto.

STORIA NATURALE DELLA MALATTIA:

la storia naturale del diabete di tipo 1 è una storia generalmente abbastanza precoce:

- il paziente diabetico alla nascita presenta una popolazione beta cellulare completamente conservata.
- Con l'inizio del processo autoimmune la massa beta cellulare diminuisce, ma senza dare particolari sintomi:
    - il bambino sta bene.
    - Non ci sono markers biologici capaci di determinare se il paziente è diabetico.

  L'unico marker utile in questa fase è relativo alla possibilità di INDIVIDUARE I FENOMENI IMMUNITARI in fase di sviluppo.
- La patologia prosegue attraverso una fase detta LUNA DI MIELE DEL DIABETICO: una qualsiasi condizione richieda un incremento della disponibilità di insulina, influenza o infezione o qualsiasi altro tipo di stress, RENDE MANIFESTO IL DEFICIT DI PRODUZIONE DI INSULINA, generalmente in forma di chetoacidosi. Al termine della malattia o con il ripristino della normale omeostasi:
    - la glicemia ritorna ad essere normale.
    - Il paziente permane sano per un periodo relativamente prolungato di tempo, da qualche settimana a qualche mese, dopo di che emerge la patologia diabetica.

  Si tratta di una fase estremamente delicata dal punto di vista clinico tanto che spesso la terapia insulinica viene continuata fino alla emersione della malattia.
- Quando l'80% delle cellule BETA È ANDATO DISTRUTTO, compare la carenza assoluta di insulina, che si manifesta con:
    - glicosuria.
    - Poliuria.
    - Polidipsia.

CC BY NC SA

- Alterazione del ciclo di krebs.
- Chetoacidosi.

La terapia immunosoppressiva purtroppo non si è rilevata nelle fasi precliniche utile: anche individuata la presenza di autoimmunità, la terapia non sembra essere in grado di prevenirne l'emersione.

MECCANISMI IMMUNOLOGICI INDIVIDUATI:

I meccanismi immunologici individuati sono fondamentalmente quattro:

1. autoanticorpi diretti contro le cellule dell'isola pancreatica.
2. Attivazione di linfociti a livello delle isole pancreatiche, dei linfonodi pancreatici e della circolazione sistemica.
3. Linfociti T che proliferano se stimolati con la esposizione a proteine delle cellule beta.
4. Rilascio di citochine nelle isole di langherans.

Complessivamente si instaura una INSULITE cioè una risposta infiammatoria a livello delle isole di Langherans.

AUTOANTICORPI:

gli autoanticorpi coinvolti tipicamente sono almeno tre:

- anti ICA o ANTI INSULA PANCREATICA, questi autoanticorpi sono poco utilizzati in quanto si ritrovano:
  - in più del 75% dei pazienti malati di diabete di tipo 1.
  - nel 5-10% dei malati di diabete di tipo 2.
  - in alcuni individui con diabete gestazionale, circa il 5%.
- Anti GADA o ANTICORPI ANTI DECARBOSSILASI DELL'ACIDO GLUTAMMICO: si tratta di un enzima tipicamente presente nel citosol della beta cellula.
- Anti-IA-2A: si tratta di anticorpi anti tirosin chinasi o tirosin fosfatasi, si tratta di enzimi fondamentali per il metabolismo del glucosio.

Non sono anticorpi PATOGENETICI, ma DIAGNOSTICI: LA PRESENZA DI ELEVATI LIVELLI DI QUESTI ANTICORPI NON PROVOCA LA MALATTIA, MA NE È UN MARKER.

DIABETE MELLITO DI TIPO 2:

il diabete di tipo 2 è un diabete estremamente diffuso nella popolazione:

- su 10 diabetici, 9 sono affetti da diabete di tipo 2.
- la incidenza varia tra il 5 e il 12%, a seconda della diversa fascia d'età presa in considerazione: sopra i 30 anni l'incidenza aumenta considerevolmente, sopra i 65 aumenta in modo ancora più consistente. Ricordiamo che il dato epidemiologico non è affatto assoluto:
  - una importante eccezione in termini di incidenza è il LADA che come accennato in precedenza è un diabete che emerge tardivamente ma presenta base autoimmune.
  - A causa della enorme variazione delle abitudini alimentari ad oggi si possono vedere bambini di 10 anni affetti da diabete di tipo 2.

CARATTERISTICHE DEL DIABETE DI TIPO 2:

il diabete di tipo 2 si distingue in modo molto importante dal diabete di tipo 1:

- Il diabete di tipo 2, salvo eccezioni, non da chetosi.
- Non c'è diabete di tipo 2 se non ci sono obesità o sovrappeso, in assenza di uno di questi due fattori va presa in considerazione la possibilità che si tratti di un LADA.
- C'è praticamente sempre familiarità: sicuramente si registra una predisposizione genetica e uno dei fattori di rischio più importanti è sicuramente quello di avere un

parente diabetico, sia di primo grado sia di gradi superiori.

- La terapia prevede:
  - fondamentalmente e per la quasi totalità della durata della malattia l'uso di IPOGLICEMIZZANTI ORALI.
  - in alcuni casi può richiede insulina:
    - la presenza di un fattore di stimolo come una infezione, un ictus o un infarto, può incrementare la richiesta di insulina in modo tale da rendere necessaria la iniezione dall'esterno.
    - Se la durata della malattia è molto prolungata nel tempo, la disfunzione beta cellulare diviene tale da portare inevitabilmente alla insulino dipendenza.

FATTORI DI RISCHIO:

i pazienti a rischio per contrarre un diabete di tipo 2 sono fondamentalmente

- pazienti con familiarità.
- Pazienti in sovrappeso o francamente obesi.
- Pazienti dislipidemici dotati cioè di una alterazione dei valori ematici relativi ai lipidi e quindi a rischio per lo sviluppo di un diabete di tipo 2.
- pazienti ipertesi che presentano un incremento del rischio di diabete e un incremento del rischio relativo alle complicanze del diabete.
- Le donne che hanno avuto un diabete gestazionale risoltosi con la gravidanza.

Tutti questi pazienti dovrebbero, dopo i 40-45 anni, eseguire un controllo glicemico all'anno.

EZIOPATOGENESI:

anche in questo caso i fattori di predisposizione genetica giocano un ruolo FONDAMENTALE, ricordiamo che sono tipicamente coinvolti nella malattia geni:

- di insulino resistenza, soprattutto a livello:
  - muscolare.
  - Adiposo.
- di funzionalità beta cellulare.

Per dare vita ad una malattia vera e propria, le due disfunzioni devono essere copresenti. È importante ricordare che esiste ed è molto diffusa una CONDIZIONE PARAFISIOLOGICA DI RESISTENZA ALLA INSULINA, cioè la OBESITÀ, in un quadro di questo tipo distinguiamo almeno due categorie di pazienti:

- pazienti dotati di una funzione beta cellulare ottimale che non diventeranno mai diabetici.
- Pazienti dotati di una funzione beta cellulare limitata o in qualche modo alterata e che probabilmente diventeranno diabetici.

La maggior parte degli obesi non diventerà diabetica, ma una parte di questi pazienti di fatto andrà incontro ad una disfunzione beta cellulare tale da indurre una perdita del controllo glicemico, capiamo quindi come l'ambiente giochi un ruolo fondamentale, soprattutto:

- attività fisica.
- Alimentazione.

Possono ridurre il rischio di andare incontro a diabete di tipo 2.

IL RUOLO DELL'OBESITÀ ADDOMINALE:

un ruolo fondamentale nella patogenesi e nello sviluppo del diabete di tipo 2 è svolto dalla obesità addominale, complessivamente:

- in caso di insulino resistenza:

    - viene meno lo stimolo alla attività lipogenetica indotto normalmente dalla presenza di glucosio.
    - Viene stimolata una attività lipolitica importante.
- Nel paziente sorpattutto maschio e soprattutto dislipidemico, incrementa molto il VOLUME DELL'ADIPE ADDOMINALE, tale adipe:
    - produce citochine, dette in particolare ADIPOCHINE che:
        - inducono fenomeni di resistenza alla insulina e quindi iperglicemia.
        - Inducono fenomeni di disfunzione endoteliale sia direttamente sia in conseguenza della iperglicemia.
    - Questo effetto assume una GRAVITÀ MOLTO IMPORTANTE IN QUANTO L'ADIPE ADDOMINALE SCARICA IL SUO EFFETTO DIRETTAMENTE A LIVELLO DEL CIRCOLO PORTALE:
        - AUMENTANO QUINDI LA GLUCONEOGENESI E LA SINTESI DI LIPOPRPOTEINE da parte del fegato.
        - GLI FFA PRESENTI A LIVELLO DEL CIRCOLO PORTALE RIDUCONO LA SINTESI E IL RILASCIO DI INSULINA.
    - Inoltre un eccesso generico di acidi grassi liberi (FFA), prodotti in diverse parti del corpo, induce una RIDUZIONE DELLA EFFICACIA DELLA INSULINA: soprattutto a livello muscolare vengono consumati acidi grassi liberi piuttosto che glucosio.

Gli acidi grassi non esterificati vengono immessi nel sistema portale, l'obesità pericolosa è quella viscerale e MISURATA DALLA CIRCONFERENZA ADDOMINALE PROPRIO PER QUESTO, HA UNA INTERFACCIA DIRETTA A LIVELLO DEL CIRCOLO PORTALE agendo su FEGATO E PANCREAS.

<u>PATOGENESI DELLE COMPLICANZE:</u>

come nel caso del diabete di tipo 1, anche in questo caso la iperglicemia è alla base delle complicanze croniche della malattia, complessivamente registriamo:

- una continua iperglicemia che provoca una tossicità cronica.
- Delle puntante glicemiche post prandiali, come discusso in seguito, che provocano una tossicità acuta.

STORIA NATURALE DELLA MALATTIA:

la storia naturale della malattia è molto differente da quella registrata per il diabete di tipo 1:

- alla nascita un soggetto presenta normalmente il 100% delle sue cellule beta funzionanti.
- A causa di fattori soprattutto ambientali come cattiva alimentazione e poco moto, si innesca una insulino resistenza che:
    - aumenta nel tempo.
    - arriva ad un plateau e si stabilizza.
- la glicemia post prandiale resta per lungo tempo normale: le cellule beta sono capaci di produrre importanti surplus di insulina.
- Quando la curva di secrezione insulinica scende sotto i livelli di compenso, la patologia comincia effettivamente ad emergere e si verificano i primi sintomi: nonostante l'insulina venga prodotta a livelli al di sopra della norma, può non essere più sufficiente.
- Con il tempo la secrezione può calare al di sotto del livello normale ed eventualmente scomparire trasformando il diabete insulino resistente in una forma

CC BY NC SA

insulino dipendente.

Se alcuni diabetici non raggiungono lo stadio finale della malattia è perché il tempo richiesto è molto lungo e la morte sopraggiunge molto prima, ma tutti dal punto di vista fisiopatologico diventerebbero insulino dipendenti.

Dal punto di vista terapeutico è fondamentale limitare in questa fase la discesa della secrezione insulinica al fine di impedire che giunga ad un livello tale da rendere inutile l'utilizzo degli ipoglicemizzanti orali.

IL DECLINO DELLA FUNZIONE BETA CELLULARE:

un grosso problema legato alle nostre capacità diagnostiche è relativo al fatto che noi diagnostichiamo il diabete di tipo 2 nel momento in cui la funzione beta cellulare scende al di sotto del 50%, cioè molto tardi. Una volta instauratasi una condizione di diabete, non esiste una terapia in grado di mantenere la massa beta cellulare e la secrezione di insulina a livello normale:

- La dieta non è sufficiente, la secrezione di insulina cala in ogni caso fino a livelli molto bassi.
- Anche la terapia che inizialmente migliora il quadro di secrezione insulinica, è destinata a fallire.

LO SVILUPPO NATURALE DELLA MASSA BETA CELLULARE.

Fisiologicamente possiamo dire che:

- normalmente la massa beta cellulare aumenta dalla nascita fino alla adolescenza, per ragioni legate normalmente allo sviluppo dell'organismo.
- Con il passaggio all'età adulta possiamo distinguere fondamentalmente tre quadri patologici:
  - se il paziente diventa obeso, ma il suo organismo risponde in modo ottimale all'aumento di peso, aumenta la sua massa bete cellulare in modo importante.
  - Se il paziente diventa obeso, ma la massa beta cellulare non è in grado di compensare adeguatamente a tale aumento di peso, la massa beta cellulare cresce per poi cominciare inesorabilmente a calare.
  - Se il paziente si mantiene normopeso e non presenta alterazioni particolari dal punto di vista metabolico, la massa beta cellulare permane stabile nel tempo.

Se valutiamo parallelamente la apoptosi beta cellulare, ci rendiamo conto che complessivamente questa:

- non varia in modo consistente tra pazienti normali e pazienti obesi non diabetici.
- Varia in modo molto importante tra pazienti diabetici e altre categorie di pazienti.

Naturalmente l'obiettivo primitivo è quello di ridurre il grado di apoptosi nella popolazione beta cellulare.

MODIFICAZIONI DELLA CURVA GLICEMICA:

le conseguenze della alterazione della popolazione cellulare sono molto importanti in termini di profilo glicemico del paziente:

1. in un paziente normale anche dopo la assunzione di un pasto estremamente copioso, la glicemia non sale sopra i 120-130mg/dl, questo perché la secrezione insulinica riflessa è:
   1. immediata.
   2. Molto importante in termini di quantità.
2. Nel paziente diabetico, essendo la funzione beta cellulare parzialmente compromessa, IL PICCO INSULINICO RICHIESTO PER CONTROBILANCIARE L'AUMENTO RAPIDO DELLA GLICEMIA, NON SI VERIFICA.

CC BY NC SA

Questo paziente quindi NON È IN GRADO DI CONTROLLARE LA VARIAZIONE DELLA GLICEMIA NEL SANGUE. Come si può intuire, lo spike insulinico DIPENDE DALLA ENTITÀ DELLA MASSA BETA CELLULARE che dipende a sua volta dal RAPPORTO TRA IL GRADO DI APOPTOSI E DI MITOSI nella popolazione beta cellulare:

- nel paziente sano o obeso non diabetico i due gradi di apoptosi e mitosi si equivalgono o sono eventualmente a favore della mitosi.
- Nel paziente diabetico il grado di mitosi è infezione al grado di apoptosi e la massa beta cellulare si riduce.

CONSEGUENZE SUL PROFILO GLICEMICO:

queste alterazioni hanno delle importatissime conseguenze sull'organismo naturalmente, il paziente diabetico con diabete di tipo 2 generalmente:

- presenta una curva globale di secrezione insulinica abbastanza alta.
- Non risponde in modo adeguato alla variazione acuta della glicemia durate e subito dopo il pasto.

Le conseguenze di questa alterazione sono importantissime:

- c'è una ridotta risposta tissutale al glucosio che non viene adeguatamente internalizzato e resta nel sangue.
- c'è una ridotta soppressione della produzione di glucagone, ormone iperglicemizzante prodotto dal fegato per cui il paziente diabetico CONTINUA A PRODURRE GLUCOSIO ANCHE DURANTE E DOPO IL PASTO.

Di conseguenza la glicemia sale in modo molto consistente sia per causa esogena che per causa endogena, inoltre tale disfunzione metabolica si traduce anche in una UNA IPERLIPIDEMIA POST PRANDIALE, soprattutto naturalmente per quanto riguarda i livelli di trigliceridi.

L'EFFETTO INCRETINICO:

l'effetto incretinico è un effetto molto particolare descrivibile come segue:

- somministrando una certa quantità di glucosio per via ENDOVENOSA e per VIA ORALE la curva glicemia RISULTA IDENTICA.
- Somministrando una certa quantità di glucosio per via ENDOVENOSA o per VIA ORALE, la curva INSULINICA RISULTA MOLTO DIFFERENTE:
  - per via ORALE, la insulina INCREMENTA IN MODO IMPORTANTE.
  - Per via ENDOVENOSA la insulina NON INCREMENTA o incrementa in modo poco rilevante.

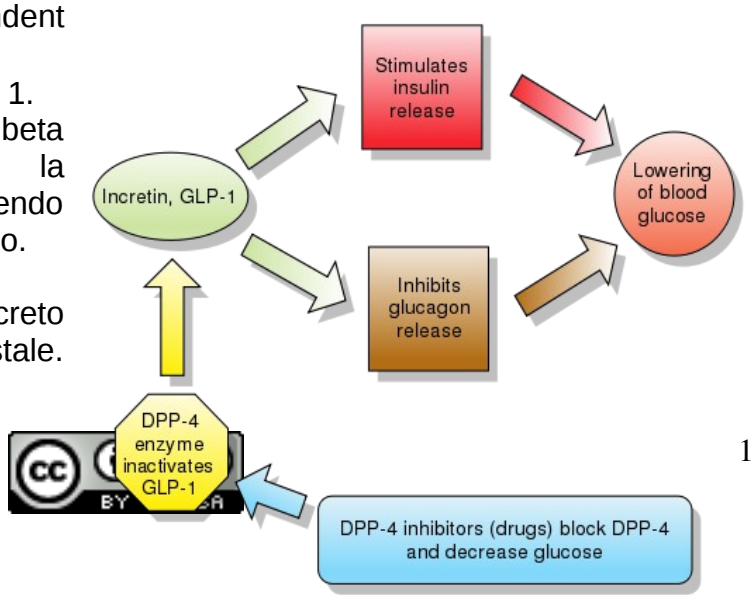
Si parla quindi di EFFETTO INCRETINICO nel momento in cui si registra un incremento della secrezione insulinica per assunzione per via orale di glucosio. Questo effetto, essenziale per la corretta omeostasi del glucosio, è dovuto alla azione di due ormoni fondamentali:

- GIP o glucose dependent insulinotropic peptide.
- GLP-1 glucagone like peptide 1.

queste sostanze agiscono sulla beta cellula pancreatica inducendo la produzione di insulina e contribuendo alla generazione dello spike insulinico.

GLP-1:

il GLP-1 è un ormone prodotto e secreto dagli enterociti L, situati nell'ileo distale.



Gli effetti di questo peptide sono:

- stimola della secrezione insulinica dipendente dal glucosio.
- Promuove la proliferazione e la sopravvivenza delle cellule beta.
- Ha un effetto anti apoptotico sulle beta cellule.
- Rallenta lo svuotamento gastrico: nel momento in cui il paziente faccia un pasto copioso, se tutto il materiale alimentare si portasse attraverso lo stomaco e quindi nel duodeno, avremmo dei picchi glicemici estremamente importanti, il rallentamento dello svuotamento gastrico è in questo contesto fondamentale.
- Inibisce la secrezione di glucagone, impedendone la secrezione in fase post-prandiale e quindi bloccando glicogenolisi e gluconeogenesi.
- Promuove il senso di sazietà e riduce l'appetito agendo sul neuropeptide Y.

GIP:

altro ormone fondamentale, viene prodotto e secreto da enterociti di tipo K, situati nel duodeno, complessivamente agisce:

- aumentando il rilascio di insulina glucosio dipendente.
- Aumentando la proliferazione beta cellulare e la sopravvivenza beta cellulare.

Manca di tutti gli altri effetti del GLP-1: non sopprime la secrezione di glucagone e non rallenta lo svuotamento gastrico, non diminuisce il senso della fame.

IMPORTANZA CLINICA DELL'EFFETTO INCRETINICO:

nel diabete di tipo 2 come accennato l'effetto incretinico gioca un ruolo fondamentale, e normalmente nel diabetico riscontriamo:

- un decremento della secrezione di GLP-1.
- Una perdita della sensibilità delle beta cellule al GLP-1.
- Una secrezione di GIP normale o poco incrementata.
- Una perdita importante della sensibilità delle beta cellule al GIP.

Solo valutando la curva di secrezione di GLP-1 nel paziente diabetico ci si rende conto di QUANTO QUESTA SIA DIFFERENTE RISPETTO A QUELLA DEL PAZIENTE NORMALE. Somministrando nel paziente diabetico livelli di GLP-1 si ottengono degli effetti molto importanti:

- aumenta la produzione di insulina.
- Aumenta la fase rapida di secrezione della insulina.
- Il GLP-1 riduce la produzione di glucagone e quindi la sintesi epatica di glucosio.
- Viene rallentato lo svuotamento gastrico.
- Viene diminuito il senso della fame.

L'utilizzo clinico di questo ormone in termini terapeutici sarebbe ideale, ma purtroppo per ragioni FARMACOCINETICHE NON È UTILIZZABILE, complessivamente:

- Viene eliminato da DPP-IV, una proteasi SECRETA DALLA CELLULA L intestinale stessa.
- Viene eliminato molto rapidamente dal sangue, nell'arco di qualche minuto.

Gli approcci molecolari possibili sono a questo punto due:

- inibire lo smaltimento del GLP-1 tramite l'inibizione di DPP-4.
- Rendere il GLP-1 non compatibile con l'enzima che si occupa del suo smaltimento.

COMPLICANZE ACUTE DEL DIABETE:

le complicanze acute tipiche del diabete sono fondamentalmente:

- Chetoacidosi diabetica.
- Iperglicemia iperosmolare non chetotica.

CC BY NC SA

- Ipoglicemia.

LA CHETOACIDOSI:

come accennato la chetoacidosi è una condizione tipica del diabetico con diabete di tipo 1 anche se si può verificare anche nel diabetico di tipo , tale complicanze si instaura in presenza di:

- assoluta carenza di insulina che provoca:
  - aumentata produzione di glucagone.
  - aumentata produzione di cortisolo.
  - aumentata produzione di catecolamine.
- incremento della beta ossidazione che provoca la formazione dei corpi chetonici.
- disidratazione dovuta alla enorme quantità di liquido attirato del glucosio nelle urine, la diuresi è importantissima da questo punto di vista.

FATTORI PRECIPITANTI:

perché in un diabete trattato si insaturi una complicanza acuta di questo tipo ci deve essere un fattore precipitante, ricordiamo che:

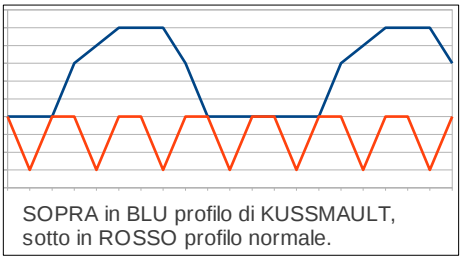
- nel diabete di tipo 1 la condizione precipitante è:
  - omissione della terapia insulina CHE È SICURAMENTE LA CAUSA PIÙ COMUNE di questa complicanza: volontariamente o per dimenticanza il diabetico non prende la sua dose di insulina.
  - Mancata terapia, si registra nel momento in cui la chetoacidosi sia il sintomo di esordio del diabete.
- Sia nel diabete di tipo 1 che nel diabete di tipo 2, condizioni precipitanti possono essere:
  - Terapia steroidea.
  - Infezioni e traumi.
  - Infarto del miocardio e ictus.
  - Abuso di alcol e pancreatite.

  sono fondamentalmente occasioni di grave stress, tanto grave da far perdere improvvisamente la secrezione insulinica nel diabetico con diabete di tipo 2.

ASPETTI EMATOCHIMICI:

la patologia in questione diviene estremamente grave, complessivamente si registrano:

- ACIDOSI METABOLICA SEVERA con consumo evidente di bicarbonati plasmatici:
  - i valori del pH scendono notevolmente, si arriva sotto 7.
  - il livello dei bicarbonati scende rapidamente.
  - Si innesca il cosiddetto respiro di Kussmault: il compenso respiratorio abbassa notevolmente la pCO2 che, come noto, è proporzionale all'abbassamento del pH, la finalità della POLIPNEA CON PROFONDI RESPIRI È DI MOBILIZZARE GRANDI QUANTITÀ DI ACIDO.



SOPRA in BLU profilo di KUSSMAULT, sotto in ROSSO profilo normale.

- IPERGLICEMIA, la glicemia non raggiunge valori elevatissimi, ma arriva intorno a 400-500mg/dl.
- IPERCALIEMIA caratteristica di tutte le condizioni di acidosi:
  - l'idrogeno penetra nella cellula e il potassio ne esce nel tentativo di ridurre la acidità ematica.

CC BY NC SA

    - Questa iperpotassiemia maschera una importante deficienza intracellulare di potassio: l'interno della cellula in queste situazioni è depleto di questo ione.

DIAGNOSI:

la diagnosi può essere posta tramite:

- aspetti clinici, il paziente presenta:
    - polipnea evidente legata al respiro di kussmault.
    - Disidratazione.
    - Dolore addominale, a volte tanto forte da poter essere scambiato per un addome acuto.
    - Nausea e vomito.

  Vanno valutati quindi immediatamente:
    - stick per le urine: lo stick è positivo per GLICOSURIA E CHETONURIA.
    - Glicemia tramite stick.
    - Emogasanalisi che dimostra:
        - basso pH.
        - pO2 basso.
        - pCO2 variabile, eventualmente bassa se il compenso legato al respiro di kussmault è efficace.
- Aspetti laboratoristici, le analisi condotte in urgenza:
    - confermano la presenza di una iperglicemia.
    - Elettroliti sierici che risultano chiaramente alterati:
        - sodio sotto i limiti di norma, tale valore si giustifica in due modi:
            - perdita di sodio con le urine in corso di eliminazione di corpi chetonici.
            - Iperlipemia che induce una falsa iponatriemia legata al sequestro del sodio da parte dei trigliceridi: in questi casi a causa della attivazione adrenergica e della disfunzione dell'uptake di glucosio, si possono avere dei quadri di iperlipidemia importantissimi tali da generare eventualmente una pancreatite acuta da rallentamento del circolo pancreatico.
        - elevati livelli di potassio dovuti alla acidosi come accennato in precedenza.
        - Aumento dei livelli di creatinina legati alla insufficienza renale prerenale.

TERAPIA:

dal punto di vista terapeutico i problemi sono due:

- IPOVOLEMIA che è la causa della morte del paziente in questo caso, tale ipovolemia viene trattata in modo differente a seconda del quadro specificamente coinvolto:
    - SHOCK IPOVOLEMICO, condizione gravissima, si manifesta con:
        - polso frequente e piccolo.
        - Pressione bassa, anche a paziente disteso, ma che può essere in alcuni casi anche normale: la valutazione della pressione tra CLINO e ORTOSTATISMO È FONDAMENTALE A QUESTO PROPOSITO.

      In caso di shock ipovolemico si somministrano:
        - immediatamente PLASMA EXPANDERS.
        - Subito dopo FISIOLOGICA.
    - in caso di IPOTENSIONE LIEVE si somministra immediatamente della soluzione fisiologica.

  Il trattamento deve essere impostato molto rapidamente:

CC BY NC SA

    - 1000ml/ora di fisiologica per la prima ora.
    - 500ml/ora di fisiologica o destrosio come vedremo per le ore successive fino al ripristino del volume.

  La terapia viene modificata al raggiungimento DI UNA GLICEMIA INFERIORE A 250MG/DL, A QUESTO PUNTO LA SOLUZIONE FISIOLOGICA VIENE SOSTITUITA CON DESTROSIO AL 5%, la glicemia infatti NON PUÒ SCENDERE A VALORI TROPPO BASSI, se la glicemia scende troppo rapidamente infatti:
    - l'ambiente extracellulare risulta depleto di glucosio.
    - Il plasma e il liquido extracellulare perdono rapidamente in osmolarità.
    - La cellula espelle grandi quantità di liquido e produce quindi:
      - edema cellulare.
      - Edema polmonare.

      Potenzialmente mortali.

  La terapia si divide quindi in due momenti, il compenso volemico e il controllo della caduta della glicemia.
- TERAPIA INSULINICA: l'insulina, purché sia ad azione rapida, può essere somministrata in qualsiasi modo, sfruttando una somministrazione endovenosa in ogni caso si ottiene una risoluzione più rapida. Complessivamente si procede in questo modo:
    - un bolo rapido di 0,15-0,10 unità per kg di peso corporeo.
    - Una infusione di un'ora di 0,1 unità per kg di peso corporeo.

  In termini pratici:
    - o si imposta una pompa in infusione.
    - o si eseguono 25 unità in 250 ml di fisiologica: si ottiene una soluzione che in 100cc contiene 10 unità di insulina.

  La via endovenosa presenta sicuramente il vantaggio di consentire un controllo momento per momento della glicemia e quindi una caduta più controllata della stessa nel tempo fino al raggiungimento dei 250mg/dl per le ragioni sopra descritte.
- CONTROLLO DEL POTASSIO, è molto importante vista la sua estrema pericolosità. Complessivamente:
    - L'infusione dei liquidi.
    - La terapia insulinica.

  risolvono rapidamente il quadro di chetoacidosi riducendo la acidosi metabolica rapidamente, il potassio smette quindi di uscire dalle cellule e raggiunto l'equilibrio provoca una GRAVE DEPLEZIONE CALIEMICA ALL'INTERNO DELLA CELLULA che diviene una ipocaliemia molto grave, il rischio è quello di provocare:
    - tachiaritmia ventricolare fino alla fibrillazione ed eventualmente alla morte, tipico esempio è quello della TORSIONE DI PUNTA, complessivamente si registrano:
      - QRS molto ampio.
      - Alla unione dei punti R del QRS si forma una sinusoide attorno alla linea isoelettrica cioè una torsione di punta.

      Prelude alla fibrillazione ventricolare.
    - sintomi sistemici di ipocaliemia.
- NON SI DEVONO UTILIZZARE BICARBONATI PER IL TRATTAMENTO DELLA ACIDOSI A MENO CHE IL PH NON SCENDA AL DI SOTTO DI 7, il loro utilizzo è sconsigliato perché:

cc BY NC SA

- la sola insulina è in grado di risolvere la acidosi.
- La somministrazione di bicarbonati ad un pH superiore a 7, induce un blocco della acidosi che in queste condizioni può essere parzialmente favorevole:
  - nel diabete scompensato c'è un difetto di glicerofosfato, elemento essenziale nel globulo rosso al mantenimento della integrità del globulo rosso.
  - La acidosi periferica induce un incremento della cessione dell'ossigeno in periferia riducendo la affinità della emoglobina per l'ossigeno.

  Nella acidosi quindi la caduta dei livelli di glicerofosfato è compensata dalla stimolazione della cessione dell'ossigeno da parte della emoglobina, somministrando bicarbonato quindi il rischio è ancora una volta di provocare sofferenza tissutale.

Nel momento in cui sia necessario somministrare del bicarbonato quindi, questo va somministrato con estrema attenzione:
CERCA FORMULA
a prescindere dal calcolo, l'uso del bicarbonato deve essere molto attento.

IPERGLICEMIA IPEROSMOLARE NON CHETOTICA:
spesso definita impropriamente coma iperosmolare, si tratta di una condizione tipica del diabetico di tipo 2, si tratta di una condizione di iperglicemia estremamente spinta non accompagnata dalla formazione di corpi chetonici:

- la glicemia sale a valori molto alti, anche 1000mg/dl o più.
- Si verifica generalmente in presenza di diabete di tipo 2 che:
  - è in nutrizione parenterale.
  - Subisce uno stress importante.
  - Negli anziani può scatenarsi una iperglicemia iperosmolare.

I sintomi sono:

- Peggioramento dello stato di coscienza.
- Incremento della temperatura corporea.
- Incremento della frequenza cardiaca.
- Incremento della frequenza e profondità del respiro: SI TRATTA DI UNA TACHIPNEA, non una polipnea come nel respiro di Kussmault.
- Pressione arteriosa alterata, tende a crollare.
- Glicemia molto elevata.
- Chetonemia e chetonuria perfettamente normali.

Le due condizioni quindi anche clinicamente sono molto dissimili tra loro. Nel paziente con iperglicemia iperosmolare non chetotica vanno valutati sempre:

- elettroliti sierici che dimostrano una IPERNATRIEMIA IMPORTANTE, accompagnata da alterazioni di altri elettroliti.
- Valutazione della osmolarità complessiva che risulta in questo caso fondamentale, si può eseguire con:
  - Osmometro, strumento che valuta la osmolarità del siero tramite la valutazione del suo punto di congelamento.
  - Valutazione matematica, l'osmolarità può essere valutata noti i valori di:
    - sodio.
    - Potassio.
    - Glucosio.

  Il calcolo va eseguito secondo la seguente formula:

CC BY NC SA

$$2 * Na^{¿+¿} + \frac{glicemia}{18}$$

la concentrazione del potassio è trascurabile, tale formula è sufficiente infatti ad avere una buona valutazione della osmolarità ematica:
- il sodio viene moltiplicato per 2 per includere nel conteggio i principali anioni tra cui il cloro sicuramente.
- La glicemia espressa in mg% (mg/dl) viene rapportata a 18 cioè 180/10, un decimo del peso molecolare del glucosio, valutandola quindi in millimoli litro.

TERAPIA:
la terapia è simile per certi aspetti a quella della chetoacidosi:
- plasma expanders e liquidi in caso di shock.
- Controllo della glicemia in discesa.

Le complicanze che possono scatenarsi in corso di terapia sono:
- Edema cerebrale in caso di somministrazione di troppi liquidi ipotonici rispetto alla condizione istituitasi o correzione troppo rapida della glicemia.
- ARDS da sovraccarico di liquidi.
- Ipoglicemia, se viene somministrata insulina in eccesso.
- ipocaliemia dovuta alla alterazione dei compartimenti elettrolitici.
- acidosi ipercloremica con apporto eccessivo di cloruri: bisogna sostituire il sodio cloruro con destrosio quando la condizione lo consente.

CAUSE SCATENANTI:
le cause potenzialmente scatenanti un quadro di iperosmolarità sono:
- pancreatiti acute, sicuramente la causa più tipica di iperglicemia iperosmolare.
- Ustioni.
- Farmaci che possono aumentare molto la glicemia, soprattutto i corticosteroidi.
- infezioni gravi come la polmonite dell'anziano.
- Ipotermia.
- Nutrizione parenterale totale: nel paziente con diabete di tipo 2 bisogna prestare massima attenzione a questa evenienza.
- Abusi alimentari recenti.

IPOGLICEMIA:
complicanza molto grave del trattamento del paziente diabetico, sia di tipo 1 che di tipo 2. Complessivamente si diagnostica in questo modo:
- in presenza di una qualsiasi perdita o alterazione di coscienza, una ipoglicemia va sempre sospettata, quando possibile:
  - valutare la glicemia con una macchina per la glicemia con reflettometro.
  - Se non ci sono metodi di controllo specifici per i livelli di glicemia e la perdita di coscienza non è riconducibile chiaramente ad una causa specifica, la somministrazione di glucosio per via endovenosa è sempre utile: se la causa è una ipoglicemia il problema si risolve, se la causa è un'altra, non succede nulla.
- Sintomatologia che si divide nettamente in due quadri:
  - SINTOMI ADRENERGICI: la glicemia scendendo provoca una scarica di adrenalina, sempre e comunque, quindi:
    - pallore cutaneo.
    - Sudorazione fredda.

BY NC SA

        - Orripilazione
        - senso di vuoto epigastrico.
        - Tremore.
    - SINTOMI NEUROGLUCOPENICI:
        - astenia profonda legata al calo glicemico.
        - alterazioni della coscienza soprattutto della intenzione di eseguire azioni.

L'ipoglicemia può essere distinta in due grandi categorie:

- IPOGLICEMIA GRAVE: IL PAZIENTE NON È IN GRADO DA SOLO DI CORREGGERLA, è generalmente cosciente ma dice cose sconnesse e non contestualizzate.
- IPOGLICEMIA CONTROLLABILE, sotto i 70mg/dl l'organismo innesca i meccanismi di correzione della glicemia, nell'abito di un possibile autocontrollo registriamo:
    - IPOGLICEMIA MEDIA.
    - IPOGLICEMIA LIEVE.

La neuroglicopenia è il problema che va controllato più velocemente il possibile, e quando compare è indispensabile alzare la glicemia il più rapidamente il possibile.
In alcuni casi particolari si possono registrare delle SINCOPI IPOGLICEMICHE SENZA NESSUN TIPO DI SINTOMO: nel diabetico che tiene un livello soglia di glicemia troppo basso, SI ABBASSA LA SOGLIA DI AVVERTIMENTO DELLA IPOGLICEMIA STESSA e quando il livello di glucosio nel sangue diviene tanto basso da non poter più essere controllato, si sviluppa una SINCOPE IMPROVVISA. Se il controllo glicemico viene riportato a livelli più alti, allora anche la sintomatologia della ipoglicemia torna alla normalità, compaiono cioè prima i sintomi adrenergici, poi quelli neuroglucopenici.
<u>IL TRATTAMENTO DELLA IPOGLICEMIA:</u>
il trattamento della ipoglicemia si basa su:

- SULLA SOMMINISTRAZIONE DI GLUCOSIO secondo la “regola del 15”, vanno cioè:
    - somministrati 15g di glucosio, corrispondenti circa a:
        - 4 zollette di zucchero.
        - tre bustine di zucchero.
        - un bicchiere di coca cola.
        - ½ succo di frutta zuccherato.
    - Controllata la glicemia ogni 15 minuti.

  Se a 15 minuti la glicemia è ancora bassa si ripete la somministrazione.
  Ove non sia possibile somministrare glucosio per OS a causa della incoscienza del paziente, vanno date delle FIALE DI GLUCOSIO IPERTONICO PER VENA: vanno somministrate CINQUE FIALE di glucosio al 30% che contengono circa 3g CIASCUNA DI GLUCOSIO.
- SOMMINISTRAZIONE DI GLUCAGONE, si tratta di glucagone prodotto tramite tecnologia ricombinante e commercializzato come GLUCAGEL: somministrato per via intramuscolo o sottocutanea o endovenosa, agisce RAPIDAMENTE ALZANDO LA GLICEMIA, va poi eseguito naturalmente un controllo glicemico e va somministato del glucosio.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE DELLE COMPLICANZE ACUTE DEL DIABETE:
si valutano sempre:

- URINE:

    - se c'è chetonuria si tratta di una chetoacidosi
    - se non c'è chetonuria ma si registra una importante glicosuria, si tratta di una patologia iperosmolare.
- GLICEMIA:
    - nella chetoacidosi e nello stato iperosmolare risulta alta.
    - E bassa nella ipoglicemia.
    - nella acidosi lattica varia in modo dipendente dal controllo insulinico.
- IL SODIO che risulta basso solo nella chetoacidosi e nello stato iperosmolare.
- IL POTASSIO:
    - si presenta alto in tutte le situazioni di acidosi, sia lattica che chetogena.
    - Spesso risulta basso nelle altre condizioni.
- BUN che risulta elevato a causa della insufficienza prerenale tipica della chetoacidosi e dello stato iperosmolare non chetotico.

COMPLICAZIONI CRONICHE DEL DIABETE:

CONSEGUENZE CRONICHE sicuramente tra le principali cause di mortalità per diabete, si classificano in:

- VASCOLARI:
    - microvascolari.
    - Macrovascolari.
- NON VASCOLARI.

L'incidenza e la gravità delle conseguenze croniche correla con la durata della iperglicemia piuttosto che con la sua entità e si manifesta in particolare dopo 10-20 anni dall'esordio del diabete.

TEORIE RELATIVE ALLA EZIOLOGIA DELLE CONSEGUENZE CRONICHE:

non è chiaro come la iperglicemia possa indurre queste conseguenze croniche, ma quattro teorie sono state proposte:

- presenza di AGEs o advanced glycosilation end product: si tratta di elementi proteici glicosilati a livello extracellulare per meccanismi non enzimatici e indotti dalla presenza di una iperglicemia. Tipico esempio è la emoglobina glicata.
- L'iperglicemia incrementa il livello di attività della via delle esosamine che genera il fruttosio sei fosfato, prodotto utile alla glicosilazione di alcune proteine, sembra che una iperproduzione di questo derivato glucidico possa produrre glicosilazione di proteine funzionali.
- L'iperglicemia incrementa la produzione di diacilglicerolo: tale elemento, essenziale biochimicamente per la attivazione della PKC, ne provocherebbe una iperattivazione con conseguente disregolazione del metabolismo cellulare.
- L'iperglicemia increnterebbe l'attività della via metabolica del sorbitolo, prodotto dal glucosio se presente in grandi quantità, che avrebbe il potere di disregolare l'attività di meccanismi antiossidanti fisiologici.

Sembra che anche fattori di crescita quali VEGF-A e TGFβ giochino un ruolo importante in queste complicanze.

Dal punto di vista terapeutico ricordiamo che il controllo di:

- IPERGLICEMIA NEL TEMPO.
- IPERTENSIONE ARTERIOSA.

Sono i due principali fattori che aiutano nel controllo delle complicanze del diabete mellito.

COMPLICAZIONI DI ORGANO E APPARATO:

- OCCHIO: il diabete è la principale causa di cecità nell'adulto. La patologia si divide cronologicamente e praticamente in due stadi:
  - non proliferativo più precoce che si caratterizza per:
    - microaneurismi.
    - Emorragie puntiformi.
    - Cotton wool spots.
  - Proliferativo che si sviluppa più tardivamente e in modo progressivo, si caratterizza per:
    - modificazioni del calibro dei vasi venosi.
    - Anomalie retiniche vascolari microscopiche.
    - Incremento del numero delle emoraggie e dei microaneurismi.
    - Proliferazione vasale anomala: si tratta del punto fondamentale che individua questa patologia.

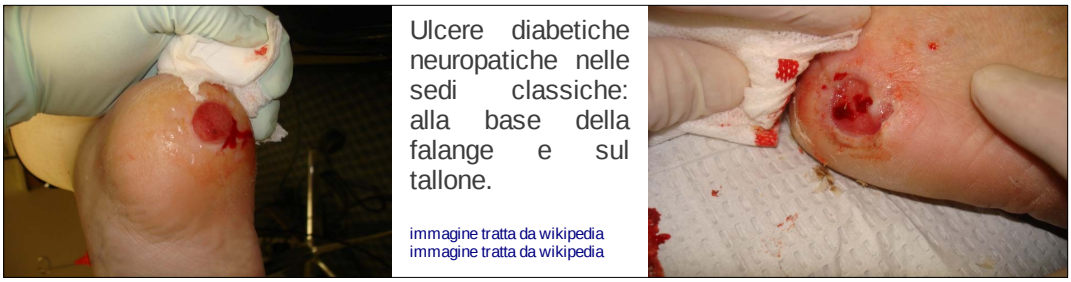
  Le complicanze a lungo termine sono relative a fibrosi e ai danni vascolari importanti che conseguono alla patologia. Sicuramente in questo caso la iperglicemia è il fattore di rischio principale, l'ipertensione risulta invece meno importante.
- RENE: il diabete rappresenta la prima causa di nefropatia end-stage nei paesi sviluppati.
- SISTEMA NERVOSO CENTRALE E PERIFERICO: circa il 50% dei pazienti diabetici da più di 10 anni presenta una neuropatia. La neuropatia diabetica può presentarsi in diverse forme, in ordine di frequenza:
  - polineuropatia.
  - Mononeuropatia.
  - Polineruopatia del SNA.

  Possono essere interessate sia fibre mielinizzate che fibre non mielinizzate. Dal punto di vista clinico dovrebbero essere eseguiti dei controlli relativi alla attività nervosa nel paziente diabetico dopo 5 anni dalla insorgenza della malattia nel diabete di tipo 1 e immediatamente al momento della diagnosi nel diabete di tipo 2.
  - polineuropatia periferica, si caratterizza per:
    - iperestesia.
    - Parestesia.
    - Disestesia.

    Il livello del danno incrementa nel tempo e mentre inizialmente possono prevalere sintomatologie dolorose, con il tempo si passa a parestesie e con la comparsa di un deficit di trasmissione sensitiva, la percezione del dolore scompare. Sicuramente le aree maggiormente colpite sono le estremità degli arti.
  - Poliradiculite diabetica, si tratta di una condizione autolimitante della durata di 6-12 mesi e caratterizzata da:
    - dolore significativo a livello di più radici nervose spinali.
    - Importante deficit motorio.
  - Mononeuropatia diabetica che interessa con dolore e difficoltà motorie un solo nervo, spesso risulta interessato il terzo nervo cranico e la patologia si manifesta con diplopia.
  - Neuropatia autonomica: si tratta di una disfunzione complessa che può

interessare in modo differente i sistemi nervosi simpatico, parasimpatico o peptidergico provocando gravi disfunzioni autonome. A volte può portare, soprattutto in presenza di comorbidità, a morte improvvisa.

- TRATTO GASTROENTERICO dove possono verificarsi due fenomeni:
  - rallentamento dello svuotamento gastrico che si può manifestare con:
    - anoressia.
    - Nausea e vomito.
    - Sazietà precoce.
  - rallentamento della motilità intestinale che si manifesta solitamente con costipazione e, in alcuni casi, diarrea: tipica è la diarrea notturna seguita da costipazione, è richiesto sempre in questi casi un controllo per la sprue celiaca.
- TRATTO GENITOURINARIO dove si registrano citopatie e disfunzioni sessuali, sia nel maschio che nella femmina.
- APPARATO CARDIOVASCOLARE che è soggetto a numerosissime complicazioni, ricordiamo che la aterosclerosi è in questi pazienti molto precoce e a sviluppo rapido nel tempo. I principali fattori di rischio per cardiopatie e vasculopatie nel paziente diabetico sono:
  - dislipidemie, soprattutto ipertrgliceridemia e riduzione dei livelli di colesterolo ematico. Questi andrebbero sempre trattati come parte di una terapia diabetica in generale.
  - Ipertensione, che come accennato accelera lo sviluppo di queste complicanze e andrebbe sempre tenuta sotto controllo. L'obiettivo è sempre quello di tenere una pressione arteriosa che sia inferiore a 130/80.
- PIEDE DIABETICO, complicanza estremamente comune che interessa una buona percentuale di pazienti dopo 10 anni di diabete, si può manifestare in forme:
  - ischemica.
  - Neuropatica.
  - Neuroischemica.
  - Infettiva.



Ulcere diabetiche neuropatiche nelle sedi classiche: alla base della falange e sul tallone.

immagine tratta da wikipedia
immagine tratta da wikipedia

- INFEZIONI cui i pazienti diabetici sono molto predisposti.

IL RUOLO DELL'EMOGLOBINA GLICATA:

come noto la glicemia, vista la sua rapida variazione nel corso del tempo, non è un buon indice della valutazione dello stato della patologia diabetica: il miglior parametro nella valutazione del controllo cronico della malattia e delle sue complicanze, permane sempre e comunque L'EMOGLOBINA GLICATA, si tratta di un particolare tipo di emoglobina, l'EMOGLOBINA DI TIPO 1c, che subisce in presenza di persistenti concentrazioni elevate di glucosio nel sangue UNA SERIE DI MODIFICAZIONI STRUTTURALI. I parametri che meglio correlano e dai quali dipende l'emoglobina glicata sono quindi:

CC BY NC SA

- glicemia a digiuno.
- glicemia post prandiale.

la formazione della emoglobina glicata è dovuta alla reazione diretta tra un GRUPPO AMMINICO DELLA PROTEINA E UN GRUPPO ALCOLICO DEL GLUCOSIO, tale reazione è inizialmente debole e reversibile mentre con il tempo tende a divenire irreversibile:

- si forma inizialmente una base si Shiff, un composto a formazione reversibile, se la glicemia scende il glucosio torna ad essere libero.
- Il secondo step è la formazione del COMPOSTO DI AMADORI, un composto ancora reversibile.
- Il terzo prodotto della reazion viene definito PRODOTTO INTERMEDIO DI GLICAZIONE: da questo punto in poi IL GLUCOSIO NON SI SEPARA PIÙ DALLA PROTEINA.
- Con il tempo e il permanere della condizione di iperglicemia si forma un vero e proprio AGE: ADVANCED GLYCATED END PRODUCT cioè l'emoglobina glicata vera e propria.

Giunti alla formazione quindi della emoglobina glicata vera e propria, la proteina non tornerà mai più alla sua conformazione normale.
L'emoglobina presenta una emivita di circa 2 mesi, sovrapponibile a quella del globulo rosso ovviamente, si TRATTA QUINDI DI UN OTTIMO INDICATORE DELLA GLICEMIA NEI DUE MESI PRECEDENTI LA MISURAZIONE e per questo correla molto bene con le complicanze croniche della malattia. Il limite terapeutico a cui si deve tendere nella valutazione della emoglobina glicata resta comunque il 7%, i valori espressi in percentuale si dividono infatti in fasce:

- meno del 6% rientra nella media.
- meno di 7,5% si considera APPENA SUPERIORE ALLA MEDIA.
- meno di 8,5% si considera APPREZZABILE.
- meno di 10% si considera ALTO.
- maggiore di 10% si considera MOLTO ALTO.

TERAPIA DEL DIABETE:
come i due tipi di diabete sono differenti dal punto di vista fisiopatologico, così lo sono dal punto di vista della terapia.
LA TERAPIA DEL DIABETE DI TIPO I:
la terapia del diabete di tipo I è una terapia tipicamente INSULINICA. Dal punto di vista storico ricordiamo che:

- la storia della terapia del diabete nasce nel 1921-23: Banting e Best scoprono che iniettare un estratto di pancraes in un bambino che sta andando incontro a morte per cachessia diabetica può salvargli la vita.
- Thompson, un bambino diabetico, curato per 10 anni con terapia insulinica, muore per una polmonite staffilococcica, accanto alla polmonite che lo aveva ucciso gli anatomopatologici riscontrano due cose:
  - una grave aterosclerosi a tutto il distretto arterioso.
  - Una grave alterazione renale, una vera e propria nefropatia diabetica.

  Si capì fondamentalmente che la terapia insulinica non è in grado di risolvere la malattia, ma di trasformarla in un quadro cronico: solo 30 anni dopo è stato possibile scoprire che la causa di queste complicanze è la IPERGLICEMIA.
- 1930-40 vengono prodotte le prime forme di insulina sintetica, nello specifico:

CC BY NC SA

    - la prima insulina che andava somministrata 4 volte al giorno.
    - La seconda insulina, detta INSULINA NPH (neutral protamin hagedon, dotata di un pH neutro, basata sulla protamina e chiamata Hagedon dal nome del ricercatore che l'aveva scoperta) detta anche INTERMEDIA.
- Negli anni 50-60 si riesce ad identificare la struttura molecolare della proteina.
- Negli anni 70-80 si diffonde la possibilità di produrre insulina ricombinante:
    - aumenta il patrimonio di insulina disponibile, un tempo limitato dall'uso dei pancreas suini e bovini.
    - L'insulina somministrata in questo modo è identica a quella umana, di conseguenza non induce nessuna modificazione immuologica o reattività.
- Negli anni 80-90 vengono infine scoperti gli analoghi della insulina: modificando la molecola di insulina umana è stato possibile elaborare prodotti maggiormente malleabili dal punto di vista della somministrazione.

Ad oggi nel paziente diabetico il TARGET TERAPEUTICO È QUELLO DI ABBATTERE IL RISCHIO DI COMPLICANZE.

QUANDO INIZIARE LA TERAPIA:

la terapia insulinica nel diabetico con diabete di tipo I va iniziata immediatamente con l'emersione della patologia e NON ANDREBBE MAI SOSPESA NEL PERIODO CHE INTERCORRE TRA LA PRIMA MANIFESTAZIONE E LA LUNA DI MIELE DEL DIABETICO, questo per:

- non dare false illusioni al diabetico che può pensare di essere guarito, cosa assolutamente non vera.
- Il trattamento insulinico è l'unico trattamento che ha la capacità di ritardare la aggressione autoimmune nei confronti della beta cellula, somministrare insulina nella luna di miele:
    - ritarda la riemersione della patologia.
    - Rende il diabete meno aggressivo nelle fasi successive.

In queste fasi le dosi di insulina sono chiaramente bassissime, ma questa va comunque somministrata.

LA STRUTTURA DELL'INSULINA:

la struttura dell'insulina è una struttura peptidica complessa:

- non può essere somministrata per via orale in quanto verrebbe digerita.
- Nel granulo secretorio della beta cellula l'insulina è presente in forma di una catena composta di tre elementi:
    - catena A da 21 amminoacidi.
    - Catena B da 38 amminoacidi.
    - Peptide C o di coniugazione che connette le due componenti.

  Nel sangue il peptide C viene secreto in modo equimolecolare rispetto alla insulina e può di conseguenza essere utilizzato per DOSARE I LIVELLI DI SECREZIONE INSULINICA. L'utilizzo del PEPETIDE C ha due vantaggi:
    - è attendibile anche nel momento in cui il paziente prenda insulina dall'esterno.
    - Il peptide C non presenta alcuna funzione biologica una volta escreto di conseguenza non cala in relazione al consumo mentre è stabile nel tempo e maggiormente attendibile.

SOMMINISTRAZIONE E ASSORBIMENTO DELLA INSULINA UMANA:

la migliore via di somministrazione della insulina umana resta sempre e comunque la somministrazione per VIA SOTTOCUTANEA A LIVELLO DELL'ADDOME, si svolge in

questo modo:

- si solleva una plica cutanea con le dita della mano.
- Si posiziona la penna, una siringa a somministrazione meccanica perpendicolarmente alla cute.
- Si perfora la cute e si inietta.
- Si contano 5 secondi dal momento in cui la somministrazione viene iniziata al fine di somministrare la dose intera.

Tutto l'addome in diversi momenti va utilizzato, è preferibile cambiare regione nelle diverse somministrazioni. L'addome è la sede preferenziale di somministrazione in quanto:

- l'assorbimento è maggiormente costante nel tempo.
- La insulina non viene somministrata in sede intramuscolare: le caratteristiche di assorbimento divengono simili a quelle di una iniezione endovenosa.

Di conseguenza:

- il braccio si utilizza meno in quanto soprattutto nelle persone magre il rischio è quello di somministrare il farmaco per via intramuscolare.
- Non si utilizza la gamba in quanto l'addome è più comodo.

La conservazione dell'insulina:

- l'insulina correntemente utilizzata va tenuta a temperatura ambiente.
- L'insulina di scorta va tenuta a 4°C in frigorifero.

Questo perché l'insulina posta a 4 gradi in frigorifero tende a formare cristalli che si uniscono tra loro a formare strutture complesse che ne modificano la capacità di assorbimento. L'unica raccomandazione è quella di non porre la penna sotto o in prossimità di fonti di calore che degradano la struttura molecolare dell'insulina rendendola inutilizzabile.

MECCANISMI DI ASSORBIMENTO:

una volta iniettata in sede sottocutanea l'insulina viene assorbita dall'organismo:

- si formano degli esameri sottocutanei.
- Si formano successivamente dimeri e monomeri per degradazione spontanea.

dimeri e monomeri sono le uniche forme che possono essere assorbite in circolo.

<u>DIVERSI TIPI DI INSULINA:</u>

diversi tipi di insulina presenti in commercio e disponibili presentano, a causa della loro struttura, dei profili di assorbimento completamente differenti, nello specifico:

- INSULINA R AD AZIONE RAPIDA, commercializzata come:
  - humulin R® commercializzata dalla casa farmaceutica Lilly.
  - Actarapid® commercializzata dalla casa farmaceutica Novo.

  Si tratta della prima insulina elaborata per via ricombinante, semplicemente viene somministrata come tale:
  - PRESENTA SCARSA FLESSIBILITÀ: va somministrata sempre 45 minuti prima del pasto a causa della latenza tra la somministrazione e l'assorbimento legata alla formazione di cristalli complessi.
  - PRESENTA UNA AZIONE LENTA: il picco insulinemico dopo somministrazione è molto variabile e viene raggiunto dalle 2 alle 4 ore dopo la iniezione, tale tempo è variabile:
    - da paziente a paziente.
    - Da somministrazione a somministrazione in uno stesso paziente.
  - HA UNA EFFICACIA RIDOTTA legata al fatto che la SUA CINETICA DI ASSORBIMENTO NON PREVEDE LA PRESENZA DI UN VERO E PROPRIO

SPIKE : anche se viene aumentata la dose, non si ottiene un incremento dell'assorbimento e quindi del picco, ma un incremento della durata dell'effetto nel tempo, viene assorbita semplicemente per un tempo maggiormente prolungato.

- L'EFFETTO È TROPPO PROLUNGATO: dopo qualche ora dalla somministrazione c'è un effettivo rischio di ipoglicemia.

EFFETTO SOMOGY:
l'effetto somogyi è un effetto che si registra in questi pazienti nel momento in cui prendano la loro dose di insulina prima di cena, nello specifico:

- il paziente va a dormire.
- La glicemia scende durante la notte fino eventualmente a livelli sotto la soglia di tolleranza, a questo punto:
  - o il paziente si sveglia durante la notte a causa della ipoglicemia.
  - L'organismo risponde allo stimolo e produce glucosio incrementando la glicemia.
- Al mattino, al risveglio, generalmente il paziente è iperglicemico e pensa di aver assunto troppa poca insulina.

Nella pratica clinica LA INSULINA R VIENE UTILIZZATA PER TRATTARE LA CRISI IPERGLICEMICA O LA CHETOACIDOSI NEL TRAMITE SOMMINISTRAZIONE ENDOVENOSA, non trova altre applicazioni cliniche.

- ANALOGHI RAPIDI DELLA INSULINA: con il tempo ci si rese conto del fatto che ci deve essere un sito di legame che consenta la formazione degli esameri e dei dimeri caratteristici della insulina, si è infine scoperto che responsabile di questo evento è la sequenza amminoacidica B28-B29 composta di prolina e lisina in questo ordine. DALLA INVERSIONE DEI DUE AMMINOACIDI NASCE LA INSULINA LYSPRO, incapace di eseguire tale legame e di conseguenza maggiormente disponibile per l'assorbimento, tale insulina presenta:
  - uno spike che viene raggiunto in 15-30 minuti.
  - I livelli ematici calano rapidamente, di conseguenza il rischio di ipoglicemia post prandiale e notturnra è molto ridotto.

  Il nome commerciale del prodotto è HUMALOG®.
  ALTRI ANALOGHI AD AZIONE RAPIDA:
  - ASPART: si tratta di un altro analogo creato sostituendo la prolina con una molecola di acido aspartico al fine di ottenere un insulina incapace di formare esameri, dal punto di vista cinetico è molto simile all'HUMALOG e viene commercializzata come NOVARAPID®.
  - GLULISINA: si tratta di un altro analogo che prevede la sostituzione di una molecola di due amminoacidi in sedi differenti della molecola della insulina, molto simile a ASPART e LYSPRO viene detta GLULISINA e commercializzata con il nome di APIDRA®.

  È importante ricordare il fatto che il sito immunogeno dell'insulina è differente da quello modificato per bloccare i meccanismi di legame di conseguenza anche con questi analoghi NON SI FORMANO ANTICORPI.
  L'insulina in queste formulazioni va somministrata:
  - 5-10 minuti prima del pasto.
  - Immediatamente dopo il pasto se necessario.
  - È il farmaco di scelta per I PICCOLI BOLI DI CORREZIONE: se la glicemia

estemporanea è troppo alta, è possibile correggerla tramite la somministrazione di piccole dosi di insulina.

- SOSTITUZIONE DELLA SECREZIONE DI FONDO: fisiologicamente i livelli di insulina durante la giornata non sono stabili, ma presentano un livello ematico di fondo sempre presente. In un paziente normale:
  - si registrano tre spike giornalieri legati ai pasti.
  - Durante le fasi di digiuno, soprattutto durante la notte:
    - la glicemia non scende mai al di sotto di una soglia minima.
    - È presente una secrezione di insulina di fondo che è continua nel tempo: i livelli non sono elevati, ma sono presenti.

  La ricostruzione di questo delicato equilibrio è fondamentale, anche con l'uso della insulina rapida, per far si che no si verifichino cali di glicemia durante la notte e conseguentemente effetti di iperglicemizzazione mattutina.
  Esistono due tipologie di insulina dotate di un effetto più prolungato della insulina R:
  - insulina ad azione INTERMEDIA come:
    - protophane.
    - Humulin I.

    la durata dell'effetto insulinico è di circa 10 ore, non 24, e la loro concentrazione ematica presenta comunque un picco, per questo motivo queste insuline non sono perfette dal punto di vista clinico per questo tipo di approccio terapeutico. La prima insulina individuata in questa famiglia fu la NEUTRAL PROTAMINE HAGEDON (NPH) in sigla internazionale indicata come I (isophane, prodotto chimico essenziale per la sua sintesi). Questo tipo di insulina in ogni caso:
    - Non mima il profilo insulinemico basale, presenta infatti un picco dotato di una certa latenza.
    - Presenta un grado di assorbimento variabile: la latenza tra la somministrazione e il picco si insulinemia è variabile.
    - L'effetto è limitato a 12 ore ed è quindi richiesta una somministrazione duplice nel corso della giornata per ottenere livelli adeguati di copertura.
    - Anche questa insulina può provocare numerosi episodi di ipoglicemia in particolare notturni: se viene somministrata a sera, al fine di controllare la glicemia mattutina, si registra l'effetto alba o Somogy, descritto in precedenza, tra le 6 e le 9 del mattino.
  - INSULINA A LUNGA DURATA, si tratta di due analoghi molto importanti dal punto di vista terapeutico:
    - glargine.
    - Determir.

    Questi due analoghi una volta somministrati generano nel sangue una curva insulinemica PRATICAMENTE PIATTA, della durata di 24 ORE.

INDICI DI EFFICACIA DELLA TERAPIA:
la terapia insulinemica con analoghi rapidi non migliora molto il livello della emoglobina glicata, ma RIDUCE MOLTISSIMO IL numero di ipoglicemie SIA TOTALI CHE POST PRANDIALI:

- riduce del 36% le ipoglicemie totali.
- Riduce del 63% le ipoglicemie post adsorbitive.

La riduzione delle crisi ipoglicemiche è fondamentale soprattutto acutamente:

- induce la liberazione di adrenalina: sudorazione, pallore, senso di vuoto epigastrico,

stato di ansia, stato di disagio sono sintomi tipici.
- Induce la liberazione di glucagone che provoca iperglicemie successive, soprattutto mattutine come accennato.
- Induce una instabilità clinica del diabete.

LA TERAPIA DEL DIABETE DI TIPO I:
complessivamente la terapia si giostra su due punti fondamentali:
- somministrazione di insulina rapida nel periodo post prandiale.
- Somministrazione serale di una insulina a lunga durata.

CALCOLO DEL REGIME TERAPEUTICO BASAL BOLUS:
nel momento in cui si decida di impostare ex novo una terapia per un paziente diabetico che non prende insulina, si procede in questo modo:
- si valuta il peso corporeo che viene moltiplicato:
  - per 0,5 se il paziente è obeso o esegue una terapia con ipoglicemizzanti orali.
  - Per 0,4 se il paziente è normopeso.
- Il valore calcolato coincide con il numero di unità di insulina totali giornaliere che il paziente deve assumere, di queste:
  - il 50% viene somministrato come insulina basale.
  - Il 50 % viene somministrato come insulina distribuita tra i pasti.

Per un paziente di normale quindi:
- 0,3-0,4 U/Kg vengono somministrate in forma di insulina lenta serale.
- 0,10 U/kg vengono date a colazione, almeno in ospedale.
- 0,15 U/Kg vengono somministrate a pranzo.
- 0,15 U/Kg vengono somministrate a cena.

Il paziente può poi correggere le dosi di insulina che prende valutando il suo apporto di carboidrati considerando che normalmente una unità di insulina è necessaria e sufficiente per smaltire 10g di carboidrati. Complessivamente si parla di REGIME TERAPEUTICO BASAL BOLUS.
CASI PARTICOLARI:
nel momento in cui il paziente:
- Vomiti.
- Si rifiuti di mangiare.

È possibile una volta somministrata insulina infondere della glucosata per controllare la glicemia e sostituire il pasto, nel paziente inaffidabile, che spesso non mangia o vomita, l'insulina può essere somministrata successivamente al pasto.
GLI OBIETTIVI DELLA TERAPIA:
se in un paziente normale i valori fisiologici sono:
- glicemia preprandiale inferiore a 100mg/dl.
- glicemia durante la notte inferiore a 120mg/dl.
- Emoglobina glicata inferiore al 6%

nel paziente diabetico il target della terapia è garantire:
- una glicemia tra 80 e 120mg/dl nel periodo preprandiale.
- Una glicemia tra 100 e 140mg/dl durante la notte.
- Una emoglobina glicata sotto al 7%,
- una glicemia post prandiale sotto i 180mg/dl.

Fondamentale è limitare al massimo gli sbalzi e le variazioni della glicemia nel tempo.
Il raggiungimento degli obiettivi passa attraverso due aspetti fondamentali:

CC BY NC SA

- controlli frequenti della glicemia durante la giornata:
  - prima dei pasti.
  - prima del riposo notturno.

  Per un totale di almeno 4 glicemie al giorno.
- Addestramento del paziente che deve essere:
  - pratico: calcolare i carboidrati assunti e le necessità di insulina.
  - Teorico cioè attraverso la presentazione di scenari.

  Fino ad instaurare un meccanismo di autocontrollo della glicemia, di controllo autonomo della stessa.

LA TERAPIA DEL DIABETE MELLITO DI TIPO 2:

la terapia del diabete mellito di tipo 2 si basa su due pilastri fondamentali:

1. lo stile di vita.
2. la terapia medica.

LE MODIFICAZIONI DELLO STILE DI VITA:

è dimostrato che nel paziente predisposto allo sviluppo del diabete o che sia già diabetico, le modificazioni dello stile di vita aiutano a:

- previene l'insorgenza del diabete.
- Diminuire la progressione della malattia.

Le modificazioni dello stile da vita da attuare sono fondamentalmente:

- RIDUZIONE DEL PESO CORPOREO, fondamentale dal punto di vista sia preventivo che terapeutico. Non si parla di cali ponderali che portino al normopeso, è spesso sufficiente ridurre il peso in modo ragionevole: raggiunge un calo nell'arco di 3 mesi anche di 1-2 kg, è sufficiente ad indurre effetti metabolici importanti. Dal punto di vista del rapporto con il paziente è importante:
  - non porre obiettivi irraggiungibili.
  - Cercare di ottenere un buon livello di complianza.
- ATTIVITÀ FISICA REGOLARE che è fondamentale: la migliore attività in assoluto è CAMMINARE IN PIANO RAPIDAMENTE, circa 30 minuti al giorno. L'attività fisica è:
  - EFFICACE IN TERMINI METABOLICI ANCHE DA SOLA, cioè in assenza di calo ponderale.
  - EFFICACE ANCHE SE IL PAZIENTE HA DOLORE: anche la claudicatio intermittens beneficia di questo tipo di terapia, è dimostrato che una attività subliminale fisica giornaliera aumenta la vascolarizzazione periferica e incrementa il tempo di marcia libero da dolore.
- ALIMENTAZIONE nell'ambito della quale È FONDAMENTALE LA FIBRA SOLUBILE; il paziente dovrebbe consumare 5 pasti vegetali al giorno:
  - un frutto di stagione al mattino.
  - A pranzo verdura fresca cruda, senza limiti di quantità, ed un frutto.
  - A cena dell'altra verdura.

  Le fibre sono fondamentali.

LA TERAPIA MEDICA:

la terapia medica del diabete di tipo 2 è fondamentalmente basata sulla patogenesi del diabete di tipo 2 stesso, cioè:

- aumentata resistenza o ridotta sensibilità insulinica muscolare con conseguente riduzione dell'uptake di glucosio-
- Incremento della gluconeogenesi che contribuisce al controllo della glicemia.

- Aumentata lipolisi.
- Secrezione insulinica insufficiente.

Nel diabete di tipo 2 la prima disfunzione che si viene a creare è la incapacità di generare uno spike insulinemico sufficiente a garantire l'assorbimento post prandiale di glucosio.
I principi attivi utili e oggi disponibili in commercio sono molti ma presentano delle differenze sia in termini di meccanismo di azione sia in termini di costo che sono molto importanti, si utilizzano quindi farmaci che:

- agiscono aumentando la SECREZIONE INSULINICA direttamente a livello del PANCREAS, si parla di due famiglie di farmaci:
  - SULFONILUREE.
  - GLINIDI.

  Costringono, con effetti anche negativi come vedremo, la cellula beta del pancreas a produrre maggiori quantità di insulina.
- Agiscono riducendo la l'assorbimento del glucosio dal tratto gastroenterico, si tratta di INIBITORI DELLE ALFA GLICOSIDASI e in particolare dell'ACARABOSIO: bloccando la digestione dell'amido impedisce l'assorbimento del glucosio in esso contenuto e di conseguenza BLOCCA LA IPERGLICEMIA POST PRANDIALE.
- Agiscono sulla attività del GPL-1 come:
  - TZDs
  - exenatidi.
- Agiscono ostacolando la gluconeogenesi epatica, riducendo cioè la resistenza epatica alla insulina, sono:
  - METFORMINA.
  - Induttori del PPARγ o GLITAZONI.
- Agiscono riducendo la resistenza muscolare alla insulina, sono:
  - induttori del PPARγ o GLITAZONI.
  - METFORMINA.

  In questo caso sul muscolo i glitazoni risultano più efficaci della metformina.
- Agiscono riducendo il rilascio di NEFA da parte degli adipociti:
  - METFORMINA.
  - Induttori del PPARγ o GLITAZONI.

METFORMINA e induttori del PPARγ SONO FARMACI FONDAMENTALI ED ESTREMAMENTE EFFICACI: il principale problema è legato al fatto che quando viene fatta la diagnosi, la funzione beta cellulare è già compromessa, e di conseguenza la terapia non può supplire all'infinito ad una insufficienza beta cellulare incipiente, per questo motivo anche dopo aver dato per anni ipoglicemizzanti orali, si passerà necessariamente alla terapia insulinica vera e propria.
<u>LA METFORMINA:</u>
si tratta in assoluto del MIGLIOR FARMACO DISPONIBILE PER IL TRATTAMENTO DEL DIABETE DI TIPO 2:

- la dose oscilla tra 1g e 2,5g, al giorno, dosi abbastanza elevata.
- La durata di azione è di 12 ore, va preso due volte al giorno per avere un controllo glicemico corretto nel corso della giornata.
- Agisce sui meccanismi patogenetici del diabete:
  - riduce la resistenza del tessuto adiposo e blocca quindi la lipolisi
  - riduce la resistenza epatica e blocca quindi la gluconeogenesi.

CC BY NC SA

    - Favorisce l'utilizzazione del glucosio rispetto a quella dei NEFA.
- NON INDUCE MAI FENOMENI DI IPOGLICEMIA, agisce infatti comunque in un contesto fisiologico: non forza l'utilizzo della insulina, ma ne migliora l'efficienza.
- Non solo riduce la glicemia MA RIDUCE ANCHE LE COMPLICANZE CARDIOVASCOLARI DEL DIABETE, sia MICRO che MACROVASCOLARI:
    - riduce il processo infiammatorio e aterosclerotico.
    - Ha una attività fibrinolitica.
    - Ha un effetto importante sui lipidi ematici:
        - aumenta i livelli di HDL.
        - Abbassa i livelli di trigliceridemia.

  Complessivamente dal punto di vista statistico è dimostrato che riduce il rischio di infarto acuto del miocardio.

Naturalmente anche per la metformina esistono:

- EFFETTI COLLATERALI: in un caso su 100 pazienti da diarrea, si tratta di una diarrea molto fastidiosa senza mal di pancia che però se si verifica si verifica immediatamente, in caso contrario non si presenterà.
  Complessivamente si tende ad eseguire una TITOLAZIONE DELLA METFORMINA; si comincia a dosi basse, poi con il tempo si procede verso il dosaggio completo, se non si registrano effetti collaterali si arriva alla dose di un grammo 2 volte al giorno. Se si verifica una diarrea importante il farmaco viene sospeso, si può eventualmente ritentare una somministrazione dopo un certo periodo di tempo.
- CONTROINDICAZIONI, esiste una sola controindicazione ed è la insufficienza renale: se il VFG è inferiore a 30ml/min, la metformina non si può utilizzare.

L'efficacia della terapia è dimostrata da numerosi studi, ricordiamo infatti che:

- la Metformina rispetto al placebo:
    - riduce l'emoglobina glicata dell'1.5%.
    - controlla la glicemia a digiuno soprattutto agendo sulla gluconeogenesi, agisce quindi soprattutto sull'effetto alba.
- Metformina contro sulfaniluree:
    - l'effetto sull'emoglobina glicata e sul glucosio ematico è paragonabile a quanto detto per la metformina.
    - le sulfoniluree aumentano inevitabilmente il peso corporeo.

Anche la terapia con metformina tuttavia tende, nel tempo, a ridurre la sua efficacia: dopo alcuni anni di terapia, emoglobina glicata e glicemia a digiuno cominciano a salire, sarà necessario ricorrere quindi ad altri farmaci.

<u>PIOGLITAZONE:</u>

farmaco che ha un brevetto specifico, al contrario della metformina, commercializzato con il nome di ACTOS®:

- la durata dell'effetto è di 24 ore, una somministrazione giornaliera è quindi sufficiente.
- Ha diversi effetti:
    - incrementa le sensibilità del muscolo.
    - incrementa la sensibilità del fegato.
    - incrementa la sensibilità del tessuto adiposo: aumenta la lipogenesi e blocca la lipolisi a livello viscerale.

CC BY NC SA

    - Incrementa la funzione endoteliale.
    - Incrementa la secrezione insulinica.

  Tutti questi effetti si ottengono, naturalmente, agendo a livello molecolare aumentando la trascrizione genica.
- Ha altri effetti importanti da prendere in considerazione:
    - non da fenomeni di ipoglicemia, grossa complicanza della terapia.
    - Aumenta il colesterolo HDL.

Presenta naturalmente anche degli effetti collaterali quali:

- RITENZIONE IDRICOSALINA e può in alcuni pazienti slatentizzare un quadro di insufficienza cardiaca congestizia. Se abbinato ad una adeguata terapia diuretica sicuramente risulta efficace.
- AUMENTA LE TRANSAMINASI.
- PUÒ DARE UN AUMENTO PONDERALE.

Idealmente il pioglitazone rappresenta il secondo step della terapia: quando la metformina non è più sufficiente, l'aggiunta del pioglitazione consente di ottenere un effetto additivo tale da rendere il controllo glicemico praticamente ideale.

<u>IPOGLICEMIZZANTI ORALI:</u>

con il termine ipoglicemizzanti orali si indicano due categorie di farmaci:

- le sulfaniluree, tra cui le più comuni sono:
    - glibenclamide.
    - Gliclazide.
    - Glimepiride.
- Repaglinide, appartentene alla famiglia delle glinidi.

SULFANILUREE:

le sulfaniluree agiscono su UN RECETTORE SPECIFICO, che BLOCCA I CANALI DEL POTASSIO, il blocco di tale canale provoca la depolarizzazione cellulare e quindi:

- attivazione dei canali calcio voltaggio dipendenti.
- Ingresso del calcio nella cellula.
- Secrezione acuta dei granuli di insulina.

L'effetto è quindi acuto e immediato e il blocco del canale PERDURA FINTANTO CHE IL RECETTORE È ATTIVATO, questo ha due conseguenze importanti:

- una secrezione insulinica prolungata della durata generalmente di 12 ore, tale è infatti la attività del farmaco.
- Una ipoglicemia dannosa SPECIE LONTANO DAI PASTI che diviene in alcuni casi ESTREMAMENTE GRAVE.

L'effetto dello specifico farmaco dipende quindi da:

- quanta insulina viene prodotta dalla beta cellula e quanta ne viene espulsa.
- Interazione del principio attivo con il suo recettore (SUR).
- Attivazione ionica della cellula bersaglio.
- Durata del legame farmaco-recettore.

Le variabili sono quindi piuttosto numerose. Gli svantaggi della terapia con sulfaniluree sono numerosi:

- l'emivita è troppo lunga.
- Si verificano crisi ipoglicemiche.
- incremento del peso corporeo legato all'incremento dell'assorbimento di glucosio che viene trasformato in trigliceridi.

CC BY NC SA

- danno cardiovascolare diretto che incrementa in alcuni casi il rischi di morte.
- Alterazione dei meccanismi fisiologici di secrezione.
- SI RIDUCE LA VITA DELLE BETA CELLULE in modo molto più importante rispetto a quanto non avvenga con glitazoni e metformina.

Una volta giunti al fallimento secondario degli ipoglicemizzanti orali, l'unica possibilità sarà quella di ricorrere alla insulina.

REPAGLINIDE:

simile alle sulfaniluree, la repaglinide appartiene ad un'altra famiglia, quella delle glinidi, ma AGISCE NELLO STESSO MODO, tuttavia:

- presenta UNA BREVE EMIVITA PLASMATIC.
- Ha una durata di azione PIÙ RAPIDA.

Se è necessario quindi utilizzare un ipoglicemizzante orale diretto, allora è consigliabile l'utilizzo della repaglinide, commericalizzata come NOVONORM®. Vista la sua durata di azione si utilizza solo prima del pasto e se il paziente non mangia, il farmaco non va utilizzato, in caso contrario si avrà una ipoglicemia importante.

ACARBOSE:

commercializzato come glucobay® questo farmaco è ideale per la gestione delle iperglicemie post prandiali:

- non viena assorbito, agisce direttamente nel tratto gastroenterico.
- È un inibitore diretto della alfa glucodisasi e riduce l'assorbimento di glucidi.
- non ha effetti collaterali importanti anche se la fermentazione dei glucidi che permangono nel tratto gastroenterico provoca METEORISMO ed eventualmente DIARREA. Complessivamente quindi:
  - si esegue una titolazione partendo da mezza compressa (25mg) a pasto arrivando a due compresse al giorno.
  - Va utilizzato se si assumono pasti ricchi in carboidrati, in caso contrario non trova alcuna funzione.
- Abbinato alla terapia con pioglitazone e metformina consente un controllo ideale della glicemia.

TERAPIA BASATA SU GLP-1:

come descritto in precedenza GLP-1 è l'interormone secreto dalle cellule L dell'intestino tenute che ha effetti metabolici streoridinari sul controllo della glicemia. Le problematiche, accennate in precedenza, legate al trattamento con GLP-1 sono legate alla BREVE EMIVITA DI QUESTO PEPTIDE che viene eliminato dalle DPP-4 (t½ di due minuti circa).

Gli approcci terapeutici sperimentati sono due:

- INIBITORI DELLA DPP-4:
  - sitagliptina.
  - Vildagliptina.
  - Saxaglptina.

  L'effetto di questi principi attivi è limitato alla AMPLIFICAZIONE FISIOLOGICA DEL RUOLO DEL GLP-1, di conseguenza si ottengono:
  - un aumento della secrezione insulinica.
  - Un calo della produzione di glucagone.

  Il vantaggio è che questi principi attivi possono essere somministrati per via orale.
- ANALOGHI DEL GLP6-1:
  - EXENETIDE: analogo modificato di un peptide individuato nella saliva di un rettile, il Gila monoster, che reagisce con il recettore per GLP-1 ma non viene

degradato dalle DPP-4.
- LIRAGLUTIDE; analogo modificato del GLP-1 STESSO non degradato dalle DPP-4.

Questi principi attivi hanno il pregio di GENERARE UN EFFETTO DECISAMENTE SUPERIORE RISPETTO A QUELLO FISIOLOGICO, agendo in modo diretto:
- sono farmaci ad azione dose dipendente.
- Sono farmaci capaci di ridurre il peso corporeo anche di 6-8 kg.

L'unico svantaggio è legato al fatto che, essendo dei peptidi, devono essere somministrati per via endovenosa.

Con questi farmaci la curva glicemica di un diabetico si SOVRAPPONE A QUELLO DI UN PAZIENTE NORMALE. Si tratta di farmaci ESTREMAMENTE IMPORTANTI in quanto DANNO UN CALO DELLA GLICEMIA INSULINO DIPENDENTE e quando la glicemia cala, cala anche il loro effetto. Si pensa inoltre che questi principi attivi riducano la apoptosi beta cellulare: viste queste premesse, andrebbero somministrati da SUBITO, ma sono farmaci MOLTO COSTOSI e vengono somministrati solo quando metformina e pioglitazone non sono più sufficienti eventualmente.

TRATTAMENTO DEL DIABETE DI TIPO 2:

la gestione dei farmaci utilizzabili per il trattamento del diabete di tipo 2 è molto importante anche a fini prognostici:

- si comincia generalmente con la METFORMINA che:
  - non da ipoglicemie.
  - Riduce i fattori di rischio cardiovascolare.
  - Previene l'infarto del miocardio.

  Si inserisce nella patogenesi del diabete e di conseguenza ne rallenta lo sviluppo.
- Quando la terapia con metformina non sia più sufficiente, si associa ad essa PIOGLITAZONE generalmente; in caso di diarrea il pioglitazone diviene il primo farmaco utile:
  - somma la sua efficacia a quella della metformina.
  - Non da ipoglicemie.
  - Riduce il rischio cardiovascolare.
  - riduce probabilmente anche il rischio di infarto del miocardio.
- Se necessario per la gestione delle ipoglicemie post prandiali si utilizza ACARBOSE.
- Se questi farmaci non sono sufficienti, allora bisogna passare:
  - a sulfanulree, si tratta di farmaci POCO COSTOSI:
    - La glibencamide soprattutto ha un costo molto basso, ma:
      - va somministrata una volta sola al giorno, il suo accumulo diviene molto pericoloso.
      - ha un effetto simile a quello descritto nella cellule beta pancreatica anche nelle cellule miocardiche generando quindi un precondizionamento ischemico.
    - Gliclazide e glimepiride, seppur pericolose in termini di accumulo, non hanno effetto sul miocardio.

    In generale bisogna cercare di non usarle.
  - Repaglinide: ipoglicemizzante orale a breve durata, va utilizzato soprattutto per le iperglicemie post prandiali, nonostante sia meno pericolosa, il rischio è quello di, incrementando le somministazioni giornaliere, di ridurre la compliance.

CONFRONTO DELLA EFFICACIA FARMACOLOGICA:
rispetto a tutti gli altri farmaci le sulfaniluree hanno uno svantaggio enorme: danno APOPTOSI PRECOCE DELLE BETA CELLULE E PER QUESTO MOTIVO IL LORO USO DOVREBBE ESSERE LIMITATO il più possibile. Numerosi studi hanno dimostrato come l'efficacia dei diversi farmaci sia importante nel determinare l'approccio terapeutico:

- in generale le sulfaniluree ripsetto ai glitazoni e alal metformina producono un precoce fallimento delle beta cellule.
- Sulfaniluree, repaglinide e metformina hanno effetti paragonabili sulla emoglobina glicata, effetti molto meno importanti si registrano invece per quanto concerne glitazoni e acarbose: l'effetto di questi due farmaci, in ogni caso, è additivo rispetto all'effetto della metformina nella terapia del diabete.

LE COMBINAZIONI DI FARMACI:
le combinazioni commerciali di farmaci per il trattamento del diabete non sono adeguate ai principi moderni di trattamento: è privilegiato il ruolo della sulfanilurea rispetto al ruolo della metoformina che risulta oltretutto sottodosata.
INTERAZIONI TRA FARMACI:
le interazioni tra farmaci possono essere importanti nella gestione della terapia del diabete:

- i beta bloccanti possono ridurre la sensibilità alla insulina, in particolare quelli non cardioselettivi:
  - propanololo e metoporopanololo hanno un'effetto importante da questo punto di vista.
  - Atenalolo è più selettivo e di conseguenza il suo effetto sulla insulina è meno importante.
  - Il pisoprololo diviene il farmaco ideale in quanto estremamente specifico.
- ace inibitori e sartani migliroano il quadro di insulino resistenza e hanno effetti importanti sull'intero organismo:
  - riducono la pressione.
  - Riducono l'effetto del diabete sul rene.
  - Migliorano il controllo della glicemia.
- I diuretici tiazidici hanno un effetto peggiorativo sul controllo della glicemia.

cc BY NC SA

LE DISLIPIDEMIE

come noto i grassi alimentari possono essere suddivisi in quattro categorie distinte:

- TRIGLICERIDI o triacilgliceroli, si tratta di acidi grassi esterificati con una molecola di glicerolo, si possono rinvenire soprattutto:
  - nella carne grassa.
  - Nel burro.
- COLESTEROLO elemento essenziale, si ritrova:
  - nelle uova, l'unico grasso contenuto in questo alimento è il colesterolo.
  - Nel cervello.
  - Nella carne rossa, anche se non in misura elevatissima.
  - Nel fegato.
  - Nelle trippe.

  Nei crostacei, nonostante venga spesso sottolineata la sua presenza, si trova in quantità molto scarse. Il colesterolo negli alimenti È PRESENTE SOLO E UNICAMENTE IN FORMA ESTERIFICATA non attiva.
- ACIDI GRASSI che si suddividono in:
  - SATURI.
  - INSATURI che a loro volta possono essere classificati come:
    - monoinsaturi.
    - Polinsaturi.

    Gli acidi grassi insaturi possono a loro volta essere classificati sulla base della distanza che intercorre tra l'estremità metilica (non carbossilica quindi) in OMEGA:
    - OMEGA 9 come l'acido oleico.
    - OMEGA 6 come l'acido linoleico.
    - OMEGA 3 come l'acido linolenico o $C_{18:3}$.

    Sono molto importanti anche gli acidi grassi EICOSAPENTENOICO E DOCOSAESENOICO, acidi grassi di tipo omega 3 tipicamente presenti nei pesci di mare freddo. La struttura soprattutto degli acidi grassi omega tre presenta una importanza piuttosto rilevante nel contesto clinico.
- VITAMINE LIPOSOLUBILI, elementi lipidi essenziali quali:
  - vitamina D fondamentale nel metabolismo del calcio.
  - vitamina E antiossidante di membrana.
  - vitamina K regola la coagulazione del sangue.
  - vitamina A, essenziale per la vista.

  Facilmente ricordabili con l'acronimo D.E.K.A[1], queste vitamine si ritrovano negli alimenti in forma generalmente esterificata ovviamente.

<u>LA FUNZIONE DEGLI ELEMENTI LIPIDICI DELLA DIETA:</u>

le molecole lipidiche assunte con la dieta presentano numerose essenziali funzioni nel nostro metabolismo:

- I trigliceridi sono essenziali per la conservazione e la produzione di energia.

1 Un ringraziamento a Stefano Botosso per questa geniale intuizione.

CC BY NC SA

- Il colesterolo è essenziale per:
  - la costituzione delle membrane cellulari.
  - La sintesi di ormoni steroidei a livello di ovaio, testicolo e surrenale.
  - Acidi biliari che costituiscono parte fondamentale del metabolismo del COLESTEROLO: tramite la bile infatti quotidianamente eliminiamo e in parte riassorbiamo buona parte del colesterolo assunto con la dieta.

LA GESTIONE DEI LIPIDI ESOGENI E LA LORO METABOLIZZAZIONE:

i lipidi assunti con la dieta vanno incontro ad un processo di digestione che induce la loro catabolizzazione e il loro ingresso nelle riserve lipidiche già presenti nel nostro organismo.

LA DIGESTIONE DEI LIPIDI:

la digestione dei lipidi assunti con la dieta varia sulla base del tipo di lipide preso in considerazione, nel caso specifico:

- TRIGLICERIDI:
  - giungono indigeriti fino al tenue, la loro presenza semplicemente rallenta lo svuotamento gastrico.
  - Arrivano nel tenue dove si collocano le lipasi pancreatiche che, degradando tali molecole, producono:
    - glicerolo.
    - Monogliceridi, digeliceridi e acidi grassi.
- COLESTEROLO presente in forma di estere, arriva nel tenue e viene degradato da una esterasi prodotta dall'enterocita che produce:
  - colesterolo.
  - Acidi grassi.

  Il colesterolo può essere assorbito solo nella sua forma libera tramite un trasportatore specifico detto NPC-1 (Niemann Pick tipo C like 1), in sua assenza permane nel lume, non filtra passivamente come si potrebbe pensare.
- LE VITAMINE vengono digerite e assorbite in modo praticamente analogo agli acidi grassi, vengono cioè esterificate, nel caso specifico della VITAMINA A tale esterasi si colloca all'interno dell'enterocita.

Appare chiaro quindi che:

- tutte le malattie che inficino la produzione di succo pancreatico, inficiano la capacità di digerire i trigliceridi.
- tutti i fenomeni di alterazione della mucosa enterica provocano un MALASSORBIMENTO DEI LIPIDI, esempi tipici sono:
  - tutte le MICI, malattie infiammatorie croniche dell'intestino.
  - La CELIACHIA.

Tutte queste patologie si caratterizzano ovviamente per una perdita di lipidi tramite le feci, cioè una steatorrea, e una ipolipidemia.

Nel processo digestivo di tutti i lipidi è naturalmente FONDAMENTALE il RUOLO DELLA BILE COME EMULSIONANTE, per qualsiasi patologia che infici il flusso biliare nel tratto gastroenterico, avremo una perdita dell'assorbimento lipidico con:

- steatorrea.
- Feci acoliche, prive di colorazione data dai pigmenti biliari.

CC BY NC SA

IL METABOLISMO LIPIDICO NELL'ENTEROCITA:
all'interno dell'enterocita quindi possiamo trovare.

- Monogliceridi, digliceridi e trigliceridi in alcuni casi.
- Colesterolo non esterificato.

I LIPIDI DIGERITI NEL TRATTO GASTROENTERICO VENGONO DALL'ENTEROCITA INSERITI IN UNA LIPOPROTEINA DETTA CHILOMICRONE: si tratta di una TAPPA FONDAMENTALE NELL'ASSORBIMENTO DEI LIPIDI ALIMENTARI. Il chilomicrone è formato di:

- UNA REGIONE CENTRALE COMPOSTA DI LIPIDI NON POLARI, non idrosolubili, cioè trigliceridi e colesterolo esterificato: queste componenti sono inserite nel cuore della particella dove grazie alla presenza di proteine di supporto fondamentali cioè le APOLIPOPROTEINE o apoproteine, permangono solubilizzati.
- UNA REGIONE PERIFERICA COMPOSTA DI LIPIDI POLARI SOLUBILI come:
  - colesterolo non esterificato.
  - Fosfolipidi.

  Circondando con il loro carattere anfipatico e parzialmente idrofilo la molecola ne consentono il movimento nel sangue.

<u>LE LIPOPROTEINE:</u>
le lipoproteine presenti nel nostro sangue sono in realtà numerose e complesse, ricordiamo:

- CHILOMICRONI in assoluto le molecole più grandi e voluminose:
  - hanno una dimensione intorno ai 500 Å.
  - Sono composte per il 98% circa di trigliceridi.

  Sono il risultato della digestione dei lipidi assunti con la dieta elaborati dagli enterociti.
- VLDL, lipoproteine di maggiori dimensioni, circa 60-80 Å
- IDL, lipoproteine di dimensioni intermedie, circa 40 Å.
- LDL, intermedie anch'esse come dimensione, si collocano intorno ai 20-40 Å.
- HDL sicuramente le lipoproteine di dimensione minore, si collocano tra 5 e 10 Å.

In realtà la classificazione sopra specificata è estremamente didattica e mnemnoica, aiuta a comprendere i meccanismi di gestione dei lipidi endogeni, ma non risponde alla immensa variabilità biologica del nostro organismo, infatti nel SANGUE TROVIAMO UN CONTINUUM TRA LE DIVERSE LIPOPROTEINE IN TERMINI DI COMPOSIZIONE E DI DIMENSIONE.
<u>LE APOLIPOPROTEINE:</u>
le apolipoproteine sono proteine di supporto alla funzione delle lipoproteine, complessivamente svolgono almeno tre ruoli fondamentali:

- STRUTTURALE, per esempio la LDL, lipoproteine caratterizzate dalla presenza di una sola apolipoproteina, sono sempre associate alla proteina APO-B 100, molecola indispensabile a garantire una integrità strutturale alla lipoproteina.
- DI LIGANDO-RECETTORE come avviene ancora nel caso di APO-B 100, questa proteina riconosce sulla superficie cellulare un recettore specifico cui si associa a partire dal sangue in modo gradiente dipendente, praticamente casuale, e grazie al quale viene endocitata e metabolizzata.
- CATALIZZATRICE: tipico esempio è legato alla attività dell'enzima L-CAT che trasforma il colesterolo libero in COLESTEROLO ESTERE utilizzando come donatore

CC BY NC SA

la lecitina. Tale enzima esterifica l'80% del colesterolo presente nel sangue periferico ma NON PUÒ AGIRE SE NON IN PRESENZA DELLA APOLIPOPROTEINA APO-A 1.

APOLIPOPROTEINE DEI CHILOMICRONI:

i chilomicroni sono lipoproteine dotate di una grande quantità e varietà di apolipoproteine, complessivamente sulla sua superficie individuiamo:

- APO-A 1 apolipoproteina essenziale come visto poco fa.
- APO-B 48: tale apolipoproteina può essere SINTETIZZATA UNICAMENTE DALL'ENTEROCITA ed è un marker di protenienza della apolipoproteina, se è presente, non può che provenire dal tratto gastroenterico.

I LIPIDI IN CIRCOLO:

i chilomicroni, una volta prodotti nell'enterocito, vengono veicolati nel CIRCOLO LINFATICO DELLA MUCOSA E DELLA SOTTOMUCOSA INTESTINALE la loro dimensione è infatti tale da non consentire il loro riversarsi nel circolo ematico. Complessivamente il chilomicrone quindi:

- si porta al dotto toracico.
- Arriva al circolo sistemico.
- In circolo incontra la cosiddetta LIPASI LIPOPROTEICA: questa lipasi IDROLIZZA I TRIGLICERIDI e produce acidi grassi che possono ESSERE UTILIZZATI DAI TESSUTI PERIFERICI.
- Nel corso del suo viaggio attraverso il circolo il chilomicrone SI RIDUCE IN DIMENSIONE fino a divenire un REMNANT CHILOMICRONE (residuo di chilomicrone).

L'attività lipolitica della LIPASI LIPOPROTEICA:

- si attiva e agisce SOLO IN PRESENZA DI UN CATALIZZATORE, cioè la APOLIPOPROTEINA APO C-2 presente nel chilomicrone stesso.
- Prosegue solo fino alla EMERSIONE DI APO-B3 cioè UNA APOLIPOPROTEINA INIBITORE DELLA LIPASI LIPOPROTEICA.

Il residuo di chilomicrone formatosi a questo punto ha una dimensione tale da poter essere cooptato dall'epatocita.

IL METABOLISMO LIPIDICO NELL'EPATOCITA:

sulla superficie dell'epatocita troviamo un recettore per la apolipoproteina APO-E5, tale recettore è in grado di indurre la INTERNALIZZAZIONE DEL CHILOMICRONE REMNANT che si porta, essendo ridotto in dimensione, nello spazio epatico di Disse dove può essere cooptato.

All'interno dell'epatocita il chilomicrone remrant viene SMALTITO ED ELIMINATO fino a formare:

- acidi grassi e esteri del glicerolo.
- Colesterolo.

I lipidi assunti dall'esterno entrano in questo modo nel CICLO DEI LIPIDI ENDOGENI e sono a questo punto indistinguibili da essi.

MALATTIE GENETICHE DEL CATABOLISMO LIPIDICO:

sono due fondamentalmente le malattie genetiche nelle quali si registra una iperchilomicronemia dovuta a deficit della capacità di gestione dei lipidi esogeni, nello specifico si parla di IPERCHILOMICRONEMIA FAMILIARE patologia caratterizzata in quanto:

CC BY NC SA

- colpisce il bambino essendo un deficit connatale.
- È molto rara.
- Si presenta con una trigliceridemia dosabile a 10.000 se non di più.
- Si caratterizza per un SANGUE CHE ASSUME UN ASPETTO ESTREMAMENTE LATTIGINOSO, biacastro e lipidico, se lasciato depositare da vita ad un deposito superficiale di chilomicroni.

I deficit genetici alla base della malattia possono essere due:

- deficit della LIPASI LIPOPROTEICA.
- Deficit di APO C-2 attivatore essenziale della lipasi lipoproteica.

LA GESTIONE DEI LIPIDI ENDOGENI:

una volta assunti trigliceridi e colesterolo tramite la digestione, l'epatocita si occupa di risintetizzare da essi una serie di elementi lipidici circolanti, per fare questo deve naturalmente:

- produrre esteri di colesterolo e vitamine.
- Produrre trigliceridi.

Tutti questi elementi essenziali vengono quindi immagazinati in una molecola proteica fondamentale cioè LA VLDL, si tratta di una grossa proteina composta nella parte esterna di elementi di rivestimento polari e un cuore lipidico apolare.

METABOLISMO DELLE VLDL:

le VLDL secrete dall'epatocita in circolo raggiungono i capillari del tessuto adiposo dove incontrano nuovamente LA LIPASI LIPOPROTEICA, un enzima idrolitico che idrolizza i trigliceridi della VLDL trasformandola in una proteina densità intermedia, la IDL, tale lipoproteina può quindi andare incontro a diversi destini:

- viene a depositarsi a livello dello spazio di Disse, nelle regioni recettoriali dell'epatocita grazie all'azione del medesimo recettore precedentemente coinvolto, il recettore per le APO-E. Questo destino è riservato a circa il 50% delle IDL.
- Il 50% delle IDL DIVIENE SUBSTRATO DI UN ULTERIORE ENZIMA, una LIPASI EPATICA, che riduce con la sua azione le IDL in LDL: si tratta di proteine decisamente differenti dalle VLDL sia in dimensioni che in caratteristiche.

La LDL presente in circolo finisce la sua corsa a livello delle CELLULE PERIFERICHE dove il suo contenuto viene sfruttato adeguatamente:

- a livello epatico dove forma acidi biliari
- A livello delle cellule periferiche.
- a livello della ghiandola surrenale.

Anche la LDL viene endocitata tramite un meccanismo recettore specifico per la proteina APO-B 100, una apoproteina presente su questa molecola di medie dimensioni.

È molto importante ricordare come le due molecole, le VLDL e le LDL siano estremamente differenti tra loro, nello specifico:

- LA VLDL è grande e ricchissima di diverse apolipoproteine, la composizione in linea generale è la seguente:
  - sono povere di colesterolo.
  - Sono molto ricche in trigliceridi.
- LA LDL è una molecola di piccole dimensioni, l'unica molecola che permane presente

CC BY NC SA

in sede è la APO B-100 che presenta funzioni:
- strutturali.
- Recettoriali.

La composizione generale della proteina è:
- particolarmente ricca in colesterolo.
- Povera in trigliceridi.

PATOLOGIE LEGATE AL METABOLISMO DELLE VLDL:

Il meccanismo patogenetico della atetrosclerosi trova la sua origine a livello del METABOLISMO DELLE LDL che se non vengono per qualsiasi motivo adeguatamente prelevate dal circolo e utilizzate permangono in circolo OSSIDATE E POSSONO ESSERE PRELEVATE SOLO DAL MONOCITO-MACROFAGO CHE DIVENTA UNA FOAM CELL, elemento cellulare fondamentale nella patogenesi di questa alterazione degenerativa: circa il 20% dei pazienti aterosclerotici presenta di fatto una dislipidemia evidente.

IPERCHILOMICRONEMIA REMNANT:

è possibile che in alcuni pazienti vi sia un difetto di:
- APO-E5.
- Del recettore di APO-E.

Di conseguenza si accumulano in circolo grosse quantità di chilomicroni remnant, si tratta di una patologia che:
- compare nel paziente giovane adulto.
- Si manifesta con una importante aterosclerosi.

SI PARLA DI IPERLIPIDEMIA REMNANT, una patologia rara, colpisce circa 1 paziente su 5000.

IL TRAFFICO CELLULARE DEL COLESTEROLO:

normalmente il colesterolo penetra nella cellula attraverso una LDL grazie alla azione di un recettore molto importante specifico per la lipoproteina APOB-100 strettamente associato alla CLATRINA, elemento fondamentale per fare si che la proteina in questione possa penetrare nella membrana cellulare e quindi nel citoplasma. Il processo si svolge in questo modo:
- L'aggancio tra la LDL e il suo recettore è casuale, dipendente cioè solo dalla concentrazione.
- Viene endocitato tutto il complesso recettore-LDL.
- Il recettore viene riciclato sulla superficie separandosi dalla molecola di LDL.
- La LDL viene inglobata in un lisosoma che la DIGERISCE producendo:
  - amminoacidi a partire da APO B-100.
  - Colesterolo che viene lisato.

  Si forma quindi un pool di colesterolo libero nella cellula.

QUESTO POOL DI COLESTEROLO, reattivo, INFLUENZA TRE PROCESSI:
- BLOCCA LA SINTESI ENDOGENA DI COLESTEROLO bloccando la attività della HMG-CoA REDUTTASI.
- RIDUCE LA PRODUZIONE DI RECETTORI DELLE LDL.
- INDUCE LA ATTIVITÀ DI ACAT o ACIL COLESTEROLO ACIL TRANSFERASI: trasferisce un acile sul colesterolo formando acili di colesterolo, una forma inattiva di deposito cellulare di questo elemento fondamentale.

CC BY NC SA

Va posta massima attenzione, il colesterolo è una molecola molto reattiva, di conseguenza la sua iperproduzione induce un incremento del RISCHIO DI APOPTOSI.

IL RECETTORE:

il recettore per le LDL si compone di diverse parti:

- una PARTE INTRACELLULARE che si interfaccia con il citoplasma.
- Una PARTE TRANSMEMBRANA.
- Una serie di ELEMENTI EXTRACELLULARI:
  - sia strutturali, non attivi.
  - sia attivi come il ligand binding domain.

una qualsiasi ALTERAZIONE DEL DOMINIO ESTERNO SI TRADUCE IN UN RIARRANGIAMENTO PIÙ O MENO GRAVE CHE PUÒ RIDURRE LA ATTIVITÀ RECETTORIALE O ANNULLARLA: tali mutazioni possono poi presentarsi in forma OMOZIGOTE O ETEROZIGOTE dando quadri più o meno gravi di ipercolesterolemia familiare.

HDL E TRASPORTO INVERSO DEL COLESTEROLO:

l'esistenza del trasporto inverso del colesterolo rappresenta una scoperta molto più recente rispetto a quanto detto finora e concerne soprattutto il recettore per una lipoproteina fondamentale, la APO-A1, CIOÈ ABCA1 o ATP binding cassette specifico per la proteina A1.

Le HDL sono degli elementi che consentono il passaggio del colesterolo dalla periferia al fegato, centro del metabolismo umano, complessivamente si caratterizzano per la presenza di due lipoproteine accessorie cioè:

- APO-A1.
- APO-A2.

il rapporto tra le due determina un incremento della affinità per il recettore o una sua diminuzione. Ogni cellula ha bisogno di eliminare in qualche misura il colesterolo in eccesso che presenta un ruolo intossicante se permane per un tempo eccessivo al suo interno, tutte le cellule presenta quindi un recettore per APO-A1, anche i macrofagi. Il processo di eliminazione del colesterolo cellulare procede quindi in questo modo:

- La apoproteina A1 nella sua forma libera circolante o associate alle HDL si associa al recettore ABCA1.
- Una volta attivato questo recettore trasferisce una molecola di colesterolo dal citoplasma su A1 formando una struttura composta di:
  - COLESTEROLO.
  - FOSFOLIPIDI.
  - APOPROTEINA A1.

  si parla NELLO SPECIFICO DI HDL NASCENTE, proteina molto particolare dotata di una forma appiattita, a disco biconcavo, strutturalmente molto semplice.
- La HDL nascente incontra LCAT: si tratta dell'enzima che fa MATURARE LA HDL o LECITIN COLESTEROL ACIL TRANSFERASI, trasferisce un colesterolo dalla lecitina al colesterolo libero, di modo da formare:
  - un ESTERE DI COLESTEROLO .
  - Una ISOLECITINA, forma lipidica attiva della lecitina, un acido grasso.

  La LCAT fisiologicamente:

CC BY NC SA

    - viene prodotta dal fegato.
    - Viene attivata dalla fosfolipasi A1.

  Con il tempo la particella diventa sferica, la struttura molecolare del colesterolo esterificato infatti non consente alla proteina di restare biconcava, lentamente si formano con l'aumento di dimensioni:
    - HDL3.
    - HDL2.
- LE HDL 2 o MATURE SI LIBERANO DEL COLESTEROLO ESTERE attraverso due meccanismi:
    - un meccanismo di tipo ASPECIFICO: un recettore scavanger detto SR-B1 attiva la particella di HDL in corrispondenza della membrana dell'epatocita e versa all'interno dello stesso il contenuto di colesterolo esterificato: la parte proteica della proteina, intonsa, ridiviene HDL nascente e torna in periferia.
    - Un meccanismo di tipo SPECIFICO: LE HDL CEDONO tramite la azione di una specifica proteina detta CETP o proteina che trasferisce estere di colesterolo, dalle HDL ALLE VLDL: si tratta dell'unico modo attraverso cui una VLDL può ricevere del colesterolo.

<u>MALATTIE GENETICHE DEL TRASPORTO INVERSO DEL COLESTEROLO:</u>

per ogni tappa del metabolismo del colesterolo esiste una malattia genetica associata:

- MALATTIA DI TANJIER nella quale manca il RECETTORE PER ABCA1, si registrano di conseguenza:
    - bassissimi valori di HDL che risultano dal punto di vista laboratoristico assenti, manca il recettore cui si associa A1 E CHE CONSENTE L'INIZIO DEL PERCORSO di formazione delle stesse.
    - Livelli di A1 BASSISSIMI, il rene la elimina infatti rapidamente se non viene utilizzata.

  SI ACCUMULA QUINDI NEI TESSUTI PERIFERICI ESTERE DI COLESTEROLO: QUESTI SOGGETTI MUOIONO MOLTO PRECOCEMENTE A CAUSA DI UN INFARTO DEL MIOCARDIO. Una patologia del genere può essere ipotizzata in caso di:
    - presenza di colesterolo in diverse sedi, anche evidenti:
        - nelle tonsille, dove si trova una intensa attività ateromasica visibile direttamente all'esame del cavo orale.
        - milza e fegato che, essendo organi reticoloendoteliali, subiscono un destino simile alle tonsille.
    - HDL assenti nel sangue.
- LCAT DEFICIENCY caratterizzata da:
    - presenza in circolo di molte HDL nascenti, si vedono molto bene al microscopio.
    - Livelli di HDL BASSI: le HDL nascenti non vengono utilizzate e quindi spesso eliminate prima di diventare HDL vere e proprie perché fondamentalmente INUTILI in questo caso.

  QUESTI PAZIENTI NON PRESENTANO NESSUNA ALTERAZIONE DEI LIVELLI DI ATEROSCLEROSI, non si registra un aumento del rischio di infarto, LA CELLULA

CC BY NC SA

INFATTI SI LIBERA DEL COLESTEROLO IN ECCESSO TRAMITE LE HDL NASCENTI che troviamo in circolo e che vengono eventualmente eliminate dal rene. Non è chiaro per quale motivo ma questi pazienti vanno incontro ad un aumento del rischio di EMODIALISI.

- MALATTIA DA DIFETTO DI CETP, malattia in cui la proteina CETP non viene sintetizzata, complessivamente:
  - le HDL risultano ESTREMAMENTE ELEVATE in circolo, si parla di IPERALFALIPOPROTEINEMIA FAMILIARE, i livelli arrivano anche a 100-150 di sole HDL, contro i 30-40 normalmente presenti. Trattandosi di un deficit di CEPT sono tutte HDL-2. Si parla di iperalfalipoproteinemia perché poste in un campo elettroforetico, le HDL migrano in un campo alfa.
  - Dal punto di vista clinico questi pazienti vanno incontro a un rischio relativamente incrementato di aterosclerosi: sicuramente il rischio è maggiore rispetto al paziente normale, ma certamente non è superiore a quello di un paziente con malattia di Tanjier.

  Fondamentale è naturalmente il genotipo del paziente:
  - i soggetti malati in omozigoti hanno un rischio di aterosclerosi elevato.
  - I soggetti eterozigoti non sono affatto a rischio.

  La presenza di questo difetto ha permesso alle case farmaceutiche di elaborare un farmaco, un anticorpo monclonale che blocchi CEPT in grado di incrementare i livelli di HDL di questi pazienti, livelli che, se sono troppo bassi, provocano dei problemi importanti a livello sistemico.

ASPETTI CLINICI DELLE DISLIPIDEMIE:

alterazioni dei livelli di proteine e lipidi del plasma sono fenomeni estremamente comuni, circa il 20-25% dei pazienti ambulatoriali o ospedalieri presenta tale condizione: la priorità in un contesto di questo tipo è determinare chi va trattato con una terapia farmacologica ben precisa e chi no.
dal punto di vista clinico le lipoproteine si dividono in:

- PROTEINE RICCE DI TRIGLICERIDI, si tratta di:
  - CHILOMICRONI che sono fisiologicamente alti in fase post prandiale.
  - VLDL che sono alte generalmente nelle fasi di digiuno.

  Essendo molto costosa la valutazione delle lipoproteine, si tende a dosare il livello di lipidi nel plasma, in particolare i TRIGLICERIDI, questi:
  - SOPRA I 200mg/dl identificano una IPERTRIGLICERIDEMIA.
  - SOPRA I 150mg/dl identificano un fattore DI RISCHIO PER INFARTO DEL MIOCARDIO.

  Si tratta di valori relativi al paziente A DIGIUNO ALMENO DA 10-12 ORE.
- PROTEINE RICCHE IN COLESTEROLO, sono fondamentalmente due:
  - LDL.
  - HDL.

  La colesterolemia totale aumenta in particolare quando aumentano i livelli di LDL, di conseguenza tendiamo ad utilizzare anche in questo il valore del colesterolo piuttosto che il valore delle lipoproteine.

CC BY NC SA

DIAGNOSI E CLASSIFICAZIONE DELLE DISLIPIDEMIE:
dal punto di vista clinico le dislipidemie si dividono in:

- IPERCOLESTEROLEMIA, caratterizzata da un aumento delle LDL circolanti.
- IPERTRIGLICERIDEMIA caratterizzata da un aumento delle VLDL circolanti.
- IPERLIPIDEMIA MISTA dove aumentano sia le LDL che le VLDL.

COME DIAGNOSTICARE UNA DISLIPIDEMIA:
per poter fare una adeguata valutazione dell'assetto lipidico del paziente ambulatoriale sono necessari alcuni prerequisiti fondamentali:

- DIGIUNO da almeno 12 ore, essenziale per ottenere dei valori reali.
- Ripetizione dell'esame almeno due volte, a distanza di una settimana.
- L'esame eseguito deve ricercare:
  - il colesterolo totale con metodo enzimatico.
  - Il dosaggio delle HDL che prevede la percipitazione delle particelle che contengono APO-B cioè:
    - LDL.
    - VLDL.
    - IDL.

    usando un polianione SI ISOLA FONDAMENTALMENTE QUANTO NON CONTIENE APO B cioè solo le HDL.
  - Il dosaggio della trigliceridemia con metodo enzimatico.

  si parla di ASSETTO LIPIDICO.
- Ottenuti i valori di laboratorio si calcola il livello di COLESTEROLO LDL TRAMITE LA

$$LDL = colesterolo\,totale - HDL - \frac{trigliceridi}{5}$$

  FOMULA DI FRIEDEWALD:
  la formula definisce un valore approssimato, ma tanto vicino al valore reale, misurato con tecniche specifiche, da essere considerato universalmente attendibile.

CLASSIFICAZIONE FENOTIPICA DELLE DISLIPIDEMIE (OMS):
dal punto di vista laboratoristico possiamo definire le dislipidemie sulla base del loro fenotipo, nello specifico definiamo alcuni fenotipi rilevanti:

- FENOTIPO IIA o IPERCOLESTERLEMIA PURA: si tratta di un aumento isolato delle LDL calcolato con formula di friedenwald.
- FENOTIPO IV o IPERTRIGLICERIDEMIA A DIGIUNO: si tratta di un aumento isolato delle VLDL.
- FENOTIPO IIB o DISLIPIDEMIA MISTA: si tratta di un aumento sia delle LDL che delle VLDL.
- FENOTIPO V o AUMENTO DI VLDL che si associa a CHILOMICRONEMIA A DIGIUNO. Si tratta di una condizione relativamente rara associata a:
  - diabete non controllato.
  - Disfunzione della lipasi epatica.
  - Alterazioni della condizione di un fenotipo IV:
    - una grande mangiata.

CC BY NC SA

- Gotta.
- Ipertiroidismo.
- Tutte le condizioni che possono aumentare in qualche misura le VLDL.

Oltre agli aspetti laboratoristici questa classificazione prende in considerazione aspetti specificamente legati all'aspetto del siero che, se lasciato in frigorifero dopo qualche ora assume un carattere particolare:

- IIA, il siero, ricco di LDL che sono lipoproteine di piccole dimensioni appare LIMPIDO.
- IV, il siero, ricco di VLDL, che sono lipoproteine di grosse dimensioni, appare TORBIDO.
- V dove il siero è:
  - ricco di chilomicroni che, presentando uno scarso peso specifico, tendono ad andare a galla formando uno strato sperficiale cremoso.
  - Ricco di VLDL che tendono a intorbidire il liquido sottostante.

Hyperlipoproteinemia	OMIM	Synonyms	Defect	Increased lipoprotein	Main symptoms	Treatment	Serum appearance
Type Ia/b/c (rare)	238600, 207750, 118830	*Buerger-Gruetz syndrome*, or *Familial hyperchylomicronemia (Ia) or Familial apoprotein CII deficiency (Ib) or Familial hyperchylomicronemia due to circulating inhibitor of LPL (Ic)*	Decreased lipoprotein lipase (LPL) or altered ApoC2 or LPL inhibitor in blood	Chylomicrons	Abdominal pain (from pancreatitis), lipemia retinalis, eruptive skin xanthomas, hepatosplenomegaly	Diet control	Creamy top layer
Type IIa	143890	*Familial hypercholesterolemia*	LDL receptor deficiency	LDL	Xanthelasma, arcus senilis, tendon xanthomas	Bile acid sequestrants, statins, niacin	Clear
Type IIb	144250	*Familial combined hyperlipidemia*	Decreased LDL receptor and increased ApoB	LDL and VLDL		Statins, niacin, fibrate	Clear
Type III (rare)	107741	*Familial dysbetalipoproteinemia*	Defect in Apo E 2 synthesis	IDL	Tubo-Eruptive Xanthomas & Palmar Xanthomas	Fibrate, statins	Turbid
Type IV	144600	*Familial hypertriglyceridemia*	Increased VLDL production and Decreased elimination	VLDL		Fibrate, niacin, statins	Turbid
Type V (rare)	144650	*Endogenous hypertriglyceridemia*	Increased VLDL production and Decreased LPL	VLDL and Chylomicrons		Niacin, fibrate	Creamy top layer & turbid bottom

GUIDA AL PROCESSO DIAGNOSTICO:

CC BY NC SA

si procede attraverso una serie di step nell'inquadramento del paziente dislipidemico:

- anzitutto si identifica il fenotipo clinico.
- A questo punto va identificata la forma della patologia che può essere:
  - SECONDARIA, aspetto che va escluso prima di procedere al trattamento della dislipidemia, di fatto non si tratta di una malattia primitiva, ma secondaria ad una patologia presente, nello specifico si possono valutare:
    - IPERCOLESTEROLEMIA che può essere secondaria a:
      - IPOTIROIDISMO nel contesto del quale è praticamente sempre presente, va escluso assolutamente, non c'è ipotiroidismo senza ipercolesterolemia.
      - COLESTASI nel corso della quale è inficiato completamente lo smaltimento gastrointestinale di colesterolo.
      - ANORESSIA NERVOSA.
      - PORFIRIA A.
    - IPERTRIGLICERIDEMIA che può essere secondaria a:
      - DIABETE in un contesto di classica dislipidemia aterogena come vedremo in seguito.
      - INSUFFICIENZA RENALE CRONICA.
      - ABUSO DI ALCOL.
      - OBESITÀ e INSULINO RESISTENZA nella quale si verifica, come nel diabete, una dislipidemia aterogena.
      - PANCREATITE.
      - GLICOGENOSI.
      - EPATITE ACUTA.
    - IPERLIPIDEMIA COMBINATA che si registra tipicamente in corso di:
      - SINDROME NEFROSICA caratterizzata da:
        - proteinuria superiore a 3,4g/die.
        - Ipoproteinemia.
        - Edemi.
        - Dislipidemia.
      - CUSHING e ipercorticismo.
      - MIELOMA.
  - PRIMITIVA, che va valutata come possibile unicamente una volta escluse forme secondarie, nello specifico distinguiamo:
    - FORMA AMBIENTALE SPORADICA fortemente influenzata dallo stile di vita:
      - bassa attività fisica.
      - Alimentazione incongrua.
    - FORMA FAMILIARE GENETICA che si valuta molto bene dal punto di vista anamensico tramite:
      - presenza in famiglia di casi di:
        - infarto miocardico.
        - Ictus ischemico.

        Precoci cioè prima dei 65 anni nella donna e dei 60 nel maschio.

- Dislipidemie nella anamensi familiare, in particolare relative al colesterolo.

Si valuta quindi l'assetto lipidico di tutti i familiari presenti:

- se risulta normale, si tratta del primo caso o di una forma ambientale.
- Se si tratta di una forma di ipercolesterolemia in un ambito di fenotipo IIA, si tratta di una IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE.
- Se si registrano delle forme combinate, si palra di SI PARLA DI DISLIPIDEMIA FAMILIARE COMBINATA dove diversi familiari presentano un diverso assetto lipidico, ma sempre patologico.

IL PROFILO LIPIDICO ATEROGENO:

si tratta di un assetto lipidico caratterizzato dalla presenza di:

- LDL PICCOLE E DENSE altamente aterogene in quanto:
  - piccole e di conseguenza filtrano molto bene al di sotto dell'endotelio.
  - Elevati livelli di APO-B ma che nel diabetico risulta GLICATA e di conseguenza perde la sua funzione recettoriale stimolando la permanenza in circolo di PROTEINE CHE VENGONO OSSIDATE.
- AUMENTO DEI TRIGLICERIDI.
- BASSO LIVELLO DI COLESTEROLO HDL.

Circa il 50% dei pazienti ricoverati in UNITÀ CORONARICA presenta un PROFILO DI QUESTO TIPO, si registra infatti in corso di:

- sindrome metabolica.
- Iperlipidemia combinata.
- Diabete di tipo 2.
- nella donna in post menopausa.
- Insufficienza renale.
- Sindrome da ovaio policistico, si tratta di una particolare condizione, peraltro estremamente comune, caratterizzata da oligo o amenorrea e accompagnata molto spesso da una OBESITÀ ADDOMINALE, anomala nella donna, e insulino resistenza.

DISLIPIDEMIE PRIMITIVE FAMILIARI:

le dislipidemie primitive familiari sono fondamentalmente due:

- ipercolesterolemia familiare o FH1.
- Familiar combined hyperlipidemia.

IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE O FH1:

si tratta di una patologia genetica dovuta ad un deficit del metabolismo delle LDL legato ad un mancato funzionamento di APO B-100, può essere dovuta a:

- mancanza di APO B-100.
- Mancanza del recettore per APO B-100, sicuramente il quadro più comune in assoluto.

Trattandosi di una patologia MENDELIANA di tipo AUTOSOMICO RECESSIVO si individuano nettamente due fenotipi:

- omozigosi.
- Eterozigosi.

Il fenotipo è di tipo IIA, iperlipidemia di LDL isolata. Dal punto di vista clinico:

- aumentano le LDL in modo estremamente importante, sopra i 190mg/dl: il limite fisiologico è di 130mg/dl, sopra i 190 si ipotizza una forma genetica.

CC BY NC SA

- INFARTO MIOCARDICO ACUTO sicuramente presente: il rischio comincia ad aumentare già alla terza decade e aumenta in modo molto significativo con l'età, la frequenza di INFARTO MIOCARDICO ACUTO È TANTO ALTO CHE SI PARLA DI CONDIZIONE PATOGENETICA non di rischio. Nella donna il rischio aumenta sensibilmente dopo la menopausa, ma già nel periodo di fertilità è presente.
- XANTOMI, si parla di xantomatosi, nel paziente o in un parente, nello specifico questi accumuli di lipidi e collagene si verificano a livello:
  - del tendine di achille.
  - Dei tendini estensori delle mani, in alcuni casi scambianti per artrosi.
  - Gomito.

  Si tratta di un nodulo vero e proprio, di grandi dimensioni e a volte bernoccoluto.
- ARCO CORNEALE E XANTELASMI, non caratteristici della malattia.

EPIDEMIOLOGIA:
dal punto di vista epidemiologico ricordiamo che:

- LA FORMA ETEROZIGOTE È RELATIVAMENTE COMUNE colpisce circa 1 su 400 soggetti nella popolazione generale, la prevalenza è alta in occidente.
- LA FORMA OMOZIGOTE È RARA, circa un soggetto su milione di abitanti: questi pazienti muoiono intorno ai 20 anni per infarto miocardico acuto e l'unica possibilità terapeutica è quella di eseguire una LDL AFERESI, fondamentalmente una pulizia del sangue. Un tempo si eseguiva un trapianto di fegato,

<u>FAMILIAR COMBINED HYPERLIPIDEMIA:</u>
si tratta di una condizione COMUNISSIMA che colpisce anche 1-2 soggettu su 100 PERSONE, dal punto di vista clinico si caratterizza per la presenza di:

- pazienti che presentano un aumento del colesterolo o dei trigliceridi a livello familiare.
- Eseguito uno studio familiare emerge che la dislipidemia:
  - presenta trasmissione genetica.
  - Si associa a fenotipi variabili, molto diversi.
- Solitamente il livello di HDL è basso, aspetto che contribuisce alla eterogeneità della patologia.
- Si tratta di pazienti che presentano elevati livelli di APO-B100 e un rischio di infarto molto aumentato.

Non è chiaro quale sia il gene specificamente coinvolto, ma è noto che

IL TRATTAMENTO DELLE DISLIPIDEMIE:
complessivamente il trattamento delle dislipidemie passa attraverso la identificazione del paziente, al momento infatti il trattamento viene impostato per pazienti:

- AFFETTI DA MALATTIE GENETICHE.
- PAZIENTI CHE NECESSITANO DI PREVENZIONE SECONDARIA cioè pazienti affetti da:
  - infarto miocardico acuto.
  - Angina pectoris.
  - Angina abdominis.
  - Arteriopatia obliterante degli arti inferiori.
  - Stroke ischemico.

    - Condizioni asintomatiche di patologie vascolari note come per esempio un aneurisma della aorta addominale.
- PAZIENTI CHE NECESSITANO DI PREVENZIONE PRIMARIA cioè pazienti ad alto rischio coronarico.

Il trattamento si basa sull'uso delle STATINE, farmaci estremaente utili in grado di inibire i meccanismi di SINTESI ENDOGENA DEL COLESTEROLO bloccando la idrossi metil glutaril CoA reduttasi:

- si riduce la sintesi endogena del colesterolo.
- La carenza intracellulare di colesterolo stimola la cellula ad esporre recettori per il colesterolo.
- Il colesterolo LDL cala in quanto prelevato dalla cellula.

MALATTIE GENETICHE:

le patologie genetiche del colesterolo sono condizioni in cui solo il farmaco può ottenere qualche risultato, dal punto di vista fenotipico infatti si tratta di condizioni estremamente gravi. Dal punto di vista clinico questi farmaci si somministrano:

- NELLA DONNA con malattia genetica precocemente con un'unica cautela, spiegando che questi farmaci sono POTENZIALMENTE TERATOGENI e possono determinare malformazioni fetali, il farmaco va sospeso ad un mese dall'inizio della gravidanza anche se presenta una emivita molto breve (motivi medico legali).
- SI INIZIA IN OGNI CASO PIÙ PRECOCEMENTE POSSIBILE, generalmente il farmaco viene somministrato appena dopo la PUBERTÀ.

CONTESTO DI PREVENZIONE SECONDARIA:

i pazienti che hanno subito un INFARTO MIOCARDICO ACUTO NEL PASSATO VANNO SEMPRE TRATTATI CON STATINE, la probabilità che sviluppino infatti un IMA mortale è molto elevata: con una terapia adeguata si riducono sia la mortalità totale che quella associata ad IMA. Le statine vanno somministrate anche in presenza di equivalenti dell'infarto del miocardio in termini di rischio, cioè:

- ANGINA PECTORIS.
- ANGINA ABDOMINIS.
- ARTERIOPATIA OBLITERANTE GLI ARTI INFERIORI.
- STROKE ISCHEMICO.
- CONDIZIONI ASINTOMATICHE DI MALATTIA VASCOLARE NOTA come aneurisma della aorta addominale.

CONTESTO DI PREVENZIONE PRIMARIA:

in caso di condizioni patologiche e parafisiologiche come:

- diabete, considerato un EQUIVALENTE ANGINOSO.
- Fumo.
- Obesità.
- Molte altre persone.

tutti i pazienti AD ALTO RISCHIO CORONARICO vanno trattati. Al di fuori di questo ambito si cerca di trattare prima la dislipidemia, alla donna non si somministrano questi farmaci se non rientra in una categoria a rischio e generalmente solo dopo la menopausa. Con il termine alto rischio si indica un paziente che presenta una probabilità di evento superiore al 30% nei 10

CC BY NC SA

anni successivi, tra 30 e 10% si parla di rischio medio e sotto 10 rischio basso.

LA SCELTA DELLA STATINA:

le statine derivano dalla fermentazione eseguita da muffe del genere penicillum, si possono suddividere in due categorie:

- NATURALI come:
  - SIMVASTATINA.
  - PRAVASTATINA.
- SINTETICHE, analoghi delle due precedenti, cioè:
  - ATORVASTATINA.
  - ROSUVASTATINA
  - ALTRE STATINE poco efficaci.

Di queste statine, essendo l'obiettivo quello di portare il paziente ad un livello di LDL inferiore a 100mg/dl, utilizziamo quelle più POTENTI:

- SIMVASTATINA, statina naturale più potente, riduce il colesterolo di circa il 35-40%, ha perso inoltre le royalties di conseguenza il rapporto costo/beneficio è molto conveniente.
- ATORVASTATINA che riduce la colesterolemia del 45%, estremamente potente ed efficace.
- ROSUVASTATINA in grado di arrivare fino al 50% di riduzione.

effetti collaterali possibili sono due:

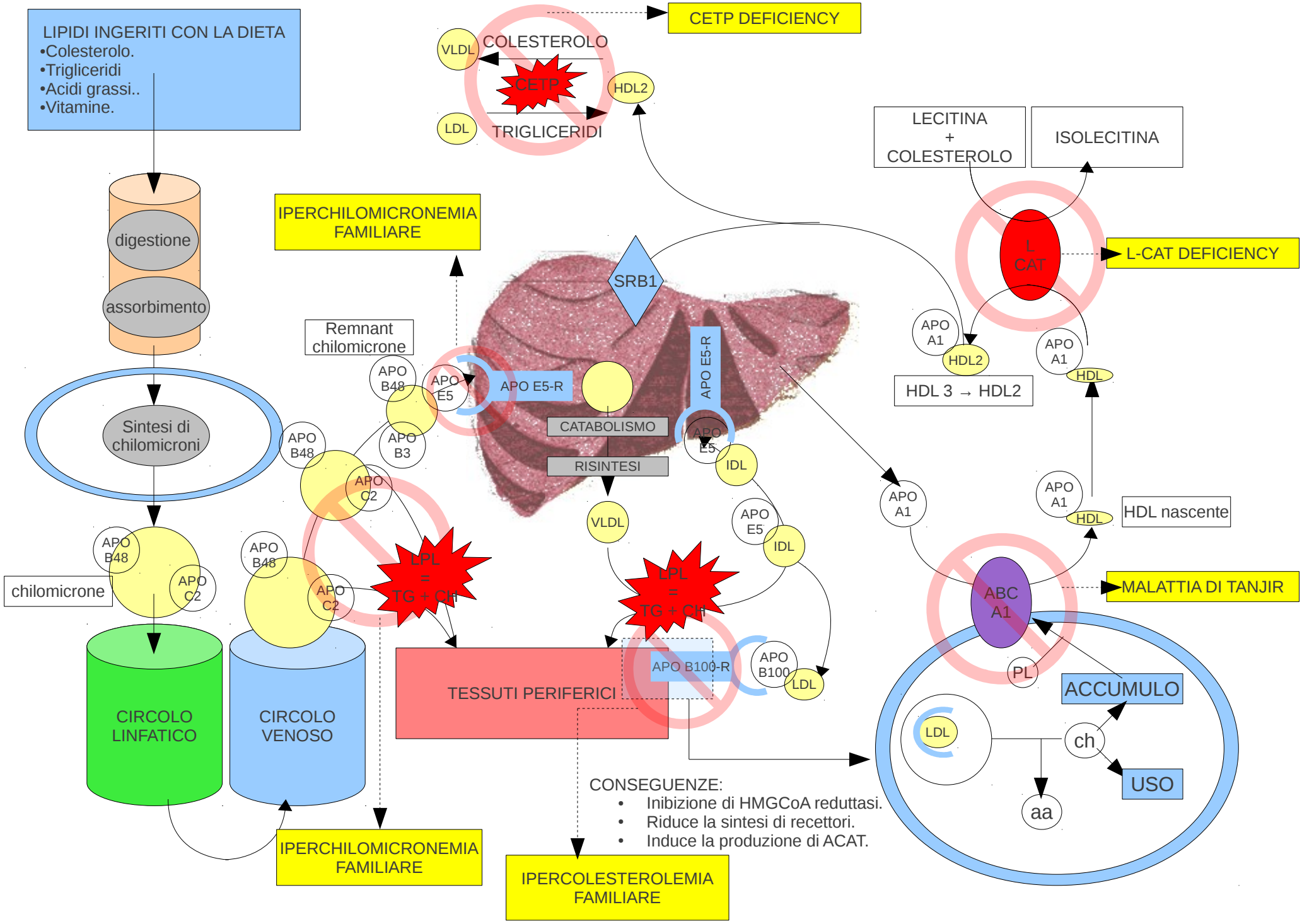
- dolori muscolari, mialgie diffuse che possono essere accompagnate da un aumento di CPK o meno, in alcuni casi si arriva alla rabdomiolisi.
- Epatite associata cioè ad un aumento delle transaminasi, si tratta di effetti molto rari, meno dell'1%.

L'unico vero rischio è la SINDROME DA DISFUNZIONE MUSCOLARE che interessa un soggetto su milione e colpisce pazienti in cui la somministrazione della statina non è stata accompagnata da un adeguato controllo della funzione renale o epatica o in presenza di una mancata comprensione della patologia di fondo.

UTILIZZO DI STATINE E FIBRATI:

i fibrati sono farmaci utili nel trattamento della ipertrigliceridemia, in un contesto di questo tipo NON VANNO SOMMINISTRATI in quanto hanno interazioni molto forti con le statine: in questo complesso fa sicuramente eccezione il FENOFIBRATO, si tratta del fibrato di scelta.

CC BY NC SA


LIPIDI INGERITI CON LA DIETA
•Colesterolo.
•Trigliceridi
•Acidi grassi..
•Vitamine.
digestione
assorbimento
Sintesi di chilomicroni
chilomicrone
APO B48
APO C2
CIRCOLO LINFATICO
CIRCOLO VENOSO
IPERCHILOMICRONEMIA FAMILIARE
Remnant chilomicrone
APO B48
APO E5
APO E5-R
APO B3
APO C2
LPL = TG + CH
VLDL
COLESTEROLO
CETP
HDL2
LDL
TRIGLICERIDI
CETP DEFICIENCY
IPERCHILOMICRONEMIA FAMILIARE
SRB1
CATABOLISMO
RISINTESI
APO E5-R
APO E5-R
APO E5
IDL
VLDL
APO E5
IDL
LPL = TG + CH
TESSUTI PERIFERICI
APO B100-R
APO B100
LDL
IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE
CONSEGUENZE:
• Inibizione di HMGCoA reduttasi.
• Riduce la sintesi di recettori.
• Induce la produzione di ACAT.
LECITINA + COLESTEROLO
ISOLECITINA
L CAT
L-CAT DEFICIENCY
APO A1
HDL2
HDL 3 → HDL2
APO A1
HDL
APO A1
HDL
HDL nascente
ABC A1
MALATTIA DI TANJIR
PL
ACCUMULO
LDL
ch
USO
aa

LA MALATTIA RENALE CRONICA:

INTRODUZIONE ANATOMICA:
il rene è un organo retroperitoneale della cavità addomino pelvica, si colloca all'interno di una fascia renale o perirenale rimpita di adipe essenziale al sostegno dell'organo stesso.
ANATOMIA MACROSCOPICA:
Come noto si tratta di un organo pari ma non completamente simmetrico; ricordiamo infatti che tale organo presenta:

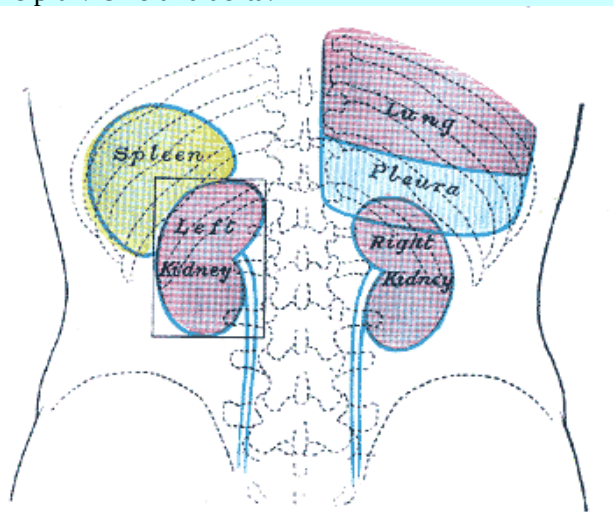
- ESTENSIONE DA T12 a L3, il rene DESTRO risulta posizionato lievemente inferiormente rispetto a quello sinistro per la presenza del lobo epatico destro, particolarmente voluminoso; nello specifico:
  - per il rene DESTRO il polo superiore si trova tra T11 e T12 mentre il polo inferiore arriva fino a L3.
  - Per il rene SINISTRO il polo superiore si trova tra T10 E T11 mentre il polo inferiore arriva fino a L2-L3.
- LA DISTANZA DALLA CRESTA ILIACA è:
  - PER IL RENE DESTRO di circa 3cm.
  - PER IL RENE SINISTRO di circa 5cm.
- IL RENE DESTRO È MAGGIORMENTE ESPOSTO RISPETTO A QUELLO SINISTRO DALLA ARCATA COSTALE.
- LA DIMENSIONE del rene viene definita sulla base della GRANDEZZA DELLE VERTEBRE DEL SOGGETTO IN ESAME:
  - un rene NORMALE ha la dimensione di 3 vertebre e mezza.
  - Un rene si dice ATROFICO se di dimensione inferiore a tre vertebre.
  - Un rene risulta AUMENTATO DI VOLUME se la sua dimensione è maggiore o uguale a 4 vertebre.

  La dimensione media di un rene è di 12cm, ma risulta variabile considerevolmente da persona a persona: la valutazione della dimensione del rene sulla base della dimensione della vertebra consente di dare un dato maggiormente oggettivo.
- RAPPORTI del rene sono molto importanti dal punto di vista semeiologico, nello specifico ricordiamo che:
  - anteriormente i visceri addominali sono disposti in modo differente nella parte destra e nella parte sinistra del corpo, nello specifico:
    - il rene destro si rapporta con:
      - fegato.
      - angolo colico destro.
      - Duodeno.
    - Il rene sinistro si rapporta con:
      - milza.
      - angolo colico sinistro.
      - colon discendente.
      - Stomaco.

      Generalmente entra in contatto anche con parte della coda del pancreas.
  - Posteriormente, invece, i due reni sono simmetrici, nello specifico possiamo riconoscere:
    - UNA PARTE INFERIORE rivestita da strutture muscolari:
      - trasverso dell'addome
      - quadrato dei lombi
      - grande psoas
    - UNA PARTE SUPERIORE, coperta nello specifico dalla gabbia toracica, è COPERTA DAL DIAFRAMMA E DALLE PROIEZIONI DELLE COSTE.
- LE STRUTTURE VASALI del TRONCO VASCOLARE DEL RENE sono disposte asimmetricamente:

CC BY NC SA

- il rene di destra è più vicino alla vena cava.
- Il rene di sinistra è più vicino alla aorta.



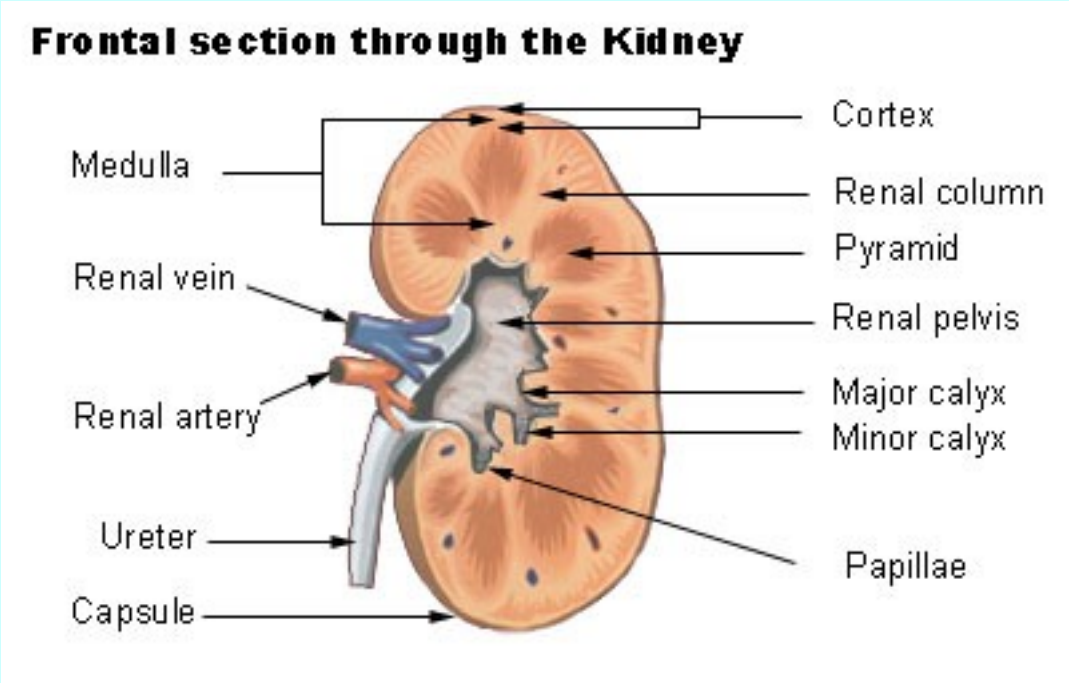
L'ANGOLO COSTO VERTEBRALE:
si tratta di un riferimento anatomico utile: tale angolo risulta determinato dal bordo inferiore della dodicesima costa e la colonna vertebrale; tale angolo consente di individuare la parte più bassa del rene, non ricoperta dalla gabbia toracica.
ANATOMIA MICROSCOPICA:
la architettura interna del rene risulta organizzata come segue:

- CORTECCIA O SOSTANZA CORTICALE DEL RENE:
  - riveste tutta la parte esterna del rene.
  - Invia sepimenti interni che costituiscono le colonne renali: queste si spingono fino al bacinetto renale delimitando le PIRAMIDI RENALI.
- PIRAMIDI RENALI costituite di sostanza midollare, sono variabili in numero da 8 a 18 e, analogamente ad una piramide, sono organizzate con una base periferica e un apice centrale. Le piramidi renali emergono nel bacinetto attraverso un'area cribrosa che consente il flusso di liquido verso i tubuli.
-
- RAGGI MIDOLLARI, sono componenti della sostanza MIDOLLARE che si portano verso la sostanza corticale dividendola in due parti:
  - convoluta che si colloca tra i raggi midollari e spingendosi in profondità va a costiuire le colonne renali.
    Nella parte più periferica, dove si interpone tra la capsula e la parte radiata, forma il cosiddetto cortex corticis.
  - radiata che ospita effettivamente i raggi midollari.

Sulla base di questa architettura definiamo la presenza di:

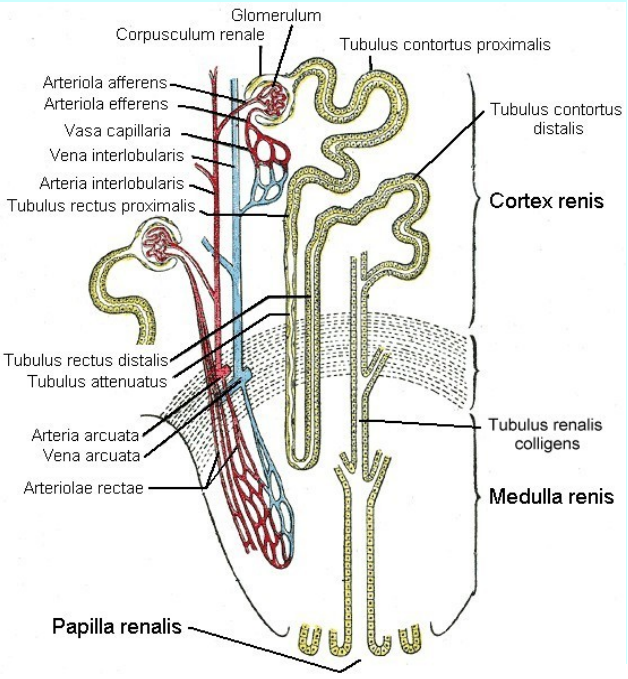
- LOBI aree costituite da una piramide midollare e le aree corticali ad essa annesse.
- LOBULI aree costituite da un raggio midollare e dalla componente convoluta ad esso circostante.

CC BY NC SA



IL SISTEMA VASCOLARE:
il sistema vascolare si sviluppa attraverso diverse strutture:

- arterie interlobari, che circondano un lobo decorrendo affiancate alla piramide renale dal centro verso la periferia
- Arterie arcuate che avvolgono fondamentalmente la base della piramide stessa.
- Arteriole rette vere che originano dalle arterie arcuate e si portano verso la midollare per formare microcircoli arteriolo-venulari.
- Arteriole interlobulari che invece si portano a costituire il complesso vascolare del nefrone, il glomerulo, andando a generare:
  - arteriola afferente.
  - Rete mirabile capillare.
  - Arteriola efferente.
- Le arteriole efferenti danno origine a delle arteriole rette SPURIE che si portano verso la midollare e costiuiscono microcircoli arteriolo-venulari normali.



IL NEFRONE:
unità morfofunzionale fondamentale del rene, il nefrone è la sede in cui si verificano i processi di ultrafiltrazione, è composto di:

- un sistema vascolare, la rete mirabile, peculiare ed estremamente specifico, avvolto in una capsula detta capsula del bowman: questa rete mirabile origina e termina nelle due arteriole afferente ed efferente che si collocano al capo VASCOLARE del glomerulo.
- Un sistema di tubuli che origina invece dal polo URINIFERO del glomerulo e che si sviluppa formando:
  - TUBULO PROSSIMALE contorto e retto.
  - ANSA DI HENLE discendente e

ascendente.
    - TUBULO DISTALE retto e contorto.

Queste importantissime strutture sono presenti in numero di un milione per singolo rene.
Sulla base della loro posizione i nefroni si possono dividere in due grandi categorie:

- JUXTAMIDOLLARE ad ansa di Henle lunga, molto attivo.
- CORTICALE ad ansa di Henle corta, meno attivo.

La capsula del bowman è rivestita nella sua parte esterna da un epitelio pavimentoso semplice che si rovescia sulla rete mirabile tappezzandola e costituendo i cosiddetti PODOCITI.

INTRODUZIONE FISIOLOGICA:

il rene presenta numerosissime e diverse funzioni, tra queste ricordiamo:

- mantenimento di un ambiente extracellulare ottimale tramite:
    - la regolazione della escrezione di elementi tossici.
    - La regolazione dell'equilibrio idricosalino.
- Mantenimento di funzioni endocrine e paracrine, in particolare produce ormoni che sono in grado di regolare:
    - l'emodinamica locale.
    - L'emodinamica dell'organismo: nel caso specifico la renina e la cascata del sistema RAAAS risultano fondamentali.
    - Regolazione del metabolismo di calcio e fosforo tramite la attivazione della vitamina D.

capiamo quindi come anche in presenza di una produzione di urine NORMALE all'apparenza, possa non corrispondere una funzione completamente conservata.

LA FILTRAZIONE DEL SANGUE:

compito fondamentale del rene è quello di ripulire il sangue dalle sostanze tossiche e regolare l'equilibrio idricosalino dell'organismo, questo è reso possibile unicamente dalla FILTRAZIONE GLOMERULARE, evento fondamentale che consente al rene di produrre ogni giorno 180 litri di preurina filtrando 220 litri di sangue. Di questi 180 litri, il 99% verrà riassorbito producendo un volume di urine intorno ad 1-1,5 litri.
La filtrazione glomerulare è un delicato gioco di pressioni che si gioca tra tre forze:

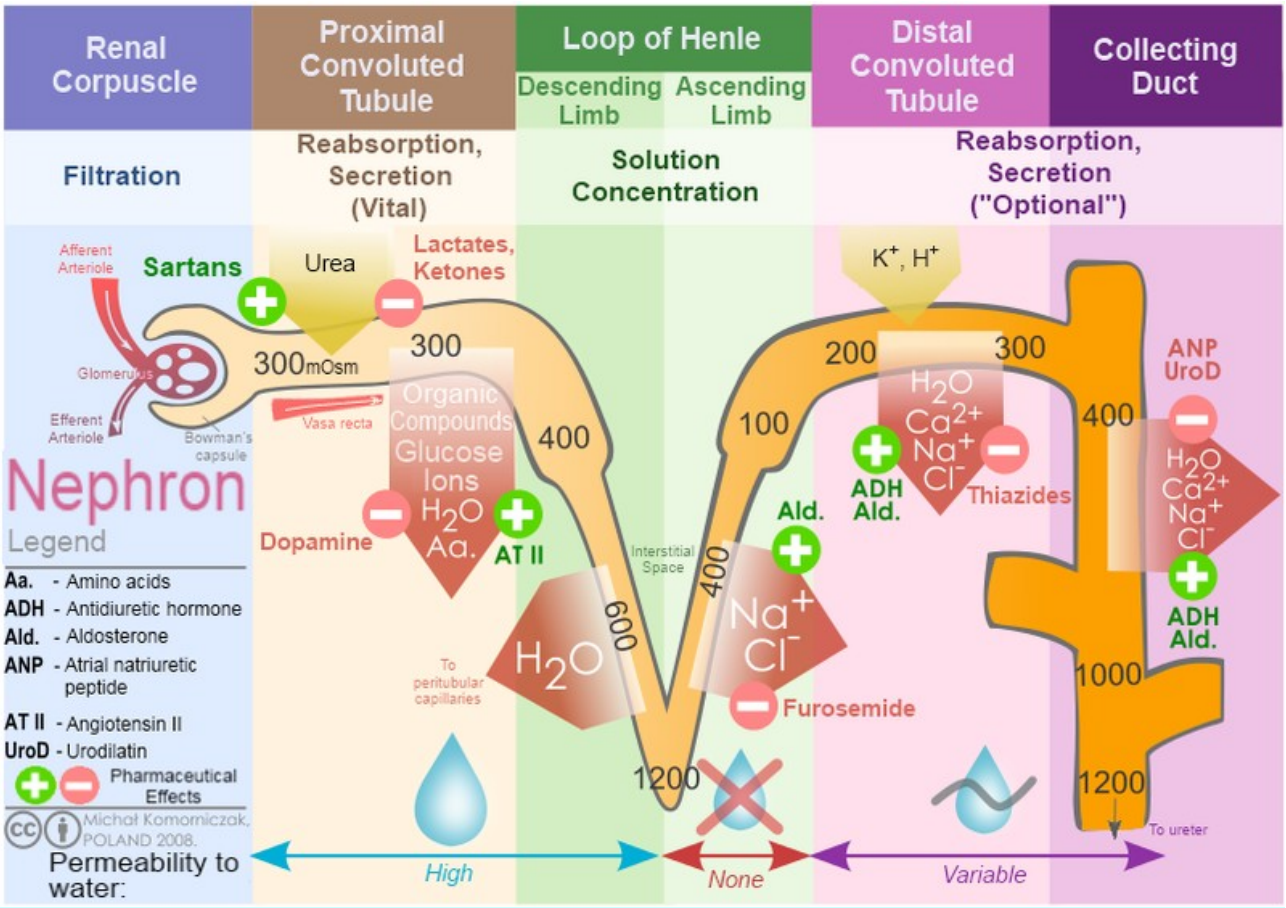
- una in uscita dal vaso che è la pressione del capillare glomerulare: nel corso del glomerulo questa pressione NON SI MODIFICA in virtù dei potenti mezzi di regolazione indotti dal sistema vascolare del rene e permane intorno ai 50mmHg.
- Due in entrata, che spingono verso l'assorbimento:
    - pressione idrostatica della capsula che è circa 15mmHg, invariabile.
    - Pressione osmotica che è determinata dalla presenza di elevate concentrazioni proteiche e saline nel sangue: più diminuisce il volume ematico per la filtrazione, più aumenta questa pressione che sale, nel corso del glomerulo, da circa 20 a circa 30mmHg.

Il circolo capillare della rete mirabile è l'unico circolo dell'organismo a pressione idrostatica fissa, a modificarsi è la pressione oncotica. Nel corso del glomerulo si verifica quindi un quadro di questo tipo:

IL RIASSORBIMENTO TUBULARE:

il riassorbimento tubulare è un processo estremamente complesso che si svolge nelle diverse sezioni del tubulo che presentano competenze differenti. In linea generale possiamo dire che il quadro è riassumibile nella seguente immagine:

CC BY NC SA



IL SISTEMA RAAAS:

anche il sistema RAAAS è un sistema estremamente complesso, tuttavia ricordiamo che:

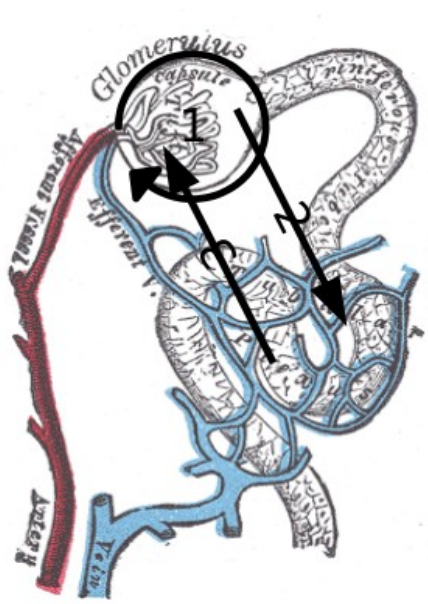
- l'attivazione del sistema RAAAS dipende fondamentalmente dalla percezione del carico di sodio nel tubulo distale:
  - percepito dalle cellule della MACULA DENSA comunicanti in particolare con il segmento D2.
  - Comunicato tramite un sistema calcio dipendente dalle cellule MESANGIALI.
  - Percepito dalle CELLULE JUXTAGLOMERULARI che si collocano nelle arteriole afferente ed efferente e che LIBERANO RENINA. Queste cellule possono liberare RENINA anche a seguito di una percezione di un calo della pressione arteriosa.
- La renina attivata, si porta nel sangue e va ad agire come proteasi specifica su:
  - l'ANGIOTENSINOGENO trasformandolo in ANGIOTENSINA I.
  - L'ANGIOTENSINA I diviene substrato di ACE che la trasforma in ANGIOTENSINA II.

  L'angiotensina II ha poi una serie veramente molto vasta di effetti molto importanti su tutto l'organismo. L'angiotensina II diviene poi substrato di aminopeptidasi S che la trasforma in angiotensina III e quindi di angiotensinasi che la riducono a semplici peptidi.

I MECCANISMI DI FEEDBACK:

i meccanismi di feedback sono meccanismi fondamentali che consentono al sistema tubulo-glomerulo di regolare l'equilibrio idricosalino dell'organismo:

BY NC SA



1: FEEDBACK GLOMERULO GLOMERULARE: controllo della filtrazione per variazione della pressione oncotica.

2: FEEDBACK GLOMERULO TUBULARE: controllo del riassorbimento tramite incremento o decremento della filtrazione dato da CONTROLLO DELLA DILATAZIONE E COSTRIZIONE DELLE ARTERIOLE.

3: FEEDBACK TUBULO GLOMERULARE: controllo della filtrazione tramite percezione del carico di sodio nel tubulo da parte della MACULA DENSA.

con il termine MALATTIA RENALE CRONICA si indica un quadro differente da quello della INSUFFICIENZA RENALE CRONICA:

- Diciamo che c'è una insufficienza renale quando viene meno la funzione renale fondamentale di purificare il sangue da sostanze nocive: la filtrazione è fondamentale per questo fine e nel momento in cui questa non sia sufficiente a garantire il funzionamento del corpo, si parla di insufficienza renale.
- Con il termine malattia renale cronica si indica invece una vasta categoria di situazioni patologiche che si traducono in una generalmente lenta e costante perdita della capacità di filtrazione glomerulare, anche asintomatica. La definizione verrà meglio specificata in seguito.

SINTOMI E SEGNI DI INTERESSE NEFROLOGICO:

Le malattie renali possono manifestarsi fondamentalmente in due modi:

- ASINTOMATICO: le alterazioni determinate dalla perdita funzionale sono LENTE NEL TEMPO e spesso NON PERCEPIBILI DAL PAZIENTE.
- SINTOMATICA dove invece si registrano alterazioni maggiormente percepibili da parte del paziente:
  - DOLORE, tipici esempi sono:
    - Nefropatia calcolosa.
    - Pielonefriti dolorose da distensione capsulare.
    - Neoplasie dolorose da distensione capsulare: si tratta di evenienze relativamente rare ma possibili.
  - VARIAZIONE DEI CARATTERI DELLE URINE, avviene MOLTO RARAMENTE:
    - ematuria macroscopica che è però generalmente microscopica.
    - Schiumosità e aumento della densità delle urine determinata dalla proteinuria.
    - Piuria che può essere molto importante in relazione alla presenza di infezioni.

CC BY NC SA

- EDEMA: nelle sindromi nefritiche spesso indica una compromissione renale importante, si tratta tuttavia di un sintomo estremamente generico.
- VARIAZIONI DELLA FREQUENZA E VOLUME DELLE URINE, molto importante ma spesso difficile da notare per il paziente:
  - POLIURIA: può essere in alcune situazioni dovuta ad un danno renale, come avviene nel diabete insipido nefrogenico, ma è un sintomo generico.
  - NICTURIA: quando nella insufficienza renale cronica il VFG scende al di sotto di determinati valori, il paziente non riesce a gestire il pool dei liquidi in rapporto a perdite ed introiti, di conseguenza può comparire una nicturia. Il termine nicturia si applica nel momento in cui il PAZIENTE SI SVEGLIA IN QUANTO AVVERTE LA NECESSITÀ DI MINGERE: lo stimolo proveniente dalla vescica è la causa prima del risveglio.
  - OLIGURIA: volume delle urine compreso tra 500ml e 100ml, è difficile percepire per il paziente.
  - ANURIA: volume delle urine al di sotto dei 100ml, di fatto spesso percepita dal paziente. È indispensabile prestare attenzione a situazioni particolari come la iscuria paradossa: si tratta di una condizione in cui il paziente presenta una vescica estremamente piena per cause ostruttive o comunque di ordine meccanico: la pressione esercitata dal liquido forza lo sfintere e provoca fuoriuscite continue di urine ma la vescica non si svuota mai.

MOLTO SPESSO SONO INDAGINI LABORATORISTICHE ESEGUITE PER ALTRE RAGIONI A DETERMINARE APPROFONDIMENTI CHE PORTANO ALLA COMPRENSIONE DELLA PATOLOGIA: NELLA STRAGRANDE MAGGIORANZA DEI CASI UNA MALATTIA RENALE VIENE SCOPERTA PER CASO, e SI SVILUPPA PER ANNI SENZA DETERMINARE SINTOMI SIGNIFICATIVI.

LA ANAMNESI:

la anamnesi assume una importanza fondamentale in un quadro paucisintomatico di questo tipo. Molto importante è la valutazione del quadro genetico: oltre alle patologie genetiche classiche a trasmissione mendeliana, si possono registrare debolezze ereditarie d'organo, alterazioni meno evidenti ma importanti. Si valutano sempre:

- MOTIVO DEL CONSULTO NEFROLOGICO, cioè il motivo che ha spinto il paziente a cercare aiuto.
- ANAMNESI:
  - familiare, si registrano:
    - nefropatie in famiglia.
    - Malattie sistemiche, soprattutto diabete, ipertensione e neoplasie.
  - Fisiologica, vanno valutati:
    - attività lavorativa.
    - alvo, diuresi.
    - Farmaci.
    - Viaggi.
    - Dieta.
    - Fumo: il fumo è noto è associato a patologie a carattere renale anche se non è completamente chiara la relazione diretta.
  - Patologica remota nella quale vanno rilevate tutti i possibili quadri compatibili o potenzialmente associati: molto importante è la valutazione della ESPOSIZIONE A DETERMINATI TIPI DI AGENTI NOCIVI, tutte le sostanze che entrino in

CC BY NC SA

contatto con il sangue e divengano solubili, vengono bene o male eliminate dal rene.

- Patologica prossima:
  - sintomi generali:
    - alterazioni del benessere.
    - Aspecifiche modificazioni della fisiologia normale.
    - Febbre.
    - Cute.
  - Sindromi specifici a carico del tratto urinario:
    - quantità delle urine, molto importante.
    - Disuria.
    - Dolore.
    - Qualità delle urine.
  - Una enorme quantità di organi e apparati, come vedremo, possono essere coinvolti nella malattia renale cronica, vanno pertanto indagati sintomi e segni a carattere:
    - Cardiovascolare.
    - Respiratorio.
    - Gastrointestinale.
    - Muscolo-scheletrico.
    - Del sistema nervoso.
    - Della cute ed annessi.

LA ANAMNESI È, in nefrologia, SICURAMENTE UN ELEMENTO FONDAMENTALE.

LA MALATTIA RENALE CRONICA:

la malattia renale cronica è un concetto controverso: secondo alcune definizioni di tale patologia, la malattia renale cronica interesserebbe il 10% della popolazione; il problema fondamentale è quindi quello di definire un cut off clinico che consenta di determinare chi sia effettivamente malato in termini clinici e chi non lo sia.
Ad oggi definiamo una malattia renale cronica come segue:

- RISCONTRO DI UN DANNO DA ALMENO TRE MESI che consiste nella PRESENZA DI ANOMALIE:
  - O STRUTTURALI cioè alterazioni della struttura del rene.
    - Anatomicamente evidenti.
    - istologicamente evidenti.

    Congenite o acquisite che siano.
    Spesso si utilizzano indagini strumentali relative ai flussi intraparenchimali: si utilizza soprattutto l'ECODOPPLER o l'ECOCOLORDOPPLER.
  - O FUNZIONALI come proteinuria, calcolosi cronica e numerose altre patologie. Il danno funzionale si indaga principalmente tramite indagini di laboratorio.

  Questi danni sono indicativi a PRESCINDERE DALLA PRESENZA O ASSENZA DI ALTERAZIONI DEL VFG.
  Naturalmente un riscontro assoluto non è sempre identificabile e gli indici sono da valutare in modo ragionato: per esempio il VFG non è sempre indicativa.
- PRESENZA PER ALMENO TRE MESI DI UNA VELOCITÀ DI FILTAZIONE GLOMERULARE INFERIORE A 60ml/min/1,73m^2. Si tratta della definizione più utilizzata e facilmente indagabile.

IL PROBLEMA DELLA MALATTIA RENALE CRONICA:
la malattia renale cronica rappresenta un problema importantissimo oggi perché si tratta di un:

- quadro che evolve nel tempo con progressiva perdita della funzione renale.
- quadro che decorre per lungo tempo in maniera del tutto asintomatica o con sintomi o segni che vengono trascurati.
- quadro che, pur partendo da differenti patologie, presenta meccanismi patogenetici secondari ed aspetti clinici del tutto simili: deve quindi essere ben nota la modalità di trattamento.
- Quadro la cui incidenza sta aumentando molto.
- Quadro che se valutato e trattato precocemente nelle sue COMORBIDITÀ E COMPLICANZE può effettivamente essere MIGLIORATO.

Un problema molto importante è il fatto che spesso non si capisce dove sia originato il problema, si pensa quindi generalmente ad una terapia di supporto soprattutto relativa a:

- calcio fosforo.
- Eritropietina
- deficit metabolici.
- Alterazioni ipertensive.

Il malato pur partendo da quadri patologici differenti, diventa un malato renale cronico.

VALUTAZIONE DELLA FUNZIONE RENALE:

in un quadro di questo tipo la valutazione della funzione effettiva del rene rappresenta un punto fondamentale. Si valutano quindi:

- CREATININA.
- FILTRAZIONE GLOMERULARE: se una insufficienza renale si definisce per esempio quando il VFG scende sotto il livello di soglia (60ml/min/1,73m^2) come accennato in precedenza, questa valutazione assume una importanza fondamentale.
- CISTATINA C.

La valutazione della funzione renale è fondamentale anche a fini terapeutici: un farmaco in un paziente il cui principale apparato escretore di sostanze solubili è insufficiente, avrà una farmacodinamica e cinetica differenti.

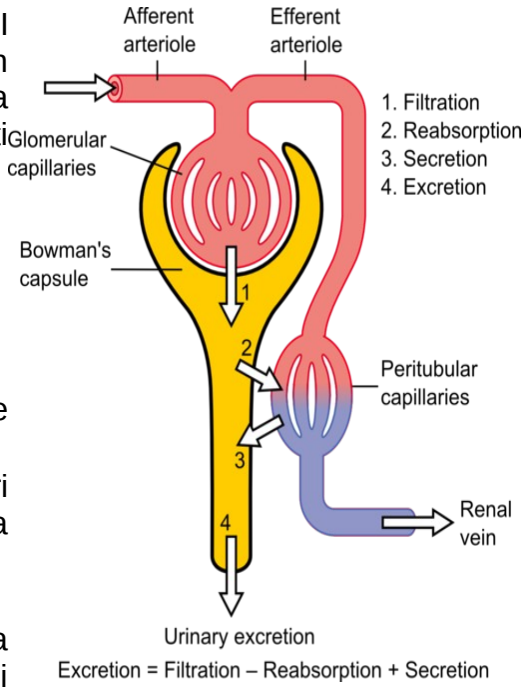
LA VELOCITÀ DI FILTRAZIONE GLOMERULARE:
IL VFG viene valutato tramite diversi indicatori come MARCATORI ENDOGENI ED ESOGENI. Un marcatore è una sostanza che presenta:

- concentrazione costante e non circadiana.
- facilmente dosabile e identificabile.
- Questa sostanza deve essere:
  - FILTRATA DAL RENE ELETTIVAMENTE.
  - Né ASSORBITA né SECRETA DAL RENE.

L'OBIETTIVO È QUELLO DI VALUTARE LA CLEARANCE, cioè la capacità del rene di depurare il sangue da una sostanza nella unità di tempo. I marcatori utilizzati possono essere quindi:

CC BY NC SA

- esogeni che sono più PRECISI ma DIFFICILI DA SOMMINISTRARE, non si utilizzano in clinica per motivi relativi al costo e alla necessità di ospedalizzazione. Tra questi ricordiamo:
  - inulina.
  - Iotalomato.
  - EDTA.
  - DTPA.
  - Ioexolo.
- Endogeni, più pratici in quanto dosabili anche in ambito extraospedaliero:
  - non è possibile utilizzare l'UREA i cui valori ematici dipendono fortemente dalla alimentazione e dalla attività metabolica.
  - Creatinina, sicuramente la più utilizzata.
  - Cistatina c: meno utilizzata, si tratta di una proteina capace di inibire enzimi lisosomiali e proteasi extracellulari (soprattutto la cistein proteasi) prodotta da tutti i tessuti e sempre presente in circolo.



LA CREATININA:

la creatinina è un derivato del catabolismo muscolare, deriva infatti dalla fosfocreatina come suo prodotto di catabolizzazione non riutilizzabile. Nel complesso questa molecola:

- viene liberamente filtrata nel glomerulo.
- Viene espulsa nel glomerulo attivamente: è importante ricordare che la velocità e quantità di espulsione aumentano considerevolmente con lo sviluppo della insufficienza. Questo è ovviamente determinato dal fatto che:
  - la creatinina aumenta in concentrazione nel sistema vascolare nel momento in cui non viene espulsa per diminuzione del VFG.
  - Risulta osmoticamente favorito il suo passaggio dai capillari peritubulari al tubulo.

  Questo fattore va corretto matematicamente nel momento in cui si utilizzi tale valore per determinare il VFG.
- Alcuni farmaci quali trimetoprim, un antibiotico di sintesi, e cimetidina, utilizzata per il trattamento dell'ulcera gastroduodenale è un anatagonista dei recettori dell'istamina, inibiscono la sua secrezione.

Valori considerati sulla carta normali vanno da 0,6 a 1,2 mg/dl: si tratta di valori generici che non tengono in considerazione moltissime variabili anche molto importanti.

<u>LA VALUTAZIONE DELLA CLEARANCE DELLA CREATININA:</u>

la clearance della creatinina, dalla quale è possibile valutare il VFG, si può facilmente ottenere dalla seguente formula:

$$\text{Clearance} = U * \frac{V}{P}$$

la clearance coincide quindi con il prodotto tra la concentrazione urinaria della creatinina moltiplicata per il rapporto tra il volume delle urine e la concentrazione plasmatica della creatinina stessa. Ricordiamo che una equazione tanto semplice presenta dei forti bias:

CC BY NC SA

- La affidabilità della equazione è sicura se U, la concentrazione nelle urine della creatinina, dipende unicamente dal prodotto del filtrato, e non anche dalla espulsione tubulare: questo introduce un bias che se non corretto altera in positivo la valutazione del VFG.
- La raccolta delle urine nelle 24 ore è una operazione difficile che richiede pazienza e precisione: per ogni riduzione di 100ml di volume totale raccolto, si ha una riduzione del 5% del VFG.
- La formula deve essere corretta al fine di tenere in considerazione la superficie corporea standard, cioè 1,73 m^2.

FATTORI CHE INFLUENZANO I VALORI DI CREATININA SIERICA:

fattori fisiologici fondamentali da tenere in considerazione sono MASSA MUSCOLARE, ETÀ, RAZZA e SESSO:

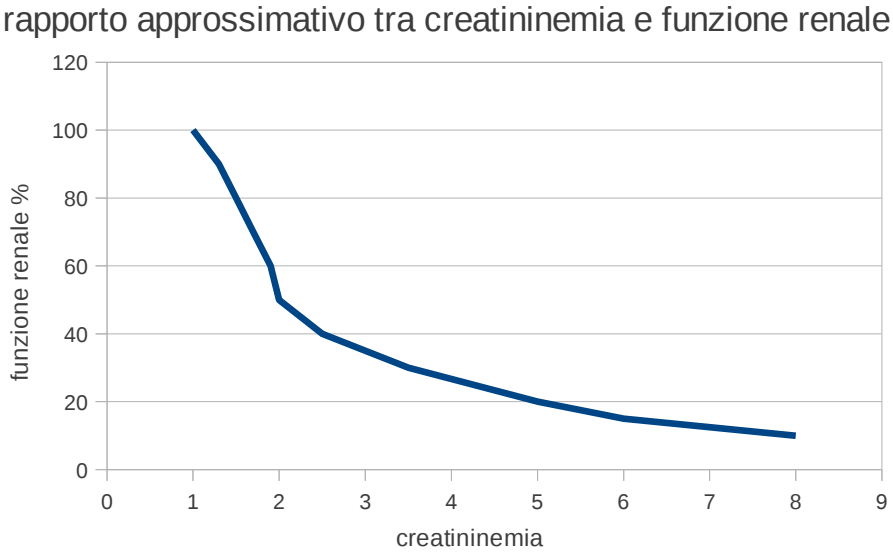
- nella donna è generalmente inferiore il valore della creatinina sierica.
- Nella razza nera generalmente al creatinina sierica è più alta.
- Nella razza cino-giapponese generalmente la creatinina sierica è più bassa.
- Con l'età i valori di creatinina scendono.
- La massa muscolare influenza molto questo valore: più elevata è la massa muscolare, più elevati saranno i livelli di creatinina e viceversa.
- Malattie croniche e malnutrizione diminuiscono i livelli di creatinina sierica generalmente.
- Anche la dieta può essere importante: una dieta carnea aumenta i livelli di creatinina, una dieta vegetariana li diminuisce.

Il range di intervallo di normalità infine, È SOGGETTIVO: la alterazione funzionale del rene può manifestarsi anche per valori di creatinina NON SOSPETTABILI.

RAPPORTO TRA PERDITA FUNZIONALE E CREATININA:

il passaggio del valore sierico della creatinina tra 1mg/dl e 2mg/dl è un passo vitale nella progressione della malattia: in questo intervallo di tempo la funzione renale cala a circa il 50% di quella iniziale.

Ad aumenti successivi della creatininemia, la perdita funzionale percentuale di attività non è così netta: L'INTERVENTO DEVE ESSERE EFFETTUATO QUINDI IL PRIMA POSSIBILE.



CC BY NC SA

NUOVE FORMULE PER LA VALUTAZIONE DELLA CLEARANCE DELLA CREATININA:
nel corso del tempo è stato necessario cercare di valutare nuove equazioni, differenti da quella precedentemente citata, al fine di ottenere un valore più indicativo relativamente alla clearance della creatinina. Tra queste formule ricordiamo:

- FORMULA DI COCKROFT-GAULT, studiata ed elaborata su un quadro ristretto di pazienti, questa formula viene ancora oggi molto utilizzata:

$$VFG = \left\{ \left[140 - età \right] * \frac{peso}{72} * creatininemia \right\} * 0{,}85 (se\ femmina)$$

  è necessario tuttavia inserire un fattore correttivo relativo alla superficie corporea: va calcolata la superficie corporea del paziente e va ricalcolato il dato complessivo rapportandolo a 1,73m^2.
- FORMULA MDRD.
- FORMULA MDRD MODIFICATA.

La formula MDRD come emerge dall'immagine è piuttosto complessa:

$$FGR = 186 \times S_{cr}^{-1,154} \times età^{-0,203} \times (0,742 : \text{se donna}) \times (1,210 : \text{se afroamericano})$$

rispetto alla valutazione tra il reale VFG e quello calcolato con diverse equazioni ricordiamo che:

- l'errore rispetto alla reale misura del VFG si aggira intorno ai 33-2,9 ml/min/1,73m^2.
- In entrambi i casi una stima di VFG inferiore a 60ml/min/m^2 è indicativa di un notevole incremento statistico del rischio proprio della insufficienza renale cronica.

Nel complesso la formula MDRD risulta più attendibile in pazienti anziani ed obesi.

LA CISTATINA C:
la cistatina C è una proteina, come accennato in precedenza, molto presente nel sangue che viene quasi completamente riassorbita dal tubulo: in termini pratici sarebbe quindi meno affidabile nel calcolo del VFG, tuttavia rispetto alla creatinina RISULTA MAGGIORMENTE STABILE IN TERMINI DI PRODUZIONE NELLA POPOLAZIONE.
Valori relativi alla cistatina C non possono in ogni caso essere considerati di per se stessi sufficienti.

INDICE DI RESISTENZA DEL VASO:
si tratta di un indice che consente di valutare lo stato di resistenza interno delle strutture vascolari renali; si tratta di un indice molto affidabile soprattutto nelle fasi avanzate della malattia: PER VALORI SUPERIORI A 0,8 SI ASSISTE AD UN INCREMENTO NETTO DEL RISCHIO DI INSUFFICIENZA RENALE FINO A 5 VOLTE.

STADI DELLA MALATTIA RENALE CRONICA:

convenzionalmente la malattia renale cronica viene classificata in stadi:

- STADIO 1 danno renale con VFG normale o incrementata, maggiore di 90ml/min/m^2.
- STADIO 2 danno renale con VFG lievemente decrementato, tra 60 e 89 ml/min/m^2.
- STADIO 3 decremento moderato del VFG, tra 30 e 59 ml/min/m^2.
- STADIO 4 decremento importante del VFG tra 15 e 29 ml/min/m^2.
- STADIO 5 insufficienza renale con VFG minore di 15 ml/min/m^2.

STADIAZIONE DELLA IRC		
STADIO	VFG (ml/min/1,73m^2)	Prevalenza ~ %
1	> o = 90	3,00%
2	89-60	3,00%
3	59-30	4,00%
4	29-15	0,20%
5	<15	0,10%

BY NC SA

Gli obiettivi terapeutici sono nei diversi stadi chiaramente differenti, ma possiamo dire che clinicamente allo STADIO 3 COMINCIA LA VERA INSUFFICIENZA RENALE, prima si tratta di MALATTIA RENALE CRONICA. A questo proposito si ricorda che:

- dallo stadio 3 comincia la valutazione e il trattamento delle complicanze: questo aspetto è trattabile da un medico di medicina generale. Gli stadi 1 e 2 prevedono dal punto di vista del trattamento una correzione di fattori predisponenti e il controllo della evoluzione della situazione. Dallo stadio 4 si passa al consulto nefrologico e a trattamenti specifici.
- La stragrande maggioranza dei malati si colloca:
  - allo stadio 3 con una prevalenza percentuale del 3-4%, molto alta.
  - Agli stadi 1 e 2, con una prevalenza complessiva valutabile intorno al 5-6%.

Per quanto riguarda il nostro paese:

- In Italia rispetto agli stati uniti, presi in esame fino ad ora, la situazione non è molto differente: una maggiore quantità di pazienti si trova allo stadio 2 ma nel complesso i primi tre stadi predominano fortemente.
- Nel Friuli Venezia Giulia inoltre la situazione non è dissimile: predominano i pazienti allo stadio 2.

IMPATTO SOCIALE DELLA INSUFFICIENZA RENALE CRONICA:

si tratta di un problema fortemente sottovalutato, ma molto presente nella popolazione:

- La malattia renale cronica seppur percentualmente bassa in termini di incidenza assoluta, presenta un rapporto tra numerosità dei pazienti e spesa elevatissimo: il trattamento sostitutivo che viene eseguito come emodialisi 3 volte a settimana ha un costo di circa 3-400 euro a seduta.
- USRDS united states renal data system: si tratta del sistema più avanzato per comprendere lo stato delle cose. Secondo le proiezioni di incidenza e prevalenza era previsto per gli stati uniti un INCREMENTO NOTEVOLISSIMO DI CASI DI MALATTIA RENALE CRONICA: negli anni successivi, soprattutto grazie alla attività preventiva, si è riusciti ad arrivare ad un plateaui della curva di incidenza e prevalenza.

<u>LA SITUAZIONE DEL FRIULI VENEZIA GIULIA:</u>

Trieste rappresenta un caso molto particolare: si tratta del prototipo della città del secondo millennio con molti anziani, fragili e poco assistiti, è molto comune quindi trovare in questi casi quadri di malattia cronica. Dal punto di vista epidemiologico quindi sarebbe estremamente utile analizzare la la situazione come paradigmatica.

<u>LA DIALISI:</u>

l'accesso in dialisi potrebbe essere considerato un buon approccio statistico nella valutazione dello stato epidemiologico della situazione, tuttavia un decremento dell'accesso in dialisi può essere determinato da:

- una non necessità dell'intervento dialitico, situazione ideale.
- Dal fatto che la gente muore prima di entrare in dialisi.

È noto oggi che molti pazienti non entrano in dialisi perché muoiono prima a causa degli effetti negativi della insufficienza stessa che finiscono per interessare organi differenti.

Ricercare marcatori che consentano di identificare chi è la persona più a rischio e chi lo è a meno è fondamentale: chi è a basso rischio può essere trattato con dieta e presidi medici differenti, mentre chi è ad alto rischio deve essere trattato in modo più aggressivo.

OBIETTIVI DEL TRATTAMENTO:

gli obiettivi del trattamento sono:

cc BY NC SA

- per pazienti di grado 1 e 2 la correzione dello stile di vita e dei fattori predisponenti l'evoluzione del danno renale È FONDAMENTALE. Il trattamento renale non è in questa fase consigliato.
- Per i pazienti di grado 3 è indispensabile cominciare una terapia più aggressiva nella correzione di fattori di rischio che, se non corretti, possono evolvere in insufficienza renale cronica.
  In questi primi tre stadi il paziente è sotto controllo del medico di medicina generale che, vista l'elevata pericolosità di questa patologia, dovrebbe essere in grado di consigliare il paziente.

FATTORI DI RISCHIO:

i fattori di rischio possono essere suddivisi in tradizionali e specifici o in modificabili e non modificabili.

- TRADIZIONALI:
  - NON MODIFICABILI : età, sesso maschile, familiarità per malattie cardiovascolari. In questa categoria rientrano anche fattori parzialmente correggibili come le dislipidemie familiari.
  - MODIFICABILI: sono fondamentalmente ipertensione, livelli elevati di colesterolo, fumo, sedentarietà, stress, gestione del diabete.

  L'innesco di un danno renale SIGNIFICATIVO amplifica in MODO MOLTO IMPORTANTE PROBLEMATICHE DELLA GESTIONE DELLA PRESSIONE ARTERIOSA: si parla di ipertensione nefroparenchimale aggravata da fattori quali ritenzione sodica, perdita della filtrazione e gestione anomala dei livelli ormonali. Prevenire un peggioramento della ipertensione è quindi fondamentale, in caso contrario si entra in un circolo vizioso
- SPECIFICI che risultano più o meno modificabili a seconda dei casi:
  - albuminuria e proteinuria: LA PROTEINURIA È SICURAMENTE IL SEGNO PIÙ INFAUSTO DI PROGNOSI PER MALATTIE DI QUESTO TIPO. La proteinuria diventa un vero e proprio evento patogenetico del peggioramento della funzione renale.
  - Aumento del volume extracellulare.
  - Squilibri elettrolitici.
  - Ipertrigliceridemia.
  - Anemia.
  - Malnutrizione.
  - Fattori trombogenici.
  - Stress ossidativo.
  - Iperomocisteinemia.
  - Infezione e infiammazione.
  - Uremia.

In ogni caso ricordiamo che:

- LA NEFROPATIA DIABETICA È LA CAUSA PRINCIPALE DI QUESTA PATOLOGIA.
- NELL'ETÀ ANZIANA LA PATOLOGIA IPERTENSIVA DIVENTA MOLTO IMPORTANTE DAL PUNTO DI VISTA EZIOLOGICO.

LA PROTEINURIA:

la proteinuria è un fattore molto importante dal punto di vista nefrologico; definiamo:

- PROTEINURIA quando si ritrovano nelle urine PROTEINE IN QUANTITÀ

CC BY NC SA

MAGGIORE A 300mg nelle 24 ore. Si estrinseca in una positività delle striscie stick per la proteinuria fondamentalmente.

- MICROPROTEINURIA: indica la perdita di proteine A BASSO PESO MOLECOLARE. Il discrimine tra proteine a basso e alto peso molecole è dato dalla albumina in questo caso:
  - proteine a basso peso molecolare pesano meno di 69kD.
  - Proteine ad alto peso molecola pesano più di 69kD.

  È un indice maggiormente specifico di danno tubulare: queste proteine filtrano fisiologicamente nella preurina, ma dovrebbero essere quasi completamente riassorbite dal tubulo.
- MICROALBUMINURIA: la albumina anche nel momento in cui sale sopra i livelli normali di escrezione, non viene percepita alla striscia stick, questo è dovuto alla particolare natura della proteina in questione. La individuazione di livelli di albumina superiori alla norma, ma non rientranti nella categoria di proteinuria, si definisce MICROALBUMINURIA. Si parla di microalbuminuria per eliminazione di albumina tra 20 e 200µg al minuto o 30-300mg/die.

  Il dosaggio delle albumine a quantità tanto basse è il risultato della ricerca sul diabete: nei pazienti diabetici valori di microalbuminuria elevati sono indicativi di una prognosi cardiovascolare molto peggiore.
- ALBUMINURIA: la albumina è al limite del filtro renale e viene normalmente riassorbita e di conseguenza non è presente nelle urine; se viene rinvenuta una quantità elevata, superiore a 300mg nelle 24 ore nelle urine di albumina si parla di ALBUMINURIA. L'eziologia può essere determinata:
  - da una eccessiva filtrazione della proteina.
  - Da un mancato riassorbimento della proteina.

PROTEINURIA, MICROPROTEINURIA, ALBUMINURIA E MICROALBUMINURIA SONO INDICI FONDAMENTALI sia dal punto di vista DIAGNOSTICO sia dal punto di vista PROGNOSTICO.

NUOVE TECNICHE PER IL DOSAGGIO NELLE 24 ORE:

Il dosaggio nelle 24 ore del contenuto delle urine è una pratica difficile, la ricerca di nuovi metodi utili ha consentito di trovare una soluzione abbastanza efficace: la RATIO TRA PROTEINURIA (o albuminuria o microalbuminuria) e CREATININURIA: la creatinina viene infatti espulsa nelle urine a concentrazioni costanti per ciascun soggetto, senza quindi dover raccogliere le urine nelle 24 ore è possibile avere un punto di riferimento.

Valori normali del rapporto albuminuria/creatininuria sono:

- meno di 0,017 nel maschio (17 mg di albumina per grammo di creatinina).
- Meno di 0,025 nella femmina (25 mg di albumina per grammo di creatinina).

Il numero non presenta unità di misura in quanto è il rapporto tra due grandezze in mg/dl.

BIAS DEGLI STICK URINE:

gli stick urine per la proteinuria possono risultare falsamente positivi in caso di:

- urine alcaline.
- eritrocituria importante.
- Elevata densità delle urine.

La raccolta delle urine nelle 24 ore resta quindi il metodo di indagine di riferimento.

LA SINTOMATOLOGIA:

la sintomatologia della insufficienza renale cronica è estremamente grave in taluni casi e diventa molto preoccupante nelle fasi più avanzate della malattia.

CC BY NC SA

Mentre nelle fasi iniziali la patologia non presenta sintomi particolari:

- negli stadi 3 e 4 sono preponderandi manifestazioni sistemiche associate.
- Nello stadio 5 la manifestazione cardine è quella della SINDROME UREMICA dove il rene non è in grado di smaltire l'urea prodotta dall'organismo.

CON IL TERMINE SINDROME UREMICA NON SI INDICA SOLO L'ACCUMULO DI UREA NELL'ORGANISMO che risulta essere il fattore più noto, ma anche l'accumulo di una ENORME QUANTITÀ DI SOSTANZE, CENTINAIA DI TOSSINE, IMPLICATE NELLA SINTOMATOLOGIA DELLA SINDROME UREMICA.
Nel complesso possiamo individuare tre grandi ambiti sintomatologici:

1. ACCUMULO DI TOSSINE che normalmente sarebbero eliminate da rene.
2. PERDITA DELLA FUNZIONE DI CONTROLLO RENALE SU:
    1. ELETTROLITI.
    2. ORMONI.
3. INFIAMMAZIONE SISTEMICA E PROGRESSIVA con tutte le conseguenze che comporta sul piano vascolare.

SINTOMI SPECIFICI:
è possibile individuare diversi quadri sintomatologici:

- DISORDINI ELETTROLITICI:
    - SODIO: il paziente generalmente non presenta forti alterazioni dell'equilibrio del sodio che spesso aumenta solo lievemente. Ricordiamo che:
        - l'iponatriemia è piuttosto rara.
        - In caso di incremento del volume circolante sarà necessario ricorrere a:
            - correzione della dieta.
            - Utilizzo di diuretici come tiazidi e diuretici d'ansa.

          L'incremento del volume, favorendo l'ipertensione, incrementa il danno renale.
    - POTASSIO:
        - IPERCALIEMIA relativamente comune, determinata dalla insufficienza dei meccanismi di escrezione del potassio, è molto pericolosa.
        - IPOCALIEMIA: molto meno comune, può essere dovuta ad uno scarso apporto nutritivo di questo ione o ad un eccessivo ed errato uso di diuretici.

      I disordini del potassio sono estremamente pericolosi e vanno corretti immediatamente al fine di mantenere livelli elettrolitici normali, tra 3,5 e 4,5meq/L
    - ACIDOSI METABOLICA comune negli stadi avanzati della malattia, il rene produce poco ammonio e di conseguenza, pur acidificando le urine, non è in grado di smaltire una adeguata quantità i protoni. A questa condizione si possono unire squilibri del potassio che, per loro natura, tendono ad incrementare la acidosi metabolica[1].
- DISORDINI DI CALCIO E FOSFATO che traggono origine dalla incapacità del rene di eliminare fosfati generalmente:
    - MANIFESTAZIONI OSSEE che possono essere paradossalmente:
        - incremento del turnover osseo con iperparatiroidismo: l'incremento del fosfato nel sangue stimola la attività del PTH che, come ormone ipercalcemizzante, mobilita il tessuto osseo favorendo la osteolisi. L'incremento del calcio ematico che ne consegue provoca un netto

1 Il potassio in eccesso penetra nella cellula a spese del protone che ne esce incrementando la acidità ematica.

incremento del rischio di patologie calcifiche delle arterie fino alla eventuale occlusione (calcificazione metastatica pura, si manifesta come una sclerosi calcifica della media o di monckenberg).
        - decremento del turnover osseo con ipoparatiroidismo determinato solitamente da deficienza di VITAMINA D o ALTERAZIONI IMPORTANTI DELLA CAPACITÀ DI RITENERE IL CALCIO, si manifesta con:
            - osteomalacia.
            - malattie adinamiche dell'osso.
    - CALCIFICAZIONE DELLE ARTERIE come accennato: il quadro può diventare veramente critico e massivo fino alla calcifilassi imponente con occlusione di diversi vasi ed eventualmente insufficienza d'organo.
- DISORDINI CARDIOVASCOLARI manifestazioni comuni che spesso portano alla morte del paziente.
    - ISCHEMIZZAZIONI sono molto comuni vista soprattutto l'enorme quantità di fattori di rischio associati.
    - INSUFFICIENZA CARDIACA determinata da diversi fattori:
        - incremento dei volumi dovuto alla ritenzione idrica.
        - Ipertensione.
        - Patologie delle arterie.
        - Focolari aritmogeni determinati da altri eventi ischemici o da disregolazione del potassio e del sodio o dalla acidosi.

      Si possono manifestare come edemi polmonari o come insufficienze anterograde, in ogni caso il quadro più tipico è l'insufficienza.
    - IPERTENSIONE: come accennato entra a far parte di un circolo vizioso per cui più peggiora la condizione renale, più peggiora la condizione ipertensiva e più, di conseguenza, incrementa il danno glomerulare.
- ALTERAZIONI EMATOLOGICHE:
    - ANEMIA osservabile allo stadio 3 e successivi soprattutto è dovuta in primis alla deplezione di EPO determinata dalla insufficienza renale, ma può essere legata anche alla persistente condizione infiammatoria e alla mancata ritenzione di ferro. Difficile da gestire a volte.
    - DISORDINI DELLA COAGULAZIONE che paradossalmente possono presentarsi opposti tra loro:
        - calo della attività coagulativa.
        - Incremento della attività coagulativa determinato in questo caso da una perdita di fattori della anticoagulanti tramite le urine.
- ALTERAZIONI DEL SISTEMA NEUROMUSCOLARE determinate dalla presenza di squilibri idrici e salini e dalla presenza di tossine biologiche, nello specifico:
    - disordini del sistema nervoso centrale e periferico, determinati da tossine principalmente.
    - Disturbi della contrazione muscolare determinati dalla alterazione del metabolismo ionico e dall'accumulo di tossine.
- ALTERAZIONI GASTROINTESTINALI E NUTRIZIONALI:
    - il “fetore uremico” caratteristico di questi pazienti è determinato dalla degradazione dell'urea in ammonio nella saliva.
    - Gastriti, ulcere peptiche e altri disturbi del tratto gastroenterico sono normali in

CC BY NC SA

questi pazienti.
    - La ritenzione di urea può provocare anche vomito, nausea, anoressia.
- ALTERAZIONI DEI LIVELLI ORMONALI: questi pazienti a causa dell'effetto infiammatorio della malattia e di altri aspetti importanti presentano UNA ALTERAZIONE DEL METABOLISMO DEL GLUCOSIO che risulta rallentato soprattutto nel periodo post prandiale (ma non in quello lontano dai pasti) accompagnato da un INCREMENTO DEI LIVELLI DI INSULINA che NON VIENE ELIMINATA DAL RENE.
- ALTERAZIONI DERMATOLOGICHE possono presentarsi banalmente come un pallone anemico o come una pigmentazione della cute da urocromi che non vengono smaltiti dal rene. Molto spesso i pazienti soffrono un prurito forte e difficilmente trattabile.

EVOLUZIONE DELLA DISFUNZIONE RENALE:

la disfunzione di una parte delle strutture renali è accompagnata sistematicamente da:

- un iniziale incremento della funzione della restante parte del rene.
- Un successivo graduale ed inesorabile decadimento della funzionalità di questa parte rimanente sottoposta ad uno stress decisamente eccessivo.

Se questa iperattività non viene in qualche modo controllata, ogni paziente che abbia subito la perdita di un rene è destinato alla perdita del secondo, È INDISPENSABILE QUINDI AGIRE IN MODO PREVENTIVO tramite terapie farmacologiche per ridurre al minimo il rischio di peggioramento.

PROSPETTIVE FUTURE:

quello che preoccupa riguardo al problema della insufficienza renale cronica è la eziologia:

- la PRIMA CAUSA DI IRC è IL DIABETE MELLITO DI TIPO II che acconta per il 45% dei casi: la prevalenza del diabete di tipo II negli USA sicuramente è molto più alta che da noi, tuttavia anche in Italia è sicuramente la causa principale di questo tipo di patologia.
- La SECONDA CAUSA DI IRC È LA PATOLOGIA IPERTENSIVA che acconta per il 27%.

Si tratta di patologie che POSSONO ESSERE IN QUALCHE MODO PREVENUTE E TRATTATE A MONTE, prima che si manifestino i segni di una insufficienza renale cronica: in entrambi i casi infatti la complicanza renale è una complicanza, cioè dovuta ad una cattiva gestione della malattia.

cc BY NC SA

LA NEFROPATIA DIABETICA

come accennato in precedenza circa il 75% degli ingressi in dialisi dipende da cause legate al diabete e dalla ipertensione arteriosa: il rapporto tra diabete e nefropatia diabetica è ESTREMAMENTE IMPORTANTE.
La malattia diabetica si complica con una alterazione della funzione renale che può dipende fondamentalmente da due quadri distinti:

- MICROANGIOPATIA DIABETICA dove il danno si manifesta a livello del GLOMERULO CON UNA EVOLUZIONE FISIOPATOLOGICA CHE IN ULTIMA ANALISI PUÒ CONDURRE ALLA INSUFFICIENZA RENALE TERMINALE.
- MACROANGIOPATIA DIABETICA dove ad essere colpiti sono generalmente i VASI PIÙ GRANDI sia arteriolari sia intraparenchimali, il quadro è sovrapponibile a quello di una NEFROANGIOSCLEROSI.

I DUE ASPETTI SONO DISTINTI TRA LORO e, molto spesso, non copresenti: sicuramente la MICRONEFROPATIA DIABETICA è il quadro più comune.
È importante ricordare che negli ultimi anni è stato possibile studiare queste patologie tramite due approcci fondamentali:

- su modelli sperimentali animali, generalmente i ratti.
- Su modelli clinici.

IL MODELLO CLINICO:
il modello clinico è fondamentale, ma risulta fondamentale in questi casi sapere da quanto la patologia diabetica è cominciata:

- il diabete di tipo I è databile con un'ottima approssimazione, si tratta di una patologia a carattere autoimmune che comincia dall'infanzia generalmente e con una emersione rapida.
- Il diabete di tipo II è molto più difficilmente databile: il diabete di tipo II porta ad una nefropatia diabetica dopo circa una decina di anni, epoca alla quale viene spesso posta diagnosi. Non è possibile in questi casi datare con precisione l'inizio del problema.

LA MICROALBUMINURIA:
l'accesso a partire da metà degli anni 80 a metodi di indagine capaci di rilevare la presenza di una MICROALBUMINURIA a basso costo ha consentito di indagare in modo molto più preciso l'andamento della nefropatia diabetica: LA MICROALBUMINURIA È OGGI UN INDICE FONDAMENTALE PER QUANTO RIGUARDA QUESTO TIPO DI PATOLOGIA.

LA STADIAZIONE DELLA NEFROPATIA DIABETICA:

la stadiazione della nefropatia è fondamentale in questo ambito a fini terapeutici e di valutazione della evoluzione della patologia: complessivamente si riconoscono 4 stadi.

- STADIO I o NEFROPATIA CON IPERTROFIA ED IPERFILTRAZIONE; si tratta di un periodo di iperattività renale molto importante:
  - presenta una durata variabile.
  - Si accompagna a POLIURIA, GLICOSURIA, MICROALBUMINURIA.
  - Il VFG in questo periodo sale al di SOPRA dei 160ml/min.
  - Ipertrofia glomerulare dovuta ad ispessimento della membrana e incremento della pressione intraglomerulare.

  L'evoluzione della malattia a questo stadio dipende fondamentalmente dal CONTROLLO DEL PROFILO GLICEMICO.

CC BY NC SA

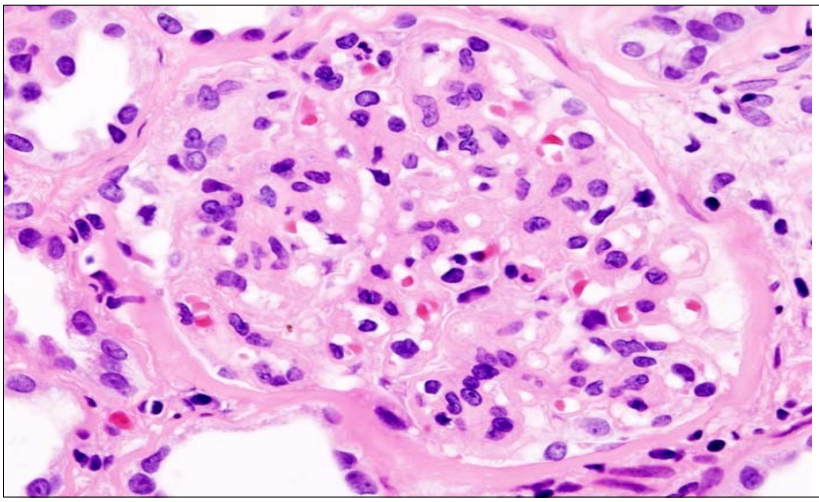
- STADIO II o NEFROPATIA SILENTE inizia circa 2 anni dopo l'insorgenza del diabete, si registrano:
  - incremento della filtrazione e microalbuminuria soprattutto sotto stress FISICI, ALIMENTARI E PSICHICI.
  - ispessimento della membrana basale e del mesangio per aumentata sintesi della membrana basale stessa.
- STADIO III o NEFROPATIA INCIPIENTE che si verifica dopo circa 10 anni, si tratta di uno stadio molto prossimo alla nefropatia nel quale si registrano:
  - microalbuminuria: i valori salgono SIGNIFICATIVAMENTE SOPRA LA NORMA, si arriva fino a 300µg/ml.
  - RIDUZIONE DEL VFG che scende sotto i 130ml/min.
  - Si apprezza una ipertensione arteriosa soprattutto sotto sforzo.
  - Inizia in questa fase l'occlusione glomerulare vera e propria con lesioni che sono vicine a quelle degli stadi II-IV.
- STADIO IV o NEFROPATIA CLINICAMENTE EVIDENTE, definita nel 1985 come nefropatia diabetica vera e propria, si tratta di una complicazione tipica del diabete che si manifesta dopo qualche anno dall'innesco dello stadio III. Si registrano:
  - proteinuria, ipertensione arteriosa e insufficienza renale che conducono INVARIABILMENTE AD UN PROGRESSIVO PEGGIORAMENTO della situazione: il VFG arriva intorno ai 10-15ml/min.
  - Abbiamo una vera e propria OCCLUSIONE GLOMERULARE accompagnata da IPERTROFIA DEI NEFRONI RESIDUI.
- STADIO V o UREMIA: si arriva alla vera e propria SINDROME UREMICA, con:
  - insufficienza renale cronica evoluta cioè un VFG bassissimo, sotto i 15m/min.
  - Rene grinzo, anatomicamente irriconoscibile e piccolo.

  Dal punto di vista terapeutico è necessario il trapianto o la terapia dialitica, le lesioni sono infatti molto avanzate.

STADIAZIONE DELLA NEFROPATIA DIABETICA

STADIO	denominazione	durata	sintomi	VFG	lesioni renali
I	nefropatia con ipertrofia ed iperfiltrazione	variabile	poliuria, glicosuria, microalbuminuria	>160ml/min	ipertrofia glomerulare
II	nefropatia silente	Dopo 1-2 anni	iperfiltrazione, microalbuminuria sotto stess		ispessimento della membrana basale e mesangio
III	nefropatia incipiente	Dopo 10-20 anni	microalbuminuria importante, ipertensione	<130ml/min	lesioni tra stadio II e IV
IV	nefropatia clinicamente evidente	qualche anno dopo lo stadio III	proteinuria, ipertensione	fino a 15ml/min	occlusione glomerulare e ipertrofia dei nefroni residui
V	sindrome uremica		IRC evoluta	<15ml/min	rene grinzo

CC BY NC SA



Glomerulosclerosi nodulare dovuta a nefropatia diabetica, si osservano l'ispessimento della membrana basale e la fibrosi.

immagine tratta da wikipedia

DIABETE DI TIPO II E DI TIPO I:

il problema, nonostante il lento sviluppo nel tempo, interessa sia IL DIABETE DI TIPO I CHE IL DIABETE DI TIPO II: anche nella popolazione di malati di diabete di tipo II quindi si riscontra questo tipo di patologia, anche se si sviluppa piuttosto avanti negli anni, come si accennava in precedenza infatti, sono necessari circa 10 anni prima che una nefropatia vera e propria si sviluppi da un diabete.

Il quadro è in ogni caso molto suggestivo con slcerosi glomerulare che nasce da una ipertrofia del mesangio accompagnata dalla formazione di NODULI: si tratta di sclerosi nodulari dette che rientrano nel quadro di quella che viene definita sindrome di Kimmelstiel-Wilson.

Un diabete di tipo II accompagnato da una glomeurloscelrosi importante incrementa notevolmente il rischio per complicanze importanti:

- cardiopatia ischemica.
- Insufficienza cardiaca.
- Ictus, soprattutto TIA.
- malattie del sistema vascolare periferico.
- malattia cardiovascolare periferica.

la associazione tra malattia diabetica e malattia renale cronica è una ESPLOSIONE DI ELEMENTI potenzialmente MOLTO PERICOLOSI.

STADIO I:

si tratta dello stadi iniziale della malattia, raramente visibile in termini clinici in quanto silente. Esistono in ogni caso modelli sperimentali umani volontari che vengono per un certo periodo di tempo, ragionevolmente determinato, sottoposti ad alti carichi di glucosio continui, simulando una patologia diabetica. Questi pazienti vanno incontro a:

- GLICOSURIA, POLIURIA, NATRIURIA importanti.
- AUMENTO DEL RIASSORBIMENTO NEL TUBULO PROSSIMALE E DI ACQUA E SODIO.
- RIDUZIONE DEL SODIO NELLA MACULA DENSA.
- ATTIVAZIONE DEL FEED BACK TUBULO GLOMERULARE: la diminuzione del carico del sodio tramite la macula densa stimola la attivazione del sistema RAAAS capace di determinare un incremento del riassorbimento di sodio.

Questo modello sperimentale ha consentito di determinare quanto importante sia il controllo della glicemia nello sviluppo di questo tipo di patologia.

STADIO II E III:

si tratta dei due stadi caratterizzati dalla presenza di MICROALBUMINURIA, definiamo nel caso specifico come indici importanti:

- AER (albumine excretion rate) di 20-200µg/ml o 30-300mg/die
- RAC (rapporto albumina/creatinina) di 2,9-20µg/mmol o 0,03-0,25.

come accennato la microalbuminuria viene detta tale in quanto non è percepibile ai normali stick delle urine: le quantità di albumina sono infatti molto molto basse.
La microalbuminuria è una entità importante per pazienti:

- con ipertensione arteriosa: può anche non esprimere un danno renale vero e proprio, ma da una informazione molto precisa, indica infatti che c'è una alterazione dell'escape TRANSCAPILLLARE di ALBUMINA, a prescindere dal fatto che questo interessi i soli capillari glomerulari. Una microalbuminuria in un paziente iperteso è un fattore prognostico negativo.
- Con dislipidemia.
- Con elevati livelli di PAI1.
- Con quadri di insulino resistenza.

TRATTAMENTO DELLA MICROALBUMINURIA:
sono stati fatti diversi studi relativamente alla potenziale riduzione della microalbuminuria, ma è stato certamente dimostrato da uno studio, seguito poi da altri, che una terapia che preveda:

- calcio antagonista.
- ACE INIBITORE.

È capace di prevenire una discreta percentuale, circa un terzo, di incidenza di microalbuminuria:

- a giocare un ruolo importante sarebbe, valutando l'entità della riduzione del calcio ematico, non tanto il calcio antagonista ma piuttosto L'ACE INIBITORE.
- La riduzione della microalbuminuria è svincolata dall'effetto di riduzione della pressione arteriosa: i due effetti sono indipendenti tra loro.

Un simile effetto si è anche registrato per farmaci capaci di inibire i recettori della angiotensina II.
<u>LA PREVENZIONE SECONDARIA:</u>
è importante quindi dopo l'inizio della patologia ipertensiva e della nefropatia diabetica L'UTILIZZO DI ACE INIBITORI come TERAPIA PREVENTIVA: questo è stato dimostrato anche da biopsie renali che hanno evidenziato una riduzione del progresso del danno glomerulare. Nel momento in cui non sia possibile diminuire con la dieta e l'attività fisica la riduzione del VFG, sarà necessario agire:

- SEMPRE TRAMITE IL CONTROLLO DELLA GLICEMIA che è fondamentale.
- CON UN ACE INIBITORE.

Questo aspetto è tanto più fondamentale se si considera il fatto che anche un danno iniziale può in presenza di un ACE INIBITORE REGREDIRE E RITORNARE ALLA NORMALITÀ: una politica di questo tipo ridurrebbe moltissimo il rischio di eventi ischemici e complicanze tipiche del diabete.
DIVERSI ACE INIBITORI:
esistono numerosi ACE INIBITORI sul mercato, ma l'unica differenza reale si registra tra tre preparati farmacologici:

- CAPTOPRIL che è un farmaco short acting che prevede tre somministrazioni lungo le 24 ore.
- FOSINOPRIL che viene somministrato direttamente in forma attiva, non di

BY NC SA

profarmaco.
- TUTTI GLI ALTRE ACE INIBITORI che presentano generalmente una durata maggiore e vengono somministrati una volta al giorno.

EFFICACIA STORICA DELLA TERAPIA PREVENTIVA:
è importante ricordare che mentre nel 1980 l'80% dei diabetici passava dallo stadio III allo stadio IV, oggi l'incidenza di peggioramento è scesa al 30% a dimostrazione della efficacia della terapia preventiva quando presente-

STADIO IV:

il danno è veramente esteso a questo punto, ma mentre un tempo questo stadio veniva considerato terminare rispetto alla funzione renale, ad oggi è possibile agire in qualche modo: non è possibile ad oggi bloccare la progressione della malattia, ma sicuramente è possibile RALLENTARNE LO SVILUPPO. È essenziale a questo proposito:

- PORTARE I LIVELLI PRESSORI DEL PAZIENTE A LIVELLI IDEALI: se viene tollerata fisiologicamente una perdita di VFG di 1ml per ogni anno di età, è dimostrato che un valore simile si raggiunge in un paziente allo stadio IV di nefropatia diabetica PER LIVELLI DI PRESSIONE ARTERIOSA DIFFERENZIALE BASSI, INTORNO A 95 cioè con una pressione arteriosa intorno a 120/80. Vanno quindi utilizzati:
  - sartani.
  - Ace inibitori.

  Al fine di ridurre la pressione: ove non sia possibile si ricorre ad altri farmaci antiipertensivi.
- MANTENERE I LIVELLI DI GLICEMIA ENTRO LIMITI ACCETTABILI, si tratta di un punto fondamentale per la terapia: il controllo della glicemia riduce il rischio per tutti gli outcome del diabete.

È stato inoltre dimostrato che trattare il paziente con ACE INIBITORE riduce:
- L'END POINT COMPOSITO.
- TUTTI GLI END POINT VALUTATI.

In numerosi e diversi studi eseguiti.

STADIO V:

si tratta dello stadio che, se non trattato con dialisi, si traduce nella UREMIA: il trattamento dialitico è fondamentale, siamo nello stadio in cui i GLOMERULI SONO MORTI.

IL TRAPIANTO DI PANCREAS E LA NEFROPATIA DIABETICA:

la risoluzione della patologia diabetica con trapianto di pancreas si è dimostrata molto utile nella correzione della nefropatia diabetica correlata: la sostituzione delle isole di Langherans accompagnata dalla terapia immunosoppressiva si dimostra utile non solo nel bloccare la nefropatia, ma anche nel generare un parziale e notevole recupero della funzione renale. Diversi studi hanno dimostrato che il quadro bioptico renale a 5 e 10 anni dal trapianto varia significativamente:
- AL TEMPO 0: lesioni nodulari glomerulari importanti, caratteristiche come accennato della nefropatia diabetica.
- A 5 ANNI: le lesioni nodulari sono ancora presenti e non si notano variazioni importantissime.
- A 10 ANNI LA SITUAZIONE MIGLIORA MOLTO: le lesioni nodulari sono molto diminuite e aumenta considerevolmente lo spessore della membrana glomerulare fino a valori paragonabili con quelli fisiologici.

Questo dimostra ancora una volta come la correzione della glicemia e se possibile

CC BY NC SA

l'eradicazione della patologia siano un punto fondamentale per il trattamento della nefropatia diabetica.
È fondamentale quindi in ultima istanza una TERAPIA IGIENICA PREVENTIVA: IL PAZIENTE DEVE ESSERE ALLERTATO DI QUELLI CHE SONO I RISCHI CORRELATI ALLA SUA MALATTIA E QUALI SONO LE MISURE CHE DOVREBBE PRENDERE PER RIDURRE TALI RISCHI.

CC BY NC SA

LE NEFROPATIE VASCOLARI

le nefropatie vascolari ipertensive sono epidemiologicamente molto importanti, circa il 25% dei nuovi ingressi in dialisi dipende da queste patologie dei grossi vasi. Le nefropatie vascolari non presentano solo eziologia ipertensiva e si dividono anzi in tre categorie:

- NEFROPATIE VASCOLARI IPERTENSIVE:
  - NEFROANGIOSCLEROSI ARTERIOLARE BENIGNA: malattia a sviluppo lento nel tempo, si traducono in una ischemia del parenchima.
  - NEFROANGIOSCLEROSI ARTERIOLARE MALIGNA, si tratta di un quadro clinico caratterizzato da:
    - ipertensione.
    - Crisi ipertensive vere e proprie con compromissione e danno d'organo, si manifestano con: emicrania, vomito, retinopatia simile a quella vista nel paziente diabetico.

    In questo caso il quadro di danno renale è SECONDARIO ALLA IPERTENSIONE, il rene non ne è causa.
  - IPERTENSIONE NEFROVASCOLARE: quadro ipertensivo che prende origine da una alterazione del calibro delle arterie renali cui consegue una diminuzione del flusso renale; si attiva quindi il sistema RAAAS finalizzato ad incrementare tale pressione. Nel complesso possiamo dire che:
    - il paziente presenta una pressione sistemica alta.
    - Ha una pressione di perfusione renale relativamente bassa.
  - IPERTENSIONE NEFROPARENCHIMALE: non induce un danno renale ma ne è conseguenza, si tratta di un quadro tipico della insufficienza renale cronica dove viene persa la capacità di controllo della eliminazione di fluidi e ioni. Il quadro di ipertensione è chiaramente peggiorativo.
- NEFROPATIE VASCOLARI ISCHEMICHE ricordiamo:
  - infarto renale.
  - malattia aterotrombotica della arterie renali.
- NEFROPATIE VASCOLARI ASSOCIATE A DISCOAGULOPATIA, si tratta generalmente di una MICROANGIOPATIA TROMBOTICA, fanno parte di questo gruppo di malattie:
  - sindrome uremico emolitica
  - porpora trombotica trombocitopenica.
  - sindrome preeclamptica.

LA NEFROPATIA IPERTENSIVA:

si tratta del quadro di danno nefrologico indotto dalla ipertensione arteriosa: la ipertensione arteriosa contribuisce al 25% dei nuovi ingressi in dialisi negli USA. In termini epidemiologici ricordiamo che:

- la prevalenza è inferiore alla incidenza: il problema non è in fase di risoluzione, assolutamente.
- La malattia è abbastanza stabile in termini di incidenza in ogni caso.

CC BY NC SA

Nonostante la percentuale di malati che arriva alla uremia sia relativamente bassa, l'aumento della incidenza della ipertensione, provoca automaticamente un aumento della incidenza di insufficienza renale da nefropatia ipertensiva.

CLASSIFICAZIONE DELLE NEFROPATIE IPERTENSIVE:

le nefropatie ipertensive possono essere classificate sulla base di diversi fattori.

CLASSIFICAZIONE CLINICA:

dal punto di vista clinico distinguiamo due tipi di nefroangiosclerosi ipertensiva:

- NEFROANGIOSCLEROSI BENIGNA lenta nel tempo, si parla spesso di arteriolosclerosi.
- NEFROANGIOSCLEROSI MALIGNA a decorso accelerato della anche arteriolonecrosi.

Dal punto di vista istologico e clinico la differenza è molto importante, si tratta nel primo caso di una sclerosi, nel secondo caso di una vera e propria necrosi.

CLASSIFICAZIONE DELLA IPERTENSIONE PER GRAVITÀ:

nel complesso la nefropatia ipertensiva può accompagnarsi a quadri di pressione arteriosa differenti:

- sotto valori di 120/80 si ha una condizione normale, in ogni caso.
- Tra 120-139 e 80-89 si parla di PREIPERTENSIONE o PRESSIONE NORMALE ALTA.
- Sopra i valori sopracitati si parla di IPERTENSIONE in ogni caso.

In presenza di una nefropatia ipertensiva, una preipertensione rappresenta, analogamente a quanto avviene per il diabete e per altre condizioni patologiche, un fattore di comorbidità importante va quindi trattato con attenzione.

IL TIPO DI IPERTENSIONE:

a seconda del tipo di ipertensione che provoca la patologia renale si individuano quadri differenti:

- IPERTENSIONE ESSENZIALE O DI PRIMO TIPO dovuta ad una cattiva gestione del sodio congenita, rappresenta circa l'80-90% delle ipertensioni complessivamente registrate. In questo aspetto è fondamentale intervenire PRECOCEMENTE SULLE VARIAZIONI DELLO STILE DI VITA. Non è chiaro se la ipertensione essenziale sia dovuta ad alterazioni della gestione DEL SODIO O DEL CLORO, le ipotesi proposte sono:
  - incapacità nativa di controllare la natriuresi.
  - ;ancato controllo del feedback tubuloglomeurulare che dovrebbe regolare la filtrazione a partire dal contenuto del tubulo.
  - Parto pretermine: evidenze importanti suggeriscono che la nascita prematura del bambino riduca il numero di nefroni disponibili e quindi aggravi il quadro di ipertrofia dei nefroni restanti e la nefroangiosclerosi.
  - Sbilancio tra il numero dei nefroni corticali e quelli juxtamidollari dove questi ultimi, dotati di ansa più corta, sono meno efficaci.
- L'IPERTENSIONE SECONDARIA che acconta invece per circa per il 10-20% dei casi: una enorme quantità di patologie differenti può provocare questo tipo di quadro.

L'APPROCCIO TERAPEUTICO AL QUADRO IPERTENSIVO:

sono fondamentali sia per la ipertensione arteriosa essenziale sia per quella secondaria, delle modificazioni dello stile di vita, in particolare:

cc BY NC SA

- una perdita di peso, soprattutto nel soggetto che presenta un BMI superiore a 25: per ogni 10 kg di peso corporeo perso, si apprezza una riduzione variabile tra 5 e 25mmHg della pressione arteriosa.
- DASH: dietetic approch to stop hypertension, si tratta di una modificazione essenziale che va introdotta più precocemente il possibile, è indispensabile tra le altre cose ridurre l'introito sodico, non solo ridurre l'introito di sodio come sale da cucina, ma ridurre parallelamente alimenti che contengono sodio in grandi quantità.
- Sforzi di tipo ISOTONICO e non isometrico riducono sicuramente le resistenze vascolari periferiche e favoriscono il calo della pressione: una attività fisica, accompagnata da un calo del peso corporeo è sicuramente un approccio essenziale alla patologia renale.

Ottenere anche riduzioni di soli 6mmHg è un risultato auspicabile: passare da 130mmHg a 124mmHg provoca un decremento estremamente importante della pressione arteriosa.

LA NEFROANGIOSCLEROSI ARTERIOLARE BENIGNA:

il lento sviluppo della patologia arteriolare benigna sembra sia dovuto al fatto che i fattori eziologici della stessa si sviluppino lentamente nel tempo, nello specifico:

- aumento della pressione intraluminale.
- Vasospasmo e edema intramurale.
- Ipertrofia della tonaca vascolare con modificazioni della parete vascolare.
- una fibrosi intramurale.
- Riduzione della compliance vascolare.
- Riduzione del flusso.
- Ischemia.

Il miglior indice dello sviluppo di questa patologia è probabilmente la valutazione della entità delle RESISTENZE VASCOLARI INTRAPARENCHIMALI, ottimo segno di quale sia lo stato della vascolarizzazione del rene. Nel complesso:

- aumenta la pressione.
- Diminuisce il flusso.

A causa di un aumento della pressione di parete.

CLINICA

il coinvolgimento renale va di pari passo con il coinvolgimento degli altri organi, nello specifico la ipertensione primitiva interessa sicuramente diversi organi oltre al rene:

- CUORE dove abbiamo una cardiopatia ipertensiva con ipertrofia concentrica e deformazione strutturale del ventricolo sinistro.
- MICROCIRCOLI PERIFERICI valutabili soprattutto a livello retinico.

Ci si aspetta quindi di trovare un quadro clinico compromesso nel suo complesso, non solo a livello renale.

SEGNI E SINTOMI RENALI:

il danno che si sviluppa a livello glomerulare si traduce chiaramente in una serie di alterazioni:

- SINTOMI PRECOCI:
  - PROTEINURIA anzitutto: la proteinuria è:
    - in piccola parte determinata fisiologicamente dal fatto che le proteine passano attraverso il filtro glomerulare.

CC BY NC SA

        - Determinata in questo caso soprattutto ad un incremento della pressione a livello glomerulare dove il podocita subisce una serie di modificazioni biochimiche e fisiche importanti: viene persa a causa dello stress la capacità del filtro del glomerulo di non far passare elementi proteici.

      La microalbuminuria negli ipertesi è spia di un incremento del rischio di problemi vascolari e non si verifica in tutti i pazienti, ma solo in alcuni.
    - IPOSTENURIA: in assenza di adeguati substrati energetici il tubulo, nonostante necessiti di livelli di metaboliti molto bassi, perde parte della sua funzionalità e non concentra adeguatamente le urine.
    - CALO DELLA PORTATA RENALE PLASMATICA (PRF plasma renal flow) come accennato.
    - RIDUZIONE DELLA VELOCITÀ DI FILTRAZIONE GLOMERULARE: normalmente il calo del VFG è inferiore al calo della PRF.
    - Aumenta la frazione di filtrazione che è il rapporto tra la VFG e il PRF: se la velocità di filtrazione diminuisce in modo maggiore rispetto a quanto non faccia il flusso di plasma renale, allora la frazione di filtrazione aumenta.
- FASE AVANZATA:
    - si riducono in modo molto importante VFG FF E PRF.
    - proteinuria evidente che diviene sempre più importante.
    - Insufficienza renale.

  Il tutto si conclude, se non trattato con dialisi, in una UREMIA.

IL PODOCITA:

il ruolo del podocita è fondamentale: fisiologicamente si tratta dell'unica struttura che consente di conservare la struttura del capillare e della sua forma, se non esistesse un qualsiasi aumento di pressione dilaterebbe il vaso capillare glomerulare e inficierebbe la filtrazione.

È raro che si arrivi ad una UREMIA: la percentuale di pazienti ipertesi è molto alta però, se anche solo

La diagnosi di NEFROANGIOSCLEROSI è spesso UNA DIAGNOSI PER ESCLUSIONE rispetto a patologie renali di altra natura: nonostante ci possa essere il coinvolgimento, come accennato, di altri organi, il quadro renale è molto spesso preponderante e necessita di attenzioni molto importanti.

NEFROANGIOSCOLEROSI ARTERIOLARE MALIGNA:

in questi quadri la ipertensione è molto molto importante e può derivare sia dal peggioramento di una ipertensione preesistente che dallo sviluppo di un improvviso incremento della pressione arteriosa. IL DANNO NON È CRONICO MA ACUTO ED È DIPENDENTE DALLA ALTERAZIONE REPENTINA DELLA PRESSIONE, si osservano:

- IPERPLASIA DELL'ENDOTELIO che soffre molto: si possono formare anche endoteli pluristratificati.
- RIDUZIONE DEL LUME DEI PICCOLI VASI.

Il tutto si sviluppa in accompagnamento ad un incremento della pressione arteriosa sistemica, si osservano:

- incremento tanto importante della pressione da provocare quadri di grave ischemia seguita da NECROSI e QUINDI ULTERIORE AVASCOLARIZZAZIONE.

CC BY NC SA

- A livello renale il danno ischemico si verifica soprattutto a livello della ARTERIOLA AFFERENTE, dove si collocano cellule fondamentali per il controllo del sistema RAAAS che viene spesso iperattivato provocando un ulteriore incremento della pressione arteriosa.

QUADRO CLINICO:

dal punto di vista clinico il quadro diviene evidente, si hanno:

- ENCEFALOPATIA IPERTENSIVA che si manifesta generalmente con una CEFALEA con VOMITO e si sviluppa fino eventualmente al COMA.
- RETINOPATIA GRAVE.
- CARDIOPATIA IPERTENSIVA.
- INSUFFICIENZA RENALE E PROTEINURIA.

La precipitazione del quadro renale è generalmente preceduta da un fattore che provoca un incremento della pressione arteriosa e quindi una crisi ipertensiva.

LO SVILUPPO DEL DANNO VASALE:

il danno al vaso renale si sviluppa attraverso una serie di stadi a partire da una ipertensione in fase maligna abbiamo:

- trauma meccanico sulla parete arteriolare che stimola la produzione di:
  - angiotensina.
  - Noradrenalina.
  - Endotelina.
- Aumento della permeabilità della parete vascolare.
- Trasudazione di componenti plasmatiche.
- Deposito intraparietale di elementi: fibrinogeno, piastrine, emazie, fattori mitogenici. In alcuni casi si possono avere dei veri e propri trombi intraparietali.

Il danno parietale indotto dalla ipertensione si traduce in definitiva in un netto incremento del danno vascolare, si hanno:

- MICROANGIOPATIA TROMBOTICA:
  - le sostanze si bloccano a livello della parete, emazie comprese, e il danno da esse indotto provoca un incremento del rischio di trombosi.
  - l'endotelio danneggiato è inoltre di per sé stesso trombogeno.

  Si possono verificare a questo punto:
  - anemia emolitica da emolisi intravascolare con danno di parete.
  - Sofferenza vascolare.
- NECROSI FIBRINOIDE DELLE ARTERIOLE che provoca una ENDOARTERITE OBLITERANTE: il lume arteriolare si oblitera provocando seri danni a valle.

Chiaramente una tale compromissione vascolare provoca il collasso dei vasi nella capsula del Bowmann e conseguentemente un aumento dello spazio del Bowmann.

Per certi aspetti il quadro è simile a quello della SCLERODERMIA dove si registrano:

- danno endoteliale importante.
- Crisi ipertensive determinate dalla attivazione del sistema RAAAS.

Nel caso specifico il problema è legato alla presenza di una attività autoimmune e presenta quindi eziologia completamente differente.

LA IPERTENSIONE NEFROPARENCHIMALE:

CC BY NC SA

si tratta di tipologie di ipertensione che GENERANO DAL RENE, in cui il rene non è solo vittima ma anche in parte artefice del quadro patologico. Il 99% dei pazienti vicino alla insufficienza renale è di fatto IPERTESO, si tratta di una congiunzione del tutto normale: l'incapacità di gestire adeguatamente il metabolismo soprattutto del sodio induce una IPERTENSIONE DI VOLUME che è in questo caso quindi SECONDARIA ALLA INSUFFICIENZA RENALE. Quadri tipi di ipertensione nefroparenchimale si verificano in caso di:

- insufficienza renale cronica, nel corso di questo complesso quadro patologico registriamo:
  - aumento del volume plasmatico.
  - Aumento della gittata cardiaca.
  - Precoce attivazione del sistema RAAAS.
  - Carenza di prostaglandine ad attività vasodilatativa: la somministrazione di FANS in questi pazienti va EVITATA IL PIÙ POSSIBILE, il rischio è quello di indurre una ulteriore vasocostrizione.
  - Carenza di callicreine vasodilatatrici.
  - Sclerosi glomerulare con ovvie modificazioni di circolo.
  - Alterazioni della attività simpatica.

  Il tutto si traduce chiaramente in una RITENZIONE IDRICOSALINA che può portare la velocità di filtrazione a 80ml/min, a questo punto:
  - in condizioni fisiologiche ciascun nefrone riduce il tasso di riassorbimento di sodio visto l'incremento del carico indotto dalla attivazione del sistema RAAAS.
  - In condizioni patologiche il meccanismo di secrezione sodica fallisce e il paziente va incontro all'innesco di un circolo vizioso dove:
    - i volumi aumentano, ma il rene non risponde.
    - Si attiva ulteriormente il sistema RAAAS.
    - Aumenta la pressione arteriosa.
    - Aumenta il danno renale.
    - Il filtrato si riduce ulteriormente.

  L'uso di diuretici diventa in questo contesto fondamentale.
- insufficienza renale acuta, soprattutto in caso di glomerulonefrite; nell'80% dei casi di glomerulonefrite acuta post infettiva si hanno:
  - alterazione della filtrazione glomerulare.
  - Espansione dei volumi intravascolari.
  - Alterazione della compliance del letto vascolare periferico.
  - Squilibrio nella attività di prostaglandine ad attività dilatativa e costrittiva.

  Con conseguente ritenzione di sodio.
- Sindrome nefrosica dove abbiamo, a causa del calo di osmolarità ematica, un accumulo di acqua e sodio in sede extravascolare che attiva il sistema RAAAS.
- Sindrome nefritica.

IPERTENSIONE NEFROVASCOLARE:

si tratta di quadri in cui la PARZIALE STENOSI DELLA ARTERIA RENALE PROVOCA UN INCREMENTO DELLA ATTIVITÀ DEL RAAAS che genera di fatto UN INCREMENTO DELLA

PRESSIONE ARTERIOSA. Questi pazienti nel complesso:

- presentano un quadro di alterazione sistemica generalmente di tipo aterosclerotico: non è compromessa solo la arteria renale, ma anche diverse arterie della circolazione sistemica, soprattutto agli arti inferiori e a livello coronarico e delle altre diramazioni della aorta.
- Possono presentare una degenerazione acuta del quadro: se un diuretico non agisce più in modo adeguato, allora si altera rapidamente la concentrazione ematica di potassio che può provocare anche gravi disfunzioni cardiache e non solo.

MECCANISMI PATOGENETICI:

nel complesso il rene riceve meno sangue, quindi:

- si riduce il lume della arteria renale.
- Si riduce la pressione di perfusione glomerulare e quindi il renal plasma flow.
- Si attiva il sistema RAAAS.
- Viene indotta una ipertensione arteriosa che provoca un danno generalizzato.

Se il meccanismo non viene rapidamente bloccato, il meccanismo diventa ciclico e vizioso con un incremento sempre maggiore della pressione arteriosa.

SEGNI E SINTOMI:

si registrano:

- segni e sintomi di ipertensione arteriosa, anche molto grave.
- Soffi a livello della regione para o peri ombelicale dovuti alla presenza di una stenosi a livello renale. Può essere presente anche in altri casi.

DIAGNOSI:

che può essere:

- STRUMENTALE: tramite ecocolordoppler soprattutto, ma anche nefroscintigrafia e altre tecniche di imaging, si può individuare la FIBRODISPLASIA DELLA MEDIA; si tratta di una arteria che assume una conformazione a catena di rosario con stenosi intermittenti.
- FARMACOLOGICA in particolare si esegue un test con CAPTOPRIL per la valutazione della attività renale:
  - se la alterazione è monolaterale, il paziente mantiene la sua capacità di filtrazione renale.
  - Se la alterazione è bilaterale, allora il paziente andrà in insufficienza renale: non essendo più sostenuta dalla attività della angiotensina, la pressione della artreiola afferente cade e cade di conseguenza la filtrazione glomerulare, se questo avviene in entrambi i reni, il paziente diventa insufficiente.

TERAPIA:

- ACE INIBITORI E SARTANI, come accennato, hanno una controindicazione assoluta in presenza di una stenosi bilaterale delle arterie renali in quanto eliminare improvvisamente la attività della angiotensina significa eliminare ogni possibilità di controllo della pressione arteriolare afferente e quindi della pressione di filtrazione. In caso di danno unilaterale al rene, possono essere utilizzati, ma sarebbe maggiormente indicato non farlo in quanto questo peggiorerebbe la attività del rene malato.
- In una stenosi monolaterale il rene SANO non stenotico va generalmente incontro ad UN INCREMENTO DELLA PERMEABILITÀ ALLE PROTEINE, cosa che non si verifica

invece in quello malato: se succede questo, significa che la ipertensione indotta dal rene malato STA METTENDO IN CRISI IL RENE SANO inducendo quella che sarebbe una nefroangiosclerosi. A questo punto è possibile:

- valutare lo stato del rene stenotico e sofferente: se le resistenze sono troppo elevate e il rene no dimostra attività, allora non ha senso continuare a mantenerlo vivo.
- Valutare lo stato del rene sano: se il rene stenotico non è più operativo, si può trattare la ipertensione con una ACE inibitore salvando così il rene sano.

Si esegue quindi spesso una NEFRECTOMIA CHIMICA: il rene stenotico viene eliminato definitivamente per salvare il rene sano.

- Se la stenosi non è eccessiva e il rene funzionante non è ancora compromesso, si dilata la arteria ripristinando il flusso. Si tratta della opzione migliore, ma non sempre è possibile.
- Se non è possibile eseguire una nefrectomia chimica e il rene ischemico continua a produrre renina e ad alzare la pressione, si può procedere alla sua rimozione chirurgica.

NEFROPATIE VASCOLARI ISCHEMICHE:

si tratta di nefropatie legate alla improvvisa perdita di vascolarizzazione, e quindi ischemia, a livello del tessuto renale.

EMBOLI COLESTERINICI:

si tratta di eventi dovuti alla mobilizzazione o ulcerazione di placche aterosclerotiche presenti a livello della Aorta, questo può avvenire:

- naturalmente per la presenza di una instabilità di placca.
- Durante la esecuzione di esami endovascolari o di interventi endovascolari.

Generalmente il microcristallo che si porta verso il rene presenta una dimensione tale da ostruire una arteriola afferente, se questi microemboli sono particolarmente numerosi possiamo avere:

- ostruzione.
- Vasculite da corpo estraneo.
- Reazione infiammatoria generalizzata con eosinofilia.
- Crisi ipertensiva dovuta ad ischemia renale con picco ipertensivo dovuto alla attivazione del sistema RAAAS.

Un quadro simile si può avere in caso di ingresso di liquido di contrasto a livello renale che può provocare una NEFROPATIA DA MEZZO DI CONTRASTO caratterizzata da ipertensione e perdita transitoria della funzione renale.

INFARTO RENALE:

ostruzione di rami abbastanza gradi da causare un danno parenchimale molto importante, può essere dovuto:

- alla ulcerazione di una grossa placca.
- Alla partenza di emboli di origine cardiaca, soprattutto a seguito di cardioversione di una fibrillazione atriale.

Si manifesta generalmente con dolore acuto, ematuria, in alcuni casi si possono avere delle crisi ipertensive: l'entità del danno dipende dal volume di parenchima coinvolto nella patologia.

CC BY NC SA

LA INSUFFICIENZA RENALE CRONICA

la insufficienza renale cronica è UNA PERMANENTE E PROGRESSIVA RIDUZIONE DELLE FUNZIONI RENALI ENDOCRINE ED ESOCRINE CAUSATA DA PERDITA DI UNITÀ NEFRONICHE FUNZIONANTI.

EZIOPATOGENESI:

dal punto di vista eziopatogenetico la insufficienza renale cronica si caratterizza per una:

- CORRELAZIONE CON LA NEFROPATIA DI BASE, varia infatti in modo molto importante con:
  - la variazione della attività della malattia che interessa il rene: esempio evidente è quello della nefropatia da lupus o da vasculite che è ciclica come ciclico è lo sviluppo di queste malattie.
  - La tipologia di malattia che interessa il rene che può essere molto differente:
    - una malattia policistica renale, sostituendo il parenchima con delle cisti, produce sempre e comunque un danno.
    - Malattie a carattere proteinurico che presentano una progressione importante nel tempo: il recupero delle proteine presenti nel tubulo renale avviene a livello del segmento S3, una continua escrezione eccessiva di proteine inficia la capacità di assorbimento di questo segmento e un danno cellulare diretto. I meccanismi con cui questo evento si realizza sono:
      - incremento dell'uptake di proteine dal tubulo da parte del segmento S3.
      - Attivazione di meccanismi lisosomiali di degradazione delle proteine: questi sono sempre attivi, ma in questo caso si superattivano.
      - La congestione lisosomiale che ne consegue porta alla rottura dei lisosomi nella cellula che muore, si tratta di una necrosi tubulare non ischemica.
      - L'incapacità di smaltire il carico proteico si aggrava e si formano dei cilindri proteici nel tubulo che:
        - provocano una ostruzione al flusso delle urine.
        - Ostacolano il flusso nel tubulo.
      - Si forma un passaggio anomalo retrogrado di urine che infiammano il glomeurulo e il tubulo.

      Questo meccanismo inoltre è aggravato se viene espulsa nel tubulo della emoglobina o proteine che contengano delle protoporfirine, di conseguenza di formano dei depositi di ferro e una emocromatosi del tubulo.
- NON CORRELAZIONE CON IL GRADO DELLA MALATTIA RENALE DI BASE: il rene fisiologicamente si adatta alla decurtazione della sua funzione incrementando la attività dei nefroni residui. Nel complesso:
  - inizialmente il meccanismo ha una attività positiva in quanto consente una adeguata conservazione della funzione endocrina ed esocrina dell'organo.
  - A lungo termine il risultato è quello di provocare un incremento dello stress sulle strutture residue che, sottoposte ad un carico di lavoro eccessivo, muoiono.

Nel complesso nella insufficienza renale cronica abbiamo:

CC BY NC SA

- alterazione dei meccanismi di escrezione del sodio che comportano un incremento del rischio di edema e ipertensione.
- Accumulo di sostanze azotate che possono provocare una intossicazione uremica.
- Incapacità di eliminare idrogenioni e quindi acidosi metabolica.
- Anemia iporigenerativa da mancanza di EPO.
- Squilibri calcio fosforo che conducono ad un iperparatiroidismo secondario.
- Sofferenza uremica di:
  - sistema nervoso centrale e periferico.
  - Tratto gastroenterico.
  - Sistema cardiocircolatorio.

MANIFESTAZIONI CLINICHE:

queste importantissime alterazioni si traducono in una lunga serie di manifestazioni cliniche:

- APPARATO CARDIOVASCOLARE dove la insufficienza renale cronica induce:
  - ipertensione dovuta all'aumento dei volumi ad ritenzione idrica.
  - pericardite generalmente di tipo fibrinoso: presenta tutti i caratteri della pericardite e può evolvere in alcuni casi anche a tamponamento cardiaco.
  - cardiomiopatia generalmente ipertrofica indotta dalla presenza di numerose alterazioni tra cui soprattutto la anemizzazione e la ipertensione.
  - aterosclerosi dovuta alla lunga serie di alterazioni a partire dalla ipertensione ma anche dislipidemia e molto altro.

  Il cuore risponde ad un quadro di alterazioni endocrino metaboliche dell'organismo con una ipertrofia che è generalmente concentrica: si tratta di una cardiomiopatia specificamente legata alla presenza di fattori prodotti dalla uremia che assume il nome, molto spesso, di cardiomiopatia uremica.
- APPARATO RESPIRATORIO:
  - iperpnea.
  - Edema polmonare.
  - Pleurite fibrinosa.
- SISTEMA EMOPOIETICO:
  - anemia dovuta a:
    - alterata produzione di eritopoietina, fattore scatenante sicuramente.
    - Malassorbimento vitaminico dovuto al danno gasrtroenterico.
    - Ridotta vita delle emazie a causa delle tossine uremiche.
    - Fibrosi del midollo osseo dovuta ad una alterazione del metabolismo del paratormone come vedremo.

    Una piccola parte della eritropoietina è prodotta dal fegato e può parzialmente supplire alla mancanza di eritropoietina renale, ma non è sufficiente:
    - nel paziente non scompensato i valori di emoglobina non sono mai superiori a 12 g/dl.
    - Nel paziente dializzato i valori di emoglobina non sono mai superiori a 11 g/dl.
  - Alterata chemiotassi leucocitaria.
  - Immuodepressione.

CC BY NC SA

    - Alterazioni piastriniche che possono indurre emorragie importanti capaci di aggravare la anemizzazione, sono dovute a:
        - alterazione della attività di GPIIb/IIIa che interagisce con il fibrinogeno.
        - Anemia con riduzione dell'ematocrito che riduce la marginazione cellulare intravasale.
- SISTEMA NERVOSO PERIFERICO:
    - neuropatia periferica sensitivo motoria:
        - evidente tardivamente.
        - Simmetrica.
        - È in rapporto alla disfunzione renale.

      Generalmente il problema si sviluppa:
        - prima in senso sensitivo con disestesie con caldo paradosso o dolore urente, si possono avere:
            - restless leg syndrome con persistente disagio alle estremità inferiori che si riduce con il movimento, problematico soprattutto di notte.
            - Burning foot syndrome.
            - Sensazione paradossa di calore.
        - Poi quello motorio: le alterazioni sono in rapporto con le ipo e iperpotassiemie indotte dalla malattia, si possono formare anche delle mioclonie importanti.

      Lo sviluppo della neuropatia è direttamente proporzionale alla lunghezza dell'assone, di conseguenza colpisce maggiormente l'arto inferiore.

      La patologia è legata anche alla presenza di tossine uremiche non solo alla disionia.

      Dal punto di vista anatomopatologico si registra una vera e propria DEMIELINIZZAZIONE PERIFERICA la cui eziologia non è del tutto chiara.
    - Singhiozzo.
    - Impotenza.
- SISTEMA NERVOSO CENTRALE dove possiamo avere la ENCEFALOPATIA UREMICA.
- APPARATO GASTROENTERICO:
    - alitosi.
    - Anoressia nausea e vomito.
    - Gastroenterite.
    - Enterite.
    - Ulcera gastrica secondaria al MANCATO SMALTIMENTO DELLA GASTRINA che viene normalmente inattivata a livello renale.
    - Deposito di urea in diverse sedi, sia visibili che non visibili:
        - mucose.
        - Regioni labiali, in particolare le pieghe delle labbra possono essere interessate dalla cosiddetta BRINA UREMICA.
- SISTEMA SCHELETRICO dove si registrano:
    - osteite fibrosa.

CC BY NC SA

    - Osteomalacia.
    - Osteosclerosi.
- SISTEMA ENDOCRINO E METABOLISMO:
    - alterazione della gestione dei carboidrati e della attività insulinica, abbiamo in particolare:
        - una insulino resistenza legata alla attivazione di un meccanismo post recettoriale a livello muscolare che inibisce probabilmente la sintesi del glicogeno in quanto tutte le altre funzioni appaiono conservate. Tra le cause ricordiamo:
            - un incremento delle tossine uremiche che peggiorano la sensibilità alla insulina.
            - Aumento del PTH.
            - Riduzione della vitamina D3: è dimostrato che un suo aumento stimola la sensibilità alla insulina.
            - Ipossigenazione: è dimostrato che l'esercizio fisico e la ossigenazione tissutale migliorano il quadro.
            - Anemia: l'utilizzo del glucosio migliora molto se viene innescata una adeguata terapia con epo.
        - Calo della degradazione della insulina: con il calo del VFG cala molto la degradazione della insulina che permane più a lungo nel sangue.
        - Assenza di una risposta iperinsulinemica alla resistenza periferica dovuta a:
            - acidosi metabolica.
            - Alterazione del metabolismo del calcio che incrementando riduce l'ATP cellulare e la attività delle pompe sodio potassio ad ATP nelle cellule beta del pancreas.
            - Deficit di vitamina D3 attiva che, come visto, aumenta la produzione e la sensibilità alla insulina.

      Il trattamento di questi pazienti soprattutto se diabetici può essere molto molto difficile: da un lato la insulina non viene eliminata, dall'altro abbiamo una insulino resistenza importante. L'insorgenza di una insufficienza renale cronica in un paziente diabetico riduce paradossalmente la dose necessaria di insulina.
    - dislipidemia.
    - Ipercatabolismo proteico.
    - Atrofia testicolare.
    - Disfunzioni ovariche.
    - Mancato smaltimento di:
        - vitamina A che induce depositi nell'organismo e prurito.
        - Cortisolo che induce un aumento della glicemia e ipertensione, contribuendo alle alterazioni della glicemia.
        - Gastrina come accennato in precedenza.
        - Fattore natriuretico atriale.
- ALTERAZIONI DEL METABOLISMO CALCIO FOSFORO, nella insufficienza renale cronica ci aspettiamo di avere:

CC BY NC SA

- una riduzione della concentrazione di vitamina D attiva.
- Una ritenzione di fosforo che inibisce ulteriormente la vitamina D.

L'ipocalcemia e la iperfosforemia inducono una STIMOLAZIONE DELLA PRODUZIONE DEL PARATOROMONE DA PARTE DELLE PARATIROIDI con conseguente:

- mobilizzazione ossea con un NETTO AUMENTO DEL TURNOVER.
- riassorbimento di calcio a livello renale con conseguenti:
  - attivazione della vitamina D.
  - riassorbimento del calcio: il netto incremento della ritenzione di calcio riduce la eliminazione dello stesso con le urine, mancano quindi sostanze litogene nelle urine e non si formano calcoli.
  - Escrezione di fosforo.

Si forma un importante IPERPARATIROIDISMO che ha degli effetti sistemici molto importanti:

- il fosforo stimola la produzione di PTH.
- La vitamina D inibisce la produzione di PTH.

Abbiamo quindi un fortissimo iperpartiroidismo con conseguente incremento del calcio ematico che provoca dei problemi molto seri:

- riassorbimento osseo con incremento del rischio di fratture: si parla di osteodistrofia renale.
- Calcificazione vascolare e cardiaca, in particolare miocardio ed endocardio.
- Calcificazione dei tessuti molli.
- Arteriolopatia uremica ipercalcemica.
- Astenia muscolare.

Il deposito di fosfato di calcio ha delle conseguenze quindi molto importanti sulla funzione dell'intero organismo.

le manifestazioni della insufficienza renale cronica si sviluppano lentamente nel tempo ma portavano, sino a qualche anno fa, a 25 anni dalla insorgenza della malattia ad una insufficienza renale importante e quindi alla dialisi: follow up ristretti e una terapia preventiva adeguata sono stati in grado di far calare notevolmente l'incidenza di queste complicazioni.

<u>L'IPERPARATIROIDISMO:</u>

l'iperparatiroidismo, come visto evenienza patologica molto grave, può presentare tre eziologie differenti:

1. PRIMITIVO dovuto alla formazione di un ADENOMA non sensibile alla attività recettoriale, si tratta di una neoplasia ad attività endocrina con:
   1. calcemia alta.
   2. Fosfatemia bassa.
2. SECONDARIO dovuto alla insufficienza renale cronica, soprattutto nelle prime fasi:
   1. calcemia bassa.
   2. Fosfatemia alta.
3. TERZIARIO dove la ghiandola, a seguito di stress prolungati PERDE LA SENSIBILITÀ ALLA ATTIVITÀ RECETTORIALE, si può verificare tardivamente nella insufficienza renale, il metabolismo calcio fosforo viene completamente perso.

Spesso la iperplasia della ghiandola diventa molto problematica e necessita di trattamenti

CC BY NC SA

specifici.

TRATTAMENTO:

il trattamento della insufficienza renale cronica a lungo termine è la dialisi o il trapianto renale, non si cono altre possibilità, tuttavia il trattamento di sintomi quali anemia e iperparatiroidismo possono essere molto utili.

TRATTAMENTO DELLA ANEMIA NEL PAZIENTE CON INSUFFICIENZA RENALE CRONICA:

il principale elemento causa della anemizzazione nel paziente con insufficienza renale è il deficit di produzione di eritropoietina che può essere corretto almeno in parte con la somministrazione di epo per via parenterale. Il trattamento con eritropoietina:

- migliora la tolleranza allo sforzo.
- Ha benefici sul sistema cardiovascolare:
  - riduce gli eventi cardiovascolari.
  - Riduce gli episodi di angina.
- Migliora le funzioni cognitive.
- Migliora la qualità della vita.
- Aumenta la portata cardiaca.
- Riduzione della massa ventricolare sinistra, aumentata per l'induzione della cardiomiopatia ipertrofica da parte dei processi di anemizzazione e di alterazione emodinamica.

TRATTAMENTO DELLE ALTERAZIONI CALCIO FOSFORO NEL PAZIENTE CON INSUFFICIENZA RENALE:

sono spesso necessarie delle valutazioni attente dei livelli di calcio e fosforo nel paziente con insufficienza renale cronica, bisogna ricordare infatti che:

- i livelli di fosforo possono risultare normali al mattino, ma possono incrementare nel primo pomeriggio.
- I livelli di fosforo possono risultare bassi in modo anomalo per esempio in caso di malnutrizione, il fosforo deriva infatti principalmente dalla dieta.

Nel complesso sarà importante MANTENERE UN LIVELLO DI SICUREZZA PER:

- IL FOSFORO EMATICO che non deve superare 5.5mg/dl.
- IL PRODOTTO CALCIO FOSFORO che non deve mai superare 55, il controllo è fondamentale a questo proposito in quanto correla direttamente con la precipitabilità di questi ioni.

<u>APPROCCIO ALLO SQUILIBRIO IONICO:</u>

- correzione della dieta cercando di ridurre il livello di fosforo assunto con la dieta a meno di 700mg/die.
- Assunzione di chelanti utili ad eliminare il fosforo:
  - idrossido di alluminio.
  - Farmaci chelanti a base di calcio: carbonato di calcio, calcio acetato e lantanio.
- Calcio mimetici utili a ridurre la attività del PTH fisiologicamente inibendone la produzione.
- Somministrazione di vitamina D3 IN FORMA ATTIVA: si tratta di un trattamento difficile da eseguire in quanto è indispensabile mantenere un adeguato turnover osseo.

CC BY NC SA

Se il livello di PTH circolante scende sotto gli 80 pg/ml, il paziente presenta un problema opposto: va incontro alla malattia adinamica ossea, molto grave.

cc BY NC SA

INSUFFICIENZA RENALE ACUTA

la insufficienza renale acuta è la perdita improvvisa della funzione renale con conseguenti:

- ritenzione dell'urea e di altri cataboliti tossici escreti dal rene.
- Disregolazione del volume extracellulare e del metabolismo degli ioni.

Nel complesso l'evento può avvenire in ambito ospedaliero e si parla di IRA ospedaliera, o in ambito comunitario e si parla di IRA comunitaria: generalmente nel paziente ricovertato la insufficienza renale acuta si inserisce in un quadro di MOF, multiple organ disfunction ed è associata ad una elevata mortalità.
Dal punto di vista clinico l'unico mezzo non invasivo per la valutazione della velocità di filtrazione glomerulare è la CREATININA SIERICA, tale indice come tale e come accennato in precedenza, presenta dei limiti:

- non sempre, soprattutto in casi acuti, la creatininemia rispecchia la reale condizione della filtrazione glomerulare: è necessario un certo tempo perché i livelli di creatinina si adattino alla condizione reale del paziente.
- La creatinina viene rimossa con la dialisi e di conseguenza non è utilizzabile una volta innescata la dialisi stessa.

Inoltre non esiste un cut off universalmente riconosciuto per stabilire a quale livello di creatininemia vi sia una insufficienza renale acuta, è suggerito generalmente di valutare quale sia il livello di creatinina nel tempo.

VALUTAZIONE DEL PAZIENTE E STADIAZIONE:

nel complesso riconosciamo cinque stadi del danno renale acuto:

- rischio o risk.
- Danno o injury.
- Insufficienza o failure.
- Perdita o loss.
- Malattia renale terminale o end stage kidney disease.

Caratterizzati da diversi parametri di GFR e di diuresi stabiliti tramite uno studio apposito detto RIFLE (Risk-Ingiury-Failure-Loss-EndStageKidneyDisease) come riassunto nella tabella:

	Criteri relativi al GFR	Criteri relativi alla diuresi
RISK	• Aumento della creatinina sierica di 1.5 volte. • VFG ridotto di più del 25%	<0.5ml/Kg/h per 6 ore
INJURY	• Aumento della creatinina sierica di 2 volte. • VFG ridotto di più del 50%.	<0.5ml/Kg/h per 12 ore
FAILURE	• Aumento della creatinina sierica di 3 volte. • VFG ridotto di più del 75%. • creatinina sierica > 4mg/dl. • Aumento acuto della creatinina sierica di più di 0.5 mg/dl.	<0.3ml/Kg/h per 24 ore
LOSS	IRA persistente cioè perdita della funzione renale per più di 4 settimane.	

CC BY NC SA

ESKD	Uremia e perdita di funzione renale per più di 3 mesi

Mentre i segni rilevati per risk, injury e failure sono dotati di altra sensibilità (pochi falsi positivi) mentre i segni relativi a loss e ESKD sono dotati di alta specificità (pochi falsi negativi).
Naturalmente a diversi stadi della patologia si associano livelli di mortalità differenti:

- per lo stadio RISK il rischio relativo di morte è 2.4.
- per lo stadio INJURY il rischio relativo di morte è 4.15.
- per lo stadio FAILURE il rischio relativo di morte è 6.37.

CLASSIFICAZIONE AKIN SEMPLIFICATA:
visti i criteri clinici utilizzati, la classificazione a cinque stadi è stata modificata e ridotta ad una classificazione a tre stadi come emerge dalla tabella:

STADIO	CREATININA SIERICA	DIURESI
1	• Aumento della creatinina di più di 0.3mg/dl. • Aumento della creatinina di più di 150-200% del valore di base.	Calo di 0.5ml/Kg/h per più di 6 ore
2	Aumento della creatininemia di più del 200-300% del valore di base.	Calo di 0.5ml/Kg/h per più di 12 ore
3	• Aumento della creatininemia di più del 300% del valore di base. • In presenza di una creatinina di base maggiore di 4mg/dl, un incremento di almeno 0.5mg/dl.	Calo di 0.3ml/Kg/h per 24 ore o anuria per 12 ore

IL DANNO RENALE ACUTO O ACUTE KIDNEY INJURY (AKI):

si definisce come:

- repentino, in meno di 48 ore, aumento della creatininemia di 0.3mg/dl rispetto al valore di base.
- Aumento di più del 50% della creatininemia.
- Oliguria: meno di 0.5ml/h per più di 6 ore.

EZIOLOGIA:
il danno renale acuto è dovuto alla presenza di una insufficienza renale acuta, tale insufficienza renale induce un calo del VFG e può insorgere per tre motivi:

- PRERENALE, interessa quindi la perfusione del rene e si parla di causa prerenale.
- RENALE interessa quindi il parenchima renale e si parla di causa parenchimale.
- POSTRENALE O OSTRUTTIVO interessa quindi la emissione dell'urina e si parla di causa ostruttiva.

INSUFFICIENZA RENALE ACUTA PRERENALE:
fondamentalmente si tratta di cause che provocano una RIDUZIONE DELLA PRESSIONE DI PERFUSIONE O DELLA PERFUSIONE RENALE:

- RIDUZIONE EFFETTIVA DEL VOLUME EXTRACELLULARE che può avvenire in caso di:
  - emorragia.
  - Disidratazione.
  - Vomito.

CC BY NC SA

    - Diarrea.
    - Ustioni diffuse.
    - Diuretici.
- RIDUZIONE RELATIVA DEL VOLUME INTRAVASCOLARE che può essere dovuta a:
    - redistribuzione dei fluidi come avviene in caso di cirrosi, sindrome nefrosica, occlusione intestinale, pancreatite, peritonite o grave malnutrizione con conseguente calo della protidemia.
    - Ridotta gittata cardiaca come avviene in caso di shock cardiogeno, valvulopatie, miocarditi, infarto del miocardio, scompenso cardiaco, embolia polmonare e tamponamento cardiaco.
    - Vasodilatazione periferica non compensata: ipotensione, sepsi, ipossiemia, shock anafilattico.
    - Vasocostrizione renale: ipercalcemia, sepsi, inibizione della sintesi di prostaglandine, sindrome epato renale.

Nel complesso abbiamo un rene funzionante, ma una scarsa perfusione dello stesso: se la pressione cala al di sotto di un certo livello, generalmente 80mmHg, il danno renale diviene biologico e si sovrappongono una causa funzionale ad una tissutale. Chiaramente c'è oligoanuria.

<u>INSUFFICIENZA RENALE ACUTA PARENCHIMALE:</u>

si tratta in questo caso di un danno renale vero e proprio, le cause di danno al parenchima renale sono classificabili in due grandi categorie:

- DANNO TUBULO-INTERSTIZIALE dove abbiamo una vera e propria necrosi del tessuto tubulare. Come accennato in precedenza, il tubulo è in grado tramite meccanismi di compenso di supplire al danno, di conseguenza quando emerge una vera e propria IRA, allora il danno tubulare è abbastanza esteso. Nel complesso possiamo avere un danno:
    - EMODINAMICO: in caso di riduzione del volume a livello del rene, si attiva il sistema RAAAS. Come accennato in precedenza l'effetto della angiotensina è quello di aumentare la contrazione della arteriola efferente, di conseguenza:
        - si riduce il flusso midollare per la parziale ischemizzazione dei vasa recta spuri.
        - Il tubulo viene meno nutrito.

      Si possono avere quindi dei danni ischemici importanti.
    - TOSSICO che può essere indotto da numerose sostanze a carattere nefrotossico, ricordiamo:
        - antimicrobici.
        - Mezzi di contrasto iodati e utilizzati per la RMN.
        - Anestetici.
        - Immunosoppressori.
        - Antineoplastici.
        - Prodotti di erboristeria.
    - OSTRUTTIVO che può essere causato da:
        - mieloma: si parla di myeloma cast nephropathy dove le catene leggere delle immunoglobuline, prodotte in quantità enorme, possono provocare dei danni

CC BY NC SA

molto seri soprattutto a livello del segmento S3.
        - Farmaci capaci di dare cristallizzazione, per esempio i chinolici.
        - Crash syndrome sindrome traumatica: in caso di grossi traumi muscolari (incidenti d'auto o schiacciamento) la liberazione di mioglobina e l'incremento della acidità del sangue possono provocare seri danni renali.
        - Cilindri di emoglobina che si possono formare in caso di emolisi intravascolari importanti.
    - IPERSENSIBILITÀ A FARMACI che induce NEFRITI TUBULO INTERSTIZIALI: si tratta di eventi imprevedibili, solo alcuni farmaci sono riconosciuti come effettivamente associati a questo tipo di patologia.
    - VASCOLARE dove abbiamo fondamentalmente FENOMENI ISCHEMICI legati come accennato in precedenza:
        - alla partenza di emboli aterogeni o cardiaci generalmente.
        - Alla sclerodermia dove la attività infiammatoria legata al vaso ematico può provocare eventi ischemici importanti.

  In questi casi non necessariamente viene persa la diuresi: il tubulo non è in grado di riassorbire elementi dalla preurina, ma il fatto che non sia in grado di farlo, non ne inficia la produzione. Il paziente presenta anzi spesso delle urine fortemente diluite.
  Il 50% delle forme di insufficienza renale acuta ad eziologia parenchimale sono a DIURESI CONSERVATA.
- DANNO GLOMERULARE che può essere dovuto a numerose diverse cause, ricordiamo:
    - glomerulonefriti acute rapidamente progressive.
    - Glomerulonefriti post infettive soprattutto da streptococco β emolitico di tipo A.
    - lupus eritematoso sistemico.

  Le patologie glomerulari sono in realtà moltissime.

<u>INSUFFICIENZA RENALE ACUTA OSTRUTTIVA:</u>
le cause in questo caso possono essere molto differenti:

- ADENOMATOSI DELLA PROSTATA sicuramente la causa più comune, si manifesta con:
    - globo vescicale palpabile e sicuramente positivo alla percussione.
    - Ipertrofia della prostata valutabile alla esplorazione rettale.
    - Iscuria paradossa: svuotamento parziale della vescica da troppo pieno.

  L'incremento della pressione nella vescica può risalire verso gli ureteri, raggiungere il bacinetto renale, provocare una idronefrosi, aumentare la pressione nei tubuli e quindi ridurre il gradiente della pressione di filtrazione. Quando il gradiente si annulla, la filtrazione diviene zero e il nefrone non funziona più.
- IPERTROFIA DELLA MUSCOLATURA VESCICALE con formazione spesso di diverticoli.
- COLICA RENALE dove generlamente la insufficienza è monolaterale.
- OSTRUZIONE AB ESTRINSECO causata da:
    - fibrosi retroperitoneale.
    - Neoplasie del grosso intestino che inglobano gli ureteri.

CC BY NC SA

    - Aneurismi aortici di grosse dimensioni, eventualmente infiammatori.
- DANNO GLOMERULARE.
- ISCHEMIE ACUTE tipiche per esempio in caso di aborti spontanei.

DIAGNOSI:

la diagnosi, soprattutto nel paziente non ospedalizzato, può essere difficoltosa:

- ANAMENSI vanno sempre valutati con attenzione:
    - anamensi fisiologica:
        - Lavoro.
        - Comorbidità.
        - Esposizione a fattori di rischio.
    - Anamensi patologica remota:
        - angina pectoris.
        - Scompenso cardiaco.
    - Anamensi patologica prossima:
        - farmaci assunti.
        - Recenti diarrea e vomito.
- ESAME DELLE URINE prima cosa da controllare in questi pazienti, è la funzione del rene, nel complesso si valutano:
    - colore delle urine che può dare una indicazione relativa alla concentrazione delle stesse: come accennato il 50% dei pazienti con insufficienza renale acuta parenchimale presenta urine chiare, non concentrate.
    - Torbidità delle urine che può rilevare la presenza di proteine o cellule, aspetti che naturalmente vanno approfonditi dal punto di vista microscopico.
    - pH che spesso diviene alcalino in caso di infezione urinaria.
    - Valutazione del danno tubulare se eventualmente presente.
    - Valutazione dei cilindri eventualmente presenti, essenziale nel determinare la natura del danno.
- VALUTAZIONE DELLA ESCREZIONE RENALE DI SODIO, si tratta del rapporto tra la clearance del sodio e la clearance della creatinina; nel complesso l'equazione è semplificabile come segue:
  dove naturalmente U indica la concentrazione urinaria del fattore preso in considerazione e P quella plasmatica.

$$\frac{\frac{UNa*Vol}{PNa}}{\frac{UCr*Vol}{PCr}}=\frac{UNa*PCr}{PNa*UCr}$$

- ECOGRAFIA RENALE che consente di valutare lo stato del tessuto renale:
    - in caso di IRA ci aspettiamo, salvo fenomeni necrotici massivi, una conservazione della ecogenicità del rene.
    - In caso di IRC cui si sovrappone uno scompenso e quindi una IRA, ci aspettiamo di trovare un rene dotato di ecogenicità alterata.

  Normalmente la ecogenicità di un fegato sano e di un rene sano è la stessa.

CC BY NC SA

Tramite ecografia è possibile naturalmente anche valutare la presenza di una idroureteronefrosi.

L'ESAME DELLE URINE:

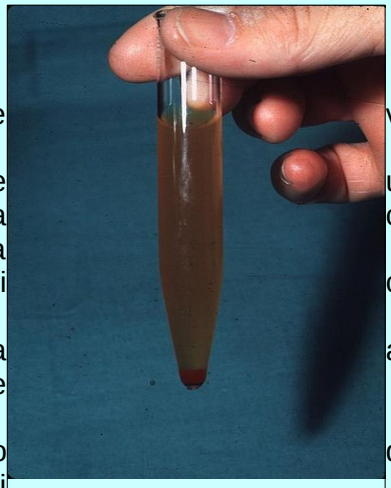
in condizioni normali l'urina si presenta LIMPIDA E DI COLORE GIALLO PAGLIERINO per la presenza di urocromo, urobilinogeno e uroeritrina, pigmenti biliari eliminati dal rene.

ESAME CHIMICO FISICO DELLE URINE:

possono essere molto significativi:

- TORBIDITÀ potrebbe essere dovuta a:
  - precipitazione di fosfati in caso di pH alcalino.
  - Presenza di PUS, MUCO O BATTERI.

  Un suo incremento è indice generalmente di infezione delle vie urinarie.
- SFUMATURA ROSSA chiara o scura indica generalmente una ANOMALA PRESENZA DI SANGUE che viene confermata con l'esame per la ricerca della emoglobina: non è sufficiente la ricerca microscopica di globuli rossi che possono, in alcuni casi, non essere presenti.
  La colorazione ROSSASTRA può in ogni caso dipendere da altri fattori come il ciclo mestruale o la assunzione di farmaci e alimenti particolari.
- COLORAZIONE ARANCIONE: fa pensare ad un incremento della UROBILINA presente nelle urine. L'urobilina è un segnale di malattie A CARICO DEL FEGATO o del SANGUE: deriva infatti dal catabolismo della bilirubina.
- COLORAZIONE MARRONE: tale colorazione è data alle urine dalla presenza di BILIRUBINA, indice di alterata funzionalità epatica.



Ematuria: il campione è stato centrifugato e risulta evidente la presenza di globuli rossi nel fondo del campione.
immagine tratta da wikipedia

ALTRI FATTORI ASSOCIATI ALL'ESAME CHIMICO FISICO:

oltre al colore, visibile direttamente, si possono analizzare:

- DENSITÀ rispetto all'acqua distillata: questo parametro CI DICE QUANTO IL RENE È IN GRADO DI RIASSORBIRE DAL FILTRATO GLOMERULARE, è un buon indice DELLA FUNZIONE TUBULARE. In condizioni normali la concentrazione delle urine varia tra:
  - 1005
  - 1025

  e si parla di NORMOSTENURIA. Tale parametro tuttavia anche in condizioni fisiologiche può risultare alterato:
  - in caso di astensione dai liquidi il peso specifico può superare i 1025.
  - in caso di incremento dei volumi di liquidi assunti, il peso può arrivare al di sotto dei 1005.

  La valutazione di questo parametro va quindi eventualmente eseguita più volte: una diluizione saltuaria delle urine non è generalmente patologica mentre diluizioni prolungate nel tempo possono essere indici di patologie a carico del tubulo. La misurazione del campione prelevato al mattino, maggiormente concentrato fisiologicamente, è quindi ideale.
- pH che risulta variabile in un intervallo tra:
  - 4,8.
  - 7.

  MOLTI FATTORI POSSONO INCIDERE SUL pH IN SENSO NON PATOLOGICO, per esempio:
  - diete iperproteiche tendono ad acidificare le urine: la maggior parte degli acidi prodotti dalla

CC BY NC SA

dieta deriva proprio dalle proteine, soprattutto animali.
    - farmaci a base di bicarbonato di sodio e potassio possono alcalinizzare le urine in modo significativo: il potassio viene escreto nel tubulo al posto del protone grazie alla azione dell'aldosterone.
- PROTEINE PRESENTI: come accennato fisiologicamente la maggior parte delle proteine escrete con le urine viene riassorbita, una proteinuria fisiologica varia tra:
    - 40mg/die,
    - 200mg/die.

  La perdita di albumine nelle urine può essere dovuta a sforzi fisici, malattie febbrili o colpi di calore che rallentano il flusso ematico renale favorendo la fuoriuscita della albumina attraverso i diaframmi di filtrazione. Alterazioni di questo valore possono essere associate a:
    - GLOMERULONEFRITI.
    - PIELONEFRITI cioè infezioni a carico del calice e del bacinetto renale.
    - SINDROME NEFROSICA che provoca un danno a livello renale per cui gran parte delle proteine filtrate vengono perse.

  Il problema diviene significativo nel momento in cui il calo della albuminemia interferisca con la osmolarità ematica.

  Nel complesso la proteinuria può essere classificata in:
    - GLOMERULARE legata a danno diretto al glomerulo, può essere distinta in:
        - SELETTIVA un danno contenuto porta perdita di proteine con peso molecolare fino a 67kd: viene persa prevalentemente ALBUMINA e il danno È DI PICCOLE DIMENSIONI.
        - NON SELETTIVA legata ad un danno consistente alla struttura glomerulare, possono filtrare nelle urine anche immunoglobuline.
    - TUBULARE associata a deficienze quindi di RIASSORBIMENTO: in questo caso la proteinuria è presenta ma riguarda unicamente le proteine presenti nel tubulo fisiologicamente che sono relativamente poche.
    - FORME MISTE che possono essere legate:
        - ad una insufficienza glomerulare che porta alla perdita di proteine.
        - L'accumulo di proteine nel filtrato glomerulare diviene tale da saturare i meccanismi di riassorbimento tubulare.

      Una grande quantità di proteine passa nelle urine: in questo caso la insufficienza è duplice.

  Alla osservazione del campione un incremento delle componenti proteiche si manifesta con una SCHIUMOSITÀ DELLE URINE.
- BILIRUBINA CONIUGATA: SE SUPERIORE AI 2-2,5 mg/100ml si parla di BILIRUBINURIA legata, come visto in precedenza, principalmente A DANNI POSTEPATICI dei meccanismi di smaltimento.
- PIGMENTI BILIARI che non sono fisiologicamente presenti se non in piccola quantità, possono incrementare in concentrazione in caso di:
    - epatopatie virali.
    - epatopatie tossiche.
    - cirrosi.
    - neoplasie.
    - ostruzione delle vie biliari.
- GLUCOSIO: come noto fintanto che le concentrazioni di glucosio ematico sono al di sotto dei 180mg/dl, non viene riversato glucosio nelle urine. La sua presenza indica una patologia diabetica in stato avanzato.
- UREA principale mezzo utile alla eliminazione delle urine, valori normali di escrezione sono di 25-35g nelle 24h, tali valori possono aumentare in caso di:

- diete iperproteiche.
- stati febbrili.

In caso di deficit di eliminazione e produzione si possono avere problemi molto seri legati a IPERAMMIONIEMIA, UREMIA E AZOTEMIA.

- CORPI CHETONICI composti derivati dagli acidi grassi utili a finanziare l'organismo in caso di calo delle riserve glucidiche o nel momento in cui il suo utilizzo sia impossibile come avviene nel diabete. Questi composti polari di piccole dimensioni si portano nelle urine e vengono escreti, fa eccezione l'acetone che, volatile, viene escreto con al respirazione.
- EMOGLOBINA che compare tipicamente in caso di incremento della concentrazione ematica della proteina in questione; la sua presenza può essere indice di:
  - ANEMIE EMOLITICHE.
  - ANEMIE EMOLITICHE DA FARMACI.
  - INFEZIONI DELLE VIE URINARIE.

  Molto differente dal punto di vista eziologico e sintomatologico dalle ematuria dalla quale si distingue in quanto in caso di EMATURIA LA PRESENZA DI GLOBULI ROSSI, nel precipitato o alla osservazione microscopica, RISULTA EVIDENTE. Dal punto di vista diagnostico la concentrazione di emoglobina nelle urine è proporzionale al grado di emolisi intravascolare.

ESAME MICROSCOPICO:

fondamentale nella valutazione delle componenti cellulari presenti nelle urine, nello specifico si valuta la presenza di:

- ERITROCITI che fisiologicamente dovrebbero essere assenti o pochissimi, da 0 fino a 2 per campo. Nel caso in cui si osservi un aumento superiore ai 2 eritrociti per campo si parla di EMATURIA, le cause possono essere:
  - calcoli renali che lesionano la parete delle vie urinarie fino alle emorragia.
  - Glomerulonofrite in casi abbastanza gravi.
  - neoplasie maligne e benigne che possono provocare emorragie intermittenti.
  - Farmaci, soprattutto di tipo anticoagulante.
  - infezioni delle basse vie urinarie.

  L'ematuria può essere classificata in due grandi categorie:
  - MACROEMATURIA.
  - MICROEMATURIA.

  LOCALIZZAZIONE DELLA EMORRAGIA:

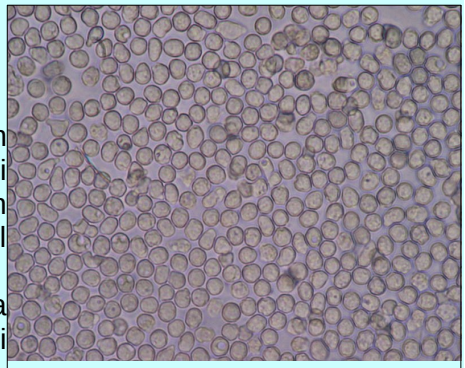
  la localizzazione della emorragia risulta fondamentale dal punto di vista diagnostico, possiamo dire che il sangue può passare nelle vie urinare e quindi nelle urine tramite due vie:
  - per una emorragia della parete vasale.
  - Per una alterazione molto significativa dei processi di filtrazione glomerulare.

  È possibile valutarne la provenienza CONTANDO I GLOBULI ROSSI DISMORFICI: passando attraverso i DIAFRAMMI DI FILTRAZIONE DEL GLOMERULO il globulo rosso SI DEFORMA divenendo DISMORFICO, cosa che non avviene invece se la causa della ematuria è una emorragia. Nello specifico si parla di EMATURIA GLOMERULARE SE IL DISMORFISMO ARRIVA IN PERCENTUALE AL DI SOPRA DELL'80%. Altro indice utile è la ALFA DUE MICROGLOBULINA: tale proteina è tanto grande da non poter passare attraverso il glomerulo se non in situazioni estreme, la sua presenza individua quindi una ematuria di derivazione emorragica.
- LEUCOCITI indice chiaramente di fattori infiammatori delle vie urinarie: sono per lo più associati ad infiammazioni ed infezioni delle alte o basse vie urinarie. Fisiologicamente sono ASSENTI o presenti in numero di 1-2 PER CAMPO, in caso di incremento:
  - MOLTO CONSISTENTE si tratta probabilmente di INFEZIONI DELLE VIE URINARIE.
  - RELATIVAMENTE CONSISTENTI si tratta di fenomeni di:

CC BY NC SA

    - glomerulonefrite.
    - Prostatite.
    - Traumi.
    - neoplasie della vescica
- CELLULE EPITELIALI che normalmente sono presenti in piccola quantità: incrementi delle loro concentrazioni EVIDENZIANO LA PRESENZA DI UNA INFEZIONE o di un processo IRRITATIVO INFIAMMATORIO che ne provoca il distacco.
- BATTERI E MICETI: in condizioni normali l'urina è sterile, la presenza di batteri o funghi associata a leucociti, è indice di infezione.
- CILINDRI cioè agglomerati di proteine ed altri elementi cellulari che normalmente NON SONO PRESENTI NEL SEDIMENTO URINARIO. Possono essere di diverso tipo e associarsi a condizioni patologiche differenti:
    - cilindri JALINI che si formano dopo anestesie, sforzi fisici e in caso di nefrite.
    - Cilindri ERITROCITARI E LEUCOCITARI.
    - Cilindri PIGMENTATI caratteristici dell'ITTERO e delle EMOLISI ACUTE.
    - Cilindri EPITELIALI formati da cellule in fase di SFALDAMENTO dell'epitelio urinario.
- CRISTALLI che possono presentare o meno significato patologico, ricordiamo tra i cristalli più comuni:
    - fosfato di calcio.
    - Carbonato di calcio.
    - acido urico in caso di uricemia.
    - Ossalato di calcio.

  Tra i cristalli patologici possiamo identificare:
    - cristalli di LEUCINA in caso di insufficienza epatica.
    - cristalli di CISTINA in caso di patologie renali.
    - cristalli di TIROXINA in caso di insufficienza epatica.
    - Cristalli di SULFADAZINA per la assunzione di sulfamidici.



Globuli bianchi in un campione di urine visti al microscopio ottico.
immagine tratta da wikipedia

<u>VALUTAZIONE DELLA FUNZIONALITÀ GLOMERULARE:</u>

si tratta di test utili a determianare QUANTO IL GLOMERULO È IN GRADO DI ELIMINARE SOSTANZE NOCIVE DAL SANGUE.

CLEARANCE RENALE:

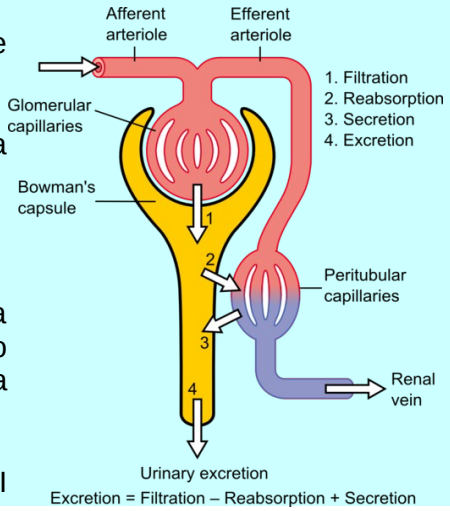
con il termine clearance si intende la capacità del rene di eliminare una data sostanza dal sangue.

IL TEST DELL'INULINA:

la clearance renale si valuta storicamente con la inulina, una sostanza che:

- viene liberamente filtrata.
- non viene secreta
- non viene riassorbita

la quantità di inulina ematica è quindi strettamente correlata alla clearance renale. L'unico problema legato a questo test è il fatto che può essere eseguito unicamente in OSPEDALE in quanto la inulina va somministrata per via endovenosa.



IL TEST DELLA CREATININA:

ad oggi si valuta generalmente la concentrazione SIERICA DI

CC BY NC SA

CREATININA, si tratta di un composto prodotto dal muscolo in attività, tale composto:
- VIENE FILTRATO.
- VIENE ANCHE ESCRETO.

la quota escreta È PICCOLISSIMA e viene generalmente APPROSSIMATA senza problemi.
LA CREATININA:
la creatinina è un prodotto catabolico della FOSFOCREATINA: nell'utilizzo muscolare di questo composto, fondamentale riserva energetica, una parte della fosfocreatina viene convertita in modo irreversibile in creatinina che viene eliminata dal rene. Normalmente questo fattore risulta aumentato in caso di:
- attività fisica.
- Grande massa muscolare.

i valori normali sono variabili in un intervallo tra:
- 0,6mg/dl.
- 1,2mg/dl.

E si alzano normalmente verso sera.
Un aumento della CREATININEMIA è indice generalmente di un DANNO RENALE AVANZATO.
VALUTAZIONE DELLA CLEARANCE:
la valutazione della clearance a partire dai livelli di creatinina sierica si esegue grazie ad una formula matematica:

$$\text{CLEARANCE} = \frac{[\text{urinaria}]*\text{volume di urine nelle 24h}}{[\text{plasmatica}]}$$

la formula può poi essere correlata alla massa corporea in questo modo:

$$\text{CLEARANCE} = \left(\frac{[\text{urinaria}]*\text{volume di urine nelle 24h}}{[\text{plasmatica}]}\right) * \left(\frac{1{,}73\ (\text{superficie corporea media})}{\text{Superficie corporea paziente}}\right)$$

LA CLEARANCE STIMATA DELLA CREATININA:
meccanismo ancora più rapido per la valutazione della clearance nelle 24 ore si basa su formule matematiche che tengono conto di sesso età e peso; ad oggi la CLEARANCE STIMATA DELLA CREATININA viene considerata un fattore attendibile a livello clinico.
<u>VALUTAZIONE DELLA FUNZIONALITÀ DEL RIASSORBIMENTO TUBULARE:</u>
come accennato la valutazione della funzionalità di riassorbimento si basa sul confronto tra CONCENTRAZIONI EMATICHE E NELLE URINE DI DATI COMPOSTI quali:
- elettroliti.
- Glucosio.
- bicarbonati e protoni.

Si tratta di un fattore fondamentale.
Alcuni quadri particolarmente caratteristici rilevabili alle analisi delle urine sono riportati in tabella:

DIAGNOSI	REPERTI URINARI CARATTERISTICI	ALTRI ASPETTI
Necrosi tubulare acuta	• Cilindri granulari. • cellule tubulari. • cilindri di cellule epiteliali tubulari.	
Nefrite tubulo interstiziale	• Globuli bianchi. • Clinidri di globuli bianchi.	Assenza di batteriuria

Infezione urinaria	• Globuli bianchi. • Clinidri di globuli bianchi.	batteriuria
glomerulonefrite	• Proteinuria sopra i 300mg/dl. • Eritrocituria. • Cilindri eritrocitari.	
Sindrome epatorenale	bilirubina	Sedimento negativo

LA TERAPIA:

in caso di insufficienza renale acuta con effetti tossici importanti ed eventualmente una vera e propria uremia, si deve ricorrere al trattamento dialitico. Ricordiamo che:

- in caso di insufficienza renale acuta indotta da farmaci, la terapia è:
  - la rimozione immediata del farmaco.
  - L'uso di diuretici tiazidici: in questo modo si inibisce il riassorbimento del sodio attivo e di conseguenza il consumo di ATP. Nonostante non ci siano evidenze scientifiche per quanto riguarda questo approccio, epiricamete è dimostrato che funziona molto bene.
- Se il quadro è quello di una deplezione di volume, chiaramente il diuretico non va somministrato, al contrario va impostata una adeguata terapia per il ripristino dei volumi circolanti.

La terapia di sostegno permane in ogni caso fondamentale per i segni e sintomi specificamente coinvolti.

CC BY NC SA

LE NEFROPATIE GLOMERULARI

le nefropatie glomerulari sono un problema dal punto di vista epidemiologico non sono diffuse quanto altre patologie trattate, ma rivestono un grande interesse per l'interessamento sistemico che le caratterizza. Nel complesso:

- le patologie glomerulari primitive rappresentano l'8% dei nuovi ingressi in dialisi.
- le patologie glomerulari secondarie rappresentano il 2% dei nuovi ingressi in dialisi.

Nel complesso circa il 10% dei nuovi ingressi in dialisi.

CLASSIFICAZIONE:

la classificazione delle malattie glomerulari è un argomento molto dibattuto e sono state proposte diverse categorie.

- La prima classificazione proposta considera unicamente le GLOMERULONEFRITI, patologie comuni ma non sempre presenti in tutti i casi si nefropatia glomerulare, in particolare distinguiamo:
  - GLOMERULONEFRITI PRIMITIVE a loro volta classificabili in:
    - idiopatiche.
    - Da causa nota.
  - GLOMERULONEFRITI SECONDARIE per esempio la glomerluonefrite diabetica.
- La seconda classificazione proposta prende in considerazione distingue le patologie ad eziologia immunologica da quelle ad eziologia non immunologica, nello specifico:
  - a causa non immunologica.
  - A causa immunologica, distinguiamo:
    - da immunocomplessi circolanti: si tratta di patologie molto comuni dove i complessi immuni formatisi in circolo si depositano a livello renale provocando un danno infiammatorio.
    - Da formazione in sede di immunocomplessi che possono formarsi:
      - per la positività dell'antigene che viene attratto dalla carica negativa netta dei pori di filtrazione glomerulare.
      - Perdita di tolleranza immunologica e formazione di immunocomplessi da antigeni glomerulari.
- La terza classificazione prevede la valutazione della biopsia renale e quindi la espressione di un parere clinico e istologico. Alla biopsia renale possiamo individuare:
  - la distribuzione della lesione, si definiscono:
    - forme DIFFUSE che coinvolgono circa il 50% o più del parenchima glomerulare analizzato.
    - Forme FOCALI che coinvolgono meno del 50% del parenchima glomarulare analizzato.
    - Forme GLOBALI dove è interessato l'intero glomerulo e la membrana basale è ispessita nel suo complesso.
    - Forme SEGMENTALI dove solo una parte della matassa capillare glomerulare è danneggiata.
    - LESIONI GLOMERULARI MINORI diffuse e di piccola entità.

CC BY NC SA

- La caratteristica della lesione, per questo distinguiamo:
  - forme IALINOSE con deposito di glicoproteine e lipidi.
  - SCLEROSI caratterizzata dalla presenza di materiale fibroso e fibrillare di derivazione della matrice mesangiale o da condensazione della membrana basale.
  - FIBROSI cioè deposito di fibre di collagene.

La valutazione del quadro istologico consente di inquadrare la patologia in uno dei seguenti quadri:

- GLOMERULONEFRITE A LESIONI MINIME dove sono presenti alterazioni glomerulari minori.
- GLOMERULOSCLEROSI SEGMENTALE FOCALE dove sono presenti lesioni focali o segmentali.
- GLOMERULONEFRITE FOCALE dove sono presenti lesioni focali.
- GLOMERULONEFRITE MEMBRANOSA caratterizzata da iperproliferazione della membrana basale.
- GLOMERULONEFRITE PROLIFERATIVA caratterizzata dalla proliferazione di diverse cellule a livello del glomerulo.
- GLOMERULONEFRITE MESANGIALE caratterizzata da proliferazione del solo mesangio.
- GLOMERULONEFRITE SCLEROSANTE dove sono presenti elementi di sclerosi.
- GLOMERULONEFRITI NON CLASSIFICATE.

- CLASSIFICAZIONE CLINICA, sicuramente la migliore classificazione in assoluto e la più utilizzata. Nel complesso distinguiamo:
  - glomerulonefrite ACUTA con grave danno mesangiale ed endoteliale.
  - Glomerulonefrite RAPIDAMENTE PROGRESSIVA con danno diffuso a livello mesangiale ed endoteliale accompagnato da un danneggiamento delle cellule della parete della capsula del Bowman.
  - Glomerulonefrite CRONICA.
  - Glomerulonefrite NEFROSICA dove il danno colpisce il podocita prevalentemente.
  - Glomerulonefrite OLIGOSINTOMATICA.

<u>LE GLOMERULONEFRITI DA IMMUNOCOMPLESSI:</u>

si tratta di glomerulonefriti particolari che meritano un apposita discussione, tali glomerulonefriti sono dovute alla presenza di immunocomplessi circolanti, la formazione di queste patologie è dovuta alla presenza di determinati fattori fisiopatologici:

- IMMUNOCOMPLESSI CIRCOLANTI:
  - gli immuncomplessi di piccole dimensioni , che si formano il lieve eccesso di antigene, persistono più a lungo in circolo e tendono a depositarsi a livello glomerulare.
  - Immunocomplessi carica positiva tendono ad oltrepassare il filtro podocitario e a depositarsi a livello sottoepiteliale.
  - Caratteristiche dell'ospite: se si forma una risposta anticorpale massiccia, complessi immuni di grandi dimensioni vengono rapidamente eliminati dal sangue dal sistema monocito macrofagico.

CC BY NC SA

- IMMUNOCOMPLESSI A FORMAZIONE LOCALE la cui formazione è favorita da:
  - iperattività mesangiale con maggior fissazione delle macromolecole circolanti.
  - Maggiore affinità degli antigeni verso strutture glomerulari dove si depositano.
  - Antigeni che danno una reazione crociata con molecole presenti a livello glomerulare.
  - Effetto di amplificazione della proteinuria.

A prescindere da quale sia la origine dell'immunocomplesso, l'effetto patogenetico finale è comunque dovuto alla attivazione del complemento, in particolare i componenti da C5 a C9 che, pur non provocando una reazione citolitica diretta, provocano seri danni stimolando:

- reazioni infiammatorie potenti a livello locale.
- Riorganizzazione tissutale importante.

LA GLOMERULONEFRITE MEMBRANOSA:
inizialmente individuata nel ratto per la reazione autoimmunitaria tra la proteina megalina, espressa nel topo a livello podocitario mentre nell'uomo solo a livello tubulare, è l'archetipo di una serie di patologie autoimmuni di tipi simile nell'uomo. Nello specifico due forme di glomerulonefrite membranosa sono:

- reazione contro il recettore per la fosfolipasi A2 come avviene nel 70% delle forme idiopatiche di questa malattia; gli anticorpi coinvolti sono di classe IgG4.
- LES che anche in questo caso provoca una glomerulonefrite membranosa ma in relazione alla presenza di altri tipi di antigeni.

SINDROME NEFRITICA ACUTA:

si caratterizza per un esordio rapido ed improvviso con:

- macroematuria.
- Proteinuria.
- Ipertensione.
- Diminuzione della filtrazione glomerulare e ritenzione idrosalina con formazione di edemi:
  - declivi, soprattutto alle cavliglie.
  - Del connettivo lasso, visibile in sede periorbitale soprattutto.

Si distinguono diverse forme di sindrome nefritica acuta:

- FORMA POST INFETTIVA tipicamente successiva ad una infezione tonsillare da streptococco β emolitico di tipo A trattata con successo con antibiotici. La patologia inizia dopo 1-3 settimane dalla risoluzione della infezione con:
  - formazione di edemi, primo sintomo.
  - Aumento della pressione.
  - Ematuria.
  - Filtrato ridotto con VFG sotto i 50ml/min.
  - Incremento della creatinina che arriva a 1.8mg/dl.

  A livello anatomopatologico si individua un glomerulo addensato e ricco di complemento attivo (immunoistochimica), tramite studi di microscopia elettronica si individuano immunocomplessi a sede sottoepiteliale, tra il podocita e la membrana basale.
  - La proteinuria è determinata da danno alla membrana basale dovuto al deposito di

immunocomplessi.
    - Il riassorbimento eccessivo di sali e sodio in particolare è dovuto alla stimolazione generica al riassorbimento dato dall'eccesso di filtrazione (feedback).

  Dosando i livelli ematici di complemento si nota il calo.
  Il trattamento prevede l'uso di diuretici utili a garantire il flusso urinario e quindi a garantire una adeguata funzionalità del glomerulo.
- FORME PARA INFETTIVE non del tutto chiare, probabilmente derivano dalla deposizione post infettiva di IgG.
- GLOMERULONEFRITE LUPICA.
- GLOMERULONEFRITE DA DEPOSITI MESANGIALI DI IgA:
    - spesso associata a fenomeni infettivi.
    - Spesso si riconosce una eziologia familiare.
    - È dovuta al deposito di IgA in eccesso, ma non direttamente compatibili con l'agente infettivo.
- GLOMERULONEFRITE SCLEROSANTE DIFFUSA.
- PORPORA DI SHONLEIN HENOCH: si tratta di una vasculite sistemica dei piccoli vasi. Si caratterizza per:
    - la formazione di porpore palpabili.
    - Una eziologia spesso legata a farmaci o infezioni.
    - Si accompagna a danni a livello cutaneo, del tratto gastroenterico(dolori addominali, sanguinamenti, rettoralgia, ematochezia), articolare (artrite acuta).
- Vasculiti ANCA correlate.
- Infezioni da VIRUS EPATITCI B e C e HIV che possono provocare la formazione di CRIOGLOBULINEMIE e di conseguenza al deposito di crioglobuline a livello renale. La diagnosi di queste patologie può essere anche complessa, in ogni caso ricordiamo:
    - si può osservare il crioprecipitato prelevando prima il siero e mantenendolo a 37° per poi abbassare la sua temperatura a 4° e valutare il suo comportamento nelle 24 ore. Naturalmente le criologlobuline vanno valutate unicamente nel siero, in caso contrario si osserverebbe un parallelo deposito di globuli rossi.
    - I valori di complementemia, soprattutto C3, risultano bassi.
    - Spesso il paziente è positivo per il fattore reumatoide.

  Generalmente questi quadri evolvono lentamente nel tempo, l'esordio non è acuto.

GLOMERULONEFRITE RAPIDAMENTE PROGRESSIVA:

si caratterizza per la comparsa improvvisa ed insidiosa di:

- ematuria, spesso macroscopica.
- Proteinuria.
- Anemia.
- Insufficienza renale rapidamente progressiva.

Dal punto di vista istologico la patologia è determinata dalla formazione di semilune a livello glomerulare da deposito di materiale fibrinoide e proliferazione cellulare a livello di:

- spazio di Bowman.
- Cellule epiteliali parietali.

Queste semilune COMPRIMONO IL FLOCULO DEI CAPILLARI GLOMERULARI portando ad

una sofferenza delle cellule ed eventualmente una necrosi fibrinoide dei vasi locali. La progressione della malattia è abbastanza rapida.

EZIOLOGIA:

le cause possono essere:

- glomerulonefrite post infettiva da immunocomplessi.
- Farmaci come l'allopurinolo che scatenano una reazione autoimmune diretta contro il glomerulo.
- Altre malattie da immunocomplessi.
- Malattie sistemiche da autoanticorpi come:
  - sindrome di GOODPASTURE.
  - Vasculiti ANCA correlate o paucimmuni.
  - Lupus eritematoso sistemico.
  - Porpora di Shonlein Henoch.

CLASSIFICAZIONE:

normalmente queste sindromi si dividono in tre quadri:

- TIPO 1 dovute ad anticorpi anti memebrana basale glomerulare.
- TIPO 2 dovute alla presenza di immunocomplessi.
- TIPO 3 o vasculiti ANCA CORRELATE .

In ogni caso molto spesso c'è un coinvolgimento sistemico e il paziente NON STA BENE, spesso è ANEMICO o ha una FEBBRICOLA COSTANTE.

In linea genrale PIÙ TARDI VIENE INDIVIDUATA LA PATOLOGIA, PEGGIORE È LA PROGNOSI PER LA FUNZIONE RENALE soprattutto per quanto riguarda per esempio le vasculiti ANCA correlate.

LE SINDROMI RENE POLMONE:

le sindromi rene-polmone sono sindromi a carattere generalmente autoimmune che interessano:

- il rene.
- il polmone.

Contemporaneamente, presentano natura molto differente. Ricordiamo:

- SINDROME DI GOODPASTURE: tale patologia generalmente colpisce rene e polmone, se clinicamente il coinvolgimento è solo renale, allora si parla di MALATTIA DA ANTICORPI ANTI-MEMBRANA BASALE DEL GLOMERULO. Dal punto di vista istologico gli anticorpi studiati alla immunofluorescenza presentano una disposizione a “fumo di sigaretta”.
- VASCULITI SISTEMICHE: le vasculiti sistemiche sono patologie di natura simile ma molto variegate, tra le varie vasculiti note, quelle che interessano il rene riguardano fondamentalmente vasi di medio calibro. Ricordiamo:
  - granulomatosi di Wagner.
  - panarterite nodosa.
  - sindrome di Churgh Strauss.
  - sindorme di Shonlein Henoch o vasculite crioglobulinemica.

  Molto spesso in queste vasculiti si manifesta una POSITIVITÀ PER GLI ANTICORPI ANCA, si tratta, come accennato in precedenza, di ANTICORPI DIRETTI CONTRO

COSTITUENTI DEI GRANULI DEI GRANULOCITI e si dividono in due categorie:

- pANCA: anticorpi compatibili con antigeni perinucleari, possono:
  - REAGIRE CON LA MIELOPEROSSIDASI dando spesso quadri di VASCULITE quali:
    - micropoliangioite.
    - Sindrome di Churg Strauss.
  - REAGISCONO CON DIVERSE MOLECOLE:
    - malattie croniche gastroenteriche quali:
      - epatiti autoimmuni.
      - colite ulcerosa.
  - Altre vasculiti a quadro maggiormente sistemico.
- cANCA: anticorpi compatibili con antigeni citoplasmatici:
  - REAGISCONO CON LA PROTEINASI 3.
  - SONO ASSOCIATI A VASCULITI come la sindrome di Wegner.

Complessivamente a prescindere dalla natura dell'anticorpo, si assiste ad una attivazione dei polimorfonucleati e alla loro MARGINAZIONE, il quadro istologico sia delle glomerulonefriti p che c ANCA è sempre lo stesso.

DIAGNOSI:

nel complesso possiamo ricercare:

- indici infiammatori sistemici.
- Autoanticorpi di vario tipo.
- Biopsia renale, nello specifico è possibile valutare la reattività rispetto ad ANTICORPI ANTI FIBRINOGENO che consente di osservare con ottima precisione la presenza di una fibrosi a forma di semiluna,

GLOMERULONEFRITE OLIGOSINTOMATICA:

si caratterizza per lo sviluppo repentino e subdolo di:

- ERITROCITURIA che può manifestarsi rapidamente e repentinamente.
- PROTEINURIA.

Il paziente è ASINTOMATICO E HA FUNZIONE RENALE NORMALE e il quadro non sempre preoccupante, ma una enorme quantità di DI NEFROPATIE PUÒ PROVOCARE DANNI MOLTO SERI SOPRATTUTTO A MEDIO E LUNGO TERMINE.

APPROCCIO DIAGNOSTICO AD ERITROCITURIA E PROTEINURIA:

- ERITROCITURIA o EMATURIA:
  - anzitutto si esegue una valutazione grossolana del campione delle urine e si valuta se queste siano LIMPIDE O TORBIDE.
  - Se il paziente è di sesso femminile va sempre richiesta la data dell'ultima mestruazione, una piccola quantità di globuli rossi può tingere le urine anche in fase premestruale. In caso di positività in questo caso si ripete l'esame a metà del ciclo.
  - Se viene individuato del sangue nelle urine, il SANGUINAMENTO PUÒ DERIVARE DA QUALSIASI PUNTO DAL BACINETTO ALL'URETRA, si distinguono quindi:
    - ERITROCITURIE O EMATURIE DI CAUSA UROLOGICA: per esempio dovute a calcoli o a lesioni mucosali o cistiti.

CC BY NC SA

- ERITROCITURIE O EMATURIE A CAUSA NEFROLOGICA che si caratterizzano per il passaggio del sangue ATTRAVERSO IL FILTRO GLOMERULARE: nel complesso queste ematurie o eritrociturie si riconoscono per la presenza di GLOBULI ROSSI DISMORFICI, globuli rossi che passando attraverso il filtro glomerulare soffrono e si deformano. In questo caso:
  - se sono presenti altri elementi nelle urine, allora si passa al trattamento nefrologico, si valutano:
    - proteinuria.
    - Cilindruria.
    - Acantocituria.
    - storia clinica.
    - aspetto ecografico del rene.

    Lo stick per la proteinuria nelle urine non andrebbe valutato in presenza di ematuria od eritrocituria al mattino: la rottura dei globuli rossi durante la notte infatti, può alterarne significativamente il risultato.
  - Se c'è solo ERITROCITURIA e il sedimento è normale, IL PROBLEMA È UROLOGICO, non nefrologico.

IL RUOLO DEL NEFROLOGO:
la eritrocituria sia macro che microscopica di origine nefrologica NON HA PESO PROGNOSTICO rispetto all'ingresso più rapido in dialisi. Generalmente l'approccio clinico alla eritrocituria è di attesa a meno che, chiaramente, non si associ a proteinuria o altri fattori prognostici negativi o alterazione della funzione renale.
Ricordiamo che per comprendere se il sanguinamento sia nefrologico È SUFFICIENTE GUARDARE IL SEDIMENTO, IL GLOBULO ROSSO DI DERIVAZIONE NEFROLOGICA SARÀ:

- spicolato.
- Rotto.
- Fortemente alterato nella forma.

- PROTEINURIA che generalmente in questi casi si presenta PIÙ TARDIVAMENTE, generalmente una volta individuato questo segno prognostico molto negativo:
  - si è aggressivi nella diagnosi e nel trattamento del paziente che ha una certa aspettativa di vita.
  - Si cerca di limitare i danni nel paziente molto anziano.

  Anche in questo caso NON C'È NESSUN ASPETTO CLINICO CHE INDUCE ALL'APPROFONDIMENTO DELLA PROTEINURIA e la malattia è FONDAMENTALMENTE ASINTOMATICA. È fondamentale una volta individuata una proteinuria, andare a studiarne le caratteristiche, se si tratta di una glomerulonefrite oligosintomatica, il passaggio alla insufficienza renale acuta è molto molto rapido. Nel complesso:
  - SI ESCLUDE LA PRESENZA DI MALATTIA FEBBRILE ACUTA O INFEZIONE URINARIA: per ragioni enzimatiche in presenza di un pH fortemente alcalino, una striscia per lo stick delle urine, tamponata con acidità molto forte, risulta falsamente positiva.

CC BY NC SA

- SI PROCEDE ALLA VALUTAZIONE DELLA PROTEINURIA NELLE 24 ORE: ricordiamo che se tale valore risulta inferiore ai 0,3g nelle 24 ore non c'è danno renale, si tollerano anche 0.5g nelle 24 ore; sopra i 500mg, soprattutto nel paziente giovane, un approfondimento va sempre eseguito. Nel complesso possiamo individuare:
  - PROTEINURIA ISOLATA che può essere causata da diversi fattori, ricordiamo:
    - sforzo intenso, sicuramente la causa più comune.
    - proteinuria ortostatica.
  - PROTEINURIA NON ISOLATA che va quindi approfondita in modo più preciso.

SINDROME NEFRITICA CRONICA O NEFROPATIA GLOMERULARE CRONICA:

generalmente il paziente giunge alla attenzione medica quando il quadro nefrologico e istologico soprattutto è altamente compromesso. I quadri che possono provocare questo tipo di nefropatia sono:

- glomerulonefrite sclerosante diffusa.
- Glomerulonefrite mesangiocapillare diffusa.
- Glomerulonefrite focale e segmentale.
- Glomerulosclerosi diabetica.
- Glomerulonefrite da IgA.
- amiloidosi renale, generalmente di tipo:
  - AL legata al deposito di catene leggere di tipo LAMBDA a livello renale.
  - AA amiloidosi reattiva tipica della FLOGOSI CRONICA, tipico in questo caso è l'impegno renale in corso di artrite reumatoide o di TBC.

  Lo sviluppo di una patologia di questo tipo rappresenta un fallimento del medico nel controllo del quadro patologico cronico.
- Glomerulonefrite membranosa.
- Glomerulonefrite lupica.
- MALATTIA DELLE MEMBRANE SOTTILI o sindrome di ALPORT: si tratta di una malattia caratterizzata dalla riduzione dello spessore delle membrane glomerulari. Si tratta di una sindrome:
  - a trasmissione X LINKED o AUTOSOMICA RECESSIVA.
  - Legata ad una disfunzione nella produzione del collagene di tipo IV.
  - si manifesta con:
    - alterazione della permeabilità glomerulare.
    - Ipoacusia di tipo percettivo.
    - Cheratocono o distrofia corneale progressiva non infiammatoria.

LA SINDROME NEFROSICA:

entità clinica che riconosce molteplici cause caratterizzata da una aumentata permeabilità glomerulare che si manifesta con una massiva proteinuria, superiore a 3,5g nelle 24 ore. In associazione alla proteinuria naturalmente riconosciamo la presenza di:

- edema solitamente molto importante nei quadri clinici classici, si registrano:
  - edemi interstiziali.

CC BY NC SA

    - Versamenti nelle cavità sierose, soprattutto versamenti ascitico e pleurico.
    - Anasarca.
- Ipoalbuminemia con livelli di albumina ematica inferiori a 3g/dl.
- Disprotidemia generalizzata.
- Dislipidemia

PATOGENSI:

la patogenesi può essere molto differente, riconosciamo forme:

- SECONDARIE che possono essere causate da:
    - nefropatie diabetiche.
    - quadri membranosi da neoplasie.
    - Quadri da infiammazione cronica che si accompagnano spesso ad amiloidosi.

  Anamnesi, storia clinica e analisi di laboratorio possono suggerire forme secondarie.
  NELLA MAGGIORANZA DEI CASI NON SI RIESCONO A TROVARE DELLE INFORMAZIONI UTILI e per questo la sindrome nefrosica RAPPRESENTA LA PRIMA INDICAZIONE PER LA BIOPSIA RENALE: prima di eseguire una qualsiasi terapia è fondamentale andare a valutare con precisione la eziologia della malattia in quanto l'approccio terapeutico cambia notevolmente.
- PRIMITIVE dove registriamo una notevole variazione della incidenza nelle diverse fasce d'età:
    - NEL BAMBINO nel 70% dei casi si ha un quadro di glomerulonefrite a lesioni minime: si verifica un danno cellulare a carico del podocita che, come noto, controlla buona parte dei meccanismi di filtrazione. A questo livello solo la microscopia elettronica rivela la presenza del danno dovuta a:
        - FUSIONE PODOCITARIA.
        - SEMPLIFICAZIONE PODOCITARIA: la cellula podocitaria ha una destrutturazione e diventa una normale cellula epiteliale che perde completamente la sua funzione.

      A partire dalla sindrome nefrosica, il quadro evolve a:
        - eritrocituria.
        - Insufficienza renale progressiva.
        - Incremento della disprotidemia.

      Il paziente spesso divena iporesponsivo alla terapia e necessita eventualmente di dialisi.
    - NELL'ADULTO dove le cause possono essere molto molto differenti e si procede immediatamente con una biopsia renale.

<u>LA LOCALIZZAZIONE DEL DANNO RENALE:</u>

il danno renale si registra a livelloabout:home di:

- A LIVELLO GLOMERULARE dove c'è la perdita di selettività alla filtrazione delle proteine.
- A LIVELLO TUBULARE dove inevitabilmente, come visto in precedenza, si verifica un deficit di RIASSORBIMENTO PROTEICO dovuto al sovraccarico di lavoro che può provocare gravi danni fino alla necrosi tubulare.

È fondamentale controllare la sindrome nefrosica in quanto, come accennato in precedenza,

la proteinuria rappresenta di per se stessa un momento di danno renale e più questa perdura, più importante diviene il danno tubulare, sopratutto a livello prossimale.
LA LOCALIZZAZIONE DEL DANNO MOLECOLARE E CELLULARE:
nel complesso il danno molecolare può avvenire a livello di:

- IL SISTEMA DELLE INTEGRINE: una qualsiasi condizione che alterai la cellula podocitaria provoca una alterazione dello SLIT DIAFRAGM O DIAFRAMMA DI FILTRAZIONE che inficia rapidamente la capacità di filtrare le proteine.
- PEDICELLI dei PODOCITI e si perde la capacità di filtrazione, molto spesso il danno molecolare interessa LA NEFRINA, si tratta di una molecola prevalentemente extracellulare: ha la funzione fondamentale, assieme ad altre protiene di stabilizzazione, di garantire la tenuta della membrana podocitaria.
- IL PODOCITA STESSO che può andare incontro a morte o staccarsi dalla sua sede.

COMPLICAZIONI SISTEMICHE DELLA SINDROME NEFROSICA:
le complicazioni caratteristiche della sindrome nefrosica sono:

- edema.
- Disprotidemia.
- Dislipidemia.

L'EDEMA:
sicuramente è presente una una proteinuria importante nella sindrome nefrosica:

- se la proteinemia scende al di sotto di 3,5g/dl, l'edema è praticamente sempre presente.
- Se la proteinemia scende al di sotto dei 3.5g/dl, allora non è giustificata una forma edematosa: se la proteinuria non è abbastanza significativa, delle indagini aggiuntive necessarie a valutare la presenza di altri fattori causali, è indispensabile.

le cause ipotizzate per la formazione di questo tipo di edema sono due:

- UNDERFILL dovuto alla IPOPROTIDEMIA che provoca un calo della pressione oncotica; nonostante si tratti della spiegazione più semplice, non è ritenuta ad oggi quella maggiormente attendibile: il calo del VCE che si osserva in questi pazienti, non giustifica una ipertensione che è praticamente sistematicamente presente.
- OVERFLOW dove il riassorbimento proteico determinato dalla presenza di una proteinuria abbondante induce a livello del tubulo interessato:
  - RITENZIONE DI SODIO dovuta al fatto che con le proteine nel tubulo prossimale vengono assorbiti anche ioni.
  - RIDUCE IL SODIO A LIVELLO DELLE REGIONI DISTALI E QUINDI ANCHE DELLA MACULA DENSA.
  - SI ATTIVA IL RAAAS.

  Giustifica in modo molto importante quello che è il quadro di ipertensione che si registra normalmente. Non giustifica però il quadro che si registra nei pazienti normotesi.

Probabilmente la eziologia è legata ad un meccanismo legato al CONTROLLO LOCALE PERIFERICO DELLA PERMEABILITÀ AD ACQUA E PICCOLI SOLUTI, ma NON È CHIARO QUALE SIA. Sicuramente bisogna ricordare alcuni casi clinici particolari legati alla GLOMERULOSCELROSI FOCALE SEGMENTALE, in questo caso sembra che sia l'ambiente umorale del sangue del paziente ad indurre la sindrome nefrosica, infatti:

- a seguito di un trapianto di rene con sindrome nefrosica e glomerulosclerosi focale segmentale, la sindrome nefrosica scompare.
- Alla nascita lo sviluppo di una sindrome nefrosica è normale se la madre presenta una glomerulosclerosi focale segmentale, a qualche giorno dalla nascita in ogni caso, tale sindrome scompare.
- Con la esecuzione di una plasmaferesi generica, il quadro migliora.

Il controllo umorale quindi è quasi sicuramente presente, ma non è chiaro quale sia[1].

LA DISPROTIDEMIA:

il profilo proteico che restituisce il quadro delle proteine plasmatiche, è il frutto di uno studio elettroforetico dove le PROTEINE PLASMATICHE DEPOSITATE SI SEPARANO TRA LORO in cinque classi differenti. A seconda della distribuzione della colorazione sulla placca di cellulosa, si valutano le percentuali delle singole classi.

<u>LA PERDITA DELLE PROTEINE:</u>

la proteina che viene maggiormente persa sicuramente è la albumina:

- PERCHÉ LA SUA QUANTITÀ EMATICA È SICURAMENTE MOLTO ALTA.
- PERCHÉ È AL LIMITE DEL PASSAGGIO DEL FILTRO GLOMERULARE: il suo peso è di 67kd.

In caso di sindrome nefrosica quindi, il profilo elettroforetico muta radicalmente e le percentuali delle globuline plasmatiche aumentano molto. Si registrano in particolare:

- aumento del picco delle α2 globuline in senso relativo.
- Aumento del picco delle β globuline che è in questo caso sia relativo che assoluto.
- In presenza di una sindrome nefrosica importante, LE GAMMA GLOBULINE SCOMPAIONO: se il limite del filtro glomerulare supera i 150Kd soprattutto le immunoglobuline di classe G sono le prime a venire perse.

È indispensabile prestare quindi estrema attenzione alla valutazione di condizioni concomitanti come:

- ipo o a gammaglobulinemie.
- Gammapatie monoclonali che possono non essere adeguatamente riconosciute.

LA DISLIPIDEMIA:

la dislipidemia è una conseguenza diretta della proteinuria e della disprotidemia che crea grossi problemi epatici, registriamo:

- un netto aumento del colesterolo leggero.
- Un aumento dei trigliceridi.

CHE DIPENDONO DALLA IPOALBUMINEMIA: la riduzione della pressione oncotica aumenta la sintesi epatica delle lipoproteine, ma:

- la mancanza di materiale proteico utile.
- La alterazione del metabolismo della albumina.
- La perdita di HDL con le urine.
- La perdita di L-CAT o lecitin-cholesterol acetyltransferase.
- Aumento dei livelli di LDL.

Rendono ogni sforzo vano.

1 Si ipotizza la presenza di una proteina, studiata in animali da esperimento, la ZOLULINA capace di aprire le giunzioni intercellulari e far passare rapidamente fluidi e materiali attraverso l'interstizio.

ULTERIORI COMPLICAZIONI:
la perdita di albumina ha delle conseguenze fondamentali, la albumina è fondamentale infatti per numerose funzioni e il calo di materiale proteico che consegue alla sua perdita risulta molto grave. Tra le varie conseguenze ricordiamo:

- riduzione della attività di scavanger dei radicali.
- Alterazione delle placche aterogene.
- Perdita delle immunoglobuline e perdita della risposta immunologica.
- Perdita della attività del sistema della coagulazione.

CC BY NC SA

NEFROPATIE TUBULO INTERSTIZIALI

e nefropatie tubulointerstiziali rappresentano una lunghissima serie di patologie a carattere renale a causa molto differente.

CLASSIFICAZIONE:

analogamente a quanto avviene per le nefropatie glomerulari, anche per le nefropatie tubulo interstiziali le classificazioni proposte sono molto differnenti. Ricordiamo in questa sede diverse classificazioni.

CLASSIFICAZIONE SULLA BASE DEL DECORSO CLINICO:

a questo proposito distinguiamo tre tipologie di nefropatie tubulo interstiziale:

- acuta spesso causata da:
  - farmaci.
  - Infezioni.
  - Idiopatica.
- necrosi tubulare acuta.
- Cronica spesso causata da:
  - analgesici.
  - Litio.
  - Cisplatino.
  - Farmaci.
  - Metalli pesanti.

CLASSIFICAZIONE SU BASE EZIOLOGICA:

dal punto di vista eziologico distinguiamo nefropatie tubulo interstiziali:

- metaboliche:
  - da acido urico, può essere sia acuta che cronica.
  - Da ossalato.
  - Da ipercalcemia.
  - Da ipocaliemia.
- in malattie sistemiche o immunologiche:
  - nelle glomerulonefriti primitive.
  - Nelle malattie autoimmuni sistemiche come LES, crioglobulinemie e vasculiti.
  - Nella amiloidosi.
  - Nel post trapianto.
  - Da anticorpi anti trimetossibenzoato (TMB).
- Neoplastiche:
  - linfomi.
  - Leucemie.
  - Mieloma.
  - MGUS o gammapatia monoclonale di significato incerto.
- in infezioni delle vie urinarie, da reflusso o ostruzione:
  - pielonefrite acuta.

CC BY NC SA

    - Pielonefrite cronica.
    - Ostruzione acuta o cronica delle vie urinarie.
    - Reflusso vescito uretereale o RVU.
- in malattie vascolari o ematologiche:
    - nefroangiosclerosi.
    - Ateroembolismo.
    - Infarto renale.
    - Anemia falciforme.
- Ereditarie:
    - malattia renale cistica.
    - Rene a spugna.
- idiopatiche o familiari.

CLASSIFICAZIONE SU BASE ANATOMICA:
molto utile in quanto consente di correlare la localizzazione di una patologia con il suo effetto preponderante sull'organismo e la funzionalità renale:

- TUBULO PROSSIMALE:
    - forme ereditarie.
    - Metalli pesanti, soprattutto piombo cadmio e mercurio.
    - Farmaci ad azione tossica come azotioprina, tetracicline scadute, litio.
    - Sindrome nefrosica.
    - Mieloma multiplo.
    - Emoglobinuria parossistica notturna.

  Le forme di danno proteinurico sono state discusse in precedenza.
- TUBULO DISTALE:
    - farmaci.
    - Ipercalemia con nefrocalcinosi.
    - Malattie immunologiche come LES e sindrome di Sjogren.
    - Miloidosi e mieloma multiplo.
    - Uropatia ostruttiva.
    - Rene a spungna midollare.
- STRUTTURE MIDOLLARI E PAPILLA:
    - nefropatia da analgesici.
    - Tossicità da farmaci come litio, anfotericina B e ciclamato.
    - Iperossaluria o iperuriciuria.
    - Sarcoidosi.
    - Rene a spugna midollare.
    - Pielonefrite acuta.
    - ADPKD.

I danni attesi a seconda della struttura interessata sono chiaramente molto differenti.
<u>TUBULO PROSSIMALE:</u>
si registrano:

- sindrome di FANCONI completa o incompleta caratterizzata da: ipocaliemia,

amminoaciduria, glicosuria, fosfaturia, uricosuria e bicarbonaturia.
- aminoaciduria e glicosuria dovute al danno al segmento S3.
- Fosfaturia.
- Uriciuria.
- Bicarbonaturia dovuta alla perdita dei meccanismi di riassorbimento prossimali di bicarbonato, essenziali.
- Ipocaliemia.
- Perdita di sali e ipovolemia.

TUBULO DISTALE:
in questo caso le disfunzioni principali sono:
- acidosi tubulare distale o di primo tipo: si tratta di un difetto legato alla ipoattività della pompa protonica del tubulo distale, risulta inficiata la acidificazione delle urine che assumono un pH molto elevato. L'organismo in questo caso reagisce mobilizzando il tampone osseo e riducendo quindi il fosfato circolante per aumenta il calcio circolante: a lungo termine si hanno deplezione della massa ossea e depositi di calcio e fosfato nei tessuti, soprattutto a livello del rene (nefrocalcinosi e nefrolitiasi).
- Ipocaliemia.
- Ipostenuria: viene persa la azione dell'ADH e dell'ALDOSTERONE sul tubulo distale, il tutto risulta chiaramente in un incremento della secrezione di liquidi e una scarsa concentrazione delle urine.
- Perdita di sale.

STRUTTURE MIDOLLARI E PAPILLA:
in questo caso si registra una forte riduzione della capacità di concentrazione urine in quanto vengono persi i meccanismi di riassorbimento controcorrente; il paziente presenta:
- nicturia.
- Poliuria.

NEFROPATIE TUBULO INTERSTIZIALI DA TOSSINE:

il danno renale da tossine è un danno che, al contrario della stragrande maggioranza delle patologie renali, è reversibile: un riconoscimento della associazione tra la perdita di funzione renale e la assunzione di tossine è fondamentale per un trattamento rapido e consistente.

TOSSINE DI PROVENIENZA ESOGENA:
si tratta di tossine abbastanza comuni.

NEFROPATIA DA ANALGESICI:
sicuramente la principale causa di questo tipo di nefrpatia è la formulazione A.P.C. o aspirina-fenacetina (phenacetin in inglese)-caffeina, oggi ritirata dal mercato. Nel complesso si tratta di una nefropatia caratterizzata da:
- ASPETTI ANATOMOPATOLOGICI abbastanza caratteristici:
  - necrosi papillare fino alla calcificazione.
  - Infiammazione tubulo-interstiziale.
  - Danno vascolare ai vasa recta: si tratta della ragione eziologica per cui si sviluppano necrosi e infiammazione.
- QUADRO CLINICO che si sviluppa lentamente nel tempo, è graduale e si manifesta con:

CC BY NC SA

    - ematuria.
    - Coliche renali.
    - Ostruzione della via escretrice urinaria con necrosi.
    - Urine diluite.
    - Nefrocalcinosi.
- QUADRO MACROSCOPICO gravemente compromesso:
    - il rene risulta addensato, rimpicciolito.
    - I calici renali sono deformati.
    - Un segno ad anello al pielogramma è patognomico per questa patologia.

  Il danno è quasi sempre bilaterale.

Il danno renale si pensa sia dovuto al metabolismo della fenacetina: derivato del paracetamolo, la fenacetina viene degradata a paracetamolo, ma al contrario del paracetamolo come tale, acquisisce in questo caso una concentrazione tubulare estremamente alta, 10 volte superiore a quella ematica, divenendo capace di provocare danni molto importanti.
Altri analgesici rientranti nella classe dei FANS si pensa possano creare un danno renale, ma per un uso moderato, è molto difficile che si possano verificare problemi.

<u>NEFROPATIA DA PIOMBO:</u>

il piombo è capace di provocare una tubulointerstiziopatia renale cronica, il trasporto tubulare infatti incrementa moltissimo la concentrazione del piombo a livello delle cellule renali provocando:

- degenerazione cellulare.
- Rigonfiamento mitocondriale.
- Inclusi eosinofili intranucleari.

Il rene diviene atrofico per una serie di modificazioni ischemiche e fibrotiche tipiche.

COMPLICAZIONI:

le complicazioni tipiche di questo tipo di patologia sono legate all'incremento del riassorbimento a livello del tubulo prossimale indotto dalla intossicazione, nello specifico si registrano:

- IPERURICEMIA che si sviluppa nel 50% di questi pazienti e può portare prima ad una artrite gottosa, quindi ad insufficienza renale.
- IPERTENSIONE.

DIAGNOSI:

la diagnosi viene sospettata per alti livelli di piombo nel siero, ma generalmente si preferisce valutare la escrezione renale di piombo dopo la somministrazione del chelante EDTA, nello specifico i valori di riferimento sono:

- 0.6mg/dl o più: in presenza di una tale escrezione urinaria di piombo dopo EDTA, la intossicazione è praticamente certa.
- 0.08-0.6mg/dl: già con concentrazioni tanto basse, si possono registrare dei danni renali.

TERAPIA:

generalmente quando si diagnostica una nefropatia di questo tipo la intossicazione è avvenuta nel passato ed è spesso cronica, la terapia prevede:

CC BY NC SA

- la riduzione del contatto con l'agente tossico.
- La somministrazione di agenti chelanti come EDTA.

NEFROPATIA DA LITIO:

utilizzati un tempo soprattutto per il trattamento dei disordini bipolari, i sali di litio sono in grado di provocare una nefropatia progressiva tubulo-interstiziale che porta anche alla insufficienza renale. Nel complesso si registrano:

- diabete insipido di eziologia renale dovuto alla soppressione della attività recettoriale rispetto all'ADH dovuta ad una azione diretta del litio sulla espressione del recettore.
- Proteinuria lieve.
- Ipercalcemia che spesso è dovuta anche ad un iperparatiroidismo indotto dal litio.
- Insufficienza renale.

Alla biopsia renale si possono registrare:

- atrofia tubulare.
- Fibrosi interstiziale.
- Cisti tubulari.
- Glomerulosclerosi focale.

La terapia con litio deve essere immediatamente cessata se ci sono segni di nefropatia, anche dopo la cessazione della assunzione in ogni caso, il danno può non regredire e anzi può procedere nel tempo.

CICLOSPORINA:

la ciclosporina, utilizzata nel trattamento post trapianto in numerosi casi, può indurre una nefrotossicità:

- acuta.
- Cronica che si traduce in una riduzione DEL GFR con proteinuria e ipertensione.

È difficile trattare questa patologia: si sa che una riduzione della dose induce un miglioramento del quadro, ma incrementa il rischio di reazione contro l'organo trapiantato.

NEFROPATIA DA ERBE CINESI:

si tratta di una fibrosi renale registrata dopo la assunzione di erbe cinesi vendute come anoressizzanti o dimagranti contenenti acido aristolochico. Si manifesta con:

- piuria sterile.
- Anemia.
- Insufficienza renale cronica.

TOSSINE METABOLICHE:

tossine derivate dall'organismo stesso, in eccessive concentrazioni, possono essere nefrotossiche.

NEFROPATIA DA ACIDO URICO:

un improvviso e rapido incremento delle concentrazioni di acido urico nelle urine può provocare una insufficienza renale rapidamente progressiva. La causa della patologia è dovuta all'accumularsi e al depositarsi di acido urico nelle vie urinarie fino alla ostruzione di:

- dotto collettore.
- Pelvi renale.
- Uretere.

L'ostruzione è generalmente bilaterale e si manifesta con una insufficienza renale acuta:

CC BY NC SA

- oligoanuria.
- Incremento della creatinina sierica.

La diagnosi viene fatta con la analisi delle urine che rivela alla osservazione microscopica la presenza di cristalli di acido urico o la evidenzia alla analisi un rapporto tra acido urico e creatinina maggiore di 1mg/mg.

TERAPIA:

l'approccio terapeutico prevede:

- prevenzione della iperuricemia con la somministrazione di allopurinolo: generalente la causa dell'iperuricemia tanto importante è una terapia citotossica contro una neoplasia mieloproliferativa che libera grandi quantità di acido urico; l'evento può anche scaturire prima che la terapia sia iniziata, ma l'approccio preventivo, quando possibile, va fatto.
- Incremento del volume delle urine per impedire ulteriori depositi tramite diuretici ovviamente.
- Acalinizzazione delle urine con:
  - bicarbonato di sodio.
  - Inibitori della anidrasi carbonica come la acetazolamide.

  Possono velocizzare la eliminazione dell'acido urico.
- Dialisi che va iniziata se il quadro diviene eccessivamente compromesso.

<u>NEFROPATIA DA GOTTA:</u>

si tratta di una nefropatia a manifestazione e sviluppo cronico legata alla presenza per tempi molto lunghi di acido urico in circolo.

Nel complesso si registrano:

- deposito di cristalli di acido urico nel parenchima renale.
- Infiltrazione di linfociti.
- Formazione di cellule giganti.
- Fibrosi sopratutto nella regione papillare.

La riduzione di livelli di acido urico tramite l'utilizzo di allopuriniolo non è chiaro che effetto abbia su questa patologia.

<u>NEFROPATIA DA IPERCALCEMIA:</u>

una ipercalcemia cronica tipica di:

- iperparatiroidismo.
- Sarcoidosi.
- Mieloma multiplo.
- Intossicazione da vitamina D.
- malattia metastatica dell'osso.

Può provocare gravi danni sul rene fino alla insufficienza renale. Nel complesso si possono registrare:

- degenerazioni dell'epitelio, soprattutto nei dotti collettori, nell'ansa di Henle e nel tubulo contorto distale.
- Dilatazione e atrofia dei tubuli.
- Fibrosi interstiziale.
- Infiltrato monocitario.
- Nefrocalicinosi.

CC BY NC SA

Nel complesso abbiamo una riduzione della capacità di riassorbimento delle urine che può essere accompagnato anche ad una riduzione del GFR.
DIAGNOSI:
sono fondamentali:

- controllo della calcemia.
- Valutazione alla RX dell'addome della presenza di nefrocalcinosi.

TRATTAMENTO:
il trattamento prevede la riduzione del calcio ematico e il controllo della calcemia, la disfunzione renale:

- acuta generalmente si corregge autonomamente con un ripristino della funzione.
- Cronica difficilmente va incontro a guarigione.

PATOLOGIE PARENCHIMALI ASSOCIATE A NEOPLASIE EXTRARENALI:
nella maggior parte dei casi le neosplasie extrarenali coinvolgono il rene a livello tubulo interstiziale: raramente le neosplasie solide sono in grado di provocare una invasione renale, ma le neoplasie ematogene spesso interessano il rene.

- NEOPLASIE DELLE CELLULE DEL SANGUE dove l'interessamento glomerulare o tubulare è abbastanza comune. Ricordiamo che:
  - difficilmente le cellule di un mieloma invadono direttamente il rene.
  - Generalmente la patologia renale associata a mieloma è legata al deposito di proteine di Bence-Jones, queste proteine:
    - hanno un effetto tossico sul rene come visto in precedenza.
    - Possono precipitare nella parte distale del nefrone provocando una ostruzione al flusso delle urine.

  Il mieloma inoltre è in grado:
  - dando metastasi ossee di provocare una ipercalcemia acuta o cronica che può danneggiare il rene.
  - Tramite danno cellulare diretto grazie a chemioterapici antineoplastici, la liberazione di acido urico può risultare dannosa per il rene.
- AMILOIDOSI generalmente la patologia amiloidotica interessa il glomeurlo, ma un interessamento del tubulo distale può provocare un diabete insipido o una acidosi renale di primo tipo.

PATOLOGIE PARENCHIMALI DOVUTE A PATOLOGIE IMMUNOLOGICHE:

- NEFRITE ALLERGICA INTERSTIZIALE registrata dopo la assunzione di diversi farmaci, ricordiamo:
  - beta lattamici.
  - Sulfonamidi.
  - Antibiotici fluorochinolici.
  - Isoniazide e rifampicina, farmaci antitubercolari.
  - Tiazidi.
  - Allopurinolo.
  - Antinfiammatori non steroidei.

  Si registrano in questi casi:
  - ingrossamento del rene.

    - Edema e infiltrato polimorfonucelato.
    - Spesso un importante infiltrato eosinofilico.
    - Necrosi tubulare e rigenerazione tubulare.
- SINDROME DI SJOGREN dove si registra una patologia tubulo-interstiziale cronica con infiltrato linfocitario. Le conseguenze sono:
    - ipostenuria.
    - Acidosi renale di primo tipo.
    - Piuria.
    - Proteinuria lieve.

ALTRE SINDROMI TUBULOINTERSTIZIALI:

altre sindromi tubulointerstiziali potenzialmente riconoscibili sono:

- PATOLOGIA INTERSTIZIALE DA REFLUSSO VESCICOURETERALE.
- NEFRITE DA RADIAZIONI.

CC BY NC SA

LE INFEZIONI DELLE VIE URINARIE

le infezioni delle vie urinarie, estremamente comuni in ambito ospedaliero e piediatrico ma anche comunitario soprattutto nella donna, si distinguono nettamente in due grandi categorie:

- INFEZIONI DELLE BASSE VIE URINARIE come cistiti e uretriti; si tratta di patologie che:
  - non presentano coinvolgimento sistemico.
  - Non danno segni di leucocitosi sistemica generalmente.
  - Non danno sintomi sistemici.

  I sintomi principali sono stranguria e pollacchiuria, si tratta di una patologia prevalentemente irritativa.
- INFEZIONI DELLE ALTE VIE URINARIE come pielonefriti, prostatiti, nefriti, ascessi intrarenali e perirenali. Si tratta di MALATTIE SISTEMICHE dove il germe passa rapidamente nel sangue provocando una febbre UROSETTICA.

Oltre a questa classificazione anatomica, sicuramente molto utile, possiamo distinguere le infezioni delle vie urinarie in due grandi categorie cliniche:

- INFEZIONI DELLE VIE URINARIE NON COMPLICATE si tratta di infezioni delle vie urinarie basse:
  - donne giovani o adulte non in gravidanza.
  - In assenza di alterazioni anatomofunzionali o neurologiche della vescica e delle vie urinarie.
- INFEZIONI DELLE VIE URINARIE COMPLICATE:
  - infezioni delle vie urinarie nel bambino, soprattutto la HUS huremic emolitic syndrome.
  - Infezioni delle alte e basse vie urinarie nel maschio giovane o adulto.
  - Infezioni delle vie urinarie nella donna in gravidanza.
  - Infezioni negli individui trapiantati o che hanno subito plastiche della vescica.
  - Infezioni da batteri antibiotico resistenti.

ASPETTI EPIDEMIOLOGICI:

dal punto di vista epidemiologico le IVU presentano un andamento molto particolare:

- Nelle fasi perinatali apprezziamo una prevalenza, lieve, nel sesso maschile.
- A partire già dai primi anni di età e poi in modo molto importante con l'inizio della attività sessuale, l'incidenza sale nel sesso femminile e si abbassa fino praticamente ad annullarsi nel sesso maschile.
- Nell'età anziana infine:
  - con la menopausa cala l'incidenza di IVU nelle donne.
  - Sale nel maschio a causa della elevata incidenza di patologie ostruttive ad eziologia prostatica.

La maggior parte delle infezioni delle vie urinarie si contrae per via ASCENDENTE e, soprattutto nella popolazione ambulatoriale, c'è una fortissima prevalenza di germi appartenenti alla flora intestinale.

FATTORI PROTETTIVI E DI RISCHIO:

CC BY NC SA

nel complesso le vie urinarie sono protette da una lunga serie di fattori di diversa natura:

- FATTORI ANATOMICI;
  - IL RENE si colloca in una posizione molto elevata, quindi è più difficilmente raggiunto da germi che risalgono per via ascendente.
  - LA LUNGHEZZA DELL'URETRA fattore protettivo importantissimo come dimostrato dalla elevata incidenza di IVU nelle donne.
  - LO SBOCCO DEGLI URETERI IN VESCICA che normalmente consente un flusso unicamente unidirezionale e protegge dalla risalita dei germi verso il rene. Nel complesso nelle MALATTIE DA REFLUSSO si osserva una importante alterazione di questi meccanismi:
    - normalmente lo sbocco dell'uretere in vescica presenta una conformazione a becco di flauto, obliquo e lungo: quando la vescica si contrae, occlude questo sbocco e con un meccanismo similsfinteriale occlude i meati.
    - Nel paziente con reflusso può succedere che gli ureteri siano mal posizionati o mal strutturati e che quindi la contrazione vescicale non sia in grado di occluderli.
  - IL MOTO TURBOLENTO DELL'URINA che si porta dalla vescica verso l'uretra e quindi verso l'esterno, esercitando una azione di pulizia.
- FATTORI CHIMICI E FISICI:
  - lavaggio vescicale e uretrale da parte dell'urina.
  - Caratteristiche dell'urina che è generalmente:
    - acida.
    - Ricca di urea.

  Chiaramente la concentrazione dell'urea, la rapidità del ricambio dell'urina in vescica e la qualità delle componenti all'interno dell'urina sono fondamentali nel ridurre il rischio. Sicuramente ricordiamo che:
  - la presenza di un qualsiasi ostacolo al deflusso delle urine, a partire dalla ipertofia prostatica fino alla presenza di calcoli, incrementa il rischio di IVU.
  - È dimostrato che la assenza di circoncisione sia nel maschio adulto sia nel neonato, favorisce lo sviluppo di IVU.
  - Durante la gravidanza l'incidenza di infezioni delle vie urinarie è estremamente alta:
    - diminuzione del tono ureterale.
    - Incompetenza transitoria degli sfinteri delle vie urinarie.

    Provocano un incremento del rischio di IVU.
  - La vescica neurologica è molto più soggetta allo sviluppo di infezioni, i fattori che contribuiscono sono numerosi:
    - la presenza di un catetere vescicale quasi sempre necessario.
    - La possibile malattia ossea da immobilizzazione che causa un incremento della calcemia con conseguente formazione di:
      - nefrocalcinosi.
      - Calcoli della via renale.
- FATTORI BIOUMORALI quali:
  - risposta immune.

CC BY NC SA

    - Presenza di secreto prostatico.
    - Caratteristiche della mucosa vescicale dell'uretere.
    - Presenza di IgA secretorie di superficie.

  Che proteggono direttamente dalle infezioni.
- LA FLORA BATTERICA VAGINALE E URETRALE: come per la maggior parte delle altre sedi del corpo, anche a livello delle vie urinarie la presenza di una adeguata flora batterica è fondamentale. Nel complesso possiamo avere:
    - nella donna la contaminazione delle regioni uretrali durante il rapporto sessuale, favorita dalla vicinanza della uretra con le grandi labbra, è un fattore di rischio significativo. La minzione dopo il rapporto sessuale riduce di molto il rischio di andare incontro ad una IVU.
    - L'uso di metodi anticoncezionali invasivi come:
        - spermicidi e profilattici con spermicida.
        - Diaframmi.
        - Spirali.

      Altera in modo molto molto importante i caratteri della flora batterica vaginale che favorisce effettivamente la colonizzazione da parte di escherichia coli.

ANOMALIE UROLOGICHE CORREGGIBILI:

sono numerose le anomali urologiche che possono favorire lo sviluppo di infezioni, molte di queste sono correggibili clinicamente e chirurgicamente:

- calcoli renali.
- Prostatite batterica cronica.
- Rene unilaterale atrofico.
- Duplicazione ureterale e ureteri ectopici.
- Corpi estranei.
- Diverticoli uretrali e ghiandole parauretrali infette.
- Cisti infette.
- Cisti infette comunicanti del calice renale.
- Necrosi papillare.
- Ascessi paravescicali con fistolizzazione alla vescica.

ASPETTI MICROBIOLOGICI:

la eziologia delle infezioni delle vie urinarie è molto variabile in relazione al diverso contesto in cui tali infezioni si realizzano:

MICROORGANSMI	CISTITE ACUTA NON COMPLICATA	PIELONEFRITE ACUTA NON COMPLICATA	IVU COMPLICATE	IVU CATETERE ASSOCIATE
E. Coli	79	89	32	24
S. Saprophiticus	11	1	0	1
Proteus spp.	2	4	4	6
Klebsiella spp.	3	4	5	8
Enterococcus spp.	2	0	22	7

Pseudomonas spp.	0	0	20	9
Infezioni miste	3	5	10	11
Altri batteri e virus	0	2	5	10
Funghi	0	0	1	28
S. Epidermidis	0	0	15	8

Sicuramente tre dati fondamentali vanno presi in considerazione:

- il ruolo dell'escherichia coli nelle infezioni delle vie urinarie non complicate, soprattutto in ambito comunitario.
- Il ruolo dello pseudomonas aeruginosa nelle infezioni complicate e nelle IVU catetere associate.
- La fortissima incidenza delle infezioni fungine nelle IVU catetere correlate.

In ogni caso la differenza tra IVU a carattere comunitario e a carattere ospedaliero è molto rilevante, soprattutto in relazione alla apposizione del catetere.

FATTORI DI VIRULENZA BATTERICA:

i fattori di virulenza batterica possono essere fondamentali nello sviluppo di una infezione delle vie urinarie, di fatto non tutti i ceppi di eschericihia coli sono in grado di provocare una infezione delle vie urinarie. Tra i fattori di virulenza più importanti ricordiamo:

- FIMBRIE espresse soprattutto da:
  - coli.
  - Proteus.

  Capaci di mediare la adesione diretta del batterio con la parete uretrale, l'escherichia coli è capace di utilizzare delle fimbrie o pili che alla loro estremità si formano dei dimeri di GALATTOSIO che consentono la adesione con la mucosa uretrale e ureterale.
- FATTORI DI VIRULENZA PRODOTTI DAL BATTERIO, molto spesso i coli uropatogeni producono:
  - citotossine.
  - Emolisine.
  - Aerobactin: nel complesso si tratta di una proteina chelante il ferro capace di sequestrare ferro da ambienti come quello della mucosa uretrale.

LA BATTERIURIA SIGNIFICATIVA E ALTRI INDICI LABORATORISTICI UTILI:

fisiologicamente l'urina umana NON È ASSOLUTAMENTE STERILE, ma nella stragrande maggioranza dei casi la presenza di microorganismi nelle urine non implica la presenza di una patologia infettiva, si definisce infatti una BATTERIURIA SIGNIFICATIVA:

- una urinocultura si considera significativa se si rinvengono 10^5 /ml/UFC, cioè PIÙ DI 100.000. Il risultato si considera maggiormente attendibile se applicato alla presenza di un solo germe.
- In presenza di una sintomatologia acuta, è sufficiente una concentrazione di 10^3/ml/UFC in presenza di un solo agente patogeno.
- A prescindere dal quadro clinico, una qualsiasi quantità di germi presenti in una raccolta della urina per PUNTURA SOVRAPUBICA è definita come significativa.

Naturalmente la raccolta dell'urina deve essere eseguita adeguatamene prima di procedere

CC BY NC SA

alla analisi, in caso contrario il quadro non ha significato.

LA LEUCOCITURIA:

Altro indice fondamentale da prendere in considerazione è la LEUCOCITURIA SIGNIFICATIVA: la presenza di 10 leucociti per mm^3 è sufficiente a definire la presenza di una leucocituria significativa.

BATTERIURIA ASINTOMATICA:

in alcuni casi la batteriuria registrata in termini laboratoristici può essere significativa, ma il quadro del paziente risulta asintomatico e si mantiene tale: si parla di batteriuria asintomatica, anche per valori fortemente significativi d batteriuria possono essere assenti sintomi e leucocituria. In assenza di sintomi la valutazione della batteriuria è indicata:

- prima di procedere a manovre urologiche.
- Durante la gravidanza, alla prima visita e a 28 settimane.

IL QUADRO CLINICO:

nel complesso riconosciamo tre tipi di infezione delle vie urinarie:

- URETRITE o infezione dell'uretra.
- CISTITE o infezione della vescica.
- PIELONEFRITE che interessa invece il rene.

LA CISTITE:

il quadro clinico tipico della cistite prevede:

- disuria.
- Pollacchiuria.
- Dolore sovrapubico.
- Stranguria.

Le urine possono spesso risultare alterate, nel complesso:

- torbide.
- Maleodoranti.
- Nel 30% dei casi possono essere miste a sangue.

CISTITE IN PRESENZA DI BATTERIURIA NON SIGNIFICATIVA:

alcune donne soprattutto possono presentare tutti i sintomi di una cistite con una batteriuria tra 10^2 e 10^4 UFC/ml, in questi casi è indispensabile valutare la possibilità che la infezione non sia una cistitie ma una infezione a carattere venero come:

- uretrite.
- Vaginite.
- Cervicite.

Da clamydia trachomatis, Neisseria Gonorree, Trichomonas, Candida e HSV.

CISTITE IN PRESENZA DI SINTOMI SISTEMICI:

in presenza di sintomi sistemici quali:

- febbre.
- Nausea.
- Vomito.

Si deve pensare alla presenza di una INFEZIONE DELLE VIE URINARIE PIÙ ALTE, A LIVELLO RENALE.

CISTITI RICORRENTI E RECIDIVANTI:

CC BY NC SA

distinguiamo:

- cistiti ricorrenti: dove gli agenti infettivi dei due episodi sono distinti, la patologia è favorita dalla presenza di alterazioni strutturali delle vie urinarie o dalla esecuzione di manovre favorenti.
- cistiti recidivanti legate a:
  - interruzione troppo precoce della terapia antibiotica.
  - Presenza di focolai batterici di infezione come la prostatite nel maschio.

TRATTAMENTO:

escherichia coli e staffilococcus saprophiticus sono responsabili del 90-95% di queste infezioni, molto spesso inoltre questi patogeni sviluppano resistenze importanti. Gli approcci terapeutici proposti sono stati numerosi, in alcuni casi si è tentato, per migliorare la compliance e ridurre il rischio di resistenze e diminuire il rischio di alterazione della flora intestinale e dell'intero organismo, di somministrare un trattamento in unica dose. Ad oggi l'approccio migliore è quello di UN TRATTAMENTO DI TRE GIORNI.

URETRITE:

l'uretrite solitamente si manifesta con:

- disuria.
- Pollacchiuria.
- Piuria.

Accompagnata nel 30% dei casi da una valutazione delle urine con batteriuria non significativa. Sicuramente la eziologia può essere legata a:

- INFEZIONI SESSUALMENTE TRASMESSE causate in particolare da:
  - clamydia trachomatis.
  - Nessieria Gonorree.
  - HSV.

  Che sono da sospettarsi in caso di:
  - patologia a sviluppo lento nel tempo.
  - Assenza di ematuria.
  - Assenza di dolore sovrapubico.
- INFEZIONI DELLE VIE URINARIE con SCARSA BATTERIURIA come:
  - escherichia coli.
  - Staffilococcus saprophyticus.

  Che sono da sospettarsi in presenza di:
  - ematuria evidente.
  - Dolore sovrapubico.
  - Patologia a sviluppo acuto e rapido.

TRATTAMENTO:

in caso di uretriti a carattere venereo, la maggior parte, il trattamento varia a seconda dell'agente infettivo preso in considerazione:

NEISSERIA GONORREE:

i farmaci utilizzati in questo caso vengono somministrati per tempi molto brevi o addirittura in monosomministrazione, Nello specifico per una INFEZIONE NON COMPLICATA SI UTILIZZANO:

- SPECTINOMICINA in dose unica da 2 grammi.
- TETRACICLINA 500mg per 4 volte al giorno per 5 giorni.
- DOXICICLINA in dose unica da 600mg.
- BACAMPICILLINA in dose unica da 1.6g.

Nel caso in cui l'infezione sia maggiormente estesa:

- per infezioni complicate si utilizzano penicillina G acquosa ed amoxicillina.
- Per infezioni disseminate si utilizza amoxicillina.

CLAMYDIA TRACHOMATIS:
La terapia prevede fondamentalmente l'uso di:

- tetracicline per OS, 2-4g al giorno per 2-6 settimane.
- eritromicina, CAF o minociclina.

In caso di interessamento linfonodale suppurativo importante, si può procedere ad un trattamento chirurgico.

LA PIELONEFRITE:
i casi di pielonefrite possono essere suddivisi in due grandi categorie:

- PIELONEFRITE DA INFEZIONE EMATOGENA: si tratta di pielonefriti che molto psesso sono precedute da ASCESSI DENTARI, TONSILLITI o altre patologie importanti, che provocano una batteriemia. Generalmente queste patologie renali sono:
  - BILATERALI.
  - ASCESSUALI.

  Si tratta di forme RARE, meno del 3% delle pielonefriti registrate.
- PIELONEFRITE DA INFEZIONE ASCENDENTE che è solitamente UNILATERALI E NON ASCESSUALI, si verificano nel 97% dei casi se non più.

<u>QUADRO CLINICO:</u>
nel complesso ci troviamo di fronte generalmente ad una DONNA IN ETÀ FERTILE che presenta alla anamensi:

- una storia di patologie delle basse vie urinarie ricorrenti.
- Una storia di sintomatologia ureterale trattata in modo parziale con antibiotici che ha causato la permanenza di germi a livello vescicale.
- Presenza di coli resistenti nella raccolta delle urine precedentemente eseguita.
- Presenza alla anamnesi patologica remota di problematiche strutturali.
- Molto spesso è presente un concomitante PROBLEMA DI STIPSI.

La sintomatologia generalmente è la seguente:

- FEBBRE importante, con picco superiore a 38° accompagnata da brivido e soluzione per crisi accompagnata a sudorazione; si tratta di una tipica febbre UROSETTICA.
- PROSTRAZIONE GENERALE.
- DOLORE sordo e cupo a livello del RENE COLPITO:
  - la entità del dolore è proporzionale alla quantità di parenchima coinvolto.
  - Spesso il dolore non consente una adeguata valutazione palpatoria del rene.
- L'ecografia è spesso negativa e questo non esclude la presenza di una pielonefrite:
  - se il focolaio è modesto in termini di dimensione, non è percepibile alla ecografia.
  - Sarebbe ideale eseguire una TAC, ma generalmente non si esegue salvo

indicazioni specifiche.

- VES, PCR E LEUCOCITOSI sono naturalmente aumentati.
- NAUSEA E VOMITO, eventualmente anche DIARREA.

L'esordio è generalmente rapido: la malattia si sviluppa in qualche ora o in una giornata, nei casi maggiormente acuti si possono evidenziare i segni di una sepsi da gram negativi.

APPROCCIO DIAGNOSTICO:

anzitutto è fondamentale:

- ESEGUIRE DUE COLTURE:
  - una coltura delle urine.
  - Una coltura del sangue.

  In caso di concordanza di procede con la terapia antibiotica, in caso di discordanza, a fare fede è comunque la coltura EMATICA: LA MALATTIA È SISTEMICA e come tale va considerata.
- SI PROCEDE CON LA TERAPIA ANTIBIOTICA:
  - inizialmente ad ampio raggio detta anche politerapia mentre si attende il risultato del test.
  - Quindi si esegue una DESCALATION riducendo il tipo di antibiotico sulla base del risultato dell'antibiogramma.
- SI PROCEDE CON IL FOLLOW UP del paziente:
  - si esegue una TAC.
  - Si procede con il trattamento per 20 giorni.
  - Si esegue una seconda TAC per valutare quale sia l'andamento della pielonefrite.

  LA TERAPIA ANTIBIOTICA DEVE ESSERE DI ALMENO 20 GIORNI, mai meno.

È fondamentale ricordare che in presenza di una FEBBRE SETTICA LA PATOLOGIA NON È UNA CISTITE.

COMPLICANZE POSSIBILI:

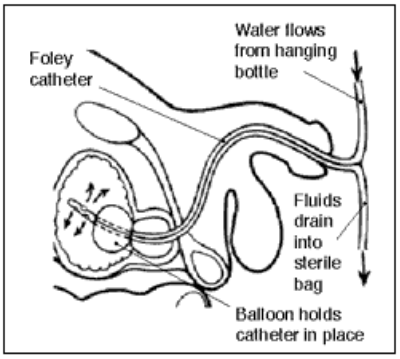
Nonostante la terapia antibiotica la pielonefrite può dare una lunga serie di problemi:

- RIPRESA DELLA PATOLOGIA IN FORMA ACUTA.
- FORMAZIONE DI UNA PIELONEFRITE CRONICA.

Nel complesso ricordiamo che in caso di coinvolgimento di UNA BUONA QUOTA DI PARENCHIMA con la evoluzione del quadro verso una pielonefrite cronica, il rischio a 5-6 anni è quello di sviluppare una fibrosi e un raggrinzimento soprattutto del POLO INFERIORE DEL RENE. Considerando la giovane età che caratterizza queste pazienti, il trattamento deve essere aggressivo e diretto.

INFEZIONI URINARIE CATETERE CORRELATE:

una batteriuria, sintomatica o asintomatica, si sviluppa nel 10-15% dei pazienti cateterizzati, il rischio di infezione sale del 3-5% per ogni giorno di cateterizzazione e nell'ambito di cateterizzazioni prolungate a 7-10 giorni, il 50% dei pazienti presenta una batteriuria. Grazie alla introduzione dei sistemi chiusi di cateterizzazione, lo sviluppo di batteriuria si è ridotto notevolmente.



CC BY NC SA

Si tratta di infezioni che possono essere anche molto problematiche dal punto di vista clinico: molto spesso gli agenti patogeni coinvolti, sono resistenti a numerosi antibiotici. I fattori di rischio per lo sviluppo di questo tipo di infezione sono:

1. sesso femminile.
2. Cateterizzazione prolungata.
3. Patologie concomitanti gravi.
4. Mancanza di una terapia profilattica sistemica.
5. Incidenti legati all'utilizzo del catetere come aperture involontarie di tubi e simili.

Nel complesso le vie di infezione possibili sono due:

- INTRALUMINALE dove i batteri penetrano nel catetere a partire dalle sue giunzioni e risalgono la colonna interna di urina in 24-72 ore.
- PERIURETRALE dove la flora batterica colonizza la cute vicina al catetere e quindi l'area uretrale per portarsi verso l'alto ascendendo attraverso la parte esterna del catetere.

QUADRO CLINICO:

il quadro clinico è molto spesso fondamentalmente asintomatico o paucisintomatico, generalmente non c'è febbre; la complicanza più comune e peggiore è sicuramente una batteriemia da gram negativi che si verifica nell'1-2% dei casi.

INDICAZIONI AL TRATTAMENTO DELLA BATTERIURIA ASINTOMATICA:

la batteriuria asintomatica si registra in modo abbastanza frequente come accennato, il trattamento antibiotico di questa condizione patologica tuttavia, non è sempre consigliato:

- INDICAZIONI CERTE AL TRATTAMENTO, batteriuria in:
  - gravidanza.
  - Presenza di calcoli urinari.
  - Trapianto renale.
  - Prima di qualsiasi manovra sull'apparato urinario.
- INDICAZIONI PROBABILI AL TRATTAMENTO in caso di paziente DIABETICO.
- ASSENZA DI INDICAZIONE AL TRATTAMENTO in caso di paziente:
  - anziano.
  - In età scolare per il sesso femminile.
  - Cateterizzazione permanente.
  - Cateterizzazione intermittente.

Una batteriuria asintomatmica, seppur associata ad un incremento del numero di infezioni delle basse vie urinarie, non è un indice di rischio per un eventuale coinvolgimento renale.

CC BY NC SA

DIALISI E TRAPIANTO

sicuramente due approcci terapeutici fondamentali per tutte le patologie renali avanzate sono:

- il trattamento dialitico.
- il trapianto di rene.

La percentuale con cui diversi pazienti nel mondo vengono sottoposti ad un trattamento dialitico è molto variabile da paese a paese:

- in alcune regioni del mondo il trapianto di rene è molto più disponibile rispetto a quanto non lo sia in altri paesi, di conseguenza la percentuale di dializzati è inferiore.
- In alcuni, moltissimi, paesi del mondo, non ci sono le risorse per iniziare un trattamento dialitico che richiede delle spese enormi.

L'utilizzo di pratiche di dialisi o di trapianto quindi è legato allo sviluppo dei programmi adeguati e di un adeguato finanziamento: questo è dimostrato anche dal fatto che più il sistema sanitario è supportato dal punto di vista economico, più pazienti dializzati ci sono. È importante inoltre ricordare come un trapianto non sia una soluzione definitiva al problema del paziente: generalmente un rene trapiantato dura alcuni anni, in modo variabile a seconda delle condizioni, ed è necessario praticamente sempre nel corso degli anni successivi andare incontro ad altre operazioni o ad una terapia dialitica.

LA DIALISI:

la dialisi è una tecnica medica capace di sostituire la attività renale: prima che il paziente sia sintomatico o prossimo alla morte per le conseguenze della uremia, si cerca di sostituire la attività del rene.

È importante ricordare come LA SCOMPARSA DELLA FUNZIONALITÀ RENALE porta alla MORTE IN CIRCA 6 GIORNI e come QUESTI PAZIENTI VIVANO GRAZIE AD UN SISTEMA FRAGILE, dove la finestra di errore è ampia; si tratta di una pressione molto importante e molto forte e spesso il peso psicologico si accompagna a patologie gravi:

- SINTOMI PSICHICI, intorno al 10% dei pazienti può presentare depressione, anoressia, insonnia, disturbi della funzione sessuale.
- DISTURBI DELLA NUTRIZIONE.
- DIABETE.
- IPERTENSIONE ARTERIOSA.
- ANEMIA.
- INFEZIONI batteriche e virali.
- ARTROPATIE E PATOLOGIE REUMATICHE.

DIALISI ACUTA:

nonostante la dialisi preventiva sia fondamentale, molto spesso è necessario, a causa della rapidità dello sviluppo della malattia o della scarsa complianza del paziente che per paura non si sottopone alla procedura dialitica, il paziente si presenta al pronto soccorso con sintomi per cui la dialisi non può essere protratta, si deve quindi eseguire una DIALISI ACUTA. Sintomi che spingono alla esecuzione di una dialisi acuta sono:

- sintomi tipici della UREMIA:
  - SINTOMI NEUROLOGICI dovuti alla neuropatia uremica.

CC BY NC SA

    - PERICARDITE.
    - NAUSEA E VOMITO CONTINUI.
    - EMORRAGIE GASTRICHE O INTESTINALI e DIATESI EMORRAGICHE IN GENERALE.
- Sintomi di EDEMA POLMONARE da RITENZIONE IDRICA, cioè anuria combinata a edema polmonare.
- ACIDOSI METABOLICA SOPRATUTTO IN CASO DI INSUFFICIENZA RENALE CRONICA IN PAZIENTE OLIGURICO.
- IPERCALIEMIA che può provocare un arresto cardiaco.

In questi casi la dialisi a breve termine può salvare la vita del paziente.

DIALISI PROGRAMMATA:

elemento fondamentale per determinare se un paziente debba essere sottoposto a trattamento dialitico è la CLEARANCE DELLA CREATININA:

- sotto i 10ml/min/1,73m^2 nel paziente non diabetico.
- Sotto i 15ml/mini/1.73m^2 nel paziente diabetico.

Quando vengono raggiunti questi livelli di clearance, si prepara il paziente CONTEMPORANEAMENTE PER UNA DIALISI E PER UN TRAPIANTO RENALE.

<u>LA SCELTA DELLA TERAPIA:</u>

la scelta della terapia del paziente che necessita di un trattamento sostitutivo varia da caso a caso, ricordiamo che:

- IL TRAPIANTO DI RENE che si associa ovviamente ad una sopravvivenza più alta, consente uno stile di vita più normale, ma sono richiesti:
    - immunosoppressione.
    - Intervento chirurgico.

  Non tutti i pazienti, sia per la disponibilità del rene sia per la condizione patologica che presentano, possono sottoporsi a tale terapia.
- DIALISI PERITONEALE: si tratta di una dialisi continua, non è efficientissima ma può essere eseguita a domicilio, la sua azione continuativa inoltre simula meglio la funzione del rene. Il paziente deve avere una buona compliance e uno spazio pulito in casa per potersi sottoporre a tale terapia in modo quasi autonomo. Questo approccio è particolarmente indicato per:
    - bambini piccoli che hanno la assistenza materna.
    - Anziani che hanno una assistenza infermieristica.

  Sono fondamentali assistenza e controllo. Gli svantaggi legati alla terapia sono, come vedremo, il carico di glucosio e il rischio di infezione.
- EMODIALISI, molto efficiente, ma eseguibile unicamente in ospedale: questa pratica È ANCORA PIÙ EFFICIENTE DEL RENE e in un periodo di 4 ore per 3 volte a settimana effettua il lavoro di filtrazione che fisiologicamente in una settimana viene svolto continuativamente dal rene stesso. Naturalmente ci sono degli svantaggi, in particolare legati alla instabilità emodinamica, alla scoagulazione da eparina alla presenza di un accesso vascolare e al rischio di amiloidosi.

È in fase di elaborazione un approccio dialitico che consenta al paziente autonomamente di eseguire una procedura di dialisi 5 volte a settimana senza recarsi in ospedale.

CC BY NC SA

PRINCIPI FUNZIONALI DELLA DIALISI:
la dialisi è un processo durante il quale la composizione di una soluzione viene alterata grazie alla esposizione ad una seconda soluzione tramite una membrana semipermeabile.
Le modificazioni dei soluti contenuti in una soluzione possono essere indotte tramite meccanismi di:

- DIFFUSIONE del soluto attraverso la membrana, la cui efficacia dipende da:
  - gradiente di concentrazione del soluto.
  - dimensione del soluto.
  - permeabilità della membrana.
- ULTRAFILTRAZIONE che prevede la messa in pressione di un compartimento e quindi il passaggio forzato degli elementi in esso contenuti nel compartimento adiacente. Nel complesso attraverso la membrana passano:
  - acqua.
  - Soluti di piccole dimensioni che possono attraversare i pori della membrana.

  Nel complesso distinguiamo:
  - ULTRAFILTRAZIONE IDROSTATICA la cui efficacia dipende da:
    - pressione transmembrana.
    - Coefficiente di ultrafiltrazione della sostanza.
  - ULTRAFILTRAZIONE OSMOTICA maggiormente utilizzata in dialisi.

  Soprattutto per molecole di grosse dimensioni, la ultrafiltrazione è fondamentale.

Distinguiamo quindi tre tipi di emodialisi:

- HD o biacarbonato dialisi standard, basata sulla sola diffusione e utile per il trattamento della insufficienza renale cronica.
- H o emofiltrazione, basata unicamente sul principio della ultrafiltrazione.
- HDF o emodiafiltrazione che combina i meccanismi di diffusione e ultrafiltrazione, è utilizzabile soprattutto in urgenza per rendere più rapido il processo di filtrazione del sangue. La tecnica in questione è sicuramente superiore in termini di resa, ma è anche molto più costosa della semplice diffusione o HD.

L'EMODIALISI:
funziona grazie alla messa in contatto di due elementi liquidi: il sangue e i liquido di dialisi. Il contatto tra le due soluzioni avviene all'intero di apposite strutture, nello specifico:

- il flusso ematico a pressione positiva, imposta con il prelievo, passa attraverso dei tubi semipermeabili.
- Il liquido di dialisi passa attraverso una serie di spazi che circondano i tubi a pressione semipermeabili e si trova a pressione negativa garantita da una pompa di assorbimento.

La pressione di filtrazione mantenuta in queste condizioni è intorno a -300mmHg, di questi:

- 250mmHg sono garantiti dalla pompa ad assorbimento che agisce sul liquido di dialisi.
- 50mmHg sono garantiti dalla pressione ematica.

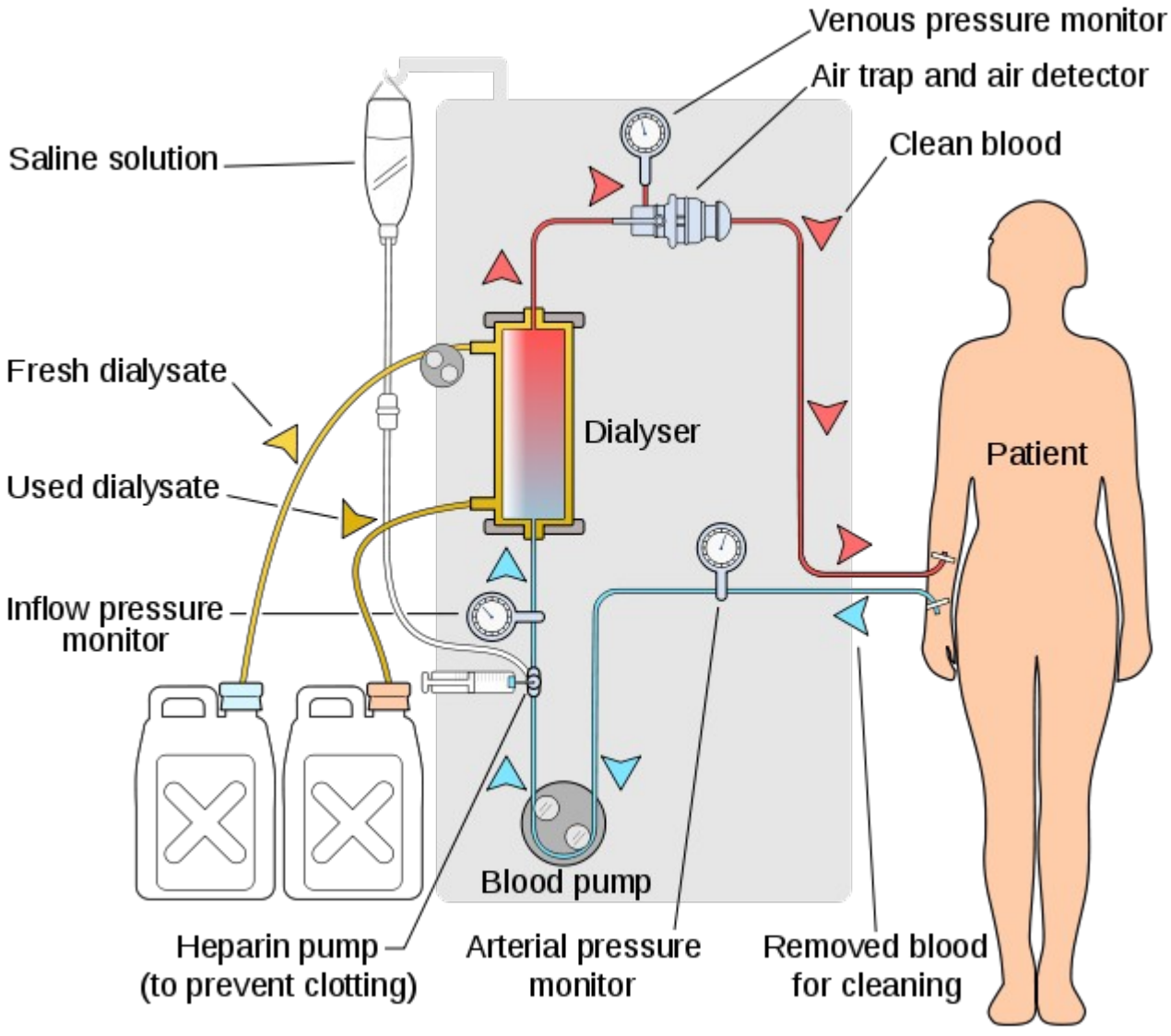
Il medico si occupa di decidere fondamentalmente:

- la misura del filtro e la sua biocompatibilità.
- La durata del trattamento.
- Il flusso sanguigno e il flusso del liquido di dialisi.

CC BY NC SA

- La concentrazione degli elettroliti nel liquido di dialisi.
- La quantità di eparina necessaria.
- Il calo di peso tollerabile per il paziente: il cosiddetto “peso secco” non deve essere raggiunto, In caso contrario il paziente va in collasso.
- Le infusioni necessarie.
- La terapia per la ipotensione indotta tramite meccanismi di refilling.
- Esami ematochimici da eseguire.
- La terapia da somministrare a fine seduta.

la dialisi ha dei costi molto molto alti, circa 4 miliardi di dollari soprattutto per quanto riguarda i problemi relativi all'accesso ematico.



COMPLICANZE
possono essere molto diverse:

CC BY NC SA

- ipotensione.
- Crampi nausea vomito cefalea.
- Emorragia.
- embolo di aria.
- Sepsi.
- Coagulazione delle linee.
- Emolisi traumatica.

LIMITI DELL'EMODIALISI:

i limiti della emosialisi sono ancora ad oggi molto importanti:

- è episodica, pertanto fisiologicamente non adatta alla simulazione della funzione renale reale.
- Sostituisce solo la funzione glomerulare e solo parzialmente le altre funzioni renali.
- Necessita di controllo tecnico continuo.

FUNZIONE RENALE NORMALE	SOSTITUZIONE MEDIANTE DIALISI
FILTRAZIONE GLOMERULARE	Parziale, solo il 10-15% della funzione reale.
FUNZIONI TUBULARI: • regolazione della volemia. • Regolazione dell'equilibrio acido base. • Regolazione attiva degli elettroliti. • Riassorbimento di sostanze utili filtrate. • Secrezione attiva di sostanze e farmaci.	EFFICACIA DELLA EMODIALISI: • 100% grazie alla ultrafiltrazione. • Parziale grazie alla diffusione. • Parziale grazie alla diffusione. • Assente. • Parziale grazie alla diffusione.
FUNZIONI ENDOCRINE: • attivazione della vitamina D. • produzione di eritropoietina. • Produzione di prostagladine. • Catabolismo degli ormoni proteici.	LA EMODIALISI NON È IN GRADO DI SUPPLIRE A NESSUNA FUNZIONE ENDOCRINA DEL RENE.

LA PRATICA DELLA EMODIALISI:

dal punto di vista pratico per eseguire una emodialisi è INDISPENSABILE AVERE UN ACCESSO VASCOLARE AD ALTA PORTATA, compresa tra 150 e 350ml al minuto indispensabile a garantire una adeguata fuoriuscita e quindi un adeguata reimmissione di fluidi che devono essere filtrati. Complessivamente:

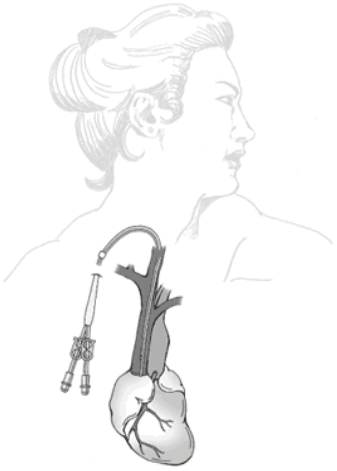
- NEL PAZIENTE ACUTO, non preparato alla esecuzione di una emodialisi, si procede alla creazione di un accesso vascolare tramite CVC. Le vene utili sono fondamentalmente:
  - giugulare, poco utilizzata per la pericolosità della operazione.
  - Succlavia, la meno utilizzata in assoluto per la pericolosità della operazione.
  - Femorale, la più utilizzata in assoluto:
    - non ci sono strutture prossime che possono essere interessate da perforazione se non, ovviamente, la arteria femorale.

CC BY NC SA

    - È più facile da eseguire come operazione d'urgenza.

  L'unica pericolosità è legata al rischio di infezione.

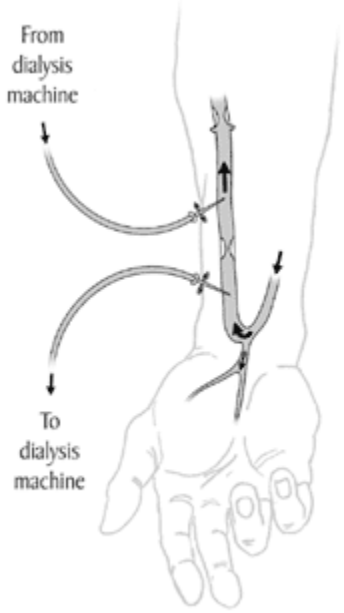
  I cateteri utilizzati sono molto lunghi e di grosse dimensioni:
  - 20-26cm per la vena femorale.
  - 15 cm circa per la vena giugulare destra.
  - 20 cm circa per la vena giugulare sinistra.
  - 20-24cm per la vena succlavia: il catetere è molto lungo e una volta immesso raggiunge praticamente il setto interatriale (come si nota bene dall'immagine) che, muovendosi con il battito cardiaco, può anche perforarsi. Per questo motivo questo accesso vascolare è utilizzato pochissimo.



- NEL PAZIENTE CRONICO SI PREPARA UNA FISTOLA VASCOLARE ARTEROVENOSA, si tratta di un accesso vascolare preparato ad hoc per la esecuzione della emodialisi ed estremamente utile, richiede circa un mese di preparazione:
  - si individua una vena superficiale di calibro discreto, cefalica o basilica.
  - Si isola una arteria del braccio, generalmente la arteria radiale.
  - Si clampano i due vasi.
  - Si terminalizza la vena recidendola.
  - Si esegue una incisione sulla arteria e si anastomizza la estremità della vena con la incisione eseguita tramite sutura.
  - Si rimuove il clampaggio.

  Una volta rimosso il clampaggio il flusso vascolare si porta sia alla struttura arteriosa che comunque conserva la sua integrità, sia direttamente nella struttura venosa anastomizzata. Nell'arco di un mese il vaso venoso si allarga e irrobustisce divenendo capace di supportare un flusso elevato quanto necessario. La fistola arterovenosa a questo punto è:
  - facilmente pungibile,
  - pulita.
  - Facile da utilizzare.

  Se ben trattata può restare un accesso vascolare valido per anni.



Tramite l'accesso vascolare vengono create due linee, una in ingresso rispetto alla macchina dialitica, o arteriosa, e una in uscita rispetto alla macchina dialitica, o venosa. A questo punto si possono eseguire a seconda delle necessità dei processi dialitici in:

- ISOVOLEMICI.
- IN SOTTRAZIONE.
- IN INFUSIONE.

CC BY NC SA

EFFICACIA DELLA TERAPIA DIALITICA:

l'efficacia della terapia dialitica è estremamente importante clinicamente parlando e viene misurata sulla base di alcuni valori ematici fondamentali. Complessivamente possiamo ricordare che:

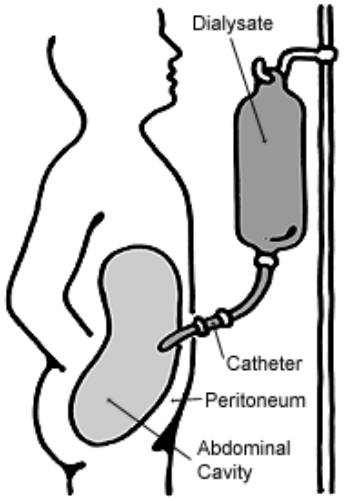
- dopo 10-15 minuti si regolarizza l'equilibrio acido base e il pH torna normale.
- Dopo 1 ora di terapia i valori di caliemia ritornano alla normalità.
- Dopo 3 ore i livelli di urea e creatinina tornano alla normalità.

Per questo motivo ogni ciclo di terapia dura circa 3 ore.

LA DIALISI PERITONEALE:

al contrario della emodialisi, che sfrutta un filtro esterno e artificiale, la dialisi peritoneale sfrutta come filtro il peritoneo tramite la applicazione di un catetere che esce dalla parete dell'addome. I compartimenti sono due:

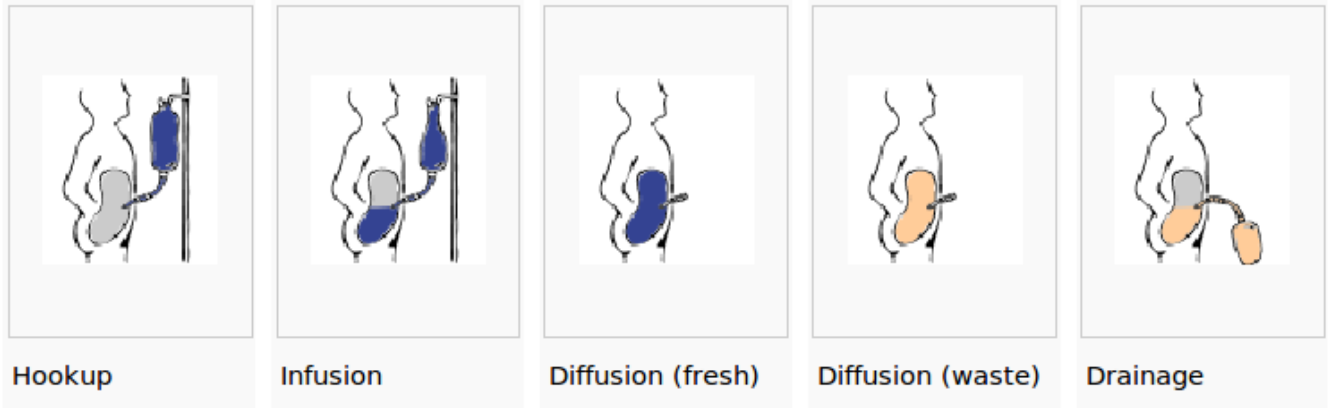
- PERITONEALE.
- VASALE composto dai vasi immediatamente inferiori al peritoneo stesso.



Tra i due compartimenti si interpongono diverse resistenze biologiche:

- lo strato di liquido non agitato presente al di sopra dell'endotelio capillare.
- L'endotelio capillare.
- La membrana basale dell'endotelio.
- L'interstizio.
- Il mesotelio.
- Lo strato di liquido non agitato presente al di sopra della membrana peritoneale.

La membrana dialisi è quindi molto importate e complessa e la filtrazione in questo caso è fondamentalmente OSMOTICA: si sfrutta la MESSA A CONTATTO CON LA MEMBRANA PERITONEALE DI UNA SOLUZIONE AD ALTO CARICO DI GLUCOSIO, che può in alcuni casi, vista la azione linfatica locale mantenuta, divenire problematico. Il processo procede attraverso cinque fasi distinte come emerge dall'immagine:



a seguito del raggiungimento dell'equilibrio del liquido nel cavo peritoneale quindi, il liquido va ovviamente eliminato.

Nel complesso riconosciamo due tipologie di cateteri da dialisi peritoneale:

- MANUALI: dove il liquido viene svuotato manualmente dopo un certo periodo
- SEMIAUTOMATICI caricati di giorno ed eseguiti di notte.

In questo caso il medico determina:

- La concentrazione del liquido di dialisi in termini di glucosio.
- La concentrazione degli elettroliti.
- Il tempo di utilizzo necessario.
- La eventuale necessità di aggiungere eparina, insulina o antibiotici alla terapia.

Al medico spetta anche la decisione della modalità della dialisi:

- CAPD continuous ambulatory peritoneal dialysis.
- CCPD continuous cycling peritoneal dialysis.

COMPLICANZE:

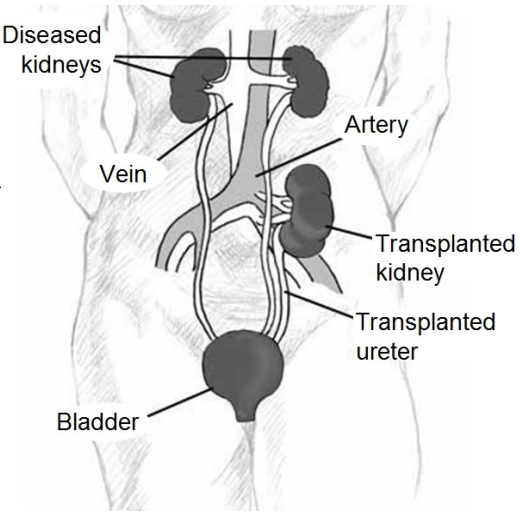
sicuramente possono esserci delle complicanze importanti:

- PERITONITE si tratta di una patologia abbastanza grave anche se relativamente rara:
  - l'obiettivo è in qualsiasi contesto di raggiungere meno di un episodio all'anno per paziente.
  - L'eziologia batterica è:
    - cocchi gram positivi nel 45-75% dei casi.
    - Bacilli gram negativi nel 15-20% dei casi.
    - Funghi nel 10% dei casi.

    Si identificano chiaramente i segni di una infezione peritoneale e la formazione di un liquido peritoneale francamente essudatizio. La terapia varia da caso a caso.
- Infezione all'uscita del catetere o del tunnel.
- Ernia.
- Versamento pleurico.
- Peritonite sclerosante: estremamente rara, ma molto invasiva, distrugge gli organi addominali.

IL TRAPIANTO DI RENE:

il primo trapianto di rene eseguito tra due gemelli identici risale al 1954 a Boston, il successo fu determinato dal fatto che i due pazienti erano gemelli identici, e per questo la immunosoppressione, all'epoca impossibile, non fu necessaria. Solo con la possibilità di indurre una attiva immunosoppressione clinica è stato possibile iniziare una vera e propria pratica del trapianto.



- Prima della scoperta della ciclosporina il trapianto di rene aveva una efficacia di circa 12 mesi: la terapia con steroidi e azotioprina non era in nessun modo sufficiente.
- Con la ciclosporina e altri immunosoppressori è stata rivoluzionata la pratica del trapianto renale: dal 1999 in poi il trapianto è diventato il gold standard nel trattamento della insufficienza renale.

La efficacia di tale trattamento è risultata particolarmente

evidente nel confronto della sopravvivenza di pazienti in lista di attesa per il trapianto e pazienti trapiantati.

EPIDEMIOLOGIA:

si fanno circa 1500-1600 trapianti da cadavere in Italia, la lista di attesa è, nonostante questo, di circa 10.000 persone, molto ampia quindi. IL TEMPO MEDIO DI ATTESA È DI CIRCA 2,98 ANNI ma risulta molto variabile nei diversi distretti italiani.

LA VALUTAZIONE DEL RICEVENTE:

tutti i pazienti che entrano in dialisi sono candidati per un trapianto di rene, ma ci sono alcune controindicazioni particolarmente importanti che non possono essere trascurate:

- pazienti che presentano gravi patologie sistemiche concomitanti e che potrebbero quindi non sopravvivere all'intervento.
- Pazienti neoplastici e infettivi cronici che non possono essere sottoposti a terapie immunosoppressive.
- Pazienti non collaboranti o scarsamente complianti come:
  - etilisti.
  - Portatori di handicap.
  - Tossicodipendenti.
- Alcune nefropatie che ricorrono nel rene trapiantato come:
  - ossaluria primaria con deposito di ossalati di calcio.
  - Glomerulonefrite di tipo 2, da immunocomplessi circolanti.
  - MALATTIA DELLE MEMBRANE SOTTILI o sindrome di ALBORT: si tratta di una malattia caratterizzata dalla riduzione dello spessore delle membrane glomerulari e presenta eziologia congenita, dovuta ad un deficit di sintesi del collagene di tipo IV.

Naturalmente il paziente deve essere sempre informato adeguatamente e vanno messi in evidenza:

- I rischi della procedura che sono ad oggi molto bassi, il rene viene posto infatti nella fossa iliaca, in posizione molto superficiale; non è necessario eseguire nessuna operazione.
- Rischi di effetti collaterali da immunosoppressione che sono molto importanti con ciclosporina, cortisone, azotioprina e altri farmaci di vario tipo.
- Rischio di infezione, molto alto nel primo anno.
- Rischio di neoplasie che è abbastanza alto e diviene quasi inevitabile con l'andare della terapia.
- La terapia deve essere continuata per sempre.
- Le donne giovani devono ricorrere ad una terapia anticoncezionale almeno per il primo anno.
- Una certa importanza viene posta anche alla scelta del donatore, vivente o cadavere.

DIVERSI CENTRI PRESENTANO PERCENTUALI DI SUCCESSO PER LA PROCEDURA DI TRAPIANTO MOLTO DIFFERENTI, una adeguata informazione è fondamentale.

IL RICEVENTE:

le caratteristiche del ricevente influenzano in modo molto importante il successo della operazione, nello specifico ricordiamo alcuni fattori che vengono presi in considerazione prima che venga eseguito il trapianto:

CC BY NC SA

- età.
- Obesità.
- Malnutrizione.
- Modalità di dialisi eseguite
- trapianti precedentemente eseguiti.
- Presenza di iperimmunità.

Ricordiamo inoltre alcune patologie che caratteristicamente rendono meno efficace il trapianto o più probabili le complicazioni:

- malattie cardiovascolari.
- Malattie gastrointestinali come ulcere pepetiche, pancreatiti, colelitiasi, diverticoliti.
- Malattie epatiche come HCV e HBV.
- Epilessia.

IL RICEVENTE DIABETICO:

il paziente diabetico deve essere trattato in modo particolare, prima e dopo il trapianto infatti ci sono dei fattori da prendere in considerazione:

- la presenza di una cardiopatia ischemica.
- La esecuzione di trapianti e di interventi di dialisi precedenti.
- La possibilità di eseguire un trapianto rene-pancreas: il trapianto concomitante dei due organi aumenta la sopravvivenza del rene generalmente, soprattutto nel paziente giovane.
- Dosaggio della insulina post trapianto.

Anche la gestione delle complicazioni post operatorie è importante:

- gastropatie.
- Nausea vomito.
- Pseudorigetto.
- Difficoltà nella guarigione della ferita.

IL RICEVENTE PEDIATRICO:

il paziente pediatrico richiede particolari trattamenti urologici, ma presenta generalmente eccellenti percentuali di sopravvivenza e di efficacia nel tempo.

IL RICEVENTE ADOLESCENTE:

in linea generale IL GIOVANE ADOLESCENTE PER MOTIVI:

- ORMONALI.
- DI COMPLIANCE.

FATICA A SOTTOPORSI AD UNA TERAPIA ANTIRIGETTO per le complicanze cosmetiche importanti che comporta: rispetto a tutte le altre categorie, i pazienti adolescenti hanno il PIÙ ALTO TASSO DI RIGETTO REGISTRATO.

IL RICEVENTE IPERIMMUNE:

la valutazione immunologica è molto importante nella fase precedente il trapianto, bisogna controllare sempre che il paziente sia in grado di ricevere l'organo e non rischi un rigetto immediato. Si possono eseguire dei controlli sull'HLA, sicuramente il maggior determinante della reattività rispetto all'organo, tramite:

- PCR polimerase chain reaction, molto efficace e precisa.
- METODICHE SIEROLOGICHE: si studiano i linfociti del paziente su pannelli di sieri

con diversi anticorpi e diversi HLA specificamente selezionati. in particolare si possono eseguire diversi test:

- TEST DI CITOTOSSICITÀ PER MHC I A-B-C:
  - si prelevano campioni di sangue del ricevente e dei donatori potenziali.
  - Si inseriscono anticorpi specifici contro dati tipi di HLA di tipo I.
  - nell'ambiente si inserisce del colorante.
  - Si inserisce nel campione del complemento di coniglio: ove il complemento di coniglio trovi un complesso immune, provocherà la apertura di pori sulle superfici cellulari e il loro rigonfiamento con il colorante inserito nel mezzo.

  Nel momento in cui donatore e accettore presentino il medesimo HLA, entrambe le cellule risulteranno colorate. È possibile eseguire questo test con numerosi e diversi anticorpi naturalmente fino a tipizzare i profili del donatore e del ricevente.
- REAZIONE LINFOCITARIA MISTA PER DQ-DR-DP:
  - si utilizzano i linfociti di donatore e accettore:
    - i linfociti del donatore vengono trattati con MITOMICINA C onde impedirne la proliferazione.
    - I linfociti dell'accettore vengono invece lasciati liberi di proliferare.
  - I linfociti dei due individui vengono posti in un ambiente ricco di nucleotidi radioattivi, NEL MOMENTO IN CUI I LINFOCITI DELL'ACCETTORE NON SIANO COMPATIBILI CON QUELLI DEL RICEVENTE, allora si osserverà una reazione tale per cui TALI LINFOCITI MOLTIPLICANDOSI PRELEVERANNO UNA GRANDE QUANTITÀ DI NUCLEOTIDI RADIOATTIVI DAL MEZZO.
- La incompatibilità è direttamente proporzionale all'uptake di nucleotidi radioattivi. Tale reazione, purtroppo, risulta valutabile unicamente dopo qualche giorno e in caso di trapianto da cadavere, l'attesa è decisamente troppo lunga.

- PRA o panel reacted antibody, QUESTO ESAME DETERMINA QUANTO IMMUNOPOTENTE è il siero del paziente: se un paziente presenta una grande quantità di anticorpi, sicuramente avrà difficoltà ad accettare il rene. In questo caso invece di prelevare le cellule del paziente, si prendono cellule dalla popolazione, donatori di sangue per esempio, e si analizza la reattività siero rispetto ad esse:
  - se le cellule non vengono uccise, allora il paziente può statisticamente essere compatibile con diverse donazioni.
  - Se le cellule uccise sono relativamente poche, il paziente statisticamente può ricevere da una buona quantità di donatori.
  - Se le cellule uccise sono molte, allora il paziente sarà difficilmente in grado di accettare il trapianto.

PIÙ A LUNGO IL PAZIENTE VIENE SOTTOPOSTO A TRATTAMENTO DIALITICO inoltre PIÙ LE COMPLICANZE DIVENTANO IMPORTANTI.

FATTORI CHE AUMENTANO LA IMMUNOPOTENZA del paziente sono sicuramente:

- TRAPIANTI PRECEDENTI.
- GRAVIDANZE.
- POLITRASFUSIONI.

IL DONATORE:

CC BY NC SA

il donatore può essere un donatore vivente o un donatore cadavere, le implicazioni sono ovviamente molto differenti:

- DONATORI VIVENTI: la scelta del donatore vivente dipende anche da importanti problemi di natura culturale, in alcuni paesi il trapianto da cadavere è praticamente impossibile, in altri casi si arriva ad espiantare a prigionieri condannati a morte il rene prima della esecuzione. Nel complesso in ogni caso per ragioni tecniche le controindicazioni sono:
  - Non si usano reni espiantati da bambini o reni molto anziani.
  - Ipertensione.
  - Diabete.
  - Proteinuria.
  - Calcolosi nella storia clinica.
  - VFG.
  - Ematuria microscopica o macroscopica.
  - Anomalie urologiche e vascolari.
  - Malattie organosistemiche importanti.
  - Obesità.
  - Anamnesi di trombosi o tromboembolia.

  è importante ricordare questi aspetti quando si discute la possibilità di una donazione.
  CONSEGUENZE DELLA DONAZIONE:
  - A BREVE TERMINE I DONATORI SONO SANISSIMI vista la selezione e sopravvivono senza problemi all'espianto renale.
  - A LUNGO TERMINE il sovraccarico operativo al rene singolo e la presenza di altri eventi che si sviluppano nel corso della vita, possono provocare una insufficienza renale cronica che può portare alla dialisi o al trapianto.
- DONAZIONE DA CADAVERE che tecnicamente molto più complessa e l'attuazione di un piano di donazione da cadavere richiede una organizzazione e un sistema sanitario di alto livello. Dal punto di vista pratico dal momento della morte cerebrale, l'espianto degli organi deve avvenire entro 3 giorni, dall'espianto all'impianto non devono passare più di 24 ore, almeno per il rene[1]. Il donatore deceduto chiaramente deve essere morto cerebralmente, tre aspetti vanno valutati:
  - irreversibilità della morte cerebrale: la osservazione è fondamentale per un certo periodo di tempo, ci sono dei segni da prendere in considerazione.
  - Assenza della funzione cerebrale.
  - Assenza di funzione dal tronco cerebrale.

  CI SONO anche nel trapianto da cadavere, delle CONTROINDICAZIONI CHIARAMENTE:
  - ASSOLUTE quali:
    - nefropatia cronica.
    - neoplasia potenzialmente metastatica.
    - Sepsi.
    - Tossicodipendenza.

1 Il cuore ha un tempo di attesa di 6 ore, il fegato di 3-6 ore.

        - Infezione da HIV.
        - Perforazione intestinale pregressa.
        - Ischemia calda prolungata.
    - FACOLTATIVE:
        - paziente anziano, sopra i 70 anni, o giovane, sotto i 4 anni.
        - Ipertensione arteriosa severa.
        - Necrosi tubulare acuta.
        - Infezione trattata di recente.
        - Infezioni da HCV e HBV.
        - Malattia organosistemica.
        - Ischemia fredda prolungata.

INTERVENTO DI TRAPIANTO DI RENE DA DONATORE VIVENTE:



GESTIONE DEGLI ORGANI IN ITALIA:

a livello italiano l'organizzazione si divide in tre grandi regioni, quando una persona muore e c'è disponibilità alla donazione, un rene viene reso disponibile in quella specifica zona, l'altro va al complesso organizzativo di dimensioni maggiori, uno dei tre. Ad eccezione delle limitazioni logistiche ricordiamo che:

- i gruppi sanguigni sono sempre vincolanti, a prescindere dalle possibilità di ricezione: in caso contrario sarebbe ingiusto rispetto al rapporto tra donatori universali e ricettori limitati.
- La compatibilità si gioca su 5 livelli, si considerano gli HLA A, B, C e D ed R.
- il tempo di attesa è importante; da più tempo attendi prima prendi il rene, nello specifico si divide in tre fasce:

    - 10 mesi.
    - Da 10 a 3 mesi.
    - meno di 3 mesi.
- La differenza di età rispetto al donatore è importante.

CC BY NC SA

LE PROVE DI FUNZIONALITÀ RESPIRATORIA

obiettivo fondamentale della funzione respiratoria è quello di garantire lo scambio dei gas, cioè:

- la acquisizione di ossigeno necessaria per la respirazione cellulare.
- La eliminazione della anidride carbonica, elemento di scarto fondamentale.

I passaggi essenziali per garantire che questi due eventi si verifichino sono numerosi:

- VENTILAZIONE cioè il movimentazione di aria attraverso le vie aeree e il polmone, che prevede il coinvolgimento di elementi fondamentali quali un centro regolatore, il centro respiratorio, che può essere interessato:
  - da stimoli centrali.
  - Da meccanismi autonomi.

  La ventilazione come noto ha due fasi:
  - inspiratoria attiva.
  - Espiratoria passiva in virtù della elasticità polmonare.
- DIFFUSIONE.
- TRASPORTO.
- PERFUSIONE.
- DIFFUSIONE TISSUTALE.
- UTILIZZO CELLULARE.

Numerosissime patologie polmonari e non polmonari possono PROVOCARE DEI PROBLEMI RESPIRATORI, le prove di funzionalità respiratoria sono fondamentali al fine di valutare lo stato di compromissione FUNZIONALE legato alla malattia, ma non sono in grado di determinare una diagnosi.

INDICAZIONI:

le indicazioni relative alla esecuzione di una prova di funzionalità respiratoria sono fondamentalmente le seguenti:

- INDICAZIONI DIAGNOSTICHE, si utilizzano per:
  - incrementare il valore di altri esami diagnostici, soprattutto strumentali, e per dare delle indicazioni diagnostiche, la spirometria sola non sarà in ogni caso mai sufficiente e fare diagnosi. Complessivamente si esegue una spirometria in caso di:
    - SINTOMI quali tosse, dispnea, sibili espiratori, ortopnea, dolori toracici.
    - SEGNI quali sovradistensione, riduzione dei rumori ascoltatori, rallentamento respiratorio, cianosi, deformità toraciche, sibili e rantoli.
    - VALORI DI LABORATORIO ALTERATI che indichino ipossiemia, ipercapnia, policitemia, alterazioni dell'RX.

    Fondamentale è tal proposito il valore di CO_2: il valore della anidride carbonica è dipendente unicamente dalla ventilazione, di conseguenza, la valutazione di una prova spirometrica è fondamentale in presenza di alterazioni di questo valore alla emogasanalisi.
  - Valutazione dell'effetto di altre malattie sull'apparato respiratorio.
  - Controllo dei soggetti a rischio.

CC BY NC SA

    - Stabilire il rischio preoperatorio.
    - Stabilire la prognosi.
    - Stabilire lo stato fisico.
- MONITORAGGIO, in particolare:
    - valutare l'efficacia di terapie broncodilatative, steroidee o vascolari.
    - Seguire il decorso di malattie respiratorie o coinvolgenti l'apparato respiratorio come:
        - malattie polmonari.
        - Cardiopatie.
        - Patologie neuromuscolari.
    - soggetti esposti a sostanze nocive in ambito professionale.
    - Soggetti esposti a farmaci potenzialmente pneumotossici.
- VALUTAZIONE DI DANNO D'ORGANO E INVALIDITÀ:
    - stabilire programmi riabilitativi.
    - Valutare il rischio assicurativo.
    - Valutazioni medicolegali.
    - Igiene pubblica.
    - Ricerche epidemiologiche.
    - Messa a punto di valori di riferimento, si tratta di un aspetto molto importante se si considera che i valori di riferimento oggi utilizzati risalgono agli anni '80.

CONTROINDICAZIONI:
non si eseguono mai spirometrie in pazienti che presentano o hanno subito:

- INFARTO DEL MIOCARDIO NEGLI ULTIMI TRE MESI: una inspirazione forzata incrementa il volume di ritorno al cuore provoca un rischio importante di scompenso.
- EVENTO VASCOLARE CEREBRALE NEGLI UTILI TRE MESI.
- ANEURISMA ARTERIOSO NOTO.
- EPILESSIA.

INDICI UTILIZZATI IN PNEUMOLOGIA:

gli indici spirometrici vengono convenzionalmente suddivisi in tre livelli sulla base della profondità dell'indagine:

- I LIVELLO:
    - manovre di capacità vitale lenta.
    - curva flusso volume massimale.
    - test di broncostimolazione aspecifica.
    - EGA o emogasanalisi arteriosa.
- II LIVELLO:
    - volumi polmonari statici.
    - diffusione alveolo capillare.
    - valutazione del flusso di limitazione espiratoria.
    - misura del volume di chiusura.
- III LIVELLO:
    - compliance polmonare che può essere valutata staticamente, dinamicamente o in

CC BY NC SA

modo resistenza dipendente.
- control of breathing che valuta la sensibilità dei recettori biologici alla CO_2.

Altri test molto importanti non classificati in queste tre categorie sono:

- test dei muscoli respiratori:
  - MIP o maximum inspiratory pressure.
  - MEP o maximum espiratory pressure.
- TEST DA SFORZO; molto importanti soprattutto per valutare:
  - dispnea da sforzo.
  - La idoneità al trapianto.

  Si possono eseguire fondamentalmente:
  - 6 minute walking test.
  - Shuttle walking test.
  - Test da sforzo cardiorespiratorio incrementale.
- POLISOMNOGRAFIA.

INTERPRETAZIONE DELLA SPIROMETRIA:

la interpretazione della spirometria si basa sul CONFRONTO TRA LA POPOLAZIONE NORMALE, espressa in termini di valori standard, E IL PAZIENTE: generalmente la spirometria restituisce due valori, uno assoluto e uno relativo, espresso in percentuale, rispetto al valore atteso. È importante ricordare la presenza di due bias:

- Il fatto che i valori di riferimento ad oggi utilizzati risalgono agli anni 80 e risultano in alcuni caso obsoleti.
- Esistono categorie di pazienti particolari:
  - pazienti molto anziani.
  - pazienti molto giovani.

La spirometria non va quindi mai valutata senza avere un quadro clinico del paziente in mente, è indispensabile considerare diversi valori e fattori.

LA PRATICA SPIROMETRICA:

dal punto di vista pratico si possono utilizzare diversi strumenti, alcuni particolarmente antichi, ma non per questo meno affidabili, altri molto moderni:

- LO SPIROMETRO A CAMPANA misura i volumi di aria in uscita dalla bocca e consente di determinare due misurazioni:
  - HUTCHINSON, l'inventore di questo strumento, lo ideò al fine di valutare l'aria espirata dal paziente.
  - TIFFENAU introdusse successivamente l'indice di tiffenau, cioè il rapporto tra il volume espirato al primo secondo e la capacità vitale:

  complessivamente questo strumento è composto da un tubo collegato ad un

$$indice\,di\,tiffenau = \frac{VEMS}{CAPACITÀ\,VITALE}$$

  meccanismo di registrazione contenente acqua all'interno della quale si colloca una campana che viene sollevata in misura proporzionale al volume espulso dal paziente.
- LO PNEUMOTOCOGRAFO per cui il flusso di aria viene valutato in relazione ad una resistenza che attraversa nel tempo, possiamo ricordare infatti l'equazione:

CC BY NC SA

$$FLUSSO = \frac{\Delta P}{R}$$

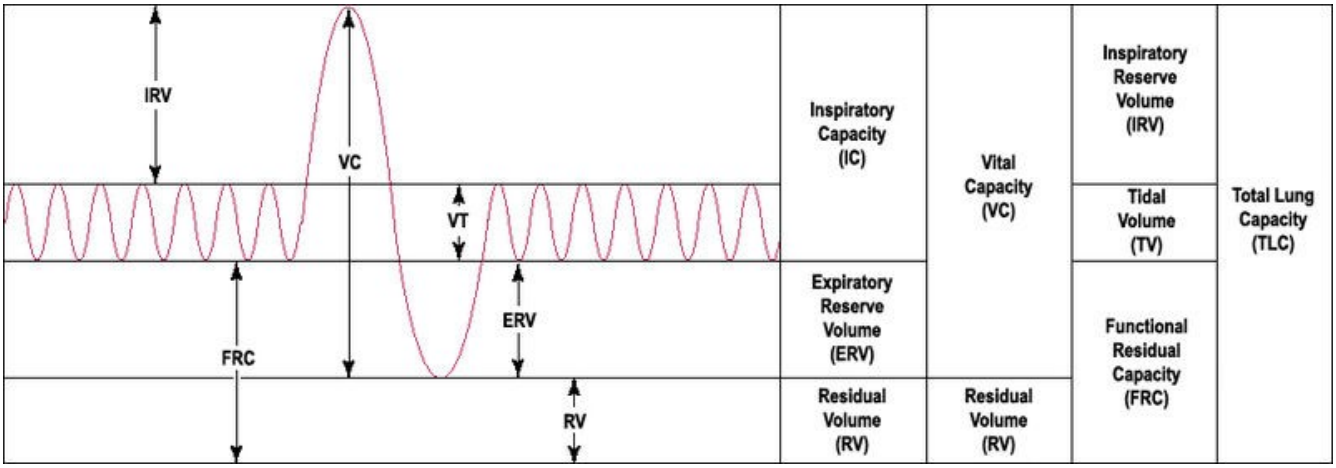
il flusso di aria subisce un calo di pressione nel passare attraverso un determinato percorso che si oppone ad esso esercitando una resistenza: tale variazione di pressione viene tradotta in uno stimolo elettrico che viene a sua volta ad essere quantificato tramite un trasduttore.

- PLETISMOGRAFIA CORPOREA, si tratta di un metodo che consente di valutare i volumi polmonari tramite l'equazione di Boyle:
  di fatto si pone il paziente all'interno di una cabina detta cabina pletismografica,
  $$P * V = P1 * V1$$
  capace di valutare minime variazioni di volume:
  - il volume in cabina diminuisce quando il paziente inspira.
  - Il volume in cabina aumenta quando il paziente espira.

  Sulla base della differenza è possibile valutare i volumi polmonari.
- TRASDUTTORI che sono essenziali soprattutto per quanto riguarda metodi moderni, per tradurre un segnale di tipo meccanico in un segnale di tipo analogico.

I VOLUMI POLMONARI E LA LORO VALUTAZIONE:

la finalità della spirometria è quella di dare indicazioni relative ai volumi polmonari e alla loro dinamica, complessivamente ricordiamo che i volumi polmonari sono raffigurabili in questo modo:



dal punto di vista pratico i volumi respiratori sono qualcosa di estremamente dinamico e variabile sulla base di numerosissimi fattori tra cui soprattutto sesso, altezza e, in misura meno importante, peso corporeo. È importante ricordare che:

- il volume corrente mettendo il paziente sotto sforzo AUMENTA, espandendosi graficamente:
  - nel paziente sano sia verso il volume di riserva inspiratorio che verso il volume di riserva espiratorio.
  - Nel paziente malato di BPCO il volume di riserva espiratorio risulta difficilmente intaccabile a causa della ostruzione cronica: quando il paziente è costretto ad inspirare troppa aria sotto sforzo e sfonda il tetto dei 500ml di aumento, supera la massima capacità respiratoria e va incontro ad una dispnea importantissima:

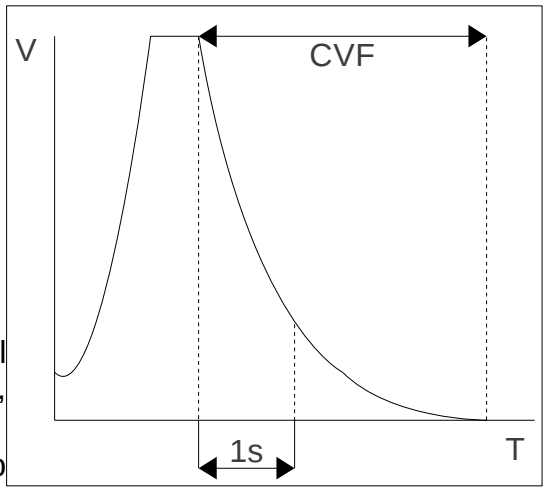
- la VEMS volume espirato al primo secondo, è considerata oggi un parametro fondamentale.

I TEST DI ESPIRAZIONE FORZATA:

i test di espirazione forzata possono essere valutati su due curve fondamentalmente:

- CURVA TEMPO VOLUME che consente di individuare fondamentalmente la durata e l'entità degli atti respiratori, complessivamente si chiede al paziente di eseguire:
  - una inspirazione massimale.
  - Una espirazione massimale.

  Valutando quindi:
  - FEV-1 o VEMS.
  - CV o capacità vitale (vital capacity).



- CURVA FLUSSO VOLUME che registra il volume in uscita durante l'atto respiratorio, complessivamente:
  - il flusso aumenta fino a raggiungere un picco e poi comincia a calare fino a raggiungere lo zero.
  - Il flusso diminuisce passando sotto lo zero in fase di inspirazione, la curva è in questo caso maggiormente graduale e convessa.

  Sicuramente anche la fase inspiratoria rappresenta un aspetto importante della prova, ma la fase espiratoria è quella che viene considerata più importante. Complessivamente la fase espiratoria della curva si divide in due parti:
  - La prima parte che è SFORZO DIPENDENTE e che perdura fintanto che il paziente riesce a mantenere alti flussi, cioè fino al picco di flusso espiratorio o PEF cioè la massima velocità con cui il paziente è in grado di espellere aria tramite le vie aeree.
    - Tale punto chiaramente potrà coincidere con valori di flusso maggiori o minori a seconda della difficoltà del paziente nella fase espiratoria.
    - Il picco di flusso espiratorio non coincide con la VEMS, anzi molto spesso viene raggiunto già un decimo di secondo dopo l'inizio della fase espiratoria.
  - La seconda parte È SFORZO INDIPENDENTE in quanto dovuta a meccanismi di tipo meccanico, in particolare si parla di COMPRESSIONE DINAMICA DELLE VIE AEREE, durante la fase espiratoria si registrano:
    - una pressione interna alla via aerea che viene definita:
      - alveolare nella prima fase.
      - Endobronchiale nella seconda fase.
    - Una pressione esterna alla via aerea che tende a farla collassare, si parla di pressione peribronchiale o intrapleurica.

    Passando attraverso la via aerea la pressione endobronchiale diminuisce in modo considerevole:
    - inizialmente la pressione delle vie aeree o endobronchiale prevale.
    - Si arriva ad un punto in cui la pressione intrapleurica o peribronchiale e la

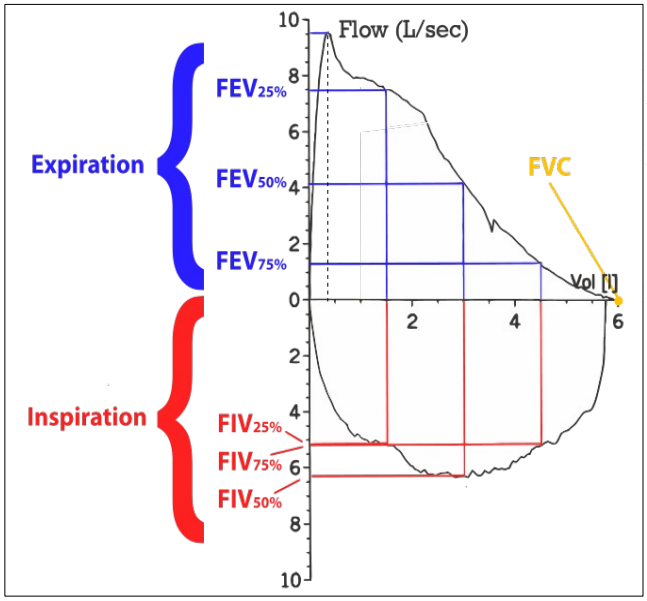
CC BY NC SA

pressione interna alle vie aeree si equivalgono: si parla di PEP, punto di egual pressione.

- Superato tale punto la pressione interna delle vie aeree è inferiore a quella intrapleurica o peribronchiale, di conseguenza:
  - le vie aeree tendono a restringersi.
  - Il flusso in uscita diviene dipendente dalla sola RETRAZIONE POLMONARE legata alla sua elasticità.

Nel paziente SANO il punto di egual pressione COINCIDE CON IL PUNTO IN CUI IL BRONCO NON PUÒ COLLASSARE IN QUANTO SOSTENUTO DALLA STRUTTURA CARTILAGINEA DELLA SUA PARETE, ma se la resistenza delle vie aeree aumenta e con essa la pressione peribronchiale, allora il punto di egual pressione può spostarsi verso aree in cui il bronco non è in grado di sostenere tale sforzo.

La morfologia della curva in fase discendente soprattutto quindi, è indicativa del grado della complianza polmonare.

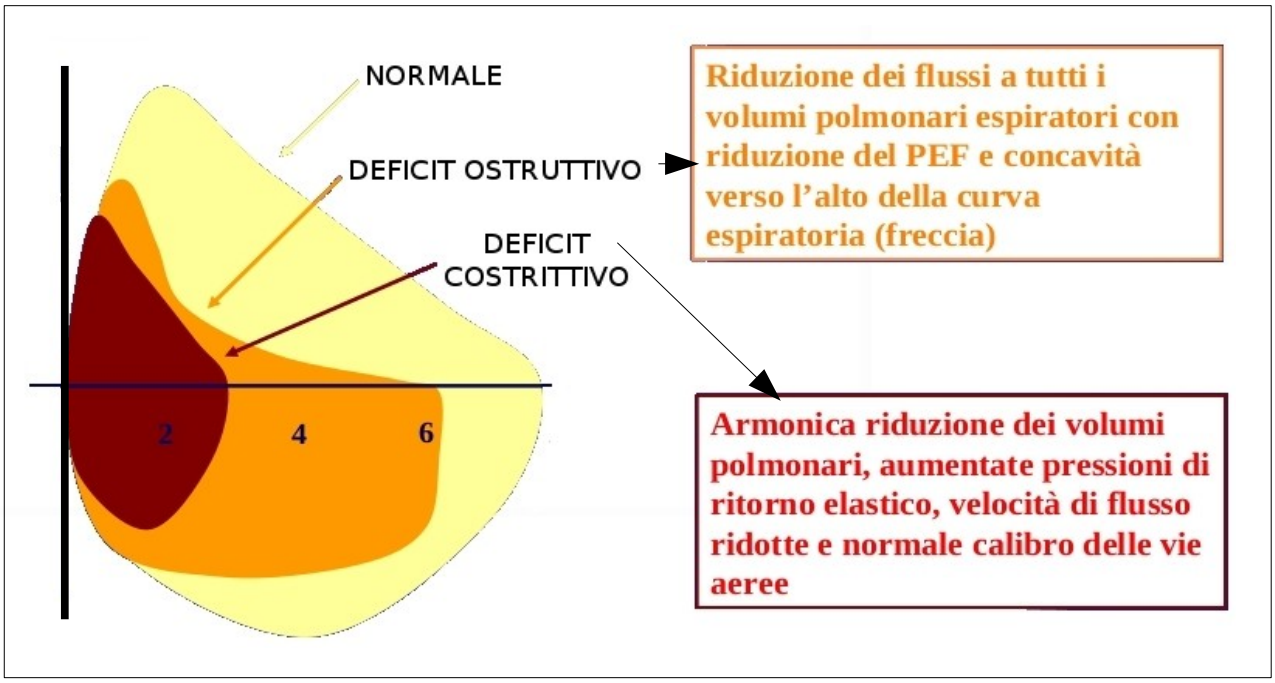


CURVA FLUSSO VOLUME NORMALE:

la linea tratteggiata indica il punto a livello del quale si passa dalla fase sforzo dipendente della curva alla fase sforzo indipendente della stessa, si raggiunge cioè il PEP punto di egual pressione e il flusso in uscita cala significativamente.

In questa immagine la VEMS è attribuita in modo arbitrario e può essere anche nel paziente sano non coincidente con l'apice della curva anche se molto spesso è prossima ad esso.

LA CURVA FLUSSO VOLUME NEL PAZIENTE MALATO.



è indispensabile, a prescindere da quale sia il quadro del paziente, assicurarsi che il paziente espella aria con forza adeguata, in caso contrario la curva risulterà irrimediabilmente alterata.

- NEL PAZIENTE CON PATOLOGIA COSTRITTIVA ci aspettiamo una curva simile per conformazione a quella normale, ma ridotta in tutti i suoi volumi. Il paziente costrittivo presenta una problematica che interessa l'intera curva e tutti i volumi polmonari.
- NEL PAZIENTE CON PATOLOGIA OSTRUTTIVA ci aspettiamo:
  - un picco molto stretto.
  - Ha un flusso complessivo ridotto.

  Il paziente con patologia ostruttiva, fa molta fatica ad espellere aria.

DIAGNOSI DELLA PATOLOGIA OSTRUTTIVA:

per quanto concerne i parametri diagnostici della patologia ostruttiva non esistono dei criteri univoci, si utilizza sicuramente il rapporto:

$$\frac{FEV1}{VC}$$

detto INDICE DI TIFFANEU, nel complesso diverse linee guida sfruttano la valutazione di diverse forme di capacità vitale anche se generalmente si utilizza la CAPACITÀ VITALE FORZATA.

I criteri utilizzati in diverse parti del mondo sono variabili, ricordiamo:

- EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY che non utilizza il valore netto dell'indice di tiffenau, ma valuta il suddetto indice in rapporto al predetto, quindi vengono considerati patologici:
  - minore dell'88% del predetto nel maschio.
  - Minore dell'89% del predetto nella donna.
- AMERICAN THORACIC SOCIETY che valuta il rapporto puro tra VEMS e capacità

vitale e individua come cut off un valore minore a 70.
- BRITISH MEDICAL SOCIETY che sfrutta due parametri distinti per definire la diagnosi:
  - FEV1/FVC minore di 70.
  - FEV1 minore dell'80% del predetto.

Dal punto di vista pratico il valore maggiormente utilizzato è il rapporto tra FEV1 e FVC che deve risultare migliore del 70%.

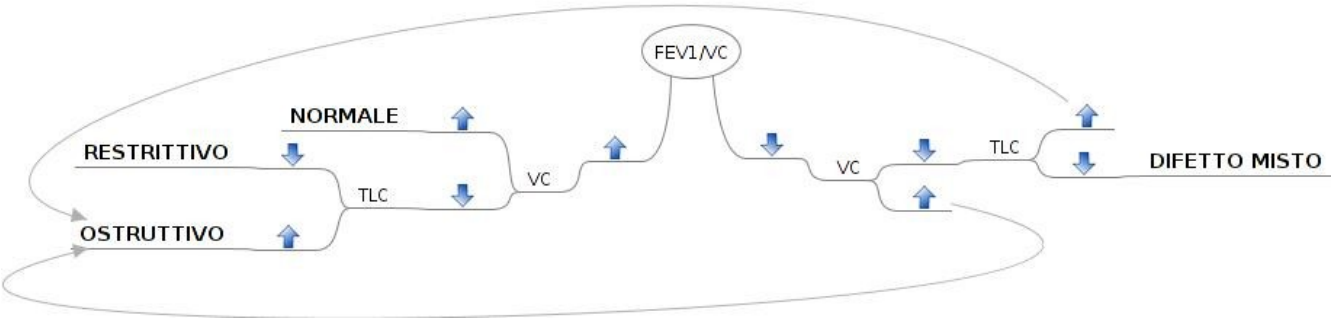
LA GRAVITÀ DELLA OSTRUZIONE:

la valutazione della gravità della ostruzione sfrutta il valore di FEV-1, nel complesso distinguiamo 4 gradi:
- lieve, maggiore dell'80% del predetto.
- Moderato, tra 80 e 50% del predetto.
- Considerevole, tra 50 e 30% del predetto.
- Grave, sotto il 30% del predetto.

CRITERI INTERPRETATIVI DELLA SPIROMETRIA:

la spirometria può essere classificata come suggestiva di un quadro di:
- NORMALITÀ con valori sia di capacità vitale che di indice di tiffenau nella norma.
- PATOLOGIA OSTRUTTIVA, se si identificano:
  - indice di tiffenau alterato, sotto il 70% generalmente.
  - FEV-1 che è essenziale per valutare il grado di ostruzione.
- PATOLOGIA RESTRITTIVA che può essere valutabile unicamente nel momento in cui si possano conoscere i valori dei volumi polmonari non mobilizzabili.

ALGORITMO DI INTERPETAZIONE:



i dati vanno ovviamente interpretati, è necessario sempre valutare altri fattori come:
- test di provocazione bronchiale.
- Test di diffusione del monossido di carbonio.

TEST DI BRONCODILATAZIONE O REVERSIBILITÀ:

si tratta di un test che consente di valutare la gravità della ostruzione registrata alla spirometria, si somministra al paziente un BRONCODILATATORE, il SALBUTAMOLO:
- se la broncocostrizione è reversibile, il salbutamolo agisce sulle cellule muscolari lisce bronchiali provocando una broncodilatazione sensibile. In termini spirometrici si definiscono;
  - reversibilità competa se:
    - il test migliora del 12%.

CC BY NC SA

        - il FEV1 incrementa e torna al di sopra dell'80%.
    - Reversibilità parziale se non tutti i criteri sono rispettati.
- Se la broncocostrizione presenta natura non reversibile, come avviene per esempio nella BCPO, allora:
    - la curva non si modifica sensibilmente.
    - Si riduce il VOLUME RESIDUO DEL PAZIENTE:
        - il paziente diviene capace di espellere maggiori quantità di aria, aumenta quindi la sua capacità vitale.
        - Diminuisce il volume residuo in quanto viene mobilizzata più aria.

    Tra i pazienti con BPCO, quelli che presentano una maggiore capacità vitale sono quelli che, ovviamente, sono in grado di sostenere uno sforzo maggiore.

TEST DI PROVOCAZIONE BRONCHIALE:

si tratta di un test che viene eseguito tipicamente nel paziente giovane che presenti:

- sintomatologia respiratoria, presente o riferita.
- Spirometria normale.

In cui vi sia un sospetto di asma. Il paziente asmatico presenta una IPERREATTIVITÀ BRONCHIALE, di conseguenza risponde in modo molto importante ad una BRONCOSTIMOLAZIONE ASPECIFICA detta broncostimolazione con metacolina.

La metacolina, essendo un agonista colinergico, induce in tutti i pazienti una broncodilatazione, tale dilatazione viene considerata EFFICACE NEL MOMENTO IN CUI VI SIA UNA CADUTA DELLA VEMS DEL 20% O SUPERIORE:

- nel paziente sano risponde in modo significativo a dosi abbastanza alte:
    - 1600mcg in termini di dose.
    - 16mg/ml in termini di concentrazione ematica.
- Il paziente asmatico subisce un calo della VEMS molto più precocemente e le concentrazioni cui si associa tale calo possono aiutare ad identificare il quadro clinico del paziente:
    - LIEVE responsivo a dosi tra 400 e 1600mcg.
    - MODERATO responsivo a dosi tra 100 e 400mcg.
    - GRAVE responsivo a dosi tra 50 e 100mcg.

    In termini pratici si comincia a dosi molto basse, intorno ai 50mcg, e si esegue una spirometria immediatamente (30-90s dopo), le dosi vengono quindi raddoppiate di volta in volta e si valuta la risposta del paziente.

<u>CONTROINDICAZIONI ASSOLUTE E RELATIVE:</u>

esistono delle controindicazioni alla esecuzione di tale test:

- ASSOLUTE:
    - VEMS ridotta, sotto il 50% del predetto o minore di 1L.
    - Infarto miocardico nei tre mesi precedenti.
    - Ipertensione non controllata.
    - Aneurisma aortico noto.
- RELATIVE:
    - VEMS ridotta, tra il 60 e il 50% del predetto o minore di 1.5L.
    - Incapacità di effettuare una manovra corretta.

CC BY NC SA

- Gravidanza, allattamento, terapie con inibitori delle colinesterasi.

Questo tipo di test viene eseguito unicamente SE IL PAZIENTE PRESENTA UNA SPIROMETRIA NORMALE, in caso contrario la reattività bronchiale viene valutata tramite il test con il salbutamolo.

LA VALUTAZIONE DEI VOLUMI POLMONARI STATICI:

i volumi polmonari statici sono i volumi di aria contenuti nel polmone che non sono mobilizzabili normalmente, questi possono essere valutati con diversi metodi:

- IL PLETISMOGRAFO: come accennato in precedenza, posto un paziente in una cabina pletismografica, tramite la legge di Boyle è possibile valutarne i volumi polmonari, anche quelli statici.
- METODO DI DILUIZIONE DELL'ELIO:
  - il sistema del pletismografo viene messo a contatto con un contenitore contenente elio a concentrazioni note e chiuso.
  - Si apre il contenitore nel momento in cui inizia il test.
  - Si fanno eseguire dei normali atti respiratori al paziente fino a quando l'elio non entra in equilibrio a livello polmonare.
  - note la concentrazione iniziale di elio e quella finale all'equilibrio nonché il volume iniziale di diluizione dell'elio stesso (il contenitore), è possibile calcolare il volume residuo:
    il punto di equilibrio viene calcolato sulla base delle escursioni della concentrazione di elio tra fase inspiratoria ed espiratoria.

$$V1 * C1 = V2 * C2$$

  L'elio viene in questo caso utilizzato in quanto è un gas non solubile che non oltrepassa la barriera alveolo capillare.
- METODO DELLA DILUIZIONE DELL'AZOTO: il metodo utilizzato è concettualmente lo stesso, ma in termini pratici vi sono delle importanti differenze. Complessivamente:
  - fisiologicamente nel polmone troviamo una concentrazione di azoto pari a circa l'80%, come nell'aria ambientale.
  - Facciamo inspirare al paziente ossigeno al 100%.
  - l'ossigeno si porta nelle vie aeree e raggiunge il polmone dove comincia a portarsi in equilibrio.
  - Il paziente espirando elimina azoto e ossigeno: l'azoto espirato, non essendo più presente negli alveoli in quanto sostituito dall'ossigeno, cala in concentrazione nel tempo.

  La prova viene interrotta nel momento in cui si raggiungono concentrazioni stabili di azoto (1-2%) nell'espirato. Dal calcolo dei volumi necessari per lavare dal polmone le concentrazioni di azoto presenti, si calcola la capacità funzionale residua.

Nel paziente:

- RISTRETTO ci aspettiamo un calo importante dei volumi polmonari statici.
- OSTRUITO ci aspettiamo un aumento o non variabilità dei volumi polmonari statici: il paziente non è in grado di espellere aria.

IL TEST DI DIFFUSIONE DEL MONOSSIDO DI CARBONIO:

si tratta di un test utile al fine di valutare lo stato della membrana alveolo capillare e quindi la

sua capacità di garantire una adeguata diffusione. Sono quattro i motivi per cui la diffusione potrebbe essere alterata:

- ISPESSIMENTO DI MEMBRANA ALVEOLO CAPILLARE dove l'ispessimento della membrana, che normalmente è spessa circa 0.5µm, può diventare molto elevato.
- ESTENSIONE DELLA MEMBRANA che se diminuisce chiaramente non è in grado di garantire una adeguato scambio di gas.
- RIDUZIONE DEL LIVELLO DI EMOGLOBINA NEL SANGUE che non assorbe adeguate quantità di ossigeno dall'alveolo.
- RIDUZIONE DELL'ALBERO CIRCOLATORIO POLMONARE: nella embolia polmonare, metà dell'albero arterioso polmonare risulta occluso e quindi metà della struttura polmonare diviene non funzionale.

I TRACCIANTI:

Il test prevede l'utilizzo di un tracciante ovviamente, nel caso specifico si utilizzano:

- CO che diffonde in moto ottimale e si porta nel sangue legandosi alla emoglobina.
- He che, essendo insolubile, non oltrepassa la barriera alveolo capillare.

La valutazione della diffusione di un gas si esegue in questo modo:
dove V è il volume del gas, Pa la pressione alveolare media di quel gas e Pc la pressione capillare media di quel gas.

$$DIFFUSIONE = \frac{V}{Pa - Pc}$$

ESECUZIONE DEL TEST E SUA VALUTAZIONE:

il test viene eseguito in questo modo:

- si inspira una miscela composta per lo 0.3% di CO e del 10% di He.
- Si trattiene il respiro per 10 secondi.
- Si espira.
- Vengono eliminati i primi 750cc di aria, si analizza il litro successivo.

È possibile registrare quindi l'assorbimento del monossido di carbonio che dipende da:

- CAPACITÀ DI DIFFUSIONE attraverso la barriera emato alveolare, questo parametro fondamentale correla, come accennato, con:
  - SPESSORE.
  - SUPERFICIE della membrana alveolo capillare.
- VELOCITÀ DI COMBINAZIONE del monossido nel sangue con la emoglobina.

Di fatto vengono eseguite due valutazioni in termini numerici:

- DLCO: indice di diffusione polmonare.
- KCO: il rapporto tra l'indice di diffusione polmonare e i volumi polmonari, si tratta di un indice fondamentale:
  - nel paziente enfisematoso:
    - la diffusione è ridotta.
    - I volumi polmonari sono mantenuti.
  - Nel paziente ristretto:
    - diminuisce la diffusione polmonare.
    - Diminuiscono anche i volumi polmonari.

CC BY NC SA

La valutazione combinata dei due indici aiuta nella diagnosi differenziale.
ALTERAZIONI DEI VALORI REGISTRATI:
vanno ricordati alcuni bias importanti relativi alla valutazione della diffusione polmonare:

- la DLCO aumenta durante la adolescenza a causa della crescita del polmone.
- La DLCO diminuisce nell'età anziana.

Complessivamente possiamo dire che fino alla terza decade della vita il valore di diffusione tende ad incrementare, a partire dalla terza decade in poi, il valore tende a diminuire.

TEST DI PERFORMANCE DEI MUSCOLI RESPIRATORI:

si possono valutare due elementi:

- CONTRATTILITÀ, si possono eseguire due tipi di test:
  - dipendenti dalla volontà del paziente:
    - MIP che misura la massima pressione negativa generata da uno sforzo inspiratorio, misura la forza di muscoli quali:
      - diaframma.
      - Muscoli intercostali inspiratori.
      - Muscoli inspiratori accessori.
    - MEP che misura la massima pressione positiva generata da uno sforzo espiratorio, misura la forza di:
      - muscoli addominali.
      - Muscoli espiratori accessori.
  - indipendenti dalla volontà del paziente come la pressione di TWITCH.
- ENDURANCE, test dipendenti dalla volontà del paziente quali:
  - respirazione contro resistenze.
  - Massima ventilazione sostenibile.
  - Massima ventilazione volontaria.

LA BRONCOSCOPIA

la broncoloscopia è una pratica dalla storia molto lunga, venne sperimentata già a partire da 100 anni fa: alla fine dell'800 si cominciarono ad utilizzare dei CISTOSCOPI RIGIDI per rimuovere dei corpi estrani dal bronco di un giovane paziente. Con il tempo chiaramente la broncoscpia è andata sviluppandosi nel tempo:

- prima le fibre ottiche.
- Quindi il videobroncoscopio.
- Ad oggi si utilizza imaging digitale.

Dal punto di vista operativo distinguiamo due tipi di broncoscopia:

- broncoscopia diagnostica.
- Broncoscopia operativa.

BRONCOSCOPIA DIAGNOSTICA:

L'endoscopia DIAGNOSTICA è un metodo per esplorare le vie aeree del paziente in vivo, a scopo diagnostico e terapeutico.
Le indicazioni principali per l'utilizzo della broncoscopia sono:

- TUMORE DEL POLMONE dove la broncoscopia è utile per:
  - fare diagnosi.
  - Stadiazione.
  - Valutazione della estensione.
  - Valutazione delle metastasi.
- Infezioni polmonari.
- Malattie interstiziali del polmone.
- Masse mediastiniche.

Dal punto di vista clinico si procede quindi ad una broncoscopia quando vi sono certe evidenze cliniche:

- Tosse da almeno 3-6 mesi
- dispnea o stridore.
- Emottisi.
- Radiografia anormale del torace: generalmente nell'ordine si esegue prima una TC e si passa eventualmente alla endoscopia nelle fasi successive.

Senza una indicazione specifica non si eseguono broncoscopie, in ogni caso le indicazioni possibili sono numerosissime.

CONTROINDICAZIONI:

anche le controindicazioni sono, in ambito broncoscopico, molto numerose, ricordiamo in ogni caso che:

- NON ESISTONO CONTROINDICAZIONI ASSOLUTE né PER QUANTO CONCERNE LA BRONCOSCOPIA DIAGNOSTICA né PER QUANTO CONCERNE IL PRELIEVO DI CAMPIONI BIOPTICI,
- esiste una sola controindicazione assoluta relativa alla ESECUZIONE DI UNA BIOPSIA POLMONARE TRANSBRONCHIALE, è una COAGULOPATIA SEVERA:
  - livelli di piastrine inferiori a 50.000.

CC BY NC SA

- tempo di protrombina maggiore a 30s.

Altre controindicazioni sono riportate in tabella.

BRONCOSCOPIA ISPETTIVA	BIOPSIE DI LESIONI BRONCOGENE CENTRALI	BIOPSIA POLMONARE TRANSBRONCHIALE
ASSOLUTE: nessuna	ASSOLUTE: nessuna	ASSOLUTE: • PLT<50.000. • PT>30s.
ALTISSIMO RISCHIO: • aritmie cardiache severe. • Ipossiemia grave refrattaria. • Cardiopatia ischemica instabile. • Scompenso cardiaco cogestizio. • Broncospasmo in atto.	ALTISSIMO RISCHIO: • aritmie cardiache severe. • Ipossiemia grave refrattaria. • Cardiopatia ischemica instabile. • Scompenso cardiaco cogestizio. • Broncospasmo in atto. • Coagulopatia severa: ◦ PLT<50.000. ◦ PT>30s.	ALTISSIMO RISCHIO: • aritmie cardiache severe. • Ipossiemia grave refrattaria. • Cardiopatia ischemica instabile. • Scompenso cardiaco cogestizio. • Broncospasmo in atto. • Pneumonectomia anatomica o funzionale. • Ipertensione polmonare. • Uremia. • Conta piastrinica tra 30 e 50.000.
ALTO RISCHIO: • asma bronchiale instabile. • Sindrome cavale superiore. • Metastasi cerebrali. • BPCO con FEV-1<1L. • Insufficienza respiratoria globale ipercapnica. • IMA nei sei mesi precedenti.	ALTO RISCHIO: • asma bronchiale instabile. • Sindrome cavale superiore. • Metastasi cerebrali. • BPCO con FEV-1<1L. • Insufficienza respiratoria globale ipercapnica. • IMA nei sei mesi precedenti.	ALTO RISCHIO: • asma bronchiale instabile. • Sindrome cavale superiore. • Metastasi cerebrali. • BPCO con FEV-1<1L. • Insufficienza respiratoria globale ipercapnica. • IMA nei sei mesi precedenti.

POSSIBILI COMPLICANZE:

complicanze di diversa natura possono interessare il paziente in una qualsiasi delle fasi della procedura broncoscopica, in particolare ricordiamo:

- in fase di premedicazione e anestesia si possono verificare:
  - allergie importanti a farmaci utilizzati.
  - Depressioni respiratorie dovute all'uso di sedativi, generalmente si utilizza MIDAZOLAN, una benzodiazepina dotata di:
    - alta tollerabilità e scarsi effetti collaterali.
    - Effetto amnesico retrogrado.
- Aritemie.
- Ipossiemie.
- Pneumotorace.
- sanguinamento: il sanguinamento nel momento in cui si esegua un prelievo bioptico rappresenta sempre e comunque un rischio, soprattutto se si opera su lesioni neoplastiche dotate di alta vascolarizzazione.

CC BY NC SA

- infezioni crociate in caso di scarsa pulizia e manutenzione dello strumento.
- danni meccanici, soprattutto se si utilizzano broncoscopi rigidi; il danno alle corde vocali è possibile.
- Morte: evento molto raro, ma possibile.

PREPARAZIONE DEL PAZIENTE:

come emerge dalla lista delle possibili complicanze, la preparazione del paziente è sicuramente molto importante:

- il paziente deve essere a conoscenza della natura dell'esame e delle sue caratteristiche:
  - come si sviluppa l'esame.
  - perché si propone l'esame al paziente.
  - Quale sia il problema clinico cui si può andare incontro durante la procedura.
  - Le possibilità diagnostiche e i loro limiti.
  - Alternative possibili all'esame e che possono essere proposte al paziente.
  - Il rischio che il paziente corre nel rifiutare l'esame.
- Esami di laboratorio, vanno valutati di routine:
  - emocromo, con particolare attenzione ai livelli di piastrine e globuli rossi.
  - Prove emogeniche.
  - Glicemia.
  - Creatinina.
  - Esami legati alla valutazione anestesiologica.
- Il paziente deve essere a digiuno dalla sera precedente, durante l'esecuzione di tali procedure infatti non c'è protezione per le vie aeree: se il paziente vomita, il rischio è quello di provocare una polmonite prima irritativa da acido cloridrico e quindi infettiva, ab ingestis.
- Premedicazione: non viene eseguita quasi mai, ma se il paziente è un iperteso, deve assumere delle terapie specifiche prima della procedura.
- Monitoraggio, per essere precisi si procede:
  - alla somministrazione di un anestetico locale, generalmente lidocaina, instillata o inspirata in modo a ottenere una azione localizzata.
  - Monitoraggio di:
    - Attività elettrocardiografica.
    - Pressione.

    I parametri vengono registrati ogni 15 minuti durante la procedura.

STRUMENTAZIONE E TECNICA DI ESECUZIONE:

esistono due tipi di broncoscopio:

- FLESSIBILE dotato di una fibra ottica che veicola la luce e illumina in periferia: in caso di procedure esplorativa programmate, sicuramente rappresenta una soluzione ideale, ma se sono necessarie procedure d'urgenza, non è sicura la sua efficacia. Complessivamente è simile ad un endoscopio gastroenterologico, si compone di:
  - un canale per il passaggio della fibra ottica.
  - Un canale per la immissione nelle vie aeree di:

CC BY NC SA

        - strumenti.
        - Liquidi.

    Visibile nell'immagine a sinistra.
- RIGIDO, si tratta del broncoscopio universale utilizzato da moltissimo tempo, complessivamente si compone di:
    - una testa semovente che viene adattata a diversi tracheo e broncoscopi di lunghezza differente.
    - È sicuramente molto più sicuro per interventi quali:
        - rimozione operativa o intervento operativo su tumori vegetanti.
        - Rimozione di corpi estrani, soprattutto in urgenza, infatti:
            - le pinze più grosse e la presa più sicura.
            - Nel bambino si utilizzano sempre e solo broncoscopi rigidi.
        - La gestione delle emorragie è più semplice.

    Naturalmente presenta dei limiti legati alle possibilità di accesso alle vie aeree nel paziente traumatizzato.
    Visibile nell'immagine a destra.



<u>LA VIA DI ACCESSO:</u>
l'accesso alle vie aeree può avvenire tramite due vie differenti:

- NASALE che presenta due vantaggi:
    - consente di esplorare anche il tratto respiratorio più alto.
    - Vista la dinamica delle vie aeree, il broncoscopio flessibile giunge a livello delle corde vocali con maggiore stabilità: le strutture ossee presenti nel cavo nasale tendono a bloccare il broncoscopio che non scivola.
- ORALE.
- TRACHEOSTROMICA: via di accesso artificiale creata spesso d'urgenza quando non sia possibile fare altrimenti.

CC BY NC SA

RISCHI CONNESSI ALL'USO DEI DIVERSI BRONCOSCOPI:
il danno diretto alle strutture delle vie respiratorie è raro generalmente, tuttavia ricordiamo che:

- il broncoscopio flessibile può dare vita in rari casi a fenomeni di edema della glottide, sono generalmente casi rari.
- Il broncoscopio rigido, essendo dotato di una punta potenzialmente tagliente, può provocare un danno diretto alla struttura della corda vocale.

ISPEZIONE E TECNICHE DI PRELIEVO:
la broncoscopia diagnostica è finalizzata a:

- ispezione delle vie aeree con la finalità di valutare:
  - struttura della parete bronchiale, sia mucosa che sottomucosa.
  - Lume bronchiale soprattutto per definire se questo sia PERVIO od OSTRUITO ed eventualmente per quale motivo possa esserlo.
  - Sostanze anomale che possono contribuire al quadro di ostruzione o testimoniare la presenza di anomalie, soprattutto secrezioni o simili.
  - disturbi del movimento bronchiale che può essere anomalo durante la respirazione o con la tosse.
- Prelievi bioptici che vengono eseguiti in caso di:
  - sospetto di tumore polmonare, si possono eseguire su:
    - lesioni centrali visibili.
    - coin lesions.
  - malattie interstiziali o infiltrati di natura infiammatoria.

LA BIOPSIA IN BRONCOSCOPIA:
la finalità del prelievo durante broncoscopia è quella di ottenere del materiale per uno studio istologico, citologico e microbiologico, i mezzi disponibili sono:

- BIOPSIA DIRETTA: si utilizzano delle pinze che, immesse attraverso il canale operativo, raggiungono la mucosa e possono prelevarne una parte. Esistono diversi modelli di pinza, da modelli normali a modelli dotati di ago impalatore. Possiamo dire che:
  - normalmente la biopsia diretta con pinza può essere eseguita per lesioni fino alla V generazione bronchiale, il diametro dello strumento è infatti variabile tra 4.9 e 5.9mm.
  - Per lesioni oltre la V generazione bronchiale:
    - si procede tramite la estrusione della pinza sotto guida radiologica, generalmente TC. Il successo dell'operazione è determinato:
      - dalla valutazione radiologica.
      - Dalla valutazione del campione che solitamente presenta caratteristiche abbastanza riconoscibili.
    - Si procede tramite l'utilizzo di strumenti particolarmente fini, di nuova generazione, dotati di diametri esterni che arrivano fino a 2.8mm.

  L'endoscopia va sempre e comunque eseguita prima di procedere alla chirurgia, questo per:
  - motivi medico legali.

CC BY NC SA

    - Perché alcune lesioni sfuggite alla TC possono essere visibili unicamente in ambito broncoscopico.
- AGOASPIRATO TRANBRONCHIALE, si esegue per:
    - compressione tracheobronchiale estrinseca, consente di valutare che tipo di massa eserciti la compressione.
    - Lesioni periferiche altrimenti difficili da raggiungere.
    - Valutazione di linfonodi mediastinici.

  Semplicemente l'ago penetra attraverso la parete e raggiunge la lesione sulla quale va eseguita la analisi, spesso queste procedure sono coadiuvate da ecoendoscopia che consente di individuare con maggior precisione la lesione.
- BRUSHING, lo strumento utilizzato è in questo caso uno spazzolino che fuoriesce dal canale operativo e raggiunge la lesione, spazzolandola si possono ottenere dei campioni utili per:
    - analisi citologiche.
    - Analisi microbiologiche.

  A seconda del sospetto clinico naturalmente.
- LAVAGGIO BRONCHIALE E BRONCOALVEOLARE O BAL:
    - si incunea un bronco secondario.
    - Si instillano 150ml di fisiologica a 37°C, somministrati in tre soluzioni successive e riassorbiti di volta in volta, si lava la periferia del polmone:
        - Le prime due aliquote di fisiologica rappresentano il lavaggio dei piccoli bronchi e bronchioli, vengono quindi eliminati.
        - Gli ultimi 50cc sono espressione di lavaggio di moltissimi alveoli, viene quindi utilizzato per la valutazione microscopica:
            - citologica.
            - Immunologica.

          Si ricerca spesso la presenza di specifici citotipi che possono essere, in alcuni casi, anche diagnostici.

  Le indicazioni alla esecuzione di un BAL sono:
    - infiltrazione interstiziale:
        - sarcoidosi.
        - Alveolite allergica estrinseca .
        - Alveolite da farmaci .
        - Fibrosi polmonare idiopatica .
        - Malattie del collagene .
        - Istiocitosi X .
        - Pneumoconiosi.
    - infiltrazione alveolare:
        - polmonite .
        - Emorragia alveolare .
        - Proteinosi alveolare .
        - Polmoniti eosinofile .

CC BY NC SA

    - infiltrazione del paziente immunocompromesso:
        - infezione da HIV .
        - Terapia citotossica.
        - Terapia immunosoppressiva .
        - Trapianto d'organo .

La scelta dell'una o dell'altra tecnica dipende dalla localizzazione delle lesione:

- entro la V generazione bronchiale il broncoscopio può giungere direttamente.
- Oltre la V generazione bronchiale alcuni strumenti sono in grado di procedere, sotto guida radiologica per esempio, e di ottenere un campione attendibile.
- Per lesioni del parenchima polmonare solo alcune tecniche possono risultare utili in termini diagnostici.

RESA COMPLESSIVA DELLE TECNICHE DESCRITTE:

generalmente le due tecniche di esecuzione sono biopsia transbronchiale (TBPB) e ago aspirato transbronchiale (TBNA), complessivamente:

- la sensibilità della biopsia transbronchiale periferica è del 50% circa, relativamente bassa.
- La sensibilità dell'agoaspirato transbronchiale è del 70% circa.

Utilizzando entrambe le tecniche si ottiene una sensibilità maggiormente elevata, intorno al 75%, se il tutto viene avvalorato dall'uso di un agoaspirato percutaneo (PCNA) si arriva ad una sensibilità del 95 %.

L'esame è SEMPRE E COMUNQUE DA FARE, ina lcuni casi si possono individuare lesioni che la TC non vede.

NUOVE TECNICHE DIAGNOSTICHE:

sono in fase di sperimentazione nuove tecniche diagnostiche quali:

- ENDOSCOPIA CON ULTRASUONI che prevede l'utilizzo di:
    - a sonda libera.
    - a sonda con pallone: la sonda viene posta all'interno di un pallone pieno di gel che consente di trasmettere con maggiore efficacia l'onda ecografica nelle regioni circostanti.
- AUTOFLUORESCENZA: tale tecnica sfrutta la normale capacità del tessuto di riverberare la luce restituendo una tono particolare, sul verde. In presenza di alterazioni della mucosa, legate per esempio alla comparsa di una lesione in situ non rilevabile, tale particolare capacità di riflettere la luce viene persa.

BRONCOSCOPIA OPERATIVA:

la broncoscopia operativa è una vera e propria tecnica chirurgica, viene eseguita:

- con broncoscopio rigido.
- In anestesia generale che consente quindi:
    - una maggior sicurezza durante la esecuzione in quanto il paziente non si muove.
    - Una maggior sicurezza legata al mantenimento artificiale della respirazione del paziente: spesso la ventilazione assistita in questi casi viene eseguita tramite un device esterno che espande artificialmente la gabbia toracica: in questo modo le vie aeree sono completamente libere per la azione del broncoscopio.

MANOVRA ESEGUIBILI:

CC BY NC SA

complessivamente la broncoscopia operativa consente l'utilizzo di:

- LASER soprattutto per bloccare fenomeni emorragici.
- BRACHITERAPIA eseguita con laser o elementi radianti, si tratta di una tecnica utilizzabile anche con broncoscopio flessibile:
  - la terapia iniziale della massa neoplastica, naturalmente palliativa, viene eseguita con il broncoscopio rigido disostruendo il bronco.
  - Si esegue quindi una vera e propria brachiterapia posizionando in sede un filamento di iridio centrato sulla lesione capace di emettere 650 Cgray.
- CRIOTERAPIA.
- ELETTROCAUTERIZZAZIONE di ferite aperte.
- FOTOTERAPIA.
- DILATAZIONE CON PALLONCINO che consente di allargare la via aerea, controllare emorragie ed eventualmente resecare alcune lesioni.
- POSIZIONAMENTO DI PROTESI.

Le indicazioni alla esecuzione di tale tecnica sono quindi naturalmente:

- stenosi secondarie a secrezioni, coaguli e corpi estranei.
- Ostruzioni neoplastiche maligne.
- ostruzioni neoplastiche benigne.
- carcinoma un stadio early.
- Stenosi post intubazione o tracheostomia.

Per la natura della procedura esistono anche delle controindicazioni importanti:

- grave cifoscoliosi tale da rendono impossibile l'inserimento di un broncoscopio rigido.
- Fratture di grossa entità che non consentano di mobilizzare adeguatamente il corpo del paziente.
- Collo instabile, soprattutto dopo incidenti stradali fratture delle vertebre cervicali costringono all'utilizzo di altre tecniche.
- Controindicazioni generiche alla anestesia generale.

COMPLICANZE E RISCHI:

anche in questo caso possiamo avere complicanze:

- immediate legate a:
  - ipossia ed emorragia.
  - Rischio cardiovascolare legato alla induzione di aritmie o di ischemie coronariche.
  - Perforazione.
  - Pneumotorace.
  - Pneumoediastino.
  - Rischi correlati alla anestesia.
  - Embolia gassosa.
  - Effetto pop corn, una conseguenza della terapia radiante.
- Tardive legate a:
  - Emorragia.
  - Infezioni.
  - Problemi cardivoascolari.

CC BY NC SA

Si tratta di condizioni che vanno monitorate nel tempo.

- Morte.

STRUMENTAZIONE:

si utilizza, salvo controindicazioni specifiche, un broncoscopio rigido, questo consente:

- di eseguire direttamente alcune operazioni come il debulking di tumori e il passaggio attraverso aree stenotiche.
- Presentando un diametro di maggiore consistenza consente:
  - una più facile rimozione di detriti e altre strutture.
  - Una ventilazione più semplice.
  - L'uso simultaneo eventualmente di più strumenti quali:
    - LASER:
      - YAG, potente capace di generare erogazioni continue o pulsate:
        - è tanto potente da poter perforare la parete bronchiale.
        - Deve essere sempre raffreddato

        esiste un rischio di esplosione o incendio durante il suo uso.
      - A DIODI.
      - AD ARGON.
      - YAP.

      L'utilizzo di questi devices richiede sempre e comunque una certa attenzione:
      - una protezione oculare per il broncoscopista, durante l'intervento la luce laser può essere rifratta nello strumento e quindi può colpire l'occhio dell'operatore.
      - Danno cutaneo o della mucosa.
      - Esalazione di fumi o vapori.
      - incendio tracheo bronchiale.
    - POSIZIONAMENTO DI PROTESI utili a prevenire la insufficienza respiratoria, nel complesso questa tecnica:
      - migliora l'ostruzione delle vie aeree centrali.
      - Da supporto alla parete tracheobronchiale nella malattia neoplastica maligna.
      - È utile a limitare problemi legati a fistole tracheoesofagee e broncopleuriche.

      La forma della protesi e il materiale che la compone dipende poi ovviamente dalla sede interessata dal problema, complessivamente ricordiamo che esistono protesi in:
      - silicone:
        - facili da posizionare e da rimuovere se necessario, danno una certa protezione contro la crescita tumorale.
        - Danno fenomeni di irritazione minima dei tessuti adiacenti.
        - Sono economiche.
      - Metalliche espansibili ricoperte e non, sono estremamente utili per curvature o irregolarità di parete.

CC BY NC SA

LA TORACOSCOPIA MEDICA

la toracoscopia è una pratica piuttosto antica, già nel 1925 si cominciarono ad eseguire le prime toracoscopie. L'evoluzione della tecnica nel corso del tempo ha consentito di sviluppare nuove tecniche importanti tanto che ad oggi la toracoscopia è fondamentale nel trattamento del versamento pleurico e nella diagnosi di diverse patologie pleuriche.
Si tratta di un esame ENDOSCOPICO DEL CAVO PLEURICO CONDOTTO DA PNEUMOLOGI IN UNA SALA ENDOSCOPICA DOPO PNEUMOTORACE SPONTANEO O INDOTTO IN ANESTESIA LOCALE O NEUROLEPTOANALGESIA.
Rispetto alla VATS (video assisted thoracoscopy), la toracoscopia medica:

- si esegue in sala endoscopica, non in sala operatoria.
- Non necessita di anestesia generale, li paziente è sedato e analgesizzato.
- Non necessita di intubazione, il paziente respira normalmente.
- Si esegue generalmente con un solo foro sulla parete toracica, eventualmente due, al contrario della VATS che ne prevede normalmente tre.

La toracoscopia rispetto ad altre indagini come:

- toracentesi
- agobiopsia transtoracica.

HA UNA SENSIBILITÀ ESTREMAMENTE ALTA IN TERMINI DI DIAGNOSI DI DIVERSE PATOLOGIE:

- 97% per quanto concerne metastasi pleuriche.
- 98% per quanto concerne il mesotelioma.
- 94% in caso di TBC.

In assenza di toracoscopia molto spesso la diagnosi definitiva di queste patologie può essere estremamente difficoltosa.

INDICAZIONI:

le indicazioni alla esecuzione si dividono nettamente in:

- diagnostiche.
- Terapeutiche.

INDICAZIONI DIAGNOSTICHE:
ausili alla diagnosi di patologie che coinvolgano la pleura sono:

- raccolta del liquido, eseguibile anche tramite toracentesi in ogni caso.
- Biopsia della pleura parietale e viscerale.
- Valutazione del cavo pleurico.

le indicazioni diagnostiche si raggruppano in tre grandi categorie:

- STADIAZIONE DI PATOLOGIE MALIGNE quali:
  - cancro del polmone:
    - Metastatico.
    - Nativo.

    La prognosi è nei due casi molto differente.
  - Mesotelioma pleurico dove la valutazione toracoscopica è non solo diagnostica, ma anche prognostica in quanto consente di valutare l'estensione della patologia.

- VERSAMENTI BENIGNI come avviene in caso di:
  - tubercolosi: si esegue una biopsia pleurica che viene analizza al microscopico con colorazione di Zhiel-Nisseln ed eventualmente posta in coltura.
  - Pleurite asbestoisca benigna.
  - Chilotorace cioè accumulo di chilo nel cavo pleurico derivato da drenaggio intestinale e ricco di chilomicroni. Si tratta di una condizione relativamente rara generalmente di eziologia iatrogena o post traumatica, si individua con difficoltà perché si forma lentamente e può portare a morte nel 50% dei casi.
  - Connettiviti.
  - Idrotorace epatico: allargamento del fenomeno ascitico al cavo pleurico a causa delle comunicazioni transdiafrmattaiche tra le de cavità. Il trattamento è molto difficile.
  - Pancreatite.
  - versamento parapneumonico o empiema.
- PLEURITE NON SPECIFICA, si tratta di una patologia caratterizzata da flogosi cronica non meglio definita e non inquadrabile in modo adeguato. La definizione di tale entità può essere legata a:
  - errore di campionamento.
  - Errore diagnostico.

  A volte il SEMPLICE FOLLOW-UP CONSENTE UNA DIAGNOSI ADEGUATA: la condizione patologica si trovava in uno stadio precoce della malattia, per esempio un mesotelioma pleurico, che solo a qualche mese di distanza risulta diagnosticabile.

Il versamento per cui sia prescritta tale analisi è sempre e comune un versamento ESSUDATIZIO secondo i criteri di Light:

- rapporto tra proteine pleuriche e plasmatiche superiore a 0,5.
- rapporto tra LDH pleurica e plasmatica superiore a 0,6.
- LDH pleurico superiore a 200.

INDICAZIONI TERAPEUTICHE:

è possibile in alcuni casi intervenire direttamente su patologie di natura polmonare, nel caso specifico:

- PNEUMOTORACE:
  - SPONTANEO causato come noto dalla rottura di bolle sulla superficie polmonare e pleurica, l'intervento consente di:
    - rimuovere le bolle ed eliminarle prima che provochino danni.
    - Eliminazione della pleura quando necessario.
    - Talcaggio finalizzato a favorire la adesione pleurica.
  - NON SPONTANEO.
- TALCAGGIO o pleurodesi chimica. La pleurodesi può essere indotta in realtà con diversi metodi anche se il talcaggio resta la metodica migliore:
  - abrasione della parete pleurica con irritanti fisici come garze o simili.
  - Inserimento di antibiotici irritanti.
  - Talcaggio eseguito con 4 grammi di talco sterile insufflati nel cavo pleurico con conseguente copertura della superficie polmonare. Il successo della terapia è con

ogni tecnica molto alto, ma arriva in questo caso sopra il 90%.

- EMPIEMA PLEURICO, tramite toracoscopia può essere possibile il drenaggio della raccolta purulenta, complessivamente ci sono delle limitazioni:
  - non si può sempre accedere a tutti i compartimenti di raccolta.
  - A volte si deve richiedere un intervento chirurgico per eseguire uno sbrigliamento più importante.
- BIOPSIA POLMONARE TORACOSCOPICA: appannaggio di pochissimi ci serve una pinza cche pesca e coagula, ci vuole anche un anatomopatologo che sappia leggere la cosa, di solito lo fa il chirurgico non ha senso farlo.

CONTROINDICAZIONI E COMPLICANZE:

si tratta di una procedura invasiva, di conseguenza alcune condizioni non possono essere compatibili con la sua esecuzione:

- insufficienza respiratoria indotta da una patologia e non dal versamento chiaramente.
- Infarto miocardico acuto recente.
- Problemi di coagulazione quantificabili come:
  - numero di piatrine per mm^3 inferiore a 70.000.
  - attività protrombinica inferiore al 50%.

  anche in presenza di una terapia anticoagulante non si esegue tale esame.
- Aritmie cardiache.
- scompenso di atto.
- Estese aderenze che non consentono una adeguata valutazione.
- Sospetta embolia polmonare.
- Febbre e stato settico.
- Tosse refrattaria al trattamento: il paziente non è anestetizzato, di conseguenza un colpo di tosse non controllato dalla terapia può provocare danni molto seri.
- Ipossiemia

le possibili complicazioni legate all'intervento sono fondamentalmente:

- insufficienza respiratoria indotta dallo pneumotorace ma anche dall'intervento stesso.
- Complicazioni cardiovascolari.
- Infezioni.
- Emorragia.
- Embolia gassosa, si tratta di una evenienza rara ma temibile: si induce uno pneumotorace insufflando aria all'interno del cavo pleurico, di conseguenza può succedere che si formi un embolo gassoso.
- Enfisema sottocutaneo o mediastinico.
- Pneumotorace persistente.
- Formazione di fistole broncomesenteriche.
- cancerizzazione della parete, fenomeno possibile in presenza di mesotelioma: il fatto di inserire un trocar nella parete e utilizzare degli strumenti che provocano la perforazione della parete stessa provoca potenzialmente una contaminazione retrograda con l'uscita dello strumento portano le cellule del mesotelioma sulla cute. Le metastasi locali sono relativamente rare, tuttavia la loro gravità è importante provocano

CC BY NC SA

infatti:
    - dolore.
    - peggioramento della prognosi.

  GENERALMENTE SI ESEGUE QUINDI UNA IRRADIAZIONE PREVENTIVA DELLA SUPERFICIE CUTANEA una volta diagnosticato il mesotelioma.
- Morte.

Il complesso una complicazione qualsiasi si verifica nel 5,4% dei casi, sicuramente la più comune resta la febbre con una incidenza percentuale di 2,6, complicanze gravi o potenzialmente mortali si verificano con una incidenza inferiore allo 0.03% generalmente.

STRUMENTAZIONE UTILE ED ESECUZIONE:

la strumentazione prevede l'utilizzo di:

- TROCAR per la penetrazione della parete: si utilizza generalmente un trocar smusso per evitare il più possibile di danneggiare la parete.
- TORACOSCOPIO RIGIDO di diametro variabile e dotato di angolo di visione molto differente:
    - 0°.
    - 30°.
    - 70°.
    - 90°

  generalmente il toracoscopio a 30° è sufficiente ad avere una visione completa del cavo pleurico.
- STRUMENTAZIONE SPECIFICA utilizzabile tramite il TORACOSCOPIO:
    - pinze bioptiche per il prelievo della pleura.
    - Strumenti cauterizzanti utili per la rimozione delle aderenze per esempio e la cauterizzazione di vasi.
    - Pompa per il talcaggio che soffia il talco sterile nel cavo pleurico.

L'esecuzione avviene:

- in presenza di un team di 2 pneumologi, un operatore e un assistente, e un anestesista che si occupa di sedazione e anestesia locale.
- A paziente sdraiato in decubito laterale con braccia estese in avanti al fine di incrementare gli spazi intercostali.

CC BY NC SA

LA BPCO

la BPCO o broncopneumopatia cronica ostruttiva è una delle patologie polmonari più comuni in assoluto, si tratta di una patologia PREVENIBILE E TRATTABILE caratterizzata da:

- una componente polmonare che si manifesta con ostruzione cronica del flusso aereo.
- Una componente extrapolmonare legata a processi di infiammazione cronica e non solo che influisce soprattutto sulla attività cardiaca.

Con il termine ostruzione cronica e non reversibile si indica fondamentalmente un quadro di questo tipo:

- un indice di Tiffenau alla spirometria inferiore al 70, indicativo di un deficit di tipo espiratorio.
- Non reversibile, cioè che non risponde significativamente ad un test di broncodilatazione.
- progressiva: se non si interviene con l'uso di farmaci e di altri presidi, il paziente va lentamente incontro ad una insufficienza respiratoria.

La presenza della componente polmonare, causa prima della malattia di fatto, è legata a:

- risposta infiammatoria che diventa sistemica.
- Inalazione di particelle o gas nocivi in forma di inquinamento atmosferico e fumo di tabacco.
- Suscettibilità genetica.

Questi tre importanti fattori si traducono fondamentalmente in due grandi quadri patologici che nel paziente malato di BPCO sono concomitanti:

- ostruzione delle piccole vie aeree.
- Distruzione del parenchima polmonare.

LA PATOLOGIA POLMONARE E LA BPCO:

secondo una famosa ipotesi piuttosto datata ma oggi considerata da molti attuale, la ipotesi di DUTCH, la BPCO sarebbe il risultato di una estremizzazione di tre patologie differenti tra loro:

- BRONCHITE CRONICA identificata come la presenza di una tosse persistente per più di tre mesi all'anno per almeno due anni consecutivi in presenza di PROVE FUNZIONALI NORMALI.
- ENFISEMA, che è associato in modo molto chiaro a:
  - BPCO.
  - Deficit genetico di alfa 1 antitripsina generalmente.
- ASMA, patologia dotata di caratteristiche infiammatorie molto diverse dalla BPCO inizialmente, ma che se inveterata e non trattata, mostra le stesse caratteristiche di una BPCO tanto che in un anziano le due patologie non si distinguono. Unicamente l'anamensi è utile a distinguere queste due patologia:
  - inizialmente è indispensabile escludere la presenza di fattori ambientali che possano aver indotto una BPCO come fumo ed esposizione ambientale soprattutto lavorativa.
  - Una volta escluse possibili cause di BPCO, si passa a valutare la possibilità che vi sia un fenomeno asmatico alle spalle della patologia: gli asmatici sviluppano

CC BY NC SA

frequentemente bronchiti che sono maggiormente gravi rispetto a quelle del paziente sano.

Un asma inveterato e trascurato giunto ad un quadro di BPCO viene trattato effettivamente come una BPCO.

I limiti di queste tre patologie sono molto labili e sovrapponibili.

EPIDEMIOLOGIA:

è importante ricordare che la BPCO è una patologia probabilmente fortemente sottostimata, e ad oggi non è nota la sua reale incidenza per due motivi:

- mediamente è una patologia poco conosciuta.
- L'esame diagnostico, cioè la spirometria, è il settimo esame eseguito in un paziente con dispnea.

La BPCO di associa ad una mortalità importante in diverse zone del mondo, soprattutto in Europa e nei paesi sviluppati l'incidenza è in aumento:

- Nel 1990 la BPCO era l'ottava causa di morte in Europa.
- Nel 2010 la BPCO era la quarta causa di morte in Europa.
- Si stima che al 2020 la BPCO possa passare a rappresentare la terza causa di morte al mondo in termini di frequenza.

tra le patologie polmonari dopo la broncopolmonite e il cancro del polmone la BPCO presenta la più elevata mortalità, ma rispetto a queste due patologie presenta una incidenza molto maggiore.

La BPCO è l'unica patologia dotata di una incidenza e mortalità elevate che abbia REGISTRATO UN INCREMENTO DEL 163% IN TERMINI DI INCIDENZA E MORTALITÀ.

FATTORI DI RISCHIO:

i fattori di rischio che possono portare allo sviluppo di una BPCO sono chiaramente:

- fattori legati all'ospite:
  - razza.
  - Sesso.
  - Familiarità.
  - Patrimonio genetico, sopratutto per quanto riguarda:
    - deficit della α1 antitripsina, distinguiamo tre alleli in particolare per quanto riguarda il locus PI o SERPINA 1 che codifica per questa antiproteasi:
      - allele M a funzionalità normale.
      - allele S associato a riduzione di piccola entità della α1 antitripsina.
      - allele Z associato ad una riduzione estremamente importante della attività della α1 antitripsina.

      Circa l'1-2% dei malati di BPCO presenta un deficit importante di questo fattore e sappiamo che i pazienti fumatori che presentano l'allele Z presentano un rischio incrementato di BPCO e uno sviluppo maggiormente precoce della malattia.
    - Altri fattori genetici sono stati studiati ma non si registra una associazione tanto stretta come quella descritta per la α1 antitripsina.
  - Iperreattività bronchiale, non necessariamente asmatica.
- Fattori legati all'ambiente, estremamente importanti:

CC BY NC SA

- Fumo di sigaretta, il cui effetto come noto dipende ovviamente dalla suscettibilità del paziente, ricordiamo che:
  - l'80-90% dei pazienti con BPCO presentano una anamnesi di fumo di sigaretta.
  - Circa il 20% dei fumatori presenta una BPCO.

  La riduzione della funzione polmonare nel malato di BPCO è direttamente correlata al numero di pacchetti/anno (numero dei pacchetti di sigarette fumati al giorno moltiplicato per il numero di anni di fumo), ricordiamo in ogni caso che la fetta di fumatori che va incontro a BPCO è relativamente limitata.
- Fattori professionali, soprattutto polveri, fumi, vapori, vernici e cotone: si tratta di una causa molto comune, circa il 10-20% dei casi.
- Infezioni, si tratta di un fattore di rischio discusso, due sono le associazioni proposte:
  - infezioni nell'adulto malato di BPCO o di patologia polmonare che sembra favoriscano lo sviluppo e l'aggravarsi della malattia.
  - Infezioni nel bambino che sembra possano essere fattori di rischio.

  È stato proposto come potenziale responsabile l'hemophilus influenzae ma le evidenze sono poco chiare.
- Esposizione a fumo passivo: nel feto e nel bambino la esposizione al fumo della madre e a fumo passivo induce una riduzione dello sviluppo del parenchima polmonare che di per se stesso espone ad un maggior rischio di complicanze.

FISIOPATOLOGIA:

complessivamente il processo fisiopatologico si riassume in una serie di eventi concatenati tra loro:

- il paziente inala PARTICELLE E GAS NOCIVI.
- Questi gas e particelle provocano una importante infiammazione polmonare, di conseguenza:
  - aumenta lo stress ossidativo.
  - Si attivano le proteasi polmonari.
- Superata la capacità antiossidante e antiproteasica a livello del polmone si scatena un vero e proprio danno.
- Si attivano meccanismi di riparazione.
- Alla lunga i meccanismi di riparazione falliscono e si instaura una patologia CARATTERIZZATA DA MODIFICAZIONI STRUTTURALI DEL PARENCHIMA.

LA INFIAMMAZIONE DELLE VIE AEREE:

in corso di BPCO il processo infiammatorio è sostenuto da una serie importante di mediatori:

- neutrofili che giocano un ruolo fondamentale: seppur non sono percentualmente estremamente presenti in alcuni fumatori, rispetto a quanto non avvenga nel paziente sano sono comunque molto presenti.
- Macrofagi, sicuramente molto presenti nel paziente fumatore.
- Linfociti T CD8 e CD4 positivi.
- Linfociti B.
- numerose e diverse citochine:
  - interleuchina 8

CC BY NC SA

    - TNFα, questa citochina ha due effetti fondamentali oltre a quello locale:
        - induce una risposta sistemica.
        - È il principale responsabile dei processi di cachessia indotta da BPCO: si registra una importante riduzione della massa muscolare che inficia la capacità anche di alcuni muscoli respiratori a lungo termine.
    - Interleuchina12.
    - INFγ.

LA MANCATA RIPARAZIONE DEL DANNO:

il danno polmonare indotto dai fattori ossidativi e proteasici può essere compensato fino ad un certo punto:

- rapporto tra attività proteasica e antiproteasica:
    - incrementa il numero e la attività delle proteasi: si tratta di proteine di derivazione neutrofila, soprattutto elastasi neutrofile ma non solo. La presenza dei neutrofili e la dimostrazione di una loro attività è a volte l'unico parametro che consente di dimostrare la presenza della patologia e distinguerla da un quadro asmatico.
    - Decrementa il numero delle antiproteasi, sorpattutto la α1 antitripsina: il ruolo di questa proteina è fondamentale come accennato in precedenza.
- Il danno ossidativo in caso di stimolo continuato diviene estremamente grave:
    - sia indotto dall'esterno per la presenza di sostanze irritanti.
    - Sia indotto dall'interno cioè dalla risposta infiammatorio neutrofila.

  Tale danno si manifesta:
    - a livello polmonare.
    - a livello cardiaco.
    - a livello sistemico.

LE MODIFICAZIONI STRUTTURALI DEL PARENCHIMA POLMONARE:

complessivamente il polmone sottoposto a livelli di stress di questo tipo va incontro a modificazioni molto importanti della sua struttura:

- distruzione degli alveoli che DETERMINA UNA RIDUZIONE DELLA SUPERFICIE DI SCAMBIO.
- ipertrofia ghiandolare delle ghiandole delle mucose legata alla IRRITAZIONE CRONICA DA PARTE DELL'AGENTE IRRITANTE.
- Metaplasia di tutto l'albero respiratorio legata allo stimolo IRRITATIVO.
- Infiltrato infiammatorio.
- perdita della attività della parete muscolare bronchiale che risulta fortemente alterata, soprattutto a livello dei PICCOLI BRONCHI.
- Nel paziente fumatore si registra una importante disfunzione MUCOCILIARE come noto[1].

Questi aspetti di danno possono combinarsi in modo molto differente per gravità, frequenza e tipologia tanto da consentire di identificare soggetti FRANCAMENTE ENFISEMATOSI, i cosiddetti pink puffer, e soggetti FRANCAMENTE BRONCHITICI, i cosiddetti blue blother.
Il danno strutturale al polmone si traduce di fatto a lungo termine in:

1 Nel paziente che smette di fumare si registra una lenta ripresa della attività bronchiale che peggiora la sintomatologia incrementando le secrezioni e la tosse, si tratta di una conseguenza fisiologica.

- FIBROSI DELLE VIE AEREE.
- IPERPLASIA EPITELIALE CHE EVOLVE FINO ALLA METAPLASIA.

Tutti fattori predisponenti lo sviluppo di una neoplasia.

MODIFICAZIONI CARATTERISTICHE DEL PAZIENTE ENFISEMATOSO:

l'enfisema può essere classificato in due grandi categorie:

- CENTRIACINAR ENPHYSEMA tipicamente associato al fumo di sigaretta, spesso:
  - focale.
  - Interessa i lobi superiori o la parte superiore dei lobi inferiori.
- PANACINAR ENPHYSEMA che interessa tutta la struttura polmonare in modo distribuito, è tipico per esempio dei pazienti con deficit di α1 antitripsina.

Nei quadri maggiormente avanzati di BPCO questa distinzione perde in significato in quanto il parenchima risulta diffusamente interessato.

Nel paziente enfisematoso queste modificazioni strutturali possono essere indotte da un processo patogenetico variegato ma generalmente concatenato come segue:

- esposizione cronica a fumo di sigaretta e irritanti.
- Richiamo di cellule infiammatorie, in particolare neutrofili, che rilasciano agenti proteasici.
- Perdita di integrità strutturale dell'alveolo a causa della attività proteasica che induce una apoptosi cellulare.
- Incapacità delle cellule di produrre elementi proteici di sostegno e distruzione dei setti interalveolari.

FATTORI STRUTTURALI RESPONSABILI DI ALTERAZIONI SPIROMETRICHE NELLA COPD:

I fattori strutturali che riducono la attività respiratoria e quindi alterano i valori della spirometria sono fondamentalmente classificabili in due categorie:

- FATTORI IRREVERSIBILI come:
  - fibrosi bronchiale.
  - Riduzione del ritorno elastico: l'elasticità è la proprietà di un corpo di tornare allo stato iniziale dopo essere stato deformato. Un polmone normale è:
    - elastico in quanto ritorna alla sua conformazione normale durante l'espirio.
    - Compliante in quanto si distende in modo molto importante con la inspirazione.

    Il polmone del soggetto con BPCO aumenta molto in complianza, ma perde moltissimo in elasticità, al contrario di quanto avviene nel paziente fibrotico: IL POLMONE SI DISTENDE MA NON È IN GRADO DI TORNARE ALLA SUA CONFORMAZIONE NORMALE.
  - Distruzione del supporto alveolare.
- FATTORI REVERSIBILI come:
  - accumulo bronchiale di cellule infiammatorie: la componente edematosa del processo flogistico, che se trascurata provoca fibrosi, può essere reversibile, almeno parzialmente.
  - Accumulo di muco ed essudato che riempie fisicamente i bronchi e bronchioli.
  - Contrazione della muscolatura liscia nei bronchi periferici.

CONSEGUENZE DELLE MODIFICAZIONI STRUTTURALI DEL POLMONE:

CC BY NC SA

nel corso di un atto respiratorio normale:

- l'aria entra nel polmone nel momento in cui la pressione delle vie aeree divenga inferiore a quella ambientale.
- L'aria comincia ad uscire e arresta la sua uscita nel momento in cui le due pressioni, interna ed esterna, sono in pareggio.

Lo sviluppo di un adeguato processo di questo tipo richiede la presenza di:

- una gabbia toracica adeguatamente funzionale.
- Una struttura polmonare conservata, in particolare per quanto riguarda il FENOMENO DI TEATHERING CIOÈ IL RAPPORTO TRA LE PARETI DEI DIVERSI ALVEOLI che ne consente il sostegno reciproco:
  - tutti gli alveoli tendono al collasso fisiologicamente.
  - I fattori che si oppongono al collasso alveolare sono:
    - il cosiddetto effetto theathering: la tendenza di ciascun alveolo a collassare è compensata dalla tendenza degli alveoli vicini al collasso in presenza di una adeguata integrità di parete.
    - la pressione esercitata dalla gabbia toracica verso l'esterno, essa tende infatti ad espandersi.
    - La riduzione della tensione alveolare esercitata dal surfactante.

Nel paziente con BPCO QUESTO SISTEMA DI SUPPORTO VIENE COMPLETAMENTE PERSO, le strutture alveolari perdono in termini di supporto generale.

Un tipico reperto della spirometria nel paziente con BPCO è sicuramente una alterazione della rapporto ventilazione perfusione: la formazione di sacche passive di aria all'interno del parenchima polmonare altera in modo importante il nitrogen washout necessario per la valutazione dei volumi polmonari totali.

<u>LA IPERINFILAZIONE POLMONARE STATICA E DINAMICA:</u>

in presenza di alterazioni della struttura polmonare, tutta la fase espiratoria risulta fortemente alterata TANTO DA RENDERE IMPOSSIBILE UN ADEGUATO SVUOTAMENTO ALVEOLARE:

- in fase inspiratoria l'aria entra in tempi rapidi e in modo efficace, eventualmente anche in misura maggiore rispetto a quanto atteso normalmente visto l'aumento della complianza.
- In fase espiratoria l'aria non esce e permane intrappolata nel polmone in quanto lo stesso non è in grado di tornare alla sua conformazione originale.

Questo fenomeno può essere valutato in termini di alterazione del volume residuo:

- con la respirazione sale il volume residuo.
- Si alzano tutti i valori polmonari pressori.
- Il volume corrente si avvicina al volume di riserva inspiratorio.

Complessivamente distinguiamo due casi di iperinflazione polmonare:

- STATICA, cioè un aumento del volume residuo in presenza di tempo sufficiente per il polmone di portare a termine la desufflazione.
- DINAMICA, che si aggrava in DISPNEA DA IPERINFLAZIONE POLMONARE e che SI INSTAURA NEL MOMENTO IN CUI LA DURATA DELLA ESPIRAZIONE SIA INSUFFICIENZE A DESUFLARE I POLMONI, in virtù di:

CC BY NC SA

- un aumento delle resistenze polmonari.
- Un tempo di espirazione ridotto.

In un paziente sano sotto sforzo il primo meccanismo di compenso che si instaura è un aumento del volume corrente, seguito da un incremento della frequenza respiratoria, MA I PAZIENTI CON BPCO NON SONO IN GRADO DI MOBILIZZARE VOLUMI MAGGIORI RISPETTO A QUANTO NON FACCIANO A RIPOSO, di conseguenza:

- AUMENTA SUBITO LA FREQUENZA RESPIRATORIA.
- LA MANCATA FUORIUSCITA DI ARIA INCREMENTA IL RIGONFIAMENTO POLMONARE.

Se il polmone incrementa eccessivamente il suo volume, i muscoli inspiratori si DISTENDONO E LA LORO CONTRAZIONE PERDE IN EFFICACIA, in presenza di una iperinflazione dinamica, si registrano quindi:

- disfunzione dei muscoli respiratori.
- PEEPi cioè POSITIVE END RESPIRATORY PRESSURE (pressione positiva telerespiratoria): il polmone tende in parte a ridurre il suo volume espellendo aria, ma non è in grado di farlo in quanto la respirazione è accelerata, in presenza di una PEEP, la respirazione diviene ancora più difficoltosa, infatti:
  - inizialmente l'espansione del polmone deve bilanciare la pressione positiva presente all'interno della sua struttura.
  - Solo una volta raggiunta una pressione nulla, l'espansione polmonare potrà portare la pressione al di sotto del livello atmosferico e divenire quindi efficace.

  Nel momento in cui la attività muscolare cessi troppo rapidamente, allora subentrerà una dispnea tale da generare una insufficienza respiratoria in quanto non sarà più possibile far entrare aria nel polmone.
- Ridotta capacità elastica che inficia la possibilità di espellere aria in fase espiratoria in modo efficace.

Sicuramente importanti meccanismi di compenso subentrano allo sviluppo di una iperinflazione dinamica, tuttavia a lungo termine anche questi risulteranno fallimentari.

<u>ALTERAZIONE DEGLI SCAMBI GASSOSI:</u>

la alterazione degli scambi gassosi risulta alterata tardivamente, questo perché:

- il paziente perde in capacità di ventilazione.
- Si altera l'integrità della membrana respiratoria.

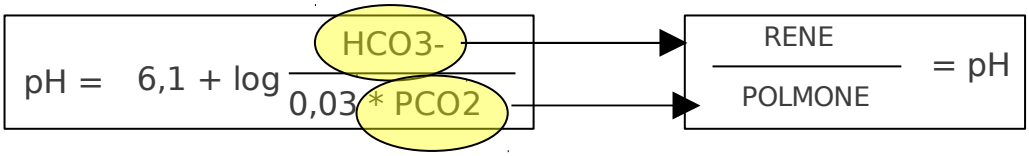
Si registrano quindi:

- IPOSSIA: la BPCO non colpisce in modo omogeneo il polmone, di conseguenza in aree non sane lo scambio di ossigeno non avviene, mentre nelle aree non alterate dalla malattia sono possibili fenomeni di scambio.
- IPERCAPNIA risultato di:
  - iperventilazione.
  - Distensione degli alveoli che formano delle SACCHE DI ARIA NELLE QUALI GLI SCAMBI GASSOSI SONO INFICIATI e quindi anche la eliminazione della anidride carbonica.

  I meccanismi che favoriscono lo sviluppo di questo fenomeno sono:
  - riduzione del drive respiratorio centrale.

- Disfunzione dei muscoli inspiratori, sicuramente ad eziologia:
  - generica.
  - Cachetica da patologia infiammatoria cronica come accennato.
- PEEPi che rende difficile la respirazione in generale.

- ACIDOSI RESPIRATORIA conseguenza della perdita di capacità di smaltimento della CO2:



registriamo nel tempo quindi:
- una caduta del pH.
- Un netto peggioramento dei sintomi.

In caso di acidosi grazie a meccanismi di compenso, parzialmente alterati dalla mancanza di un drive efficace, il paziente può essere tachipnoico ma la tachipnea è tanto superficiale da rendere minimo l'incremento di smaltimento della CO_2.

Ricordiamo in ogni caso che:
- la pressione parziale di ossigeno permane normale generalmente fino a quando la VEMS risulta ridotta del 50% circa del predetto, anche per cali maggiormente sensibili della VEMS, la pressione parziale di ossigeno può risultare normale.
- Una elevazione della capnia non è attesa prima che vi sia un decremento della VEMS sotto il 25%.

ASPETTI CLINICI:

i due sintomi cardine della BPCO sono:
- DISPNEA DA SFORZO che si accompagna ad una RIDUZIONE DELLA TOLLERANZA ALLO SFORZO: lo sforzo peggiora la distensione muscolare e induce una iperinflazione dinamica.
- TOSSE che può essere stizzosa o produttiva, dipende dalla causa prima di BPCO.

STORIA NATURALE DELLA MALATTIA:

il paziente che presenta questo tipo di patologia va incontro ad un declino lento della funzionalità polmonare nel tempo, riconosciamo tuttavia:
- un peggioramento continuo intervallato da riacutizzazioni ricorrenti dei sintomi, tali riacutizzazioni si caratterizzano per:
  - un aumento della dispnea, tosse ed espettorazione.
  - Variazione dei caratteri di espettorazione.
  - Febbre.

  Quando i fenomeni di riacutizzazione aumentano in frequenza, la funzionalità polmonare tende a calare considerevolmente.
- manifestazioni sistemiche quali:
  - cor pulmonale.
  - Policitemia.

CC BY NC SA

- Eventualmente insufficienza cardiaca.

Nel tempo si sviluppa una SIGNIFICATIVA DISABILITÀ: in questo contesto si inseriscono pratiche di riabilitazione respiratoria atte a modificare sensibilmente lo stile di vita del paziente e migliorare la qualità della vita, questi interventi non sono finalizzati solo alla cura del paziente, ma anche e soprattutto a consentirgli di svolgere attività quotidiane fondamentali.

ESAME OBIETTIVO:

l'esame obiettivo è molto variabile in termini di risultato a seconda dello stadio in cui il malato viene visitato:

- nei primi stadi della COPD il paziente presenta un esame obiettivo normale e anche la anemnesi patologica può non rilevare particolari alterazioni.
- Negli stadi avanzati possiamo eventualmente registrare:
  - fase espiratoria molto prolungata, spesso il paziente respira a bocca aperta.
  - Decubito in posizione di “tripod”, a paziente seduto sfruttando il sostegno delle ginocchia per facilitare l'azione dei muscoli inspiratori accessori.
  - Cianosi in alcuni casi.
  - Cachessia come accennato in precedenza.
  - Segni di cor pulmonale.

La classica suddivisione dei pazienti in blue bloaters e pink puffers ha perso negli utili anni in validità: si è osservato come molti pazienti presentino generalmente un quadro MISTO di componenti enfisematose e bronchitiche.

Lo sviluppo di ippocratismo digitale non è tipico in questi pazienti e la insorgenza di questo segno è da interpretarsi come un fattore di rischio per la sovrapposizione di un carcinoma polmonare.

VALUTAZIONE CLINICA:

prima di impostare una terapia per la BPCO si procede alla valutazione di alcuni aspetti fondamentali:

- valutazione della dispnea cronica: la dispnea presenta soprattutto origine corticale generalmente, nonostante sia dovuta ad un importante causa polmonare quindi, può essere fortemente influenzata da fattori emotivi e psichici che vanno presi in considerazione. Esistono ad oggi due scale di valutazione della dispnea:
  - MRC modificata, utile per la VALUTAZIONE DELLA DISPNEA CRONICA.

GRADO	LIVELLO DI DISPNEA
0	dispnea da esercizio fisico strenuo.
1	dispnea che insorge camminando in salita o camminado velocemente in piano
2	dispnea che insorge camminando lentamente in piano o dopo 15 minuti in piano
3	dispnea che costringe a fermarsi dopo pochi minuti camminando in piano
4	dispnea che insorge per attività minime come vestirsi, troppo dispnoico per uscire di casa

  - BORG modificata UTILE PER LA VALUTAZIONE DELLA DISPNEA ACUTA: molto spesso si fa fare uno sforzo al paziente e gli si fa indicare su una scala visiva quale sia lo lo sforzo da lui percepito.
- 6min walking test che consente di valutare diversi parametri in corso di esecuzione.
- valutazione della attività dei muscoli scheletrici.
- BMI essenziale al fine di valutare lo stato nutrizionale.
- Emogasanalisi, come accennato estremamente utile.

LE INDAGINI RADIOLOGICHE:
le indagini radiologiche sono poco utili nella valutazione del paziente con BPCO, si possono eseguire:

- RX del torace.
- TC.

Possono eventualmente evidenziare la presenza di un enfisema. Dal punto di vista pratico si eseguono sicuramente delle radiografie all'ingresso del paziente in ospedale. La TC può avere un significato diagnostico più importante in quanto in alcuni casi, per macchinari ad alta risoluzione, si possono individuare delle anomalie dei piccoli bronchi, visibili come tanti piccoli noduli.

FATTORI CHE DETERMINANO LA GRAVITÀ DEL QUADRO:
vanno sempre valutati alcuni fattori nel determinare la gravità clinica del quadro, anche se questi non hanno, allo stato dell'arte, un valore prognostico ben preciso:

- cianosi.
- Desaturazione del sangue.
- Presenza di comorbidità associate.
- Riduzione del flusso del flusso espiratorio.
- complicanze della malattia descritte in precedenza.
- stato di salute generale.

CLASSIFICAZIONE DELLA GRAVITÀ DI BPCO:
una volta individuata la patologia grazie alla valutazione dell'indice di Tiffenau, che deve essere inferiore a 70, la classificazione della gravità della BPCO è basata sulla rilevazione della VEMS e consente di identificare quattro stadi:

- STADIO I VEMS superiore all'80% del predetto.
- STADIO II VEMS tra 50 e 79% del predetto.
- STADIO III VEMS tra 30 e 49% del predetto.
- STADIO IV VEMS inferiore al 30% del predetto o segni di insufficienza respiratoria.

Nei precedenti criteri classificativi era presente anche uno stadio 0 composto da pazienti fumatori con spirometria normale.
L'approccio classificativo è stato molto criticato: la VEMS è un indice spirometrico che correla molto poco con la gravità della malattia e non consente di distinguere tra loro pazienti che presentano un quadro clinico molto differente.

APPROCCIO TERAPEUTICO:

la terapia è modulata attualmente sulla base della stadiazione precedentemente descritta, di conseguenza ricordiamo che:

- STADIO I sono sufficienti:
  - norme igieniche, cioè modificazione dello stile di vita.
  - Vaccini e prevenzione delle riacutizzazioni, sono indispensabili vaccinazioni:
    - contro il virus influenzale.
    - Contro batteri capaci di provocare gravi broncopolmoniti.
  - Ventolin in caso di necessità, soprattutto chiaramente nel paziente con broncospasmo.
- STADIO II, è necessario a questo punto aggiungere:

CC BY NC SA

    - un broncodilatatore: nonostante il paziente non abbia particolari forme di broncospasmo, il broncodilatatore consente di decongestionare il polmone dall'aria in eccesso RIDUCENDO IL VOLUME RESIDUO.
    - Riabilitazione e allenamento.
- STADIO III nel quale vengono aggiunti cortisonici inalatori.
- STADIO IV dove è richiesta una ossigenoterapia vera e propria, spesso a domicilio.

È possibile in casi selezionatissimi UNA RIMOZIONE PARZIALE DEL PARENCHIMA POLMONARE: si elimina parte del polmone per rimuovere bolle di aria in eccesso che si formano generalmente nelle parti apicali del polmone, questo:

- riduce lo stress sui muscoli respiratori.
- Induce un incremento della attività proliferativa polmonare.

CC BY NC SA

ASMA BRONCHIALE

l'asma bronchiale fa parte di quel grosso gruppo di patologie polmonari di tipo ostruttivo caratterizzate dalla presenza di una ostruzione bronchiale con conseguente ostacolo al flusso aereo verso l'esterno. L'asma è una malattia infiammatoria cronica caratterizzata da:

- dispnea ricorrente che si accompagna a:
  - tosse.
  - Costrizione toracica.
  - Respiro sibilante.
- Ostruzione bronchiale che si presenta:
  - inizialmente sicuramente reversibile.
  - Con lo sviluppo della malattia in senso cronico sicuramente irreversibile.
- Infiltrato infiammatorio: tale processo infiammatorio può essere presente molto precocemente e persistere in assenza dei stimoli per anni.
- Iperreattività bronchiale dovuta alla presenza di cellule infiammatorie che inducono una iperreattività del bronco.

A seconda dello stadio della malattia, i sintomi possono essere cronici o accessionali e presentarsi solo in determinati momenti.
Ricordiamo che:

- la gravità delle manifestazioni cliniche dell'asma è:
  - in genere correlata alla entità della ostruzione bronchi.
  - Variabile anche se in modo relativamente significativo sulla base della sensibilità del paziente.
- La relazione tra infiammazione, conseguenze fisiopatologiche e manifestazioni clinico-funzionali non è tanto stretta da non lasciare spazio ad un intervento terapeutico possibile.

EPIDEMIOLOGIA:

l'asma è una patologia diffusa in tutti i paesi del mondo e in tutte le classi sociali la cui incidenza può essere variabile da caso a caso:

- segue in termini epidemiologici i due grandi fenomeni associati ad essa:
  - atopia.
  - Ipereattività bronchiale.
- Per quanto riguarda le diverse aree geografiche e nelle diverse etnie:
  - la patologia è più comune nei paesi industrializzati.
  - In Italia l'incidenza è variabile a seconda delle regione presa in considerazione.
  - È maggiormente presente nei paesi nordici e scandinavi.
  - Negli immigrati:
    - incidenza.
    - Gravità.

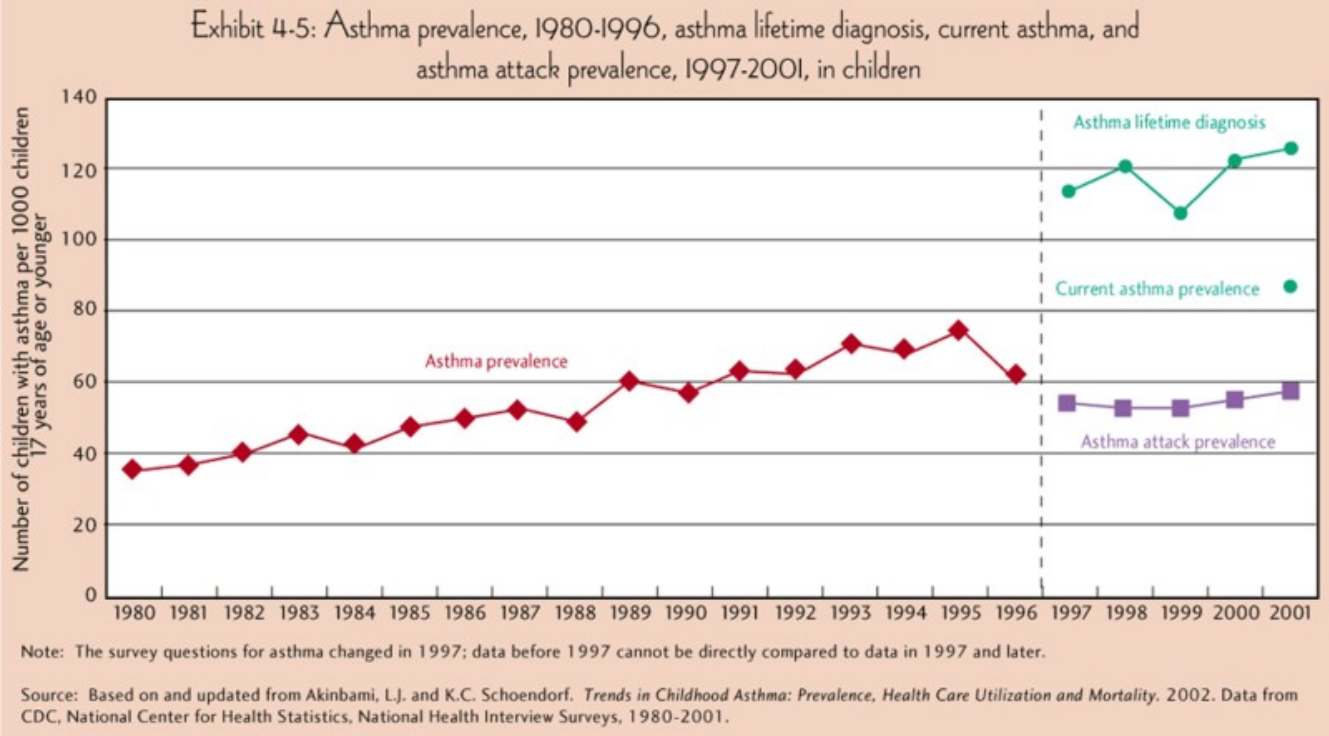
    Della patologia asmatica sono MAGGIORI: spesso la patologia si sviluppa nel paziente immigrato per esposizione ad antigeni che incontra in loco, lo scarso accesso alle strutture sanitarie riduce notevolmente le possibilità terapeutiche.

CC BY NC SA

- Presenta una importante variabilità di distribuzione nelle diverse fasce d'età:
  - l'asma è una malattia frequente nel bambino, su 30 bambini in media 3 svilupperanno un quadro di asma:
    - il picco di incidenza si registra intorno ai 3 anni di età.
    - Nell'infanzia il maschio è colpito tre volte di più della femmina, cosa non vera nell'adulto.
  - La malattia colpisce e impatta su tutti i punti di vista la popolazione giovane.
  - La diagnosi può avvenire anche in età più avanzata in ogni caso.
- Soprattutto nei paesi di origine anglosassone ma in parte in tutto il mondo:
  - fino a 10 anni fa la patologia risultava in aumento in termini di incidenza.
  - Circa 10 anni fa si è registrato un blocco dell'incremento di tale incidenza.
  - Ad oggi sembra che il trend sia in aumento soprattutto nei bambini.

  Questo è tanto vero che mentre ad oggi si registrano circa 300 milioni di casi al mondo, si stima che entro il 2025 vi saranno 100 milioni di nuovi casi.

Nonostante le importanti innovazioni terapeutiche, I TASSI DI MORTALITÀ PER ASMA NON TENDONO ANCORA A DIMINUIRE: probabilmente le terapie utilizzate, pur avendo migliorato il controllo della malattia nel tempo, non sono riuscite a trattare efficacemente i casi più gravi di asma.



<u>IL COSTO DELLA MALATTIA:</u>

Al di la del fatto che i farmaci per il trattamento dell'asma non presentano un costo elevatissimo, la patologia ha una incidenza tale da pesare molto sul sistema sanitario, nello specifico:

- i costi diretti sono pari a circa l'1-2% della spesa sanitaria totale. I costi legati alla assistenza diretta sono distribuiti in questo modo:

    - circa il 20% per quanto riguarda l'acquisto di farmaci.
    - Circa l'8% per quanto riguarda l'ospedalizzazione.
    - Circa il 2% per gli accessi al pronto soccorso.
    - Circa l'8% per quanto concerne gli esami.
- I costi indiretti rappresentano circa il 50% della spesa totale correlata all'asma.

È importante ricordare che come per la mortalità, il costo socio economico è legato principalmente ai casi di asma grave: IL 15% DEI PAZIENTI ASMATICI ASSORBE CIRCA IL 50% DELLE RISORSE SPESE.

FATTORI DI RISCHIO:

analogamente a moltissime altre patologie, i fattori di rischio correlati all'asma possono essere classificati in due categorie:

- FATTORI INDIVIDUALI che predispongono all'asma, sono sicuramente:
    - Predisposizione genetica, probabilmente si tratta di una malattia multifattoriale trasmessa soprattutto da parte della madre. I geni coinvolti sono numerosissimi e differente è il quadro clinico associato con differenti mutazioni. La predisposizione genetica può essere estremamente importante tanto probabilmente da poter indurre un quadro di asma anche in assenza di una risposta di tipo IgE mediato, riconosciamo infatti due tipi di asma:
        - asma ESTRINSECO, che colpisce circa il 90% degli asmatici, e caratterizzato da una risposta IgE dipendente.
        - Asma INTRINSECO, che colpisce circa il 10% degli asmatici e:
            - non si associa alla presenza di allergeni e alla presenza di IgE circolanti.
            - Generalmente si associa a:
                - polipi nasali.
                - Sensibilità alla aspirina.
            - Spesso si manifesta più grave e persistente.

            Recenti evidenze testi moniano in realtà come forse vi sia anche in questi pazienti una produzione di IgE che è SOLO LOCALIZZATA ALLE VIE AEREE e il cui ruolo non è del tutto chiaro.

        I geni principalmente coinvolti nel processo sono:
        - polimorfismi nel cromosoma 5q che contiene numerose inteleuchine:
            - IL4.
            - IL9.
            - IL13.
        - Altri geni come:
            - ADAM33.
            - DPP10.
            - GPRA.
        - Mutazioni recettoriali legate anche alla capacità di rispondere alla terapia per l'asma come VARIANTI DEL RECETTORE β2 ADRENERGICO.
    - Atopia determinata dalla sensibilizzazione a diversi antigeni presenti nell'ambiente.
    - Iperresposività bronchiale.
    - Sesso.

CC BY NC SA

- Razza.
- Etnia.
- Obesità: l'obesità rappresenta sia un fattore di rischio per lo sviluppo della patologia, sia un possibile fattore associato ad uno scarso controllo della malattia.

- FATTORI AMBIENTALI che:
  - influenzano la emersione della patologia.
  - Posso influire sulle riacutizzazioni della malattia.

  Tra questi ricordiamo:
  - allergeni i soprattutto nel paziente giovane:
    - acari.
    - Animali a pelo.
    - Piante erbacce ed arboree.
    - Allergeni rari quali:
      - animali a pelo meno frequenti come conigli e cavalli.
      - Scarafaggi, particolarmente comune negli stati uniti.
      - Miceti.

    La polisensibilizzazione sembra incrementi la gravità del quadro.
  - Sensibilizzanti professionali sia irritanti che allergenici, colpisce circa il 10% dei giovani adulti.
  - Fumo di tabacco sia durante la gravidanza che passivo dopo la nascita.
  - Inquinamento atmosferico. Sono particolarmente importanti:
    - biossido di zolfo.
    - Ozono.
    - Particolati.

    Sicuramente questi fattori sono in grado di scatenare un attacco d'asma ma non è chiaro quale sia il loro ruolo nello sviluppo della patologia.
  - Infezioni delle vie respiratorie in particolare per patogeni quali:
    - rinovirus.
    - Virus respiratorio sinciziale.
    - Micoplasmi.
  - Fattori socioeconomici in associazione soprattutto a due fattori:
    - ambienti disagiati in cui l'accesso alla cura è più scarso e non c'è prevenzione.
    - Ambienti eccessivamente puliti.

    In questo quadro si inserisce il ruolo della IPOTESI IGIENICA: secondo alcune osservazioni sarebbe la esposizione ad antigeni in età giovanile a stimolare il passaggio della risposta immunitaria da un tipo IgE Th2 mediato ad un tipo IgG4 eventualmente anche Th1 mediato, con risultati ovviamente completamente differenti sullo sviluppo della patologia asmatica.
  - Dimensioni del nucleo familiare.
  - Abitudini alimentari e farmaci.
  - Stile di vita prevalente in ambienti interni.
  - Farmaci estroprogestinici.

CC BY NC SA

    - Fattori legati a nascita e sviluppo quali mancato allattamento al seno, durata dell'allattamento al seno, nascita prematura, esposizione a paracetamolo.

LA RINITE ALLERGICA COME FATTORE DI RISCHIO:

la rinite allergica generalmente precede come manifestazione la patologia asmatica, non sempre questo succede, ma lo si considera un fattore di rischio. La concomitanza tra le due patologie si registra circa nel 70-80% dei casi:

- Una terapia precoce può prevenire la evoluzione ad asma.
- L'asma combinato con rinite allergica va trattato in modo differente.

FATTORI POSSIBILMENTE PROTETTIVI:

esistono dei fattori probabilmente protettivi:

- contatto con animali nelle prime fasi della vita in assenza, naturalmente, di pregressa sensibilizzazione.
- Inalazione di endotossine nelle prime fasi della vita, sempre in assenza di sensibilizzazione pregressa.
- Dieta ricca di omega 3 e antiossidanti.

FISIOPATOLOGIA DELL'ASMA:

il processo fisiopatologico alla base della malattia asmatica procede attraverso due fasi:

- infiammazione persistente.
- Rimodellamento strutturale delle piccole vie aeree caratterizzato da varie modificazioni fisiopatologiche.

FLOGOSI:

come accennato la flogosi rappresenta la radice della patologia e si estende dalla trachea ai bronchioli anche se interessa PRINCIPALMENTE I PICCOLI BRONCHI dotati ancora di uno scheletro cartilagineo. Il processo flogistico si caratterizza per la presenza di determinati citotipi abbastanza specifici:

- MASTOCITI sicuramente molto coinvolti:
    - NELL'ASMA ALLERGICO ACUTO sono i fautori dei primi sintomi della malattia, provocano tramite la degranulazione:
        - broncospasmo.
        - Edema.
        - Iperproduzione di muco.
    - NELLA INFIAMMAZIONE CRONICA dove facilitano la azione linfocitarie e provocano un incremento dei livelli di linfociti locali.

  Come noto le mastocellule sono sensibili a numerosissimi stimoli:
    - stimoli legati alla presenza di IgE naturalmente che scatenano una potente degranulazione.
    - Stimoli di tipo fisico e osmolare che sono molto importanti nell'esercizio fisico.
    - Stimoli di tipo nervoso, soprattutto per quanto concerne certi neuropeptidi.
- MACROFAGI E CELLULE DENDRITICHE che:
    - possono essere attivati dalla presenza di IgE tramite il recettore a bassa affinità che portano.
    - Possono indurre due effetti completamente differenti:
        - possono iniziare un processo flogistico tramite il rilascio di citochine

CC BY NC SA

infiammatorie.
        - Possono mitigare il processo flogistico e ridurre la infiammazione rilasciando elementi quali soprattutto la IL10.
- LINFOCITI T di tipo TH0 e TH2 in grado di:
    - regolare i processi di flogosi.
    - Arruolare cellule effettrici.

  Si tratta di una risposta immunitaria anomala: normalmente nelle vie aeree vi è una predominanza importante di linfociti TH1.
- EOSINOFILI che contribuiscono all'effetto infiammatorio provocando:
    - danno epiteliale diretto.
    - Fenomeni di iperresponsività bronchiale medita dal rilascio di:
        - proteine basiche.
        - Derivati dei radicali liberi dell'ossigeno.
    - Fenomeni di automantenimento per la produzione di citochine importanti.

  È fondamentale nella stimolazione della attività di queste cellule il ruolo della IL5 la cui inibizione produce un netto calo della concentrazione di eosinofili nell'espettorato e nel sangue.
- NEUTROFILI il cui ruolo è poco chiaro:
    - sono una specie normalmente poco rappresentata nell'asma.
    - In alcuni casi sono più presenti e non sono sensibili ai corticosteroidi.
- CELLULE STRUTTURALI, il ruolo delle cellule strutturali del polmone non va in nessun modo sottovalutato:
    - fibroblasti.
    - Cellule epiteliali.

  Sicuramente almeno relativamente al loro numero, ma anche per la loro capacità di produrre citochine, rappresentano una fonte di flogosi importante.

I mediatori infiammatori coinvolti sono sicuramente molto numerosi, ricordiamo:

- mediatori di derivazione lipidica, sicuramente molto coinvolti, quali:
    - prostaglandine.
    - Leucotrieni.
- Istamina, mediatore fondamentale capace di agire tramite i recettori H1 soprattutto sulle cellule del sistema immunitario.
- Citochine, sicuramente molto importanti:
    - di derivazione TH2 come IL4, 5 e 13.
    - tumor necrosis factor α.
    - Interleuchina 1β.
- Chemochine essenziali per richiamare cellule a livello bronchiale, ricordiamo:
    - CCR3.
    - CCL17.
    - CCL22.
    - CCR4.
- Stress ossidativo, molto importante in quanto induce danno tissutale diretto e richiama

di conseguenza cellule della infiammazione: un suo incremento correla con l'aggravarsi della patologia e la iporesponsività a glucocorticoidi.
- Ossido nitrico, prodotto sopratutto da eosinofili, può essere dosato nell'aria espirata per valutarne la attività.

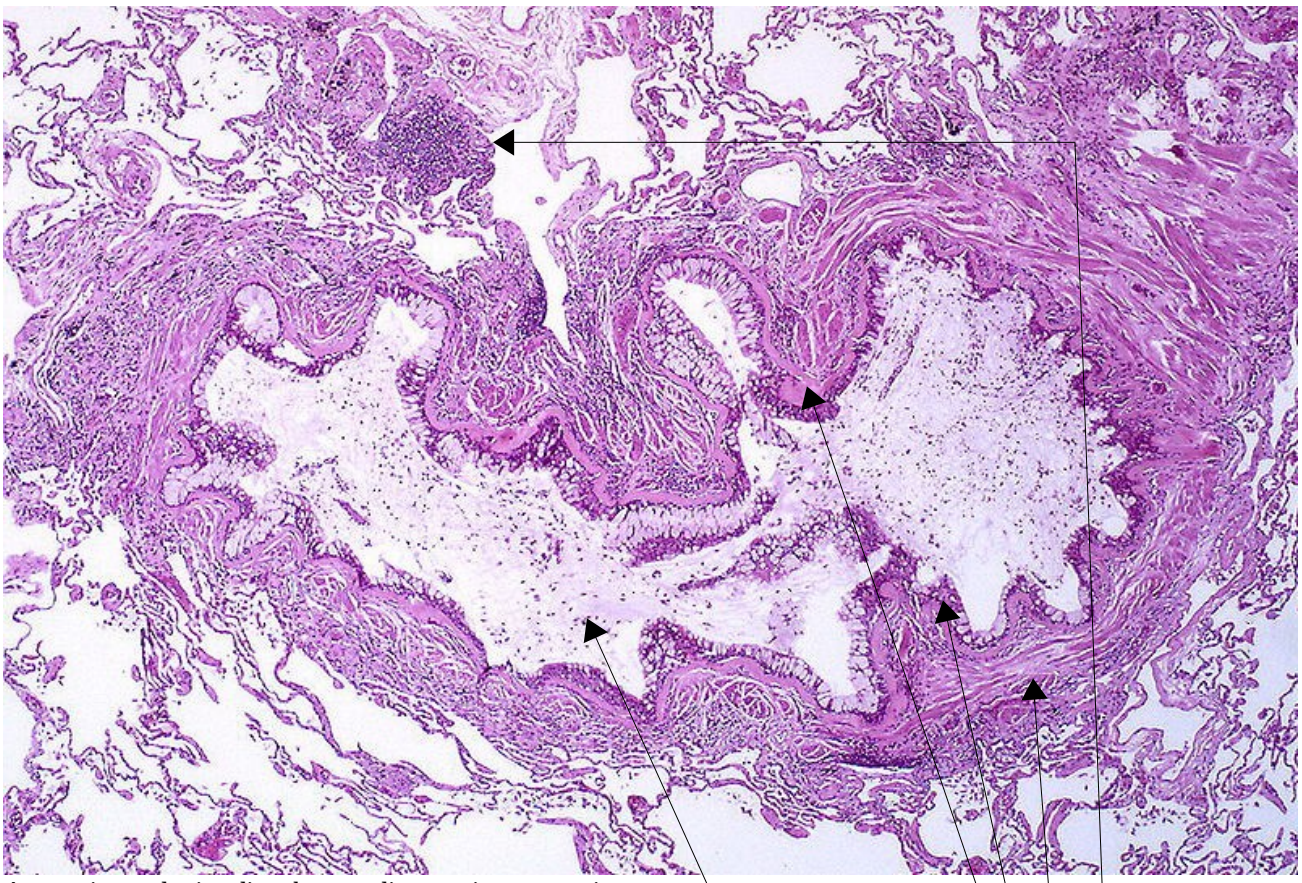
RIMODELLAMENTO DELLE PICCOLE VIE AEREE:
nel corso del tempo il processo flogistico descritto in precedenza si manifesta in una serie importante di modificazioni della struttura del piccolo bronco e del bronchiolo. Nello specifico a partire dal lume del bronco registriamo la presenza di:

- desquamazione delle cellule epiteliali che si portano nel lume, questo ha importanti conseguenze:
  - perdita della funzione di barriera.
  - Perdita di attività enzimatica capace di degradare antigeni proteici.
  - Perdita della attività broncodilatativa.
  - Esposizione di terminazioni nervose che divengono più sensibili.
- Incremento notevole della produzione di muco, mediata da:
  - IL4.
  - IL13.

  Questi fattori contribuiscono allo sviluppo della ostruzione nell'asma soprattutto acuto.
- Angiogenesi ed edema della mucosa, infiammazione.
- Ispessimento della membrana basale dovuto alla attivazione dei fibroblasti con conseguente deposito di matrice extracellulare. Ove il processo sia particolarmente importante, può inficiare la pervietà del lume.
- Effetto sul muscolo liscio che ipertrofizza e diviene iperplastico favorendo la broncocostrizione. Nella realtà dei fatti ricordiamo due aspetti fondamentali:
  - il fatto che in vitro il muscolo liscio non risulta maggiormente sensibile a stimoli contrattili.
  - Il fatto che la funzione beta agonista risulti parzialmente persa nonostante vi siano recettorei di tipo beta 2 su queste cellule: probabilmente tale diminuzione è legata alla perdita di sensibilità del recettore stesso.
- Incremento della vascolarizzazione della mucosa, questo ha diversi effetti:
  - l'incremento del flusso vascolare al bronco può ridurre l'effetto locale di mediatori infiammatori.
  - La presenza di un incremento del flusso provoca un incremento della formazione di edemi a livello della parete.
  - La presenza di questo incremento del flusso può essere responsabile dell'aumentata sensibilità della parete a stimoli osmolari e quindi giustificare l'asma da esercizio fisico.
- Aumento della attività nervosa:
  - incremento dei riflessi neurali locali.
  - Incremento della attività centrale.
- Alterazione della forza di retrazione alveolare.

Tutti questi fattori si sviluppano lentamente nel tempo incrementando lo spessore della parete e generando quindi un quadro VIA VIA PIÙ OSTRUTTIVO AL DI FUORI ANCHE DEL

SINGOLO ATTACCO DI ASMA.



Anatomia patologica di un bronco di un paziente asmatico:

- LUME ostruito a causa della desquamazione cellulare e della produzione di muco.
- Angiogenesi ed edema della mucosa.
- Ispessimento della membrana basale.
- Ipertrofia della muscolare.
- Incremento del flusso ematico.
- Infiltrato infiammatorio.
- Perdita di retrazione alveolare.

FATTORI IN GRADO DI INDURRE UN INCREMENTO DELLA SINTOMATOLOGIA:

i fattori responsabili dello scatenamento dell'asma vero e proprio sono diversi, ricordiamo:

- ALLERGENI come accennato in precedenza che agiscono tramite un meccanismo IgE dipendente.
- INFEZIONI VIRALI da rinovirus, virus respiratorio sinciziale e coronavirus.
- AGENTI FARMACOLOGICI, molto differenti tra loro:
  - beta bloccanti.
  - ACE inbitori potrebbero essere in grado teoricamente di ridurre la sintomatologia, ma tali effetti sono estremamente rari e l'incidenza della tosse da ACE inibitori è equivalente nel paziente asmatico e non nonostante il ruolo teoricamente

CC BY NC SA

broncocostrittore delle chinine.
    - Aspirina che può indurre un particolare tipo di asma detto aspirina-associato.
- ESERCIZIO FISICO dove la iperventilazione si traduce in una alterazione della osmolarità locale che risulta in una stimolazione delle mastocellule fino eventualmente alla broncocostrizione. L'EIA o exercise induced asthma:
    - si manifesta immediatamente dopo l'esercizio fisico.
    - Si risolve normalmente entro 30 minuti.
    - Si sviluppa principalmente in condizioni di freddo e scarsa umidità.
- ARIA FREDDA E SECCA possono indurre una reattività bronchiale.
- DIETA: ci sono scarse e poco convincenti evidenze relative alla associazione tra cibo ingerito e possibili reazioni di tipo asmatico. Ricordiamo che:
    - la associazione tra assunzione di alimenti e reazioni allergiche di tipo cutaneo è sicuramente presente.
    - La associazione tra assunzione di alimenti istamino-liberatori e reazioni di tipo allergico generalizzate o localizzate è sicuramente presente.
- CONTAMINANTI AEREI AMBIENTALI.
- FATTORI OCCUPAZIONALI come accennato.
- FATTORI ORMONALI che possono influire in modo molto diverso:
    - molte donne in fase premestruale sviluppano sintomi asmatici difficili da trattare tanto da poter richiedere dosi di progesterone e di fattori di rilascio per le gonadotropine.
    - Tireotossicosi e ipotiroidismo possono indurre asma.
- REFLUSSO GASTROESOFAGEO che molto spesso si associa ad asma, ricordiamo che:
    - il reflusso gastroesofageo può indurre per via riflessa un attacco d'asma in alcuni casi.
    - La terapia broncodilatativa incrementa la sintomatologia del reflusso.
- STRESS.

DIAGNOSI:

la diagnosi di asma può essere relativamente agevole dal punto di vista clinico:

- ANAMNESI soprattutto per quanto concerne i sintomi:
    - dispnea soprattutto in presenza di stimolazione proveniente dall'esterno.
    - tosse che alla anamensi risulta:
        - inizialmente non produttiva.
        - Successivamente, per la ipertrofia delle ghiandole della mucosa, sempre più produttiva.
    - Respiro sibiliante.
    - I sintomi peggiorano durante la notte e spesso il paziente si sveglia nelle prime ore del mattino per problematiche asma correlate.
    - Si possono registrare prima della crisi dei SINTOMI PRODROMICI quali:
        - prurito nelle regioni della pancia.
        - Fastidio o prurito tra le due scapole.

CC BY NC SA

        - Paura ingiustificata.
- ESAME OBIETTIVO che rivela generalmente:
    - un torace insufflato con espiro prolungato e riduzione quindi della espansione.
    - Dispnea e tachipnea.
    - Respiro accelerato ed espirio prolungato dovuto allo sforzo importante del paziente di espellere aria.
    - Tachicardia e ipertensione dovute ad un aumento del tono simpatico.
    - utilizzo dei muscoli respiratori accessori.
- PROVE DI FUNZIONALITÀ RESPIRATORIA che possono essere molto importanti:
    - spirometria che risulta essenziale per:
        - identificare il quadro OSTRUTTIVO al flusso aereo.
        - Monitorare l'andamento della malattia.

      La spirometria può non essere sufficiente in alcuni casi, tuttavia generalmente si caratterizza per la presenza di:
        - una altearazione del rapporto tra VEMS e CV, cioè indice di tiffenau, che rivela un deficit di tipo ostruttivo (inferiore a 70 quindi come accennato).
        - Una alterazione della VEMS che determina la gravità del quadro ostruttivo generalmente.
    - test di reversibilità che viene eseguito unicamente se si registra un rapporto VEMS/CV inferiore a 70. Nel caso specifico:
        - si somministra al paziente un broncodilatatore ad azione beta 2 agonistica ad azione rapida, cioè il SALBUTAMOLO, in una dose da 400mg e si ripete la spirometria dopo 15 minuti.
        - si definisce il quadro reversibile se si registra un aumento della VEMS:
            - del 12%.
            - Di 200ml.

          Rispetto al basale, entrambe le condizioni devono essere rispettate.

      Il test sicuramente è molto utile, ricordiamo che:
        - L'asmatico risponde al test in modo più importante.
        - Il test va eseguito di frequente.

      Per quanto riguarda l'affidabilità del test:
        - In pazienti ostruiti con VEMS molto bassa, il limite dei 200ml può rappresentare un problema di definizione.
        - La broncoreversibilità non sempre è presente nel paziente asmatico, d'altro canto una risposta importante si può avere anche in chi non è molto ostruito.
    - test di provocazione bronchiale aspecifico, si esegue quando:
        - alla anamnesi si registrano sintomi compatibili con asma.
        - La spirometria è negativa.

      Il test di provocazione viene eseguito con metacolina come accennato, si tratta del farmaco di scelta in quanto:
        - è facile da usare e selettiva se somministrata per via inalatoria all'albero espiratorio.

        - Il suo effetto può essere convertito rapidamente dall'antagonista funzionale che è il salbutamolo.

      Il test viene considerato positivo per:
        - un calo del 20% della VEMS.
        - Per dosi inferiori a 1600µg.
- indagini atte ad identificare fattori di rischio:
  - PRICK TEST utile ad identificare gli allergeni coinvolti.
  - Prelievo di sangue per cercare le IgE SPECIFICHE tramite RAST eventualmente.
  - Fattori di rischio per lo sviluppo di asma e sua persistenza, cioè rinite e rinosinusite.
  - Presenza di reflusso gastroesofageo.
  - Intolleranza ad aspirina e altri farmaci.
- La radiografia del torace può mostrare un polmone iperinsufflato.
- altre indagini finalizzate alla DIAGNOSI E AL MONITORAGGIO, sono sicuramente:
  - MISURA DELL'OSSIDO NITRICO NELL'ESPIRIO, marcatore della infiammazione eosinofila bronchiale. Tale valutazione:
    - aiuta nella diagnosi.
    - Consente il monitoraggio a lungo termine della terapia.
  - RICERCA DEGLI EOSINOFILI NELL'ESPETTORATO.
  - RICERCA DEGLI EOSINOFILI NEL SANGUE PERIFERICO: il risultato di questo test sembra correli molto bene con il grado di infiammazione bronchiale.

  Per quanto concerne il monitoraggio del paziente si utilizzano generalmente misuratori dei PICCHI DI FLUSSO ESPIRATORI:
  - misura la massima velocità di flusso espiratorio raggiunta durante la espirazione forzata o PEF.
  - Viene utilizzato dal paziente due volte al giorno.

  Tra i valori registrati nella settimana di monitoraggio tra il valore più alto e il valore più basso registrato al risveglio (PEF mattutina, fisiologicamente più bassa) non vi devono essere variazioni superiori al 15%.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE:

in termini di diagnosi differenziale è fondamentale distinguere l'asma da:

- bronchite cronica.
- Enfisema.
- ostruzione delle alte vie aeree.
- edema laringeo.
- patologia endobronchiale da corpo estraneo o da ostruzione.
- asma cardiaco.
- Farmaci.
- Reflusso gastroesofageo.

CLASSIFICAZIONE DELLA GRAVITÀ DELL'ASMA:

la valutazione della gravità del quadro asmatico è fondamentale per determinare in quale fascia terapeutica il paziente debba essere posto, i fattori fondamentali che vengono presi in considerazione nella definizione della gravità della malattia sono:

CC BY NC SA

- valori spirometrici.
- Frequenza dei sintomi notturni e sintomi diurni.
- Gravità dei sintomi diurni.

quindi quattro step:

- asma intermittente
- asma persitente:
  - lieve
  - moderato
  - grave

DISTINZIONE DEI DIVERSI LIVELLI DI GRAVITÀ PER ASMA BRONCHIALE				
	LIVELLO 1 asma intermittente	LIVELLO 2 asma lieve persistente	LIVELLO 3 asma moderato persitente	LIVELLO 4 asma grave persistente
SINTOMI	< di 1 a settimana	> 1 a settimana, < di 1 al giorno	quotidiani, inficianti	continui
	asintomatico tra le crisi		uso di beta 2 agonisti	attività fisica ridotta
ASMA NOTTURNO	< di 2 volte al mese	> 2 volte al mese	> 1 volta a settimana	frequente
PEF O VEMS	> 80% teorico	> 80% teorico	60% < teorico <80%	<60% teorico
	variabilità PEF < 20%	variabilità PEF 20-30%	variabilità PEF >30%	variabilità PEF >30%

la classificazione sopra descritta è utile soprattutto per i nuovi pazienti, ma non è particolarmente utile in un paziente in trattamento.

TRATTAMENTO:

il trattamento ha diversi obiettivi:

1. ridurre o annullare i sintomi cronici della malattia.
2. Annullare le riacutizzazioni o renderle meno frequenti il possibile.
3. Ridurre a zero le visite d'emergenza e i ricoveri per asma.
4. Ridurre a zero l'uso dei beta2 agonisti per ridurre i sintomi.
5. Annullare le limitazioni alle attività quotidiane e all'esercizio fisico.
6. Mantenere una variazione giornaliera del PEF inferiore al 20%.
7. mantenere una funzione polmonare, misurata tramite spirometria, il più normale il possibile.
8. Ridurre al minimo gli effetti collaterali dei farmaci.

IL CONTROLLO DELL'EFFICACIA DELLA TERAPIA:

il controllo dell'efficacia della terapia può essere eseguito:

- tramite questionari autocompilati dal paziente, disponibili su diversi siti web quali:
  - test di controllo dell'asma o ACT (disponibile qui)
  - questionario di controllo dell'asma o ACQ.
  - Questionario di valutazione della terapia dell'asma o ATAQ.
- Test specifici legati alla funzione respiratoria, riservati ai casi maggiormente gravi.

Una valutazione del controllo dell'asma può essere eseguita con la seguente tabella:

CC BY NC SA

LIVELLI DI CONTROLLO DELL'ASMA			
CARATTERISTICHE	CONTROLLATO	PARZIALMENTE CONTROLLATO	NON CONTROLLATO
sintomi giornalieri	nessuno (<2wk)	>2 a settimana	3 o più aspetti presenti nell'asma parzialmente controllato
limitazioni	nessuna	qualche	
sintomi notturni	nessuno	qualche	
necessità del farmaco	nessuna (<2wk)	>2 a settimana	
PEF o FEV1	normale	<80% predetto o personal best	
riacutizzazioni	nessuna	1 o più all'anno	durante il monitoraggio

nel corso si un monitoraggio nel tempo ci si aspetta con la terapia di agire:

- nell'arco di giorni sui sintomi.
- Nell'arco di settimane sulla spirometria e quindi sulla funzione respirtatoria.
- Nell'arco di mesi o anni sul processo di infiammazione

nei pazienti ben trattati anche la iperreattività bronchiale si riduce nel tempo.

LA TERAPIA FARMACOLOGICA:

la terapia farmacologica si basa su tre grandi gruppi di farmaci ai quali possono poi essere eventualmente aggiunti altri principi attivi:

- CORTICOSTEROIDI INALATORI che agiscono su tutti i fattori dell'infiammazione.
- AGONISTI BETA DUE ADRENERGICI dilatatori diretti del muscolo liscio bronchiale a lunga durata d'azione.
- ANTAGONISTI RECETTORALI DEI LEUCOTRIENI.

Altri farmaci utilizzabili sono:

- anticorpi anti IgE come l'omalizumab.
- Corticsteroidi orali.
- Metilxantine a lento rilascio.
- Cromoni.

<u>TERAPIA DELLA FASE ACUTA:</u>

la terapia della fase acuta prevede l'utilizzo di:

- beta 2 agonisti ad azione rapida.
- Glucocorticoidi ad azione sistemica, non inalatori quindi.
- Anticolinergici.

<u>TERAPIA DELLE RIACUTIZZAZIONI:</u>

dal punto di vista clinico le riacutizzazioni si dividono in:

- LIEVI.
- MODERATE.
- GRAVI.

Le riacutizzazioni di tipo MODERATO O GRAVE SI CARATTERIZZANO IN QUANTO NECESSITANO PER ESSERE TRATTATE DI UN CORTICOSTEROIDE AD AZIONE SISTEMICA, per via endovenosa.

CC BY NC SA

Severity of acute asthma exacerbations[18]

Near-fatal asthma	High $PaCO_2$ and/or requiring mechanical ventilation	
Life threatening asthma	Any one of the following in a person with severe asthma:-	
	Clinical signs	**Measurements**
	Altered level of consciousness	Peak flow < 33%
	Exhaustion	Oxygen saturation < 92%
	Arrhythmia	PaO_2 < 8 kPa
	Low blood pressure	"Normal" $PaCO_2$
	Cyanosis	
	Silent chest	
	Poor respiratory effort	
Acute severe asthma	Any one of:-	
	Peak flow 33-50%	
	Respiratory rate ≥ 25 breaths per minute	
	Heart rate ≥ 110 beats per minute	
	Unable to complete sentences in one breath	
Moderate asthma exacerbation	Worsening symptoms	
	Peak flow 80%-50% best or predicted	
	No features of acute severe asthma	

PARTICOLARI TIPI DI ASMA:

dal punto di vista clinico riconosciamo la presenza di una serie di quadri di asma molto importanti caratterizzati da aspetti differenti e trattati a volte in modi differenti:

- ASMA REFRATTARIO, si tratta di un asma che colpisce circa il 5% dei pazienti e può presentarsi in due forme:
  - sintomi persistenti, di lunga durata con funzione polmonare ridotta nonostante terapia appropriata.
  - Quadri clinici relativamente controllati con funzione polmonare mantenuta, ma crisi accessionali intermittenti a volte tanto gravi da portare a rischio vita.

  Dal punto di vista eziologico ricordiamo che:
  - nella maggior parte dei casi l'asma refrattario è dovuto ad una mancata complianza di trattamento, soprattutto per quanto concerne i glucocorticoidi orali.
  - Numerosi fattori possono influire sui fenomeni di riacutizzazione:
    - livelli elevati di allergeni nell'ambiente.
    - Rinosinusite severa.
    - Patologia delle alte vie respiratorie che devono essere trattare con rapidità ed efficienza.
  - Infezioni croniche sopratuttto da mycoplasma pneumoniae e chlamidia pneumoniae.
  - Beta bloccanti, aspirina e alcuni altri FANS.

Non è chiaro per quale motivo, ma l'incidenza di pazienti con quadro infiammatorio associato a neutrofili, è più alta in questa categoria.

- ASMA RESISTENTE AI CORTICOSTEROIDI: una piccola percentuale di pazienti presenta una scarsa risposta ai corticosteroidi DOVUTA AD ALTERAZIONI MOLECOLARI CHE RIDUCONO LA RISPOSTA A QUESTI PRINCIPI ATTIVI. Anche in questo caso distinguiamo due quadri distinti:
  - resistenza totale al trattamento, che si verifica in meno di 1 caso su 1000 asmatici, ed è definita come una mancata risposta alla somministrazione di 40mg di prednisone o prednisolone una volta al giorno per due settimane.
  - Risposta ridotta, definita come la necessità di somministrare glucocorticoidi per via orale per controllare l'asma.

  Non è ancora chiaro quali siano i meccanismi molecolari alla base di tale resistenza.
- BRITTLE ASTHMA: si tratta di una forma di asma caratterizzata da variazioni caotiche della funzione respiratoria nonostante la presenza di un trattamento adeguato.
- ASMA ASPIRINA SENSIBILE: meno dell'1% degli asmatici subisce un peggioramento dei sintomi se sottoposto alla somministrazione di aspirina o altri FANS. Generalmente questo quadro sintomatologico si caratterizza per:
  - rinite perenne.
  - Polipi nasali.
  - Assenza di una diagnosi di atopia.

  Nonostante gli antinfiammatori non steroidei non siano adatti al trattamento di questi pazienti, la risposta ai glucocorticoidi è ideale.
- ASMA DELL'ANZIANO: si tratta di forme di asma che si registrano semplicemente nell'anziano, tardivamente, e che vanno trattate, con attenzione agli effetti collaterali, come tutte le altre forme di asma.
- ASMA IN GRAVIDANZA, la patologia asmatica subisce modificazioni particolari durante la gravidanza:
  - un terzo delle pazienti migliora il suo quadro sintomatologico.
  - Un terzo delle pazienti presenta un quadro invarianto.
  - Un terzo delle pazienti peggiora il suo quadro sintomatologico.

  I farmaci utilizzati normalmente per anni sono considerati sicuri e sicuramente l'esposizione a minimi effetti sul feto è molto meno pericolosa di una ipossia prolungata dovuta all'asma materno.
- ASMA E FUMO DI SIGARETTA: il 20% degli asmatici che è anche fumatore presenta un quadro clinico molto peggiore in termini prognosi, rischio di ricadute, ricoveri in ospedale.

Molta attenzione va posta alla terapia con corticosteroidi nel paziente che deve essere sottoposto a chirurgia, vanno controllate le conseguenze post operatorie potenzialmente pericolose con attenzione.

CC BY NC SA

IPERTENSIONE POLMONARE

l'ipertensione polmonare è una condizione emodinamica che si caratterizza per:

- pressione media all'interno della arteria polmonare superiore a 25mmHg a riposo. Nelle linee guida precedenti alla attuale, si prestava anche una certa attenzione alla pressione polmonare sotto sforzo che doveva superare i 30mmHg: ad oggi sembra che tale parametro non rivesta una importanza particolare.
- Pressione di incuneamento del capillare polmonare minore di 25mmHg, come avviene normalmente.
- Rispetto a questa condizione di franca alterazione della pressione polmonare si riconoscono:
  - valori borderline compresi cioè tra 21 e 24mmHg.
  - Pressione arteriosa media normale che è di 14±3,3 mmHg.

la patologia interessa QUASI ESCLUSIVAMENTE IL CIRCOLO ARTERIOSO POLMONARE e si caratterizza per la presenza di:

- vasocostrizione dei vasi polmonari.
- Proliferazione delle cellule endoteliali polmonari.
- Riduzione del volume vascolare complessivo polmonare.

la cellula endoteliale è sicuramente la cellula maggiormente coinvolta nel processo e che si presume sia oggetto dello stimolo sconosciuto in grado di provocare tale patologia.

PROCESSI FISIOPATOLOGICI COINVOLTI:

i processi fisiopatologici coinvolti nello sviluppo della ipertensione polmonare sono poco chiari, complessivamente si ipotizza il coinvolgimento di tre vie molecolari estremamente importanti che possono risultare alterate in condizioni molto diverse:

- VIA DELLE PROSTACICLINE prodotte a partire dall'acido arachidonico che esercitano una azione fisiologicamente:
  - vasodilatativa.
  - Limitante la proliferazione cellulare della media.
- VIA DELL'OSSIDO NITRICO che, prodotto tramite il catabolismo della arginina e dei secondi messaggeri, provoca fisiologicamente:
  - un effetto vasodilatativo.
  - Una limitazione della proliferazione cellulare.
- VIA DELLE ENDOTELINE, essenziale fisiopatologicamente, scoperta circa 20-21 anni fai, interessa in questa caso in particolare la ET-1 che, prodotta localmente:
  - vasocostringe.
  - Favorisce la fibrosi.

  Da recenti studi molecolari risulta un fattore molto importante: la produzione locale di endotelina correla direttamente con la prognosi della patologia.

ASPETTI ANATOMOPATOLOGICI:

gli aspetti anatomopatologici sono strettamente correlati con i meccanismi di insorgenza probabilmente coinvolti nella malattia, complessivamente registriamo la presenza di:

- ipertrofia della tonaca media muscolare, estremamente importante.

CC BY NC SA

- Proliferazione intimale e ispessimento dell'intima.
- Formazione di LESIONI PLESSIFORMI, si tratta di lesioni estremamente specifiche, veri e propri marker anatomopatologici della malattia: si tratta di vasi obliterati che danno un esito di trombosi in situ.

QUADRO CLINICO E SOSPETTO DIAGNOSTICO:

il processo diagnostico può essere estremamente complesso, la patologia infatti può permanere subclinica per un lunghissimo periodo di tempo, ricordiamo in ogni caso che sono fondamentali:

- sospetto clinico.
- Individuazione del paziente affetto tramite metodiche discusse in seguito.
- Classificazione della severità della malattia.

STORIA NATURALE DELLA MALATTIA:

la progressione della malattia si sviluppa in tre fasi:

- FASE PRECLINICA in cui la patologia non da sintomi. Durante questo periodo, anche molto lungo:
  - la pressione polmonare sale.
  - Portata cardiaca e funzione del circolo polmonare risultano conservate.
- FASE SINTOMATICO STABILE dove la sintomatologia è presente ma non riconosciuta molto spesso, in questa fase generalmente:
  - la pressione polmonare è già alta da tempo, tende a stabilizzarsi su valori superiori alla media.
  - La portata cardiaca permane ancora conservata.
  - La sintomatologia comincia a crescere in termini di percezione.
- FASE DI PROGRESSIONE O DECLINO della funzione polmonare durante la quale registriamo:
  - una caduta della portata cardiaca.
  - Un incremento della sintomatologia.
  - Una pressione polmonare alta costantemente e stabilmente da tempo.

il ritardo diagnostico, vista la presenza delle fasi preclinica e sintomatico stabile, è stimato essere almeno di 2 anni-2 anni e mezzo.

SEGNI E SINTOMI:

con lo sviluppo della malattia si manifestano ovviamente segni e sintomi di maggiore entità, nel complesso distinguiamo:

- SINTOMI PRECOCI: i sintomi precoci per questa patologia PRATICAMENTE NON ESISTONO, l'unica possibilità è quella di eseguire uno SCREENING DI POPOLAZIONE a rischio.
- SINTOMI DI EVIDENZA cioè sintomi specificamente associati e che per primi generalmente si manifestano, si tratta di una DISPNEA DA SFORZO PROGRESSIVA che si manifesta:
  - in un soggetto giovane.
  - Per lungo tempo.
  - In presenza di fenomeni spontanei di adattamento quali la riduzione della attività fisica per esempio.

CC BY NC SA

- SINTOMI GENERICI di accompagnamento e spesso legati alla riduzione della gittata cardiaca, nello specifico possiamo avere:
  - astenia.
  - Vertigini.
  - Palpitazioni.
  - Dolore toracico.
  - Tosse.
  - Sincope.

  Si tratta di sintomi a bassa portata fondamentalmente.
- SINTOMI TARDIVI cioè sintomi e segni di SCOMPENSO CARDIACO DESTRO come edema e ascite.

LA DIAGNOSI:

come abbiamo visto porre il sospetto clinico è di per se difficile, sarà poi importante porre in diagnosi differenziale:

- ANAMNESI sicuramente fondamentale.
- ESAME OBIETTIVO altro aspetto molto importante.
- RX DEL TORACE che dimostra spesso:
  - allargamento del ramo della arteria polmonare inferiore che diviene superiore al centimetro e mezzo.
  - allargamento dell'opacità polmonare.
  - aspetto ad albero potato dell'albero vascolare polmonare.
- ELETTROCARDIOGRAMMA.
- ECOCARDIOGRAFIA, si tratta della metodica migliore in assoluto, la valutazione ecocardiografica è fondamentale non solo perché permette di valutare la pressione polmonare in fase sistolica, ma anche perché consente di valutare aspetti prognostici quali:
  - la dilatazione del ventricolo destro e in particolare la presenza del cosiddetto SETTO PARADOSSO: durante la sistole ventricolare, a causa del sovraccarico di volume del ventricolo destro, il setto interventricolare si sposta verso il ventricolo sinistro.
  - Presenza di versamento pericardico.
  - Eventualmente un vero e proprio cor pulmonale.

  l'ecografia valuta anche patologie del cuore sinistro ed esclude la presenza di disfunzioni di altro tipo.
- CATETERISMO CARDIACO DESTRO che VA SEMPRE ESEGUITO IN CASO DI IPERTENSIONE ARTERIOSA POLMONARE, infatti:
  - Consente di quantificare l'entità della ipertensione.
  - Consente spesso di chiarificarne la causa.

  non si pone mai il paziente in terapia senza aver prima eseguito un cateterismo cardiaco.

<u>LO SCREENING ECOCARDIOGRAFICO PER L'IPERTENSIONE POLMONARE:</u>

l'incidenza della patologia non è tale, nella popolazione normale, da indurre un progetto di screening per questa patologia, ma in popolazioni a rischio, classificate poi specificamente,

CC BY NC SA

l'incidenza di IPERTENSIONE POLMONARE ARTERIOSA PUÒ ARRIVARE AL 10-12%: in queste popolazioni un progetto di screening potrebbe essere una buona soluzione.

CLASSIFICAZIONE DELLA IPERTENSIONE POLMONARE:

l'ipertensione polmonare viene classificata sulla base della sua presunta eziologia e del quadro in cui si inserisce in 5 categorie:

- IPERTENSIONE ARTERIOSA POLMONARE a sua volta classificabile in:
  - IDIOPATICA, si tratta di una forma relativamente rara:
    - coinvolge 2 casi per milione di abitanti.
    - È una patologia a prevalenza femminile.
    - Si può manifestare ad ogni età anche se l'incidenza maggiore si registra a 40-50 anni.
  - EREDITARIA associata a mutazioni di:
    - BMPR2 bone morphogenic protein receptor 2.
    - ALK-1.
    - Mutazioni della ENDOGLINA glicoproteina di membrana componente del recettore per il TGFβ.

    Si caratterizzano per:
    - ereditarietà autosomica dominante.
    - Età di insorgenza variabile.
    - Penetranza incompleta.
  - INDOTTA DA FARMACI E TOSSINE, ricordiamo sicuramente gli ANORESSIGENICI soprattutto aminorex (anoressigenico ritirato dal mercato per questo motivo) e fenfluramine (parte dell'anoressigenico Fen-Phen): si registra una associazione statistica in questo caso ma il meccanismo non è noto.
  - ASSOCIATA A:
    - malattie del collagene, si associa a tutte queste patologie anche se nell'ordine il coinvolgimento è relativo a:
      - sindrome CREST (calcinosi, fenomeno di reynaud, spasmo esofageo, sclerodattilia e telengectasia).
      - Sclerodermia.
      - LES, sindrome di Sjogren, dermatomiosite, polimiosite, artrite reumatoide.

      Il trattamento è in ogni caso lo stesso dei pazienti con forma idiopatica.
    - Infezione da HIV.
    - Ipertensione portale: il meccanismo di associazione non è noto del tutto.
    - Shunt sistemico-polmonari congeniti, risulta:
      - comune nelle forme di shunt post tricuspidali come difetti del setto atriale e patent ductus arteriosus.
      - Meno comune ma possibile negli shunt pre tricuspidali come difetti del setto atriale e anomalie del drenaggio venoso polmonare.

      Ricordiamo che:
      - si manifesta in associazione a segni e sintomi del suddetto shunt.
      - L'ipertensione perdura nonostante la correzione chirurgica e può

CC BY NC SA

manifestarsi anche anni dopo la stessa.
        - Questi pazienti hanno una sopravvivenza migliore a lungo termine.
    - Schistosomiasi.
    - Anemia emolitica cronica.
  - PPHN PERSISTENT PULMONARY HYPERTENSION OF THE NEWBORN.
- PATOLOGIA OCCLUSIVA VENOSA ED EMANGIOMATOSI CAPILLARE POLMONARE:
  - la patologia venosa occlusiva è una patologia piuttosto rara istologicamente caratterizzata dalla presenza di fibrosi del circolo venoso polmonare di piccolo medio calibro: può mimare una disfunzione ventricolare sinistra.
  - L'emangiomatosi capillare polmonare è una forma rarissima di iperproliferazione della attività vasale a livello polmonare con infiltrazione delle strutture vascolari prossime alla parete della arteria polmonare.
- IPERTENSIONE POLMONARE DA DEFICIT DEL CUORE SINISTRO, si tratta di un caso particolare che non rientra teoricamente nella definizione di ipertensione arteriosa polmonare: in questo caso si tratta infatti di una una ipertensione primariamente NON ARTERIOSA ma dipendente da un ostacolo al flusso attraverso i capillari e il circolo venoso, tanto che la PRESSIONE DI INCUNEAMENTO È ALTA. Le possibili patologia a carico del cuore sinistro sono relative a:
  - disfunzioni sistoliche.
  - Disfunzioni diastoliche.
  - Patologie valvolari.

  Il quadro clinico è molto differente e l'approccio clinico anche.
- IPERTENSIONE POLMONARE ASSOCIATA A PATOLOGIA POLMONARE O IPOSSIA.

  Complessivamente la patologia polmonare associata a ipossia è una estensione della fisiologica sensibilità del circolo polmonare alla ipossia:
  - in presenza di ipossia il circolo polmonare fisiologicamente si contrae e aumenta la propria pressione tramite meccanismi riflessi.
  - Una ipossia cronica provoca un fenomeno di REMODELING VASCOLARE legato a fenomeni molecolari quali:
    - riduzione della produzione di ossido nitrico.
    - Incremento della attività della endotelina 1.
    - incremento della espressione del PDGF-1.
    - Incremento della produzione del VEGF.
    - Incremento della attività della angiotensina II.

  Generalmente con l'instaurarsi di queste condizioni fisiopatologiche si verifica un quadro complesso di compenso che provoca quasi sistematicamente una condizione di flusso iperdinamico e di policitemia compensatorie.

  In generale questo tipo di ipertensione si realizza in caso di:
  - BPCO: nel corso di questa patologia si riduce come noto la quantità di vasi presenti nel microcircolo a causa della riduzione della membrana alveolo-capillare, esistono casi di BPCO lieve, in assenza cioè di enfisema, ma accompagnati da ipertensione

polmonare anche grave: si parla in questo caso di pazienti OUT OF PROPORTION.
    - Patologie polmonari interstiziali dove vi è una distruzione del parenchima polmonare con coinvolgimento del sostegno vascolare circostante che risulta occluso.
    - Altre patologie polmonari.
    - Sindrome delle apnee notturne, si associa in circa il 20% dei casi a ipertensione polmonare lieve.
    - Esposizione cronica ad altitudini.
    - Anomalie dello sviluppo.
    - IPOVENTILAZIONE CRONICA ALVEOLARE che si registra in caso di:
        - ipossia secondaria a deformità toracovertebrali.
        - Ipossia secondaria a deficit dei muscoli respiratori.
- IPERTENSIONE POLMONARE POST EMBOLICA CRONICA, si tratta di una patologia particolare conseguenza cronica di embolizzazioni polmonari. Una embolia polmonare può manifestarsi in due forme:
    - FORMA DISTALE che coinvolge prevalentemente il circolo CAPILLARE.
    - FORMA PROSSIMALE che coinvolge principalmente VASI DI DIMENSIONI MAGGIORI.

  In caso di EMBOLIA POLMONARE PROSSIMALE si possono sviluppare dei quadri di EMBOLIA CRONICA definita come:
    - embolia polmonare pregressa e trattata con anticoagulanti e fibinolitici.
    - Mancata riduzione o risoluzione della ipertensione polmonare a tre mesi dall'evento.

  Il medesimo quadro si sviluppa:
    - in pazienti non trattati adeguatamente o non riconosciuti.
    - Anche in caso di trattamento entro due anni dall'evento tromboembolico.

  Un controllo ecocardiografico è quindi necessario nei primi mesi successivi ad un evento di questo tipo. In caso di ipertensione polmonare post embolica cronica, l'unico intervento utile e CURATIVO è una TEA, se quindi il paziente è in grado di sostenere un intervento di chirurgia toracica, viene sottoposto a tale operazione:
    - anestesia, intubazione e imposizione di una circolazione extracorporea.
    - Analisi della arteria polmonare e identificazione dell'embolo cronicizzato.
    - Apertura della arteria ed eliminazione del trombo organizzato.
    - Chiusura della arteria.

  Una ipertensione polmonare è spesso associata ad una ANEMIA FALCIFORME: l'insorgenza di tale ipertensione si associa chiaramente ad un peggioramento della prognosi.
- ALTRE CAUSE DI IPERTENSIONE POLMONARE, tale patologia infatti interessa numerose e diverse malattie correlate in modo più o meno stretto con la patologia polmonare:
    - malattie infettive come la SCHISTOSOMIASI: rara alle nostre latitudini, la shistosomiasi risulta la CAUSA PIÙ COMUNE AL MONDO DI IPERTENSIONE

CC BY NC SA

POLMONARE. Le larve dello shistosoma embolizzano generalmente a partire dal fegato verso il polmone provocando una azione embolica cui segue una reazione infiammatoria che induce l'ipertensione polmonare. Cronicamente la patologia diventa irreversibile.

- patologie ematologiche, soprattutto malattie mieloproliferative croniche e splenectomie.
- malattie da accumulo: si tratta di forme generalmente rare alle nostre latitudini, tra queste la più comune resta la sarcoidosi. Altre patologie possibilmente coinvolte sono:
  - vasculiti.
  - Istiocitosi.
  - Neurofibromatosi.
- malattie metaboliche congenite come:
  - tesaurismosi di glicogeno.
  - Malattia di Gaucher.
  - Malattie della tiroide.
- malattie congenite cardiache oltre al già citato shunt.
- Altre patologie quali:
  - ostruzione tumorale.
  - Mediastinite fibrosante.
  - Insufficienza renale cronica o dialisi.
  - Altro.

INDAGINI UTILI ALLA CLASSIFICAZIONE CLINICA DELLA IPERTENSIONE POLMONARE:

la classificazione della ipertensione polmonare in una delle categorie sopra descritte può essere estremamente difficoltosa, complessivamente possiamo dire che ausili diagnostici possono essere:

- ECOCARDIOGRAFIA, molto importante.
- SCINTIGRAFIA POLMONARE.
- HRCT (high resolution computed tomography) POLMONARE.
- ECOGRAFIA EPATICA eventualmente seguita da EDGS e biopsia epatica, essenziale nella valutazione della patologia epatica potenzialmente associata.
- ESAMI EMATOCHIMICI come:
  - Autoanticorpi.
  - Test per le trombofilie più comuni.
  - Ormoni tiroidei: spesso l'ipertensione polmonare idiopatica si associa a patologie della tiroide.

PROVE DI FUNZIONALITÀ POLMONARE:

le prove di funzionalità polmonare in questo caso possono essere relativamente utili, sicuramente ricordiamo:

- la spirometria risulta normale, si registrano eventualmente normali o lievi livelli di restrizione.
- Emogasanalisi che identifica la presenza di:

    - ipossiemia.
    - Ipocapnia.
- Test di diffusione del monossido di carbonio che dimostra una riduzione della diffusione alveolo capillare.

STADIAZIONE DELLA MALATTIA E TERAPIA:

gli indici di severità e prognosi della ipertensione polmonare sono essenziali per la successiva valutazione dell'approccio terapeutico, ricordiamo sicuramente che vanno valutati:

- CLASSE FUNZIONALE identificata dalla NYHA (New York Heart association).
- MARKERS BIOUMORALI quali:
    - acido urico.
    - BNP.
    - Troponine I e T.
- ECOCARDIOGRAFIA che come visto in precedenza è fondamentale e consente di valutare diversi indici.
- Prove da sforzo.
- Variabili emodinamiche.
- Risposta alla terapia.

LA CLASSE FUNZIONALE:

classe funzionale rappresenta ancora oggi un parametro fondamentale legato alla prognosi del paziente, rispetto alla storia naturale di questa malattia infatti:

- la mediana di sopravvivenza è 2,8 anni.
- La sopravvivenza media varia moltissimo in relazione alla classe funzionale:
    - nelle classi I e II è di 60 mesi circa.
    - Nella classe III è di 30 mesi circa.
    - Nella classe IV è di 6 mesi circa.

CLASSI FUNZIONALI DELLA NYHA:

CLASSE	SINTOMI DEL PAZIENTE
Classe I (lieve)	Nessuna limitazione della attività fisica: le normali attività fisiche non causano dispnea, affaticamento o palpitazioni.
Classe II (lieve)	Lieve limitazione della attività fisica: le normali attività fisiche causano dispnea, affaticamento e palpitazioni.
Classe III (moderata)	Marcata limitazione della attività fisica: non presenta sintomi a riposo, ma attività fisiche minime inducono dispnea, affaticamento e palpitazioni.
Classe IV (grave)	Impossibilità di sostenere una qualsiasi attività fisica: segni e sintomi di insufficienza cardiaca a riposo, se si svolge esercizio fisico la condizione peggiora.

6 MINUTES WALKING TEST:

altro test utile dal punto di vista clinico per la valutazione del paziente: si fa camminare il paziente senza particolari indicazioni per 6 minuti e si valuta la distanza percorsa. Il quadro può essere critico, ma il cut off viene posto a 300 metri: un paziente che esegua un percorso inferiore a 300m presenta una prognosi decisamente peggiore.

LA TERAPIA:

l'approccio terapeutico:

- un tempo era guidato dalla sola classe funzionale.
- Ad oggi si parla di pazienti:
  - ad alto rischio di progressione.
  - a basso rischio di progressione.

  Identificati tramite la valutazione di:
  - evidenza clinica di disfunzione ventricolare destra.
  - Rapidità della progressione dei sintomi.
  - Presenza di sincope.
  - Classe funzionale.
  - 6 minute walking test.
  - Valutazione degli indici bioumorali.
  - Ecocardiografia.
  - Fattori emodinamici.

  Come accennato in precedenza.

IMPOSTAZIONE DELLA TERAPIA:

anche in questo caso esistono diversi gradi legati alla terapia del paziente:

- terapia preventiva e comportamentale:
  - evitare la gravidanza, molto peggiorativa rispetto al quadro patologico, si devono utilizzare almeno due metodi contraccettivi di barriera.
  - Vaccinazione contro il virus influenzale.
  - Riabilitazione sforzo limitata e sintomo limitata in ambiente controllato.
  - Interventi chirurgici di chirurgia maggiore sono sempre sconsigliati.
- terapia di supporto farmacologica legata al controllo dei sintomi e segni associati, si tratta di:
  - diuretici.
  - Digitale.
  - Anticoagulanti: tutte le forme di ipertensione polmonare sono in qualche modo correlate a questo tipo di patologia.
- farmaci specifici somministrati a diversi livelli di classe funzionale:
  - CLASSE II, si somministrano:
    - ambisentan.
    - Bosentan.
    - Sildenafil.
  - CLASSE III nella quale si somministrano farmaci simili a quelli della classe II.
  - CLASSE IV, si introducono in questo caso dei PROSTENOIDI, analoghi delle prostaglandine da somministrare continuativamente, sono tre:
    - ILOPROST somministrato per via INALATORIA con areosol 6-8 volte al giorno.
    - EPOPROSTENOL, il primo di questi farmaci entrato in commercio, è molto potente ma va somministrato:
      - per via ENDOVENOSA tramite una POMPA ESTERNA generalmente si pone un catetere nella vena.

CC BY NC SA

        - Continuativamente, ha una emivita molto breve, di circa 6 minuti.
        - Previa refrigerazione, il farmaco va tenuto a basse temperature.

      Se per qualsiasi motivo l'infusione viene interrotta, il paziente decede.
    - TREPROSTINIL: farmaco somministrato tramite pompa esterna sottocutanea risulta maggiormente gestibile da parte del paziente stesso.

  Molto spesso per garantire un adeguato effetto terapeutico si procede somministrando ciclicamente farmaci differenti.
- TRAPIANTO CUORE POLMONE.
- APERTURA DEL SETTO INTERATRIALE tramite CATETERISMO che provoca una comunicazione patologica tra i due altri decongestionando il circolo polmonare, il paziente:
  - desatura.
  - diventa cianotico.

  La trasformazione della ipertensione polmonare in una sindrome di Eisenmergen, dotata di una prognosi migliore.

FOLLOW UP DEL PAZIENTE:

il follow up prevede una visita ogni 3-6 mesi a seconda del grado di compromissione funzionale del paziente, complessivamente vanno eseguiti:

- assesment clinico, valutazione della classe funzionale ed elettrocardiogramma.
- 6 minutes walking test.
- Test di esercizio cardiopolmonare.
- Valutazione dei valori bioumorali.
- Ecocardiografia.
- Eventuale cateterizzazione cardiaca e valutazione emodinamica.

CC BY NC SA

CUORE POLMONARE ACUTO ED EMBOLIA POLMONARE

con il termine cuore polmonare acuto si indica una brusca dilatazione del ventricolo destro a seguito di un repentino incremento della pressione polmonare, la causa in assoluto più frequente di aumento improvviso di tale pressione è l'embolia polmonare, altre cause sono da considerarsi rare se non eccezionali.
L'embolia polmonare è l'ostruzione di una parte più o meno estesa dell'albero arterioso polmonare da parte di materiale estraneo proveniente da altre sedi dell'organismo tramite il torrente ematico.

EZIOLOGIA:

dal punto di vista eziologico possiamo dire che il cuore polmonare acuto può essere causato da:

- OSTRUZIONE VASCOLARE ACUTA come nella EMBOLIA POLMONARE:
  - da materiale solido:
    - frammento di trombi.
    - Tessuto adiposo midollare, tipicamente a seguito di traumi.
    - Frammenti di neoplasie.
  - da materiale liquido come nel caso del liquido amniotico in caso di taglio cesareo o parto difficile.
  - da materiale gassoso come nel caso di ferite al collo o incidenti vascolari endovenosi.
- COMPRESSIONE E DISLOCAZIONE VASCOLARE ACUTA caratteristica di condizioni quali:
  - pneumotorace iperteso.
  - Atelettasia massiva.
  - Emotorace.
  - Enfisema mediastinico.
- IPERAFFLUSSO POLMONARE ACUTO:
  - rottura di aneurisma aortico in arteria polmonare.
  - Rottura del setto.

EZIOPATOGENESI E FISIOPATOLOGIA:

dal punto di vista clinico ricordiamo che L'80-90% DI QUESTI FENOMENI È SECONDARIO AL DISTACCO DI UN EMBOLO A PARTIRE DA UN TROMBO A LOCALIZZAZIONE NELL'ARTO INFERIORE, in particolare nelle vene profonde di quest'ultimo, mentre la formazione di trombi in loco è rarissima se non in pazienti altamente predisposti (tossicodipendenti e malati di anemia falciforme). Il fattore in assoluto più importante è quello legato alla STASI ematica in ogni caso che induce la formazione di trombi nelle vene profonde della gamba.

FATTORI DI RISCHIO:

i fattori di rischio sono quindi:

- immobilizzazione prolungata.
- Obesità.

CC BY NC SA

- Fumo di sigaretta.
- Ipertensione arteriosa.
- Fattori endocrini come:
  - gravidanza.
  - Uso di estroprogestinici.

  In particolare estroprogestinici di seconda generazione, a dosaggio ridotto, danno un rischio di embolia polmonare di circa 3 volte superiore alla norma.
- Neoplasie che immettono in circolo fattori favorenti lo sviluppo di trombi.
- Tutti gli stati che inducono ipercoagulabilità.

L'EVOLUZIONE DELLA TROMBOEMBOLIA:

non necessariamente la tromboembolia provoca un infarto polmonare, sono infatti numerosi i fattori che influiscono sull'esito della malattia:

- numero dei trombi liberatisi.
- Dimensione dei trombi liberatisi.

Un singolo embolo raramente darà segno di se e verrà rapidamente eliminato tramite il sistema FIBRINOLITICO. Perché l'infarto polmonare si verifichi sono necessarie alcune condizioni fondamentali:

1. deve essere ostruita una arteria sottopleurica, di dimensioni considerevoli.
2. Devono essere in qualche modo compromesse la circolazione nella rete arteriosa bronchiale e la ventilazione alveolare.

<u>LO SVILUPPO DELL'INFARTO POLMONARE:</u>

l'infarto polmonare è un infarto di tipo EMORRAGICO, rosso, che si caratterizza quindi per la formazione di uno stravaso ematico. Lo sviluppo delle fasi successive dipende ancora una volta dallo stato dell'albero vascolare:

- se si susseguono diversi eventi nel tempo senza che vi sia una effettiva risoluzione del quadro di embolia tramite fibrinolisi o vi sia una cronicizzazione del quadro di flogosi e di ostruzione, allora avremo una ipertensione polmonare cronica con conseguente cuore polmonare cronico.
- Se si sviluppa:
  - una embolia polmonare con una pioggia di piccoli trombi che occludono numerosi vasi improvvisamente.
  - Una embolia polmonare con grosso embolo che si porta nei vasi polmonari di grosse dimensioni provocandone l'occlusione.

  Si sviluppa una IPERTENSIONE POLMONARE ACUTA con conseguente CUORE POLMONARE ACUTO.

La distribuzione del danno tuttavia, a quanto emerge almeno clinicamente, non è in grado di predire quale possa essere lo sviluppo in termini di ipertensione polmonare, in alcuni casi può essere ostruito anche il 50% dell'albero arterioso senza osservare ipertensione, in altri casi è sufficiente una riduzione molto inferiore per provocare seri danni. Questo si pensa possa essere dovuto a:

- errori nella valutazione clinica della patologia.
- La presenza di altri fattori bioumorali e non solo che inducono una ulteriore vasocostrizione che non è prevedibile sulla base del semplice quadro embolico. Tra

CC BY NC SA

questi ricordiamo fattori tipicamente liberati dalle piastrine come:
- serotonina.
- Prostaglandine.

EVOLUZIONE DELLA PATOLOGIA NEL TEMPO:
la riduzione del flusso acuta che si verifica induce una serie di conseguenze molto importanti:

- A VALLE si riduce il riempimento ventricolare, inoltre la funzione di pompa del cuore sinistro risulta inficiata dal fatto che il setto ventricolare tende a spostarsi verso sinistra invece che verso destra come avviene nomalmente. Questo si traduce clinicamente in:
  - se i meccanismi di compenso sono sufficientemente efficienti:
    - ipoperfusione periferica.
    - Shock.
    - Oliguria e anuria.
  - Se i meccanismi di compenso non sono sufficientemente attivi:
    - sincope, che può insorgere:
      - per effettiva ipoperfusione.
      - Per l'innesco di uno stimolo vagale importante che induce una riduzione della frequenza cardiaca.
    - Morte improvvisa
- A MONTE si verifica un quadro di:
  - aumento della pressione polmonare a causa dell'ostacolo al flusso.
  - Aumento del postcarico che viene bilanciato inizialmente dall'aumento di forza contrattile generato dalla dilatazione della camera ventricolare.
  - L'aumento della dilatazione e del lavoro ventricolare diventano alla lunga controproducenti:
    - il ventricolo diviene insufficiente, la sua azione di pompa viene persa.
    - Aumenta il consumo di ossigeno in modo diffuso fino eventualmente alla ischemia miocardica.
  - Se si sviluppa, sia su base ischemica sia su base dilatativa, una insufficienza ventricolare destra assistiamo a:
    - incremento della pressione venosa sistemica.
    - Sviluppo di una insufficienza tricuspidale.

<u>EFFETTO SUL TESSUTO POLMONARE:</u>
l'albero polmonare risponde in modo molto importante allo sviluppo di una embolia polmonare, nel complesso:

- INNESCO DI MECCANISMI DI COMPENSO come:
  - riduzione dello spazio morto fisiologico:
    - molti alveoli sono ventilati ma non perfusi in corso di embolia polmonare.
    - Negli alveoli non perfusi si instaura rapidamente una IPOCAPNIA ALVEOLARE, non arriva anidride carbonica dal circolo.
    - Ipocapnia alveolare ha un effetto:
      - costrizione dei dotti alveolari.
      - Costrizione dei bronchioli.

CC BY NC SA

- Con il passare delle ore si riduce la produzione di tensioattivo a livello del tessuto colpito, quindi:
  - si riduce la tensione che consente agli alveoli colpiti di restare pervi.
  - Gli alveoli colpiti tendono a collassare.
  - Si sviluppa una atelettasia localizzata.

  Nel giro di 12-24 ore la porzione colpita da danno infartuante reagisce escludendo la parte del polmone non adeguatamente perfusa.
- Aumento della ventilazione nelle zone prossime la regione colpita dal danno con lo sviluppo di TACHI ed IPERPNEA. Complessivamente si sviluppano:
  - IPOCAPNIA ARTERIOSA SISTEMICA dovute alla alterazione della ventilazione.
  - IPOSSIA E RIDOTTA SATURAZIONE DI OSSIGENO la cui eziologia non è del tutto chiara, si pensa possa dipendere da:
    - ipoperfusione sistemica con conseguente maggiore estrazione di ossigeno dai tessuti.
    - Il sangue venoso, più povero di ossigeno come accennato, percorre i capillari polmonari a maggiore velocità.
    - I meccanismi di compenso sopra citati inducono la formazione di uno spazio morto polmonare.

- INNESCO DI MECCANISMI DI RECUPERO che si verifica in parte parallelamente ai meccanismi di compenso e in parte nelle ore successive se il paziente sopravvive, si verificano quindi:
  - AGGIUSTAMENTI MECCANICI:
    - la pressione polmonare incrementa spinge gli emboli in periferia.
    - Si aprono rami arteriosi di riserva.
    - Si arricchiscono le connessioni tra circolo polmonare e circolo bronchiale.

    Tutto questo si verifica in poche ore.
  - INCREMENTO DELLA FIBRINOLISI essenziale per eliminare l'embolo che viene lentamente riassorbito.
  - RIORGANIZZAZIONE STRUTTURALE DEGLI EMBOLI NON RIASSORBITI che si verifica grazie alla migrazione di cellule infiammatorie, si tratta di un processo lento che richiede 2-3 settimane.

Un recupero NON COMPLETO è tuttavia ESTREMAMENTE COMUNE e può presentarsi con dei connotati clinici caratteristici anche ad anni di distanza dall'evento scatenante, una tipica conseguenza, come accennato, è quella della IPERTENSIONE POLMONARE CRONICA TROMBOEMBOLICA.

ASPETTI CLINICI:

riconoscere clinicamente la presenza di una trombosi delle vene profonde della gamba non è affatto semplice, si registrano:

- clinicamente un quadro anamenstico abbastanza caratteristico legato ad una immobilizzazione prolungata.
- Edemi e dolenzia legati alla presenza del trombo, non si tratta di segni sempre presenti.
- Test del fibrinogeno marcato.

CC BY NC SA

- Ecocolordoppler.
- Pletismografia ad impedenza.
- Flebografia con contrasto.

Di frequente in ogni caso la patologia viene misconosciuta.
Gli aspetti clinici della embolia polmonare dipendono in modo molto stretto dalla sua gravità:

- embolia polmonare di modesta entità:
  - dispnea senza causa apparente.
  - Leggera ipotensione.
  - Tachicardia.
  - Modesta ipossia arteriosa.
- Se l'embolia, seppur modesta, diviene in grado di provocare un infarto polmonare, potremo avere:
  - dispnea e tachipnea.
  - Dolore toracico trafittivo.
  - Versamento pleurico dovuto alla irritazione del circolo nella sua parte più prossima alla pleura.
  - Tosse con espettorato ematico.
  - Polso frequente.
  - Sfregamenti pleurici.
  - Rantoli crepitanti.
  - Sibili.
  - Ottusità alla percussione.

  In alcuni casi può simulare la presenza di un focolaio broncopneumonico, tuttavia:
  - i sintomi clinicamente rilevanti sono molto più precoci e acuti.
  - La febbre, dovuta al fatto che il materiale necrotico dell'infarto viene riassorbito, si verifica più tardivamente ed è più bassa.
- In caso di embolia massiccia possiamo registrare:
  - sincope.
  - Arresto cardiaco.
  - Shock ipovolemico.
  - Dolore retrosternale oppressivo che:
    - si presenta differente dal dolore pleurico in quanto non si modifica con gli atti del respiro.
    - Può essere dovuto a due fattori:
      - ischemia miocardica acuta.
      - Brusca dilatazione dei vasi polmonari di grosse dimensioni.
  - Dispnea.
  - Tosse.
  - Agitazione e senso di morte imminente.
  - Cianosi.

  All'esame obiettivo:
  - del polmone non si riscontrano grandi segni, eventualmente qualche sibilo.

cc BY NC SA

- Del cuore, si registrano:
  - ventricolo destro ingrossato eventualmente palpabile.
  - rinforzo e ritardo della componente polmonare del II tono, fino allo sdoppiamento quasi fisso.
  - Soffio sistolico da eiezione polmonare di tonalità aspra.
  - Galoppo atriale o IV tono.
  - Eventuali segni di insufficienza tricuspidale.
- Mancato svuotamento della giugulare in fase inspiratoria: si parla di segno di Kussmaul e indica un mancato riempimento del cuore destro (si registra anche nella pericardite ostruttiva e nel tamponamento).
- Segni di congestione venosa sistemica se il ventricolo diviene insufficiente.

Se il paziente sopravvive, evento raro in questo caso, circa il 10% dei casi. tutti i sintomi e segni si riducono fino a scomparire, possono permanere dei reliquati cronici come:

- atelettasia.
- Dispnea da sforzo e intolleranza all'esercizio, tipiche della ipertensione polmonare.

DIAGNOSI:

oltre al quadro clinico, in alcuni casi particolarmente suggestivo:

- EMOGASANALISI che dimostra spesso la presenza di:
  - ipossia arteriosa.
  - Alcalosi respiratoria.

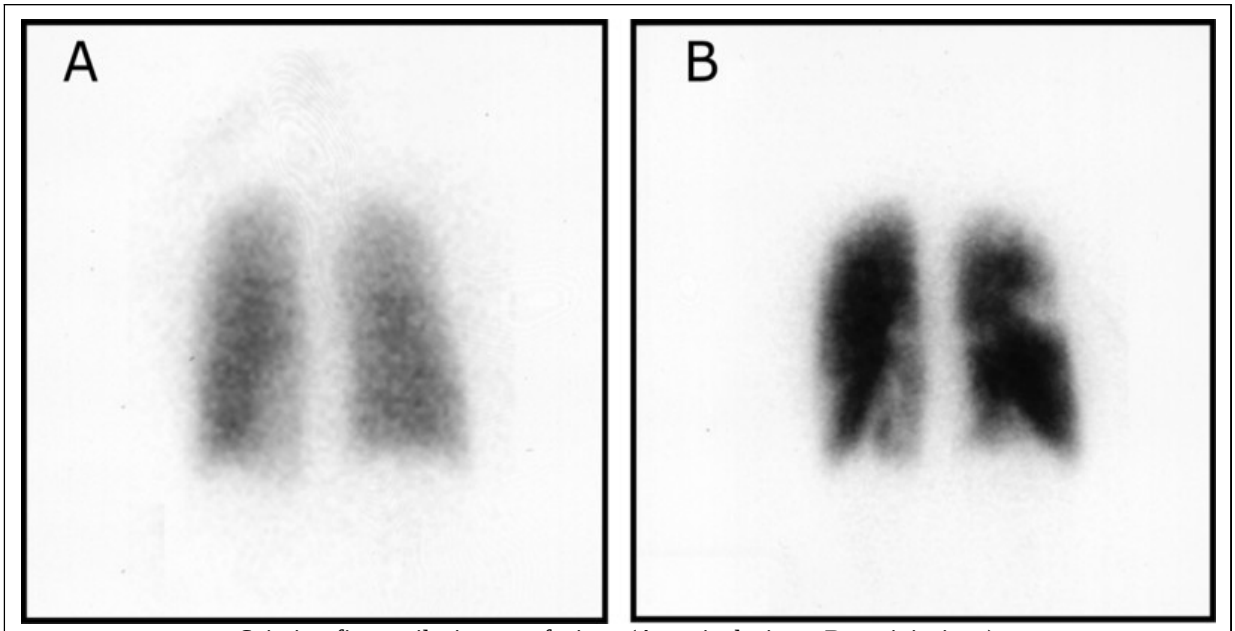
  Non consente di escludere la patologia in ogni caso.
- AUMENTO DEGLI INDICI DI CITOLISI.
- AUMENTO DEL D-DIMERO che non correla in ogni caso con il grado di embolizzazione.
- ELETTROCARDIOGRAMMA che può essere del tutto normale se non per i segni di un ingrossamento del ventricolo destro:
  - deviazione dell'asse verso destra.
  - Onde P grandi e appuntite in D2-3.
  - Inversione della T in V1-2 e D3.

  Alterazioni che normalmente scompaiono con la scomparsa della embolia polmonare.
- RADIOGRAFIA DEL TORACE che può essere del tutto normale ma può dimostrare.
  - Aumento del diametro dei vasi.
  - Brusco troncamento di un vaso nei casi in cui questo sia visibile.
  - Aree radiolucenti nel polmone colpito.
  - Aree di opacità secondarie allo stravaso ematico dell'infarto polmonare.
- TC che consente di acquisire immagini in diverse fasi dell'atto respiratorio.
- RISONANZA MAGNETICA con gadolinio in particolare risulta molto sensibile.
- ECOCARDIOGRAFIA.
- SCINTIGRAFIA CON TECNEZIO 99, consente di identificare un'area povera di radioattività corrispondente all'area poco perfusa, MOLTO RARAMENTE SARÀ COMPLETAMENTE NEGATIVA in caso di embolia polmonare. Per distinguere una

CC BY NC SA

embolia polmonare da altre condizioni quali:
- polmoniti.
- Atelettasie.
- Pneumotorace.

Si può somministrare parallelamente un'aria mista a xenon 133: solo in caso di emoblia polmonare l'area sarà poco perfusa ma ventilata.



Scintigrafia ventilazione-perfusione (A per inalazione, B per iniezione)

- ANGIOGRAFIA POLMONARE eseguita tramite cateterismo venoso. Il pregio di poter inserire un catetere è il fatto che in questo modo si possono valutare anche parametri pressori ed emodinamici specifici.

PROGNOSI E CENNI DI TERAPIA:

dal punto di vista terapeutico ricordiamo:
- LA PROFILASSI PER LA TROMBOSI VENOSA PROFONDA che risulta essenziale in tutti i pazienti a rischio e si conduce soprattutto, ma non solo, con eparina a basso peso molecolare.
- SE L'EMBOLIA SI È GIÀ VERIFICATA è indispensabile:
  - prevenire le recidive emboliche, questo può essere condotto tramite:
    - terapia anticoagulante.
    - Posizionamento di filtri nella vena cava inferiore.
  - facilitare la eliminazione dell'embolo, si possono utilizzare:
    - eparina che ne limita il consolidamento.
    - Fibrinolitici, essenziali indicati in caso di embolia massiva non responsiva alla terapia con eparina e con ipotensione.
    - Intervento diretto:

        - acutamente si può eseguire una embolectomia quando questa sia possibile.
        - Cronicamente, nel trattamento della ipertensione cronica, si valuta la possibilità di eseguire una tromboendoarterectomia.
    - Correggere alterazioni respiratorie ed circolatorie cioè fondamentalmente somministrare ossigeno quando necessario, correggere disionia e disidratazione.

cc BY NC SA

INFEZIONI DELLE ALTE VIE RESPIRATORIE

le infezioni delle alte vie respiratorie sono infezioni molto differenti tra loro, alcune banalissime e frequenti, alcune, almeno oggi, rare ma potenzialmente letali. L'interesse maggiore nello studio di queste patologie non è diretto solamente al loro trattamento specifico ma anche e in modo molto importante a distinguere tra:

- patologie infettive batteriche.
- Patologie infettive virali.

Nonostante infatti solo circa un quarto di queste patologie sia causato da batteri, queste infezioni sono la prima causa di prescrizione di antibiotici nei paesi sviluppati.
Le infezioni delle alte vie respiratorie possono essere distinte in:

- infezioni aspecifiche delle alte vie respiratorie.
- Sinusiti.
- Infezioni di orecchia e mastoide.
- Infezioni della faringe e del cavo orale.
- Infezioni della laringe e delle epiglottide.
- Infezioni delle strutture profonde del collo.

INFEZIONI ASPECIFICHE DELLE ALTE VIE RESPIRATORIE:

si tratta di infezioni estremamente aspecifiche nelle quali cioè non è possibile identificare uno specifico focolaio infettivo, queste patologie sono estremamente variabili in termini di manifestazione anche in quanto sono estremamente variabili i patogeni potenzialmente coinvolti. I patogeni responsabili sono fondamentalmente VIRUS:

- rinovirus, presenti in circa 100 sierotipi differenti, responsabili di circa il 30-40% di queste patologie.
- Virus influenzali.
- Virus parainfluenzali.
- Coronavirus.
- Adenovirus.
- Raramente anche virus respiratorio sinciziale.

SEGNI E SINTOMI:
i segni e i sintomi sono quelli di altre infezioni delle alte vie respiratorie, ma mancano di una specifica localizzazione: generalmente si parla di UNA SINDROME CON FLOGOSI CATARRALE ACUTA, DI MEDIA DURATA (circa 1 settimana) E AUTOLIMITANTE. I sintomi tipici sono:

- rinorrea.
- Congestione nasale.
- Mal di gola.
- Febbre e altri sintomi sistemici sono rari se non eventualmente nel bambino.
- Esistono sintomi correlati in modo più specifico al potenziale patogeno quali:
  - mialgia e affaticamento che sono tipici dei virus influenzale e parainfluenzale.
  - Congiuntivite che può suggerire infezioni da parte di adenovirus ed enterovirus.

La sovrapposizione di una infezione batterica, relativamente comune, si associa ad un

CC BY NC SA

incremento della sintomatologia e ad una maggiormente specifica localizzazione di segni e sintomi, spesso compare una secrezione purulenta.
Gli antibiotici NON HANNO NESSUN RUOLO IN QUESTE INFEZIONI a meno che non insorgano complicazioni o sia dimostrata la presenza del batterio, il trattamento è fondamentalmente sintomatico.

SINUSITI:

con il termine sinusite si indica l'infezione o la flogosi dei seni paranasali, questi possono essere colpiti contemporaneamente o in momenti differenti, ricordiamo che:

- il seno maggiormente colpito è il seno mascellare.
- In ordine di frequenza possono essere colpiti anche i seni etmoidale, frontale e sfenoidale.

La eziologia della patologia non è primariamente infettiva: i seni sono rivestiti di un epitelio simile a quello delle vie respiratorie e nel momento in cui la clearance ciliare scompaia o vi sia una ostruzione del seno, aumenta il rischio di virulentazione batterica che comunque non sempre in caso di sinusite è presente. Le sinusiti possono essere classificate sulla base della loro durata e del patogeno responsabile.

- SINUSITE ACUTA cioè sinusite di durata inferiore alle 4 settimane.
  - EZIOLOGIA che può essere:
    - non infettiva come avviene in caso di rinite allergica, barotrauma o irritanti chimici, più raramente patologie granulomatose come la granulomatosi di Wagner o neoplasie nasali e sinusali. Altra causa possibile è la fibrosi cistica chiaramente.
    - Infettiva: molto spesso non è facile distinguere una eziologia batterica da una eziologia virale.
      - Sicuramente le sinusiti virali sono molto più comuni delle sinusiti batteriche, tra i virus coinvolti ricordiamo:
        - rinovirus.
        - Virus parainfluenzali e influenzali.
      - I batteri maggiormente coinvolti in queste infezioni sono:
        - streptococcus pneumoniae.
        - Hemophilus influenzae.
        - Morexella catarralis, soprattutto nel bambino.

        Casi particolari sono legati a MRSA e anaerobi che possono derivare soprattutto da patologie della radice dei premolari. Sicuramente le infezioni nosocomiali, spesso associate alla intubazione, sono più pericolose e coinvolgono patogeni quali aureus, pseudomonas e serratia, molto spesso sono polimicrobiche e multiresistenti.
      - Funghi possono essere coinvolti in queste infezioni soprattutto nel paziente immunocompromesso.
  - ASPETTI CLINICI: nella maggior parte dei casi le infezioni batteriche dei seni sono complicanze secondarie di infezioni virali. Sintomi comuni sono:
    - congestione nasale.
    - Dolore al volto o sensazione di pressione.

- Emicrania.
- Rinorrea con secrezione che può, soprattutto ma non solo in caso di infezione batterica, essere purulenta o simil purulenta.
- Tosse e febbre in rari casi.

Spesso i sintomi sono localizzati al seno interessato ma possono peggiorare e allargarsi ai seni vicini. Quadri particolari sono sicuramente:

- sinusite acuta focale, da sospettare in caso di sintomi acuti relativi al seno mascellare e febbre.
- Pott's puffy tumor cioè la emersione di una raccolta purulenta in sede frontale dovuta alla formazione di una fistola con un ascesso sottoperiosteo.
- Sinusiti da funghi che tendono ad allargarsi alle regioni dell'occhio e del seno cavernoso provocando conseguenze molto gravi.
  Meningiti e ascessi epidurali o cerebrali sono le cause di morte più frequenti in questi pazienti.

◦ DIAGNOSI:

- nella maggior parte dei casi si adotta un cut off relativo alla durata della patologia che è molto più prolungata in caso di infezione batterica, sopra i 7 giorni, e si accompagna a secrezione purulenta.
- Se si sospetta una sinusite da funghi, la visita di un otorinolaringoiatra deve essere immediata.

Se possibile si ottiene un aspirato del liquido contenuto nel seno per individuare il patogeno, nei casi più gravi si può valutare il coinvolgimento osseo e del seno tramite TC.

◦ TERAPIA:

- inizialmente di attesa, è atta eventualmente a facilitare la espulsione del materiale tramite il naso.
- Nel paziente adulto che non migliora per 7 giorni e nel paziente pediatrico che non migliora dopo 10-14 giorni e nel paziente che presenta sintomi gravi, si somministra una terapia antibiotica almeno inizialmente empirica con amoxicillina.

• SINUSITE CRONICA cioè infezione o infiammazione sinusale di durata superiore a 12 settimane, generalmente associata a infezioni da funghi o batteri.

◦ La sinusite cronica batterica è probabilmente dovuta ad un deficit di eliminazione del materiale infetto dal seno ed è comune nel fibrocistico, ma spesso si verifica in pazienti normali. La TC può essere molto utile nel determinare lo stato del paziente e la eventuale risposta alla terapia.

◦ La sinusite cronica da funghi può presentarsi in tre forme differenti:

- sinusite cronica da funghi propriamente detta, trattata con chirurgia endoscopica generalmente.
- Formazione di un micetoma nel seno paranasale, che prevede una terapia chirurgica ma in alcuni casi anche antibiotica se si individua il coinvolgimento delle strutture ossee.
- Sinusite allergica da funghi caratterizzata da una secrezione estremamente

CC BY NC SA

densa e ricca in eosinofili con scarse e sparse ife fungine.

La terapia prevede eventualmente la somministrazione di glucocorticoidi per via nasale e di una terapia antibiotica oltre che dei presidi chirurgici generalmente endoscopici.

INFEZIONI DELL'ORECCHIO E DELLA MASTOIDE:

le infezioni dell'orecchio possono essere distinte in categorie differenti a seconda delle strutture interessate dalla patologia, complessivametne distinguiamo:

- infezioni dell'orecchio esterno.
- Infezioni dell'orecchio medio.
- Infezioni della cavità mastoidea.

INFEZIONI DELL'ORECCHIO ESTERNO:

le infezioni dell'orecchio esterno possono essere difficili da distinguere da patologie infiammatorie come vasculiti e connettivi autoimmuni. Patologie a carattere non infettivo generalmente non si accompagnano a linfoadenopatia locoregionale.

- CELLULITE AURICOLARE cioè infezione delle strutture della cute che riveste l'orecchio esterno, generalmente a seguito di traumi. Si tratta di una condizione non preoccupante eventualmente trattata con antibiotici.
- PERICONDRITE infezione del pericondrio e della cartilagine auricolare, generalmente successiva a traumi come buchi del lobo auricolare, lacerazioni o ustioni. È molto simile ad una cellulite auricolare, ma interessa meno il lobulo auricolare. Le cause principali sono.
  - Pseudomonas aeruginosa.
  - Staffilococcus aureus.

  Il trattamento antibiotico sistemico è essenziale in alcuni casi e può essere necessario il drenaggio chirurgico della raccolta.
- OTITE ESTERNA cioè una serie di patologie che colpiscono principalmente il meato acustico provocando:
  - calore.
  - Produzione di secreto.
  - Desquamazione.
  - Macerazione.

  Dell'epitelio del canale auricolare. La patologia si presenta in diverse forme: localizzata, diffusa, cronica o invasiva. Analogamente alla pericondrite, anche l'otite esterna è causata principalmente da:
  - pseudomonas aeruginosa.
  - Staffilococcus aureus.

  Diverse forme della patologia possono essere:
  - otite esterna acuta localizzata o furuncolosi, generalmente interessa il terzo esterno del canale auricolare.
  - Otite esterna acuta diffusa, nota come orecchio del nuotatore, è stimolata dalla esposizione ad ambienti umidi e dalla eccessiva rimozione di cerume. Il patogeno più comune è lo pseudomonas aeruginosa.
    - Comincia come fastidio e procede verso un dolore anche importante stimolato dalla manipolazione del trago e delle regioni del padiglione.

CC BY NC SA

        - Si sviluppa con la formazione di un canale auricolare eritematoso, gonfio e secernente.

      Generalmente la terapia prevede la somministrazione locale di antibiotici previa pulizia del canale.
    - Otite esterna cronica che risulta causata principalmente da irritazioni locali continue o raramente da infezioni croniche, generalmente il sintomo più comune è il prurito piuttosto che il dolore.
    - Otite esterna invasiva o otite necrotizzante è una patologia molto aggressiva generalmente del paziente anziano e diabetico. Il processo infettivo migra:
        - alla base del cranio dando delle osteomiliti.
        - Alle meningi.
        - Al cervello.

      Molto spesso c'è un coinvolgimento del nervo facciale.
      I patogeni più comuni sono pseudomonas, staffilococcus aureus, epidermidis, aspergillus e actinomices.
      Sono fondamentali una terapia antibiotica immediata e, oggi molto meno vista la attenzione clinica alla patologia, un debreedment chirurgico.

INFEZIONI DELL'ORECCHIO MEDIO:

l'otite media è una patologia dell'orecchio medio che risulta dalla tuba di eustachio concomitante a diverse patologie infettive delle vie aeree:

- la risposta infiammatoria evoca l'accumulo di liquido nell'orecchio medio e nel cavo della mastoide.
- Batteri e virus provenienti dalla faringe possono provocare una contaminazione di questo fluido provocando una patologia acuta o cronica.

I quadri patologici possono essere:

- OTITE MEDIA ACUTA dovuta al passaggio di patogeni nel liquido dell'orecchio medio, la diagnosi si pone dimostrando la presenza di tale liquido che si manifesta con la immobilità della membrana timpanica alla valutazione dell'orecchio esterno.
    - Eziologia che si caratterizza praticamente sempre per una pregressa infezione delle vie respiratorie da virus che:
        - possono di per se stessi dare una otite media.
        - Possono favorire lo sviluppo di una sovrainfezione batterica da:
            - streptococcus pneumoniae.
            - Hemophilus influenzae.
            - Moraxella catarralis.
            - MRSA.
    - Manifestazioni cliniche:
        - immobilità della membrana timpanica, visibile tramite otoscopio.
        - Alterazioni della membrana timpanica caratterizzate da eritema, gonfiore e retrazione.
        - In alcuni casi perforazione della membrana stessa.

      Il paziente presenta otalgia, otorrea, ridotta capacità uditiva ed eventualmente febbre. Occasionalmente si possono avere vertigini, nistagmo e altre alterazioni

CC BY NC SA

simili.
    - La patologia si risolve generalmente da sola in una settimana, la somministrazione di una terapia antibiotica previene eventuali complicanze e riduce la durata della malattia a 5 giorni.
- OTITE MEDIA RICORRENTE caratterizzata da più di tre episodi in sei mesi o quattro episodi in 12 mesi, è dovuta a:
    - ricaduta.
    - Reinfezione, causa principale sicuramente.

  Spesso sono necessari antibiotici resistenti alle beta lattamasi.
- OTITE MEDIA SIEROSA cioè l'accumulo di fluido nell'orecchio medio per un periodo molto lungo, eventualmente mesi, senza segni di infezione ma accompagnato da una perdita di acuità uditiva. Generalmente la malattia si risolve in tre mesi, senza antibiotico terapia, ma nel bambino in fase di apprendimento può provocare dei ritardi nello sviluppo della parola.
- OTITE MEDIA CRONICA cioè otite purulenta cronica con persistente otorrea in ambito di una perforazione timpanica. Tale patologia si classifica in:
    - non attiva: la perforazione del timpano risulta centrale e consente la fuoriuscita del materiale purulento dall'orecchio medio.
    - Attiva: la perforazione è periferica e stimola la attivazione dell'epitelio che circonda la membrana timpanica, la proliferazione di questo epitelio forma un colesteatoma che comincia ad invadere le strutture vicine erodendole e provocando eventualmente l'invasione dell'osso stimolando l'allargarsi dell'infezione, anche a sedi delicate come le meningi.

  Il trattamento della forma attiva è chirurgico, il trattamento della forma inattiva può essere difficoltoso e prevedere l'uso di numerosi farmaci.
- MASTOIDITE generalmente concomitante ad una otite media, il processo di accumulo dei fluidi è esattamente il medesimo. Generalmente:
    - si forma una raccolta simil purulenta o purulenta nelle celle mastoidee.
    - Il paziente presenta dolore, gonfiore ed eritema nella zona della mastoide.
    - Si accompagna ad una otite media.

  In questo caso il trattamento deve essere il più mirato possibile e va eseguita una coltura batterica quando possibile. Ove il trattamento antibiotico sia inefficace, si procede alla mastoidectomia corticale.

INFEZIONI DELLA FARINGE E DEL CAVO ORALE:

le patologie del cavo orale e della faringe sono molto variabili in gravità e frequenza, ma sicuramente nella maggior parte dei casi si manifestano con un mal di gola.

FARINGITE ACUTA:

si tratta di una patologia estremamente comune e generalmente non pericolosa, l'unico rischio è correlato alle complicazioni legate alla infezione da streptococco β emolitico di gruppo A, cioè glomerulonefrite e febbre reumatica.

- EZIOLOGIA: il patogeno responsabile nel 30% dei casi non può essere identificato. Ricordiamo che:
    - i virus respiratori nel loro insieme sono la causa principale, soprattutto rinovirus

(20%) e coronarivus (25%). spesso i coronarivurus sono in grado di dare faringiti nell'ambito della febbre faringocongiuntivale. Cause virali più rare ma da non trascurare sono sicuramente HSV, CMV e HIV.
    - La eziologia batterica principale resta quella da streptococcus pyogenes, che causa circa il 5-10% delle faringiti acute nell'adulto ed è molto più comune nel bambino. Altre cause batteriche possibili sono sicuramente streptococchi del gruppi C e G, neisseria gonorree, corinebacterium diphteriae, yersinia enterocolica, treponema pallidum e altri batteri anerobi. Le infezioni da anerobi possono provocare la cosiddetta ANGINA DI VINCENT accompagnata spesso ascessi peritonsillari e retrofaringei.
- MANIFESTAZIONI CLINICHE:
    - le faringiti virali sono generalmente caratterizzate da sintomi blandi che possono accompagnarsi a seconda del patogeno responsabile a sintomi specifici:
        - mialgia, emicrania e tosse sono associate al virus influenzale.
        - La faringite da adenovirus si accompagna in circa il 50% dei pazienti a congiuntivite.
        - La faringite da herpes si caratterizza per la presenza di vescicole.
        - La faringite da EBV e CMV si accompagna generalmente a sintomi sistemici e splenomegalia.
    - Le faringiti batteriche sono tipicamente caratterizzate da un dolore faringeo importante con febbre e dolore addominale. In alcuni casi ceppi patogeni si pyogenes possono produrre la tossina eritrogenica capace di dare la scarlattina.
- DIAGNOSI: il target della diagnosi è distinguere le faringiti batteriche da quelle virali al fine di trattare con antibiotici solo i casi in cui questi sono necessari. Si possono utilizzare:
    - test colturale con tampone.
    - Test specifici di ricerca antigenica.
- TRATTAMENTO: il trattamento della faringite da streptococco si esegue fondamentalmente con PENICILLINE, o penicillina benzatina per via intramuscolare o penicillina per os. La penicillina benzatina, per le sue caratteristiche farmacocinetiche, può essere molto utile nel trattamento profilattico delle faringiti ricorrenti. Nelle infezioni virali il trattamento è sintomatico.
- COMPLICAZIONI possono essere:
    - febbre reumatica.
    - Glomerulonefrite.
    - Ascessi peritonsillari.
    - Altre infezioni delle vie aeree superiori quali otiti medie, mastoiditi, sinusiti.
    - Batteriemie.
    - Polmoniti.

INFEZIONI DEL CAVO ORALE:

ad eccezione delle infezioni peridontali, che presentano patogenesi propria, le infezioni del cavo orale sono causate praticamente solo da:

- herpes virus che causano la formazione di vescicole irritanti. Generalmente un

CC BY NC SA

trattamento con aciclovir è sufficiente.
- Candida soprattutto nel paziente immuncompromesso può causare importanti infezioni con placche grigio biancastre alla mucosa linguale e del cavo orale. Generalmente la somministrazione di antibiotici locali antifungini è sufficiente.

QUADRI PARTICOLARI:
- ANGINA DI VINCENT nota come gengivite acuta necrotizzante: si tratta di una gengivite rara e molto grave causata da batteri anerobi, molto dolorosa e con lesioni facilmente sanguinanti.
- ANGINA DI LUDWIG cioè una cellulite fulminante dei tessuti sottocutanei di lingua e regione sublinguale. Si caratterizza per:
  - disfagia e odinofagia.
  - Edema duro della regione sublinguale.
  - Possibile ostruzione delle vie aeree superiori, richiede una rapida intubazione in alcuni casi.
- SETTICEMIA POST ANGINOSA o malattia di lemierre, rara infezione anerobia da fusinebacterium, si sviluppa in questo modo:
  - comincia come un mal di gola.
  - Si aggrava nel tempo.
  - Il batterio invade gli spazi perifaringei.
  - Raggiunge e colonizza le regioni prossime ai vasi del collo provocando:
    - tromboflebiti settiche.
    - Gonfiore del collo e infiammazione generalizzata.
    - Sepsi generalmente in 3-10 giorni.
    - Metastatizzazioni del focolaio, soprattutto al polmone.
    - Mediastiniti.
    - Erosione della arteria carotide.

    Se l'infezione diviene sistemica, la mortalità è del 50%.

INFEZIONE DELLA LARINGE E DELL'EPIGLOTTIDE:

queste infezioni si dividono in:
- laringite.
- Croup o ostruzione laringea sottoglottica.
- Epiglottidite.

LARINGITE:

qualsiasi processo infettivo o infiammatorio che interessi la laringe.
- EZIOLOGIA che può essere:
  - virale, tutti i virus respiratori possono provocare una patologia infettiva di questo tipo.
  - Batterica, possono esserne responsabili lo streptococcus pyogenes, il corinebacterium diphteriae e in alcuni casi la morexella catarralis.
  - Fungina, patogeni quali candida, blastomices e istoplasma possono provocare laringiti.
- MANIFESTAZIONI CLINICHE che sono fondamentalmente:

    - calo di voce.
    - Afonia.
    - Sintomi tipici delle infezioni delle vie aeree superiori quali rinorrea, tosse e mal di gola.

  Rare patologie croniche come la tubercolosi possono provocare noduli mucosi e ulcerazioni visibili alla laringoscopia che possono essere scambiate per neoplasie della laringe.
- TRATTAMENTO che prevede il riposo della voce generalmente e, in caso di isolamento dello streptococcus pyogenes, una terapia antibiotica con penicillina.

CROUP:
come accennato si tratta di una patologia associata ad subostruzione sottoglottica dovuta ad un importante rigonfiamento locale, è tipico dei bambini sotto i 6 anni di età. È una malattia tipicamente pediatrica.

EPIGLOTTIDE:
la epiglottidite acuta rappresenta una emergenza medica per il potenziale rischio di OCCLUSIONE DELLE VIE AEREE, sia nel bambino che nell'adulto. Una diagnosi precoce e una eventuale intubazione sono fondamentali per impedire la morte del paziente. Prima della diffusione del vaccino, la causa principale di questa patologia era l'emophilus influenzae di tipo B, ad oggi cause importanti in termini di frequenza possono essere:

- streptococcus pyogenes.
- Streptococcus pneumoniae.
- Hemophilus parainfluenzae.
- Staffilococcus aureus.

Il quadro clinico è variabile nel bambino e nell'adulto:

- nel bambino è molto grave e acuto, in meno di 24 ore si sviluppano:
    - febbre alta.
    - Mal di gola.
    - Tachicardia.
    - Tossicità sistemica.
    - Ipersalivazione.
- Nell'adulto il quadro è inizialmente meno grave e si sviluppa in circa 2 giorni con:
    - mal di gola.
    - Dispnea.
    - Stridor.

I sintomi in linea generale tendono a diminuire con lo sviluppo della malattia e l'esame della faringe rivela segni molto meno importanti rispetto a quanto sospettabile dalla sintomatologia, QUESTI ASPETTI DEVONO FAR SOSPETTARE LO SVILUPPO DI UNA EPIGLOTTIDITE. La terapia prevede una immediata intubazione in questi casi e una terapia antibiotica per via endovenosa con cefalosporine di terza generazione per 7-10 giorni.

INFEZIONI DELLE STRUTTURE PROFONDE DEL COLLO:

si tratta di infezioni che derivano dall'ampliarsi di infezioni localizzate ad altre regioni del collo generalmente, soprattutto a livello del cavo orale e della faringe. I tre spazi che possono essere aggrediti dalla infezioni sono fondamentalmente:

CC BY NC SA

- SPAZIO SOTTOMANDIBOLARE E SOTTOLINGUALE.
- SPAZIO LATEROFARINGEO.
- SPAZIO RETROFARINGEO.

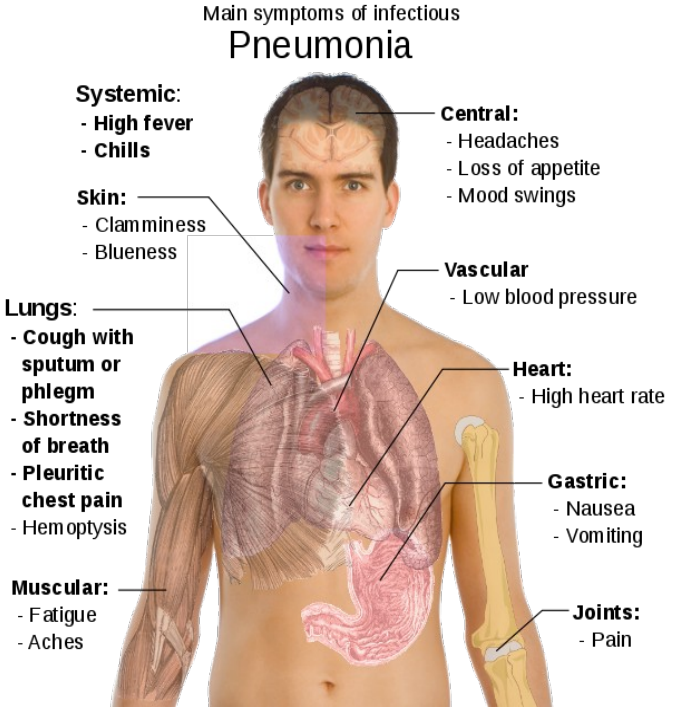
da questi spazi i patogeni possono accedere facilmente ad aree quali mediastino, arteria carotide, base del cranio e meningi: quando questo avviene la mortalità può arrivare al 20-50%.

BY NC SA

LE POLMONITI

le polmoniti sono condizioni causate da una infezione a carico del parenchima polmonare che, accompagnata dalla risposta infiammatoria dell'ospite a livello alveolare e sistemico, causa alterazioni degli scambi gassosi e delinea un quadro clinico caratteristico.
Dal punto di vista clinico una polmonite si definisce come una malattia acuta associata alla comparsa di addensamento polmonare, sia esso segmentario o multiplo, alla RX del torace, entro 72 ore dall'esordio del quadro clinico e non associabile o riferibile ad altre patologie o condizioni. Il quadro clinico tipico prevede:

- febbre con temperatura superiore a 38 gradi.
- Dispnea e tachipnea.
- Dolore toracico.
- Tosse con escreato.
- Malessere generalizzato ma in assenza di rinite o faringodinia.
- Riscontro di segni FOCALI all'esame obiettivo del torace:
  - ottusità alla percussione.
  - Crepitazioni inspiratorie.
  - Riduzione localizzata del rumore respiratorio.

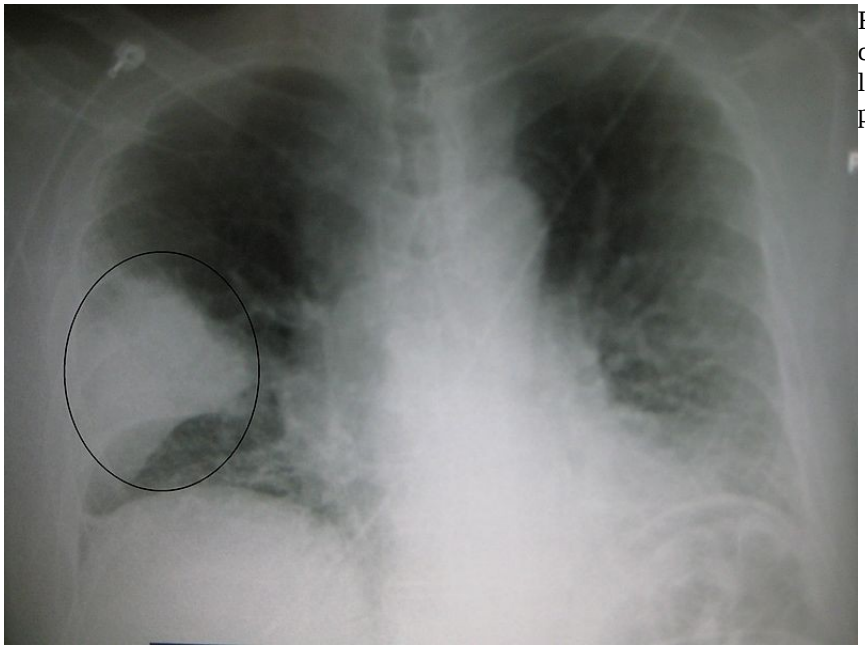


Nel complesso il quadro descritto è dotato di alta sensibilità cioè difficilmente una polmonite si presenta senza questi segni e sintomi, fanno eccezioni come sempre i quadri del paziente anziano iporesponsivo, che possono essere anche privi di febbre. Il gold standard per la diagnosi resta sempre e comunque la RX del torace come acccennato, tale pratica va eseguita:

- al momento della diagnosi:
  - se il quadro clinico non è chiaro.
  - In tutti i pazienti che arrivano in pronto soccorso.
- Dopo aver fatto diagnosi, nello specifico:
  - dopo 3-4 giorni di terapia in caso di risposta soddisfacente alla stessa.
  - Dopo 6 settimane se il paziente permane sintomatico o persistono segni obiettivi; la polmonite in ogni caso può essere la prima causa di complicazione polmonare.

La radiografia del torace non si normalizza in ogni caso prima di 2-6 settimane, di conseguenza non ha senso eseguire delle radiografie di controllo se non una volta atteso un tempo ragionevolmente sufficiente.

CC BY NC SA



Radiografia del torace di un paziente con polmonite lobare, si nota molto bene l'interessamento del lobo medio del polmone destro.

CLASSIFICAZIONE DELLE POLMONITI:
le polmoniti si possono classificare in 5 grandi categorie:

1. CAP community acquired pneumonia, la più comune.
2. HAP hospital acquired pneumonia, che si presenta dopo 48 ore dal ricovero in assenza di polmonite precedentemente sospettata o diagnosticata. Si classificano a loro volta in:
    1. precoci, che si sviluppano tra 48 ore e 4 giorni, sono dovute ad una flora batterica endogena generalmente.
    2. Tardive, che si sviluppano dopo i 4 giorni dal ricovero, sono dovute alla flora batterica acquisita in ospedale.
3. VAP ventilatory associated pneumonia che si manifesta dopo 48-72 ore di distanza dalla intubazione endotracheale.
4. HCAP health care associated pneumonia che si presentano in soggetti:
    1. residenti in strutture di cura.
    2. Ospedalizzati per almeno 2 giorni nei 30 giorni precedenti.
    3. Assumono farmaci per via infusiva.
    4. Dializzati.
    5. Trattati per ferite chirurgiche nei giorni precedenti il ricovero.
    6. Necessitano di frequenti accessi ospedalieri.

Questa classificazione, prevalentemente ANAMENSTICA, CONSENTE DI DISTINGUERE POLMONITI AD AGENTE EZIOLOGICO MOLTO DIVERSO e di conseguenza di impostare un tratamento EMPIRICO migliore il possibile.

COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA:

polmonite comunitaria, è caratteristica delle età estreme della vita:

- incidenza media di 10 casi su 1000 persone.
- Incidenza sotto i 4 anni di 18 casi su 1000 persone.

- Incidenza sopra i 60 di 20 casi su 1000 persone.

L'ospedalizzazione è richiesta unicamente in meno del 50% dei casi (22-42% dei casi). La severità e il rischio di infezione aumentano con l'età. I fattori di rischio principali sono quindi:

- alcolismo.
- Asma.
- Immunodepressione.
- Inserimento in strutture come case di riposo e simili (istituzionalizzazione).
- Età superiore a 70 anni.

Esistono fattori di rischio legati al singolo agente patogeno come emerge dalla tabella:

PATOGENO	FATTORI DI RISCHIO
pneumococco	Demenza, epilessia, scompenso cardiaco, patologie cerebrovascolari, etilismo, fumo di tabacco, BPCO e HIV.
Streptococco MDR	Senzatetto, omosessuali, carcerati, reclute militari, alcuni atleti.
enterobacteriacee	Ospedalizzati di recente, comorbidità, alcolismo, scompenso cardiaco, IR.
p.aeruginosa	Ospedalizzati di recente, comorbidità, alcolismo, scompenso cardiaco, IR.
legionella	Diabete, patologie neoplastiche ematologiche, cancro, patologie renali, HIV, fumatori di sesso maschile, frequentazione di alberghi e crociere.

EZIOLOGIA:

dal punto di vista eziologico dividiamo i patogeni responsabili di tale patologia in:

- BATTERI CLASSICI 60-80%:
  - streptococcus pneumoniae.
  - Emophilus influenzae.
  - staffilococcus aureus, serio problema per due motivi:
    - si sovrappone molto spesso a patologie infettive virali.
    - Presenta sempre più di frequente nella forma MDR.
  - klebsiella pneumoniae.
  - Moraxella catarralis.
  - pseudomonas aeruginosa.
  - Batteri anerobi, si tratta di condizioni in cui la polmonite è di tipo AB INGESTIS generalmente.
- MICROORGANISMI ATIPICI 10-20%:
  - mycoplasma pneumoniae.
  - Clamidophila pneumonaie.
  - legionella sp.
- VIRUS 10-15%:

CC BY NC SA

    - virus influenzale.
    - Adenovirus.
    - virus respiratorio sinciziale.

trattandosi di una infezione COMUNITARIA, raramente è polimicrobica, solo nel 10% dei casi circa

SVILUPPO DELLA INFEZIONE:

fisiopatologicamente parlando distinguiamo due quadri di patologia polmonare infettiva:

- DETERMINATA DA UN BASSO NUMERO DI MICROORGANISMI che innesca una risposta di difesa da parte della immunità innata composta di:
    - movimento mucociliare.
    - Peptidi ad azione amicrobica.
    - Macrofagi alveolari.
- DETERMINATA DA UN ALTO NUMERO DI MICROORGANISMI dove invece si scatena una risposta infiammatoria CONSIDEREVOLE e molto vasta che SEPPUR PROTETTIVA RISPETTO AL PATOGENO DANNEGGIA IL POLMONE IN MODO MOLTO IMPORTANTE.

Come di consueto la risposta infiammatoria si basa sullo stravaso di cellule e attivazione di elementi proteici, tuttavia in questo contesto alcune condizioni sono fondamentali:

- RICONOSCIMENTO DEL GERME DA PARTE DELLE CELLULE RESIDENTI che, tramite recettori appositi, inducono:
    - la liberazione di fattori infiammatori.
    - La attivazione di fattori di trascrizione.
    - Sintesi di proteine della fase acuta.
- MOBILIZZAZIONE DELLE CELLULE SENTINELLA POLMONARI cioè:
    - macrofagi.
    - Cellule dendritiche.

  Che hanno la funzione fondamentale di presentare l'antigene tramite migrazione linfatica.

ASPETTI ANATOMOPATOLOGICI:

dal punto di vista anatomopatologico distinguiamo nettamente due quadri:

- POLMONITE LOBARE.
- BRONCOPOLMONITE o A FOCOLAI.

La differente distribuzione della infezione e della infiammazione dipende dalla rapidità di distribuzione dell'agente patogeno e dalla sua aggressività nonché dalla capacità dell'organismo di rispondere alla sua presenza.

<u>POLMONITE LOBARE:</u>

questo quadro polmonitico, isolato e limitato al solo lobo generalmente, distingue la sua evoluzione in diverse fasi:

- FASE PRECOCE caratterizzata da edema e materiale necrotico in sede endoalveolare, spesso concomitante alla presenza di batteri.
- EPATIZZAZIONE ROSSA caratterizzato dalla presenza di un importante essudato composto di:
    - globuli rossi.

CC BY NC SA

    - Neutrofili.
- EPATIZZAZIONE GRIGIA caratterizzata:
    - dalla lisi degli eritrociti precedentemente accumulati nell'alveolo.
    - Stravaso di fibrina che si organizza.
    - Scomparsa del batterio.

  La flogosi cala così come gli scambi gassosi migliorano.
- FASE FINALE dove il citotipo prevalente è il MACROFAGO che fagocita le cellule e i residui cellulari presenti in sede.
- RESTITUTIO AD INTEGRUM.

BRONCOPOLMONITE O POLMONITE A FOCOLAI:

si verifica quando il germe non è tanto rapido quanto nel caso precedente a distribuirsi nelle strutture polmonari, generalmente si sviluppa una serie di focolai, più o meno diffusi, dotati di una evoluzione simile al quadro precedente, ma non SINCRONI NEL LORO SVILUPPO. Complessivamente al taglio del polmone i focolai appaiono:

- di colore roseo e giallastro.
- Granulosi.

Nel paziente iporeattivo sono riconoscibili alla palpazione come aree nodulari di consistenza aumentata.

FISIOPATOLOGIA:

il processo fisiopatologico dipende per entità e sviluppo dal rapporto tra germi patogeni in sede alveolare e risposta immunitaria, il processo con cui si sviluppa la polmonite è generalmente il seguente:

- il paziente aspira dei germi che si collocano nella zona della orofaringe, questo avviene:
    - tipicamente in corso di alterazioni della coscienza.
    - Nel paziente anziano durante il sonno.

  Raramente l'infezione può derivare:
    - per via ematogena.
    - Per estensione dalle regioni vicine.
- I meccanismi difensivi normalmente presenti in qualche misura falliscono nel loro compito:
    - clearance mucociliare.
    - Riflesso faringeo della tosse.
    - Flora batterica comensale presente in orofaringe normalmente.
    - Macrofagi alveolari residenti e proteine opsonizzanti (componenti del surfactante).

Nel momento in cui, per qualsiasi motivo, il macrofago alveolare non sia in grado di eliminare da solo l'infezione in tempi rapidi, innesca una serie di meccanismi di stimolazione flogistica che induce lo sviluppo della polmonite che evolve attraverso la produzione di citochine infiammatorie.

LO SVILUPPO DELLA FORMA CLINICA:

clinicamente parlando si sviluppano quindi:

- la produzione di espettorato legata allo sviluppo dell'essuato polmonare.
- Infiltrazione polmonare visibile alla RX.

CC BY NC SA

- Rumori polmonari caratteristici cioè rantoli generalmente modificabili con la tosse.
- Modificazioni della attività ventilatoria:
  - ipossiemia.
  - Alcalosi.

  Fino alla insufficienza respiratoria.

CLASSIFICAZIONE CLINICA DELLE POLMONITI:

in questo contesto inquadrare il paziente è fondamentale per determinarne poi la gestione ospedaliera, di fatto la valutazione clinica, senza dati, è spesso fuorviante, si utilizza quindi la PSI pneumonia severity index, che consente di stadiare con precisione la polmonite e quindi definirne la gravità. Il processo prevede:

- la stratificazione del paziente in una di 5 classi sulla base della mortalità a 30 giorni.
- Pazienti in classi I, II e III possono essere trattati a domicilio.
- Valuta molto l'età.

Il problema di questa classificazione è la sua difficile esecuzione sul territorio dove non ci sono laboratori, infatti richiede la valutazione di numerosi fattori:

Step 1: Stratify to Risk Class I vs. Risk Classes II-V	
Presence of:	
Over 50 years of age	Yes/No
Altered mental status	Yes/No
Pulse ≥125/minute	Yes/No
Respiratory rate >30/minute	Yes/No
Systolic blood pressure <90 mm Hg	Yes/No
Temperature <35°C or ≥40°C	Yes/No
History of:	
Neoplastic disease	Yes/No
Congestive heart failure	Yes/No
Cerebrovascular disease	Yes/No
Renal disease	Yes/No
Liver disease	Yes/No
If any "Yes", then proceed to Step 2	
If all "No" then assign to **Risk Class I**	

Step 2: Stratify to Risk Class II vs III vs IV vs V	
Demographics	**Points Assigned**
If Male	+Age (yr)
If Female	+Age (yr) - 10
Nursing home resident	+10
Comorbidity	
Neoplastic disease	+30
Liver disease	+20
Congestive heart failure	+10
Cerebrovascular disease	+10
Renal disease	+10
Physical Exam Findings	
Altered mental status	+20
Pulse ≥125/minute	+20
Respiratory rate >30/minute	+20
Systolic blood pressure <90 mm Hg	+15
Temperature <35°C or ≥40°C	+10
Lab and Radiographic Findings	
Arterial pH <7.35	+30
Blood urea nitrogen ≥30 mg/dl (9 mmol/liter)	+20
Sodium <130 mmol/liter	+20
Glucose ≥250 mg/dl (14 mmol/liter)	+10
Hematocrit <30%	+10
Partial pressure of arterial O2 <60mmHg	+10
Pleural effusion	+10

dal punto di vista pratico il punteggio finale distingue le cinque categorie:

- I, valutata come emerge dalla tabella.

CC BY NC SA

- II punteggio minore di 70.
- III tra 71 e 90.
- IV tra 91 e 130.
- V maggiore di 130.

altra possibile classificazione considera invece aspetti clinici facilmente reperibili, si tratta della CURB 65, acronimo di:

- CONFUSIONE.
- UREA superiore a 42mg/dl (BUN superiore a 20).
- FREQUENZA RESPIRATORIA il cui cut off è 30 atti al minuto.
- PRESSIONE ARTERIOSA, inferiore a 90 per la sistolica o 60 per la diastolica.
- ETÀ, superiore a 65 anni.

CONSENTE DI IDENTIFICARE UNA SERIE DI:

- 6 gruppi per quanto concerne la mortalità.
- 3 gruppi per quanto concerne la necessità di ospedalizzazione:
  - non necessario il ricovero, 0 punti.
  - Il ricovero viene considerato, 1-2 punti.
  - Indicato il ricovero, 3-4 punti.

A prescindere da questo tutti i pazienti con saturazione sotto 90% dovrebbero essere ospedalizzati e sottoposti a terapia con ossigeno.
Questa scala non valuta le comorbidità.
<u>LA POLMONITE SEVERA:</u>
tramite i criteri sopra descritti distinguiamo quindi una polmonite come severa se presenta:

- criteri maggiori:
  - ventilazione meccanica invasiva in corso.
  - Shock settico con necessità di vasopressione.
- Criteri minori come:
  - frequenza respiratoria maggiore di 30 atti al minuto.
  - Rapporto tra PaO2 e FiO2 minore di 250.
  - infiltrati multilobulari.
  - Disorientamento e confusione.
  - Uremia.
  - Leucopenia.
  - Trombocitopenia.
  - Ipotermia.
  - Ipotensione che richieda una fluidoterapia.

La definizione si supporta in presenza di un criterio maggiore o di tre criteri minori. Va identificata in quanto tende ad evolvere a shock settico e morte. Ricordiamo che:

- il ricovero è richiesto.
- Spesso è necessario un trattamento con ventilazione assistita.
- Il trattamento con corticosteroidi è necessario, riduce infatti la infiammazione e il processo patogenetico che porta allo shock settico.

TRATTAMENTO:

il trattamento è praticamente sempre empirico per queste infezioni, ma va sempre eseguito in modo completo e nel modo più razionale possibile, avvalendosi del quadro clinico, della anamensi e della valutazione al microscopio. Ricordiamo che:

- più precoce è il trattamento migliore è la prognosi.
- Utilizzo errato di antibiotici induce antibiotico resistenze.
- La terapia con cortisonici, come accennato, migliora molto il quadro.

Anche il trattamento antibiotico è ben definito sulla base della gravità della malattia:

- infezioni LIEVI, che non richiedono ricovero, vengono trattate con:
  - amoxicillina, preferenzialmente.
  - Quando non sia possibile con claritromicina o doxiciclina.

  Viene scoraggiato l'uso di antibiotici ad alto spettro come cefalosporine o fluorochinolonici.
- Nelle forme MODERATE O GRAVI lo spettro viene ampliato associando:
  - penicilline.
  - macrolidi.
  - chinoloni.

In presenza di ricovero recente, terapia antibiotica recente e BPCO o BRONCHIECTASIE va sospettato un quadro di polmonite da pseudomonas.

INDICAZIONI AL TRATTAMENTO ANTIBIOTICO ENDOVENOSO:

il trattamento è indicato in presenza di:

- il paziente ha difficoltà di deglutizione.
- Esistono delle forme di malassorbimento.
- Presenza di forme severe.

Appena possibile in ogni caso bisogna tornare al trattamento per via orale.

DURATA DEL TRATTAMENTO:

a prescindere dal giudizio clinico, il trattamento perdura:

- 7 giorni nelle forme lievi o moderate.
- 7-10 giorni nelle forme gravi.
- 14-21 giorni nelle forme sostenute da:
  - enterobatteri gram negativi.
  - Staffilococcus aureus.
  - Batteri atipici.

Idratazione e controllo del dolore sono indicati naturalmente.

POLMONITI NOSOCOMIALI:

nel caso specifico si parla di POLMONITI UNICAMENTE OSPEDALIERE, non comunitarie che presentano una eziologia batterica differente. La polmonite, ad eccezione di quella tubercolare e da legionella, sono POLMONITI ENDOGENE, legate alla flora batterica del paziente che si trova nelle alte vie respiratorie che:

- per deficit funzionali o immunologici del paziente.
- Per l'utilizzo di devices.

Passa a livello dell e basse vie respiratorie o degli alveoli fino alla infiammazione.

CARATTERISTICHE DELL'INFEZIONE:

Le polmoniti di origine ospedaliera si possono classificare in tre grandi categorie:

CC BY NC SA

- HAP hospital acquired pneumonia: una flogosi infettiva polmonare che si sviluppa almeno 48 ORE DOPO L'INGRESSO IN OSPEDALE.
- VAP ventilator associated pneumonia: polmonite che che insorge dopo 48-72 ore dalla INTUBAZIONE ENDOTRACHEALE. Sappiamo che:
  - presenta una LETALITÀ ABBASTANZA ELEVATA 6-14%.
  - la letalità di questo tipo di infezione È STRETTAMENTE ASSOCIATA ALLE CONDIZIONI DEL PAZIENTE.
- HCAP healthcare associated pneumonia, si tratta di una polmonite del paziente che si trova:
  - in casa di riposo.
  - sta a casa ma è stato in ospedale nei 2-3 mesi precedenti.
  - È sottoposto a chemioterapia.
  - in generale è stato sotto terapia.

  QUESTI PAZIENTI PRESENTANO GENERALMENTE UNA FLORA BATTERICA PARTICOLARE.

LA TERAPIA ANTIBIOTICA EMPIRICA È DIFFERENTE A SECONDA DELLA PROBABILE EZIOLOGIA DELLA POLMONITE, questo assume una VITALE IMPORTANZA se si pensa che LA DIAGNOSI MICROBIOLOGICA È MOLTO PIÙ DIFFICILE, si basa infatti SULL'ESPETTORATO:

- difficilmente prelevabile.
- Spesso contaminato.

In caso di necessità si possono eseguire analisi differenti basate su:

- broncoscopia.
- broncoaspirato.

Si tratta di MISURE MOLTO INVASIVE, possono essere eseguite per esempio per:

- soggetti su cui la terapia non ha particolare effetto.
- soggetti immunodepressi.
- polmoniti gravi.

Spesso per questi casi la EZIOLOGIA BATTERICA è DIFFERENTE.

<u>EPIDEMIOLOGIA:</u>

le patologie di questo tipo:

- accontano per il 15-20% delle infezioni ospedaliere totali.
- Sono responsabili di un notevole incremento dei costi di gestione:
  - Il 24% delle giornate di ricovero aggiuntive sono legate a queste patologie.
  - Hanno un costo di gestione elevato: danno un incremento complessivo della spesa di circa il 39%.

<u>EZIOLOGIA:</u>

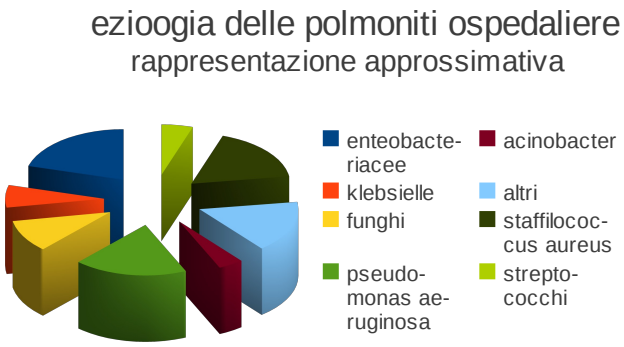
i batteri maggiormente temuti in linea generale sono:

- PSEUDOMONAS AERUGINOSA.
- AUERUS.
- ENTEROBACTERIACEE.

CC BY NC SA

principali agenti eziologici di POLMONITI ospedaliere

enteobacteriacee	20,00%
klebsielle	7,00%
funghi	10,00%
pseudomonas aeruginosa	18,00%
acinobacter	4,00%
altri	16,00%
staffilococcus aureus	17,00%
streptococchi	5,00%



Dal punto di vista della tempistica possiamo dividere le patologie polmonari in:

- PRECOCI entro 3-5 giorni dall'ammissione in ospedale; gli agenti eziologici sono:
  - streptococcus pneumoniae.
  - Klebsiella pneumoniae.
  - Emophilus influenzae.
  - Moexella catarralis.
- TARDIVE tardiva, dopo 5 giorni dalla ammissione in ospedale; gli agenti eziologici sono:
  - enterobacteriacee.
  - Klebsiella pneumoniae.
  - Escherichia coli.
  - Pseudomonas aeruginosa.
  - Satffilococcus aureus.

  Spesso le forme in questione possono essere POLIMICROBICHE, questo avviene nel 20-50% dei casi. Le forme tardive sono SPESSO MAGGIORMENTE RESISTENTI rispetto a quelle PRECOCI.

DIAGNOSI DI INFEZIONI POLMONARI:

nella diagnosi di questo tipo di infezione sono molto importanti gli aspetti anamnestici, i sintomi fondamentali sono:

- febbre.
- Tosse.
- Dispnea.

soprattutto febbre e tosse sono SINTOMI CARDINE della patologia.

DIAGNOSI LABORATORISTICA:

si individuano fondamentalmente indici di flogosi:

- VES.
- PCR.
- Emocromo con formula.

Eventualmente si possono eseguire delle EMOGASANALISI.

DIAGNOSI MICROBIOLOGICA:

l'indagine maggiormente richiesta a questo proposito è l'analisi dell'ESPETTORATO con i limiti sopra determinati; si possono richiedere:

- emoculture.

- Analisi del materiale derivato da:
  - toracentesi.
  - Broncoscopia.
- Eventualmente si possono richiedere antigeni specifici.

INDAGINI STRUMENTALI:
fondamentale a questo proposito sono:

- INDAGINE A RAGGI X, grazie alla quale si individuano infiltrati a livello toracico e alterazioni del parenchima.
- TAC ma si esegue molto raramente.

PREVENZIONE:
la prevenzione di queste patologie può essere eseguita:

- in generale tramite:
  - il lavaggio delle mani.
  - La mobilizzazione del paziente: la flora batterica endogena diviene maggiormente aggressiva anche per la STASI DELLE SECREZIONI LEGATA AL DECUBITO CONTINUO.
- Per le VAP due misure sono fondamentali:
  - non eseguire la intubazione se non è strettamente necessario.
  - Rimuovere il tubo appena possibile.

POLMONITI NEL PAZIENTE IMMUNODEPRESSO:

il paziente immunodepresso è esposto ad una quantità di infezioni veramente molto molto vasta, i possibili agenti eziologici di questo tipo di malattia sono:

- staffilococcus aureus.
- Escherichia coli.
- Klebsiella pneumoniae.
- Pseudomonas aeruginosa.
- Funghi:
  - candida.
  - Aspergillus.
  - In alcuni casi criptococcus neoformans.
- Citomegalovirus.
- Micobatteriosi di varia natura, anche atipiche.
- Pneumocistis jeroveci.

Sono pazienti ad altissimo rischio, vanno trattati in modo molto aggressivo e precoce e controllati molto di frequente.

CC BY NC SA

LE PNEUMOPATIE INFILTRATIVE DIFFUSE

il concetto di pneumopatia infitrativa diffusa è un concetto relativamente giovane, risale agli ultimi 20 anni, e solo in questo ultimo periodo, grazie alla acquisizione di tecniche di imaging maggiormente precise e dettagliate, è stato possibile identificare in modo maggiormente preciso i caratteri di queste malattie. Nell'ambito del termine pneumopatie infiltrative diffuse si racchiudono termini molto diversi come:

- FIBROSI POLMONARE.
- MALATTIE INFILTRATIVE.
- MALATTIE POLMONARI DIFFUSE.
- INTERSTIZIOPATIE.

in realtà nessuna definizione è effettivamente corretta, sono infatti delle malattie che coinvolgono il IL SOLO INTERSTIZIO MA NELLE QUALI ANCHE LA PARTE PERIFERICA DEL POLMONE CONTRIBUISCE A DEFINIRE LA ALTERAZIONE FUNZIONALE: si tratta di un termine quindi fortemente generico, ma molto calzante dal punto di vista pratico.
Tutte queste malattie si caratterizzano quindi per un ineressamento relativo NON SOLO ALL'INTERSTIZIO MA A TUTTA LA STRUTTURA ALVEOLARE E LE VIE AEREE TERMINALI:

- l'esordio è progressivo e subdolo.
- Lo sviluppo è cronico con fasi di accelerazione della malattia.
- Sono malattie abbastanza rare ma rappresentano circa nel loro complesso il 15% delle malattie respiratorie.
- Negli ultimi anni sono aumentate numericamente in modo molto importante e siamo oggi in grado di riconoscerle in modo più dettagliato.
- Sono più di 180, sono tantissime le patologie di questo tipo e sospettarne la presenza è fondamentale.
- La classificazione eseguita al momento si basa su criteri di tipo radiologico, morfologico e, presumibilmente, eziologico.

DEFINIZIONE:
Si tratta di MALATTIE DIFFUSE PERCHÉ COINVOLGONO PIÙ DI UN LOBO POLMONARE PER DEFINIZIONE: lo sconvolgimento del tessuto polmonare localizzato può essere presente anche in altre patologie, la diffusione estrema di tale processo è però caratteristica di queste malattie. Per definizione questa malattia provoca una INFILTRAZIONE DEL LOBULO POLMONARE SECONDARIO DI:

- sostanze, endogene o esogene.
- Cellule infiammatorie.

Si tratta della unità fondamentale anatomica il cui interessamento definisce questo tipo di patologia e rappresenta LA PARTE PIÙ PICCOLA DEL POLMONE CHE POSSIAMO VISUALIZZARE ALLA TC DEL TORACE AD ALTA RISOLUZIONE.
Anatomicamente è quella porzione che si colloca a valle del bronchiolo terminale a partire cioè dalla XVI generazione bronchiale ed è dotata:

- di un diametro tra 1 e 2,5cm.
- Di forma poliedrica.

CC BY NC SA

- Con un contenuto di acini polmonari sui 3-5.
- Di distribuzione non uniforme.

L'INTERESSAMENTO INTERSTIZIALE ALL'IMAGING AD ALTA RISOLUZIONE:

come accennato LA DEFINIZIONE DI LOBULO POLMONARE SECONDARIO è strettamente legata alla CAPACITÀ DI RISOLUZIONE DELLA TC AD ALTA RISOLUZIONE, l'importanza dell'imaging nel definire questo tipo di patologia è tanto alta che spesso le patologie infiltrative del polmone vengono classificate sulla base delle loro caratteristiche radiologiche in quattro tipi di pattern:

- PATTERN RETICOLARE caratterizzato da un interessamento importante di:
  - interstizio.
  - setti interlobulari.
  - Lobuli secondari.

  IL PATTERN CHE SI SVILUPPA È QUELLO DI UNA DIFFUSIONE A RETICOLO: le strutture anatomiche perdono in definizione e assumono la forma di un reticolo.
- PATTERN NODULARE, che si caratterizza per la presenza di noduli distribuiti in modo differente e non uniforme, il processo che origina generalmente o dal bronchiolo o dalle arteriole e può manifestarsi come:
  - CENTROLOBULARE interessa il centro del lobulo secondario.
  - MILIARE dove il pattern si sviluppa con noduli differenti e diffusi.
  - ACINARE che interessa l'alveolo fino a riempirlo.
  - PERILINFATICO dove sono interessati in particolare interstizio subpleurico e scissure.
- PATTERN DI CONSOLIDAZIONE che può presentarsi in forma di:
  - CONSOLIDAZIONE VERA E PROPRIA dove tutte le strutture, caratteristicamente molto areate, divengono estremamente dense.
  - VETRO SMERIGLIATO dove distinguiamo la presenza di un interessamento diffuso ma in presenza di una acquisizione di una consistenza meno importante.
- PATTER CISTICO, che può presentarsi in forma di:
  - perfusione a mosaico.
  - Enfisematoso.
  - Cavitario.
  - Cistico.
  - A nido d'ape o honeycombing.

Il quadro radiologico corrisponde in modo abbastanza preciso con il quadro patologico e fisiopatologico che sta alla base della malattia.

CLASSIFICAZIONE DELLE PNEUMOPATIE INFILTRATIVE DIFFUSE:

dal punto di vista pratico distinguiamo quattro categorie di pneumopatie infiltrative diffuse:

- PNEUMOPATIE INFILTRATIVE DIFFUSE A CAUSA NOTA associate a:
  - farmaci.
  - Collagenopatie.
  - Inalazione di determinate sostanze.
- POLMONITI INTERSTIZIALI IDIOPATICHE, sicuramente comuni in quest'ambito, si possono distinguere:

CC BY NC SA

    - FIBROSI POLMONARE IDIOPATICA.
    - POLMONITI INTERSTIZIALI IDIOPATICHE, una enorme e vasta categoria di patologie interstiziali diffuse come:
        - polmonite interstiziale desquamativa.
        - Polmonite interstiziale acuta.
        - Polmonite interstiziale non specifica.
        - Bronchiolite respiratoria interstiziale.
        - Polmonite organizzativa criptogenetica.
        - Polmonite interstiziale linfocitica.
- MALATTIE GRANULOMATOSE O GRANULOMATOSI come la sarcoidosi.
- FORME RARE come la istiocitosi X e la linfoangioleiomiomatosi (LAM).

EPIDEMIOLOGIA:
le forme maggiormente comuni e note sono sicuramente:

- FIBROSI POLMONARE IDIOPATICA.
- SARCOIDOSI.

sono le due patologie in assoluto più presenti in questo ambito e in Italia sono stati raccolti circa 1000 casi anche se la sensibilità diagnostica è in forte aumento.

LE INTERSTIZIOPATIE POLMONARI A CAUSA NOTA:

le interstiziopatie polmonari a causa nota sono patologie associate a specifici agenti causali, tra questi ricordiamo:

- MALATTIE OCCUPAZIONALI O DA INALANTI AMBIENTALI IRRITANTI:
    - polveri inorganiche.
    - Polveri organiche.
    - Gas, fumi, vapori e areosol.

  Sono molto più comuni di quanto non si pensi, soprattutto per quanto riguarda silicosi, asbestosi e non solo.
- DA CAUSA IMMUNOLOGICO-ALLERGICA.
- DA FARMACI che sono veramente numerosi.
- DA VELENI.
- DA AGENTI INFETTIVI.
- RADIAZIONI IONIZZANTI.
- IN CORSO DI CONNETTIVITE.
- ASSOCIATE A MALATTIE NEOPLASTICHE come la linfangite carcinomatosa.
- DA PATOLOGIE EMODINAMICHE come avviene nel polmone mitralico.
- DA EMOPATIE CRONICHE.
- DA ALTERAZIONE METABOLICA.

MALATTIE OCCUPAZIONALI O DA INALANTI AMBIENTALI IRRITANTI:
Sono patologie estremamente variegate nella loro presentazione. Dal punto di vista clinico una grossa fetta di queste patologie è rappresentata dalle PNEUMOPATIE INTERSTIZIALI DA AGENTI IRRITANTI, tra cui le due più importanti sono comunque:

- ASBESTOSI.
- SILICOSI.

CC BY NC SA

Le pneumopatie da agente irritante richiedono la presenza di un determinato agente irritante eziologico che presenti:

- un diametro adatto a passare nelle vie aeree più profonde, un diametro cioè compreso tra 1 e 5 µm, sufficientemente piccolo da sfuggire all'apparato mucociliare.
- La capacità, determinata da fattori quali:
  - struttura della particella.
  - Quantità delle particelle inalate.

  Di rendere difficoltosa la clearance macrofagica.

Una patologia vera e propria si sviluppa quindi solo per sostanze di piccole dimensioni e dotate di una attività citotossica rispetto ai macrofagi alveolari. Queste patologie possono essere suddivise in:

- ACUTE causate dalla esposizione massiva all'agente irritante.
- CRONICHE dovute alla prolungata inalazione di piccole quantità di sostanza.

AGENTI EZIOLOGICI COINVOLTI:

agenti eziologici coinvolti sono quindi:

- MATERIALI GASSOSI tra cui la causa più comune resta L'OSSIGENO nel paziente con insufficienza respiratoria cronica somministrato ad alte dosi. La capacità di un gas di provocare danno è legata alla sua solubilità:
  - GAS ALTAMENTE SOLUBILI che non danno grossi problemi legati alla irritazione delle vie aeree in quanto filtrano nel sangue e vengono quindi portati in circolo.
  - GAS NON SOLUBILI o SCARSAMENTE SOLUBILI che svolgono invece una azione irritante molto forte e non vengono smaltiti. Due esempi tipici sono:
    - ossigeno, che esercita questa azione solo ad alte dosi chiaramente.
    - Biossido di azoto, caratteristico gas prodotto dalla fermentazione vegetale che si verifica nei silos dando la tipica malattia cronica da riempitore di silos.
- POLVERI ORGANICHE tra cui ricordiamo la polvere di cotone in grado di dare la BISSINOSI, caratterizzata da crisi di tipi asmatiforme maggiormente intense se la esposizione viene provvisoriamente interrotta. Altre polveri capaci di provocare danni di questo tipo sono:
  - juta.
  - Canapa.
  - Lino.

  Sembra dipendano dalla liberazione antigene indipendente di ISTAMINA nelle vie aeree.
- POLVERI INORGANICHE causate da COMPOSTI SILICEI, SI TRATTA DI MALATTIE PROFESSIONALI MOLTO COMUNI DETTE SPESSO PNEUMOCONIOSI, cioè malattie interstiziali polmonari causate da inalazione di polveri inorganiche. Queste patologie si dividono in due categorie:
  - NON COLLAGENOSICHE come:
    - siderosi.
    - Antracosi, estremamente comune, patologia tipica del fumatore, priva di particolare risvolto clinico: il polmone può tollerare depositi anche di 30g di carbone senza subire particolari conseguenze.

CC BY NC SA

    - COLLAGENOSICHE come:
        - silicosi.
        - Asbestosi.
        - Talcosi.
        - Berillosi.
        - Alluminosi.

      MOLTO PIÙ GRAVI.
- RADIAZIONI IONIZZANTI, si verifica tipicamente dopo cicli di RADIOTERAPIA su NEOPLASIE TORACE, nella realtà dei fatti si è visto che un determinato specifico timing tra:
    - citostatici.
    - Ossigenoterapia.
    - Radioterapia.

  Favorisce lo sviluppo di questa condizione.
- VELENI come il PARAQUAT, erbicida in grado se inalato di liberare enormi quantità di agenti ossidanti dando avvelenamenti acuti e mortali ma anche patologie interstiziali a lungo termine.

<u>SILICOSI:</u>
la più importante pneumoconiosi per frequenza e rilevanza clinica, deriva dalla esposizione al BIOSSIDO DI SILICIO, materiale cristallino presente in forma di:

- quarzo.
- Tridimite.
- Cristobalite.

Colpisce minatori, ceramisti, impiegati nei cementifici, sabbiatori.
PATOGENESI:
il cristallo inalato raggiunge le parti profonde delle vie aeree ed È IN GRADO DI:

- BLOCCARE LA MOTILITÀ DEL MACROFAGO.
- PROVOCARE LA LISI DELLA CELLULA MACROFAGICA.

Si sviluppa quindi una reazione infiammatoria SECONDARIA ALLA NECROSI DEL MACROFAGO CHE SI AUTOAMPLIFICA dando vita a due fenomeni:

- una stimolazione LOCALE della attività infiammatoria che induce una FIBROSI POLMONARE A LUNGO TERMINE.
- Una stimolazione CRONICA E SISTEMICA DELLA ATTIVITÀ INFIAMMATORIA LEGATA AL PRESUNTO RUOLO DELLA SILICE COME AGENTE ADIUVANTE, si sviluppa quindi spesso una sensibilità con produzione di autoanticorpi contro:
    - antigeni nucleari.
    - Fattori reumatoidi.

  Dando vita a patologie sistemiche infiammatorie importanti. La frequente comparsa di autoanticorpi sarebbe correlata soprattutto ad un antigene di istocompatibilità cioè HLA BW21.

ASPETTI ANATOMOPATOLOGICI:
il quadro microscopico evolve nel tempo:

- inizialmente si assiste ad accumulo intralveolare di:

CC BY NC SA

    - detriti lipoproteici.
    - Infiltrato infiammatorio linfocitico.
    - Istiociti.

  Che si manifesta come una diffusa nodularità polmonare.
- Con il tempo questi noduli tendono ad aggregarsi e formare grossolane cicatrici caratteristiche di una flogosi cronica.
- Si deposita del pigmento antracotico dando vita ad un aspetto detto a copertone di camion.
- Quando la lesione diviene molto avanzata si registrano.
    - Necrosi centrale che può presentare eziologia:
        - tubercolare.
        - Ischemica.
    - Calcificazione per deposito di sali di calcio, si tratta di calcificazione distrofica.

  Generalmente più passa il tempo, più si riduce la popolazione cellulare, più aumenta la componente ialina.
- Se la componente ischemica che si sviluppa interessa le pareti alveolari, si sviluppa anche un quadro enfisematoso.

ASPETTI CLINICI:
il quadro clinico è caratteristico se inquadrato in un contesto di anamensi suggestiva, ricordiamo che una silicosi manifesta la sua presenza generalmente dopo 10-20 anni dalla esposizione:

- inizialmente come un deficit di tipo RESTRITTIVO.
- Con il tempo con una vera INSUFFICIENZA RESPIRATORIA NON REVERSIBILE.

Dal punto di vista radiologico si sviluppano delle opacità rotondeggianti di varie dimensioni che tendono alla confluenza, soprattutto nei lobi superiori.
<u>ASBESTOSI:</u>
pneumoconiosi determinata dalla ingestione di fibre di asbesto. Le fibre di asbesto si associano a patologie molto diverse, neoplastiche pleuriche e polmonari e irritative, la pneumoconiosi è una forma abbastanza caratteristica quindi di:

- fresatori.
- Saldatori.
- Isolatori.
- Impiegati in impianti di produzione di tessuto con fibre di asbesto.

Come avviene per il silicio distinguiamo diverse forme di fibre di asbesto:

- serpentine.
- Crisotile.
- Anfibole.

PATOGENESI:
nonostante la dimensione delle fibre AGHIFORMI, superiore a 5µm, le renda teoricamente meno adatte alla penetrazione nel parenchima polmonare, la loro forma particolare le rende estremamente pericolose, molto di più delle fibre tozze ma di dimensioni inferiori, sotto i 5µm, che vengono invece generalmente eliminate dai macrofagi.
Nel complesso l'asbesto:

CC BY NC SA

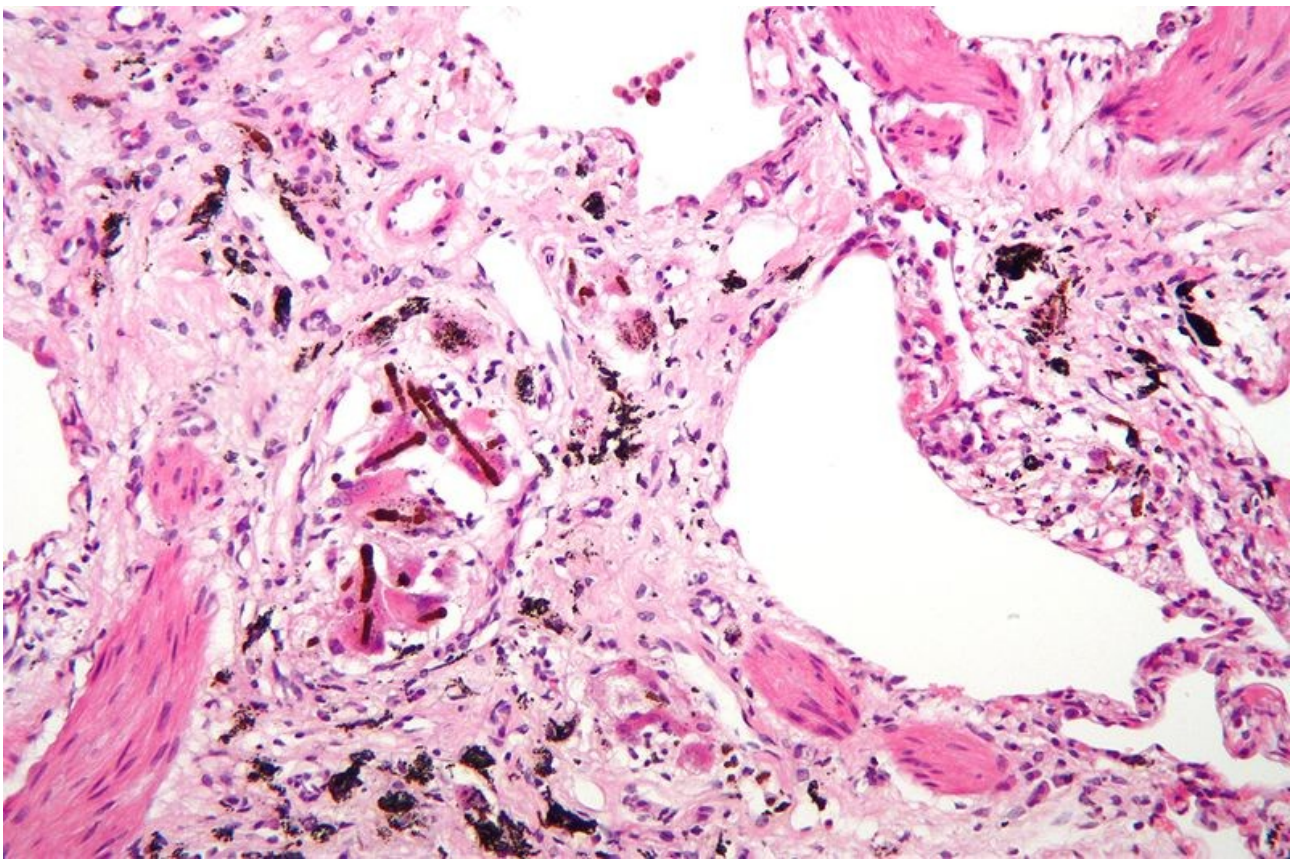
- è tossico per la cellula fagocitica che, analogamente a quanto visto per il silicio, muore innescando una cascata infiammatoria.
- È cancerogena, sembra da studi recenti che la fibra di asbesto, oltre che irritante, predisponga la cellula ad una instabilità genetica e quindi allo sviluppo di mutazioni.

Morfologicamente si sviluppa una FIBROSI INTERSTIZIALE SOPRATTUTTO A CARICO DEI LOBI INFERIORI con lo sviluppo di placche ialine eventualmente calcifiche sulla pleura parietale molto spesso.
ASPETTI CLINICI:
clinicamente parlando le manifestaizoni si sviluppano molto avanti nel tempo, si sviluppano solitamente due fenomeni:

- fibrosi diffusa con deficit di tipo restrittivo sviluppata dal quadro infiammatorio alveolare.
- Bronchite cronica con tosse persistente, deficit di tipo ostruttivo sviluppata dalla irritazione delle vie aeree di piccolo calibro.

Analogamente alla silicosi la latenza è sui 10-20 anni.
Radiologicamente riconosciamo la presenza di:

- reticolonodulazione fine e diffusa a tutto il polmone, prevalente in alcuni casi alle basi.
- Placche osservabili a livello pleurico.


Asbestosi vista ad alto ingrandimento

CC BY NC SA

La diagnosi prevede l'isolamento delle fibre di asbesto nell'espettorato.

MALATTIE INTERSTIZIALI A CAUSA IMMUNOLOGICO-ALLERGICA:

si tratta di alveoliti allergiche estrinseche o polmoniti da ipersensibilità, DERIVATE DALLA REAZIONE A LIVELLO ALVEOLARE DI ANTIGENI CUI IL PAZIENTE VIENE ESPOSTO, generalmente a livello lavorativo E CELLULE IMMUNOCOMPETENTI. Differiscono in modo importantissimo dall'asma bronchiale:

- CARATTERI DELL'ANTIGENE sono antigeni complessi costituiti da spore di funghi o da detriti organici di dimensioni sufficientemente piccole da penetrare fino agli alveoli.
- TIPO DI REAZIONE IMMUNOLOGICA che è una reazione di III tipo di coombs e gell caratterizzate da UNA REAZIONE ANTIGENE-ANTICORPO CHE ATTIVI LOCALMENTE IL COMPLEMENTO, l'anticorpo è in fatti una IgG, NON UNA IgE.

Molto utile per distinguere le due condizioni è il lavaggio bronchiale.

Ricordiamo che:

- sicuramente è statisticamente presente una predisposizione individuale le cui basi genetiche non sono ancora chiare.
- Esistono due modalità di insorgenza:
  - acuta, causa di una sindrome similinfluenzale.
  - Cronica, generalmente in soggetti la cui risposta immunitaria rispetto all'antigene è meno accesa e perdura maggiormente nel tempo, consiste in una fibrosi polmonare diffusa.
- Diagnosi e terapia passano inevitabilmente per la identificazione dell'antigene responsabile.

FIBROSI POLMONARE IN CORSO DI CONNETTIVITE:

generalmente bilaterale con interssamento dei lobi superiori, la fibrosi polmonare connettivitica si realizza in corso di:

- lupus eritematoso sistemico.
- Artrite reumatoide.
- Dermatomiosite.
- Sclerosi sistemica.
- Sindrome di sjogren.
- Spondilite anchilosante anche se non è chiaro per quale motivo.

REAZIONI A FARMACI:

dal punto di vista pratico distinguiamo:

- reazioni idiosincrasiche acute e rapide, non dose dipendente.
- Reazioni dose dipendente.

Generalmente i farmaci sono in grado di dare una PATOLOGIA INFILTRATIVA POLMONARE A SEGUITO DI UNA REAZIONE DI IPERSENSIBILITÀ DI TIPO DOSE DIPENDENTE in modo DEL TUTTO ANALOGO RISPETTO A QUANTO AVVIENE PER LE FORME ALLERGICHE DA IPERSENSIBILITÀ con la differenza che IN QUESTO CASO L'ANTIGENE VIENE VEICOLATO IN SEDE DAL SANGUE. Si registrano clinicamente:

- REAZIONI ACUTE associate alla nitrofurantoina, disinfettante delle vie urinarie, molto rare.
- REAZIONI CRONICHE associate generalmente a farmaci di tipo CITOSTATICO come:

CC BY NC SA

- bleomocina.
- Metatrexato.
- Mitomicina C.
- ciclofosfamide.
- Clorambucil.
- Penicillamina.

L'unica terapia è l'interruzione del farmaco, spesso la forma è in ogni caso irreversibile.

PNEUMOPATIE DA STASI LINFATICA:

si tratta di conseguenze croniche di una stasi linfatica che determina uno stravaso di liquido proteico e proteinaceo cui consegue una reazione infiammatoria che induce la fibrosi, sono secondarie a:

- tromboembolie polmonari.
- Linfangite carcinomatosa.

PNEUMOPATIE INTERSTRIZIALI A CAUSA SCONOSCIUTA:

come accennato si tratta di un capitolo enorme, sicuramente ricordiamo che la patologia in assoluto più comune in questo gruppo è la SARCOIDOSI seguita dalla FIBROSI POLMONARE IDIOPATICA USUALE.

FIBROSI POLMONARE IDIOPATICA:

si tratta di una polmonite interstiziale cronica fibrosante ad eziologia sconosciuta associata al reperto istologico, su biopsia polmonare, di USUAL INTERSTRITIAL PNEUMONIA O UIP.

EPIDEMIOLOGIA:

si tratta di una malattia non rara:

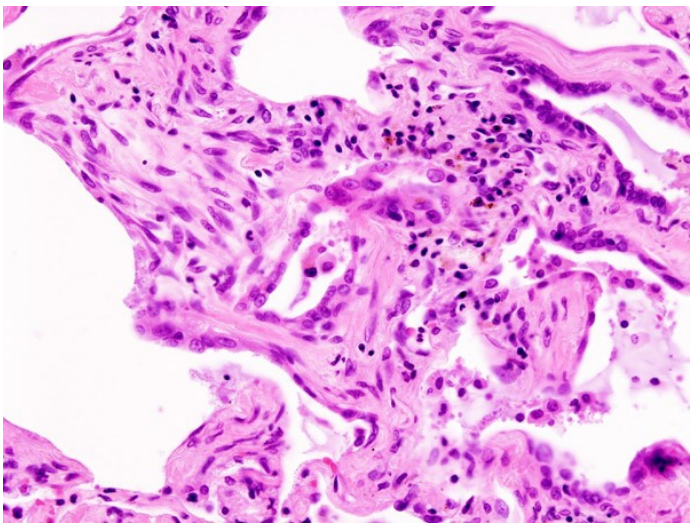
- ha una PREVALENZA di 6-15 casi su 100.000 abitanti, molto alta soprattutto tra gli ultrasettanticinquenni dove arriva a 160 casi su 100.000.
- ha una INCIDENZA di 8-10 casi su 100.000 all'anno.
- Insorge mediamente tra 50 e 70 anni.
- Colpisce maggiormente i maschi.
- Colpisce in modo diffuso tutte le popolazioni ed etnie.
- Da una prognosi pessima meno di tre anni, soprattutto in caso di età avanzata.

Epidemiologicamente parlando risulta abbastanza comune quindi.

EZIOPATOGENESI:

un tempo ritenuta una patologia legata ad un danno specifico che esita in fibrosi, oggi sappiamo è legata non tanto alla natura del danno o alla sua entità, ma ad una anomala risposta al danno stesso, in particolare:

- uno stimolo ripetuto colpisce il polmone.



Fibrosi polmonare idiopatica

CC BY NC SA

- Si sviluppa un danno tissutale.
- Si innesca una risposta di tipo tissutale al danno che coinvolge numerosi fattori tra cui.
  - Una risposta infiammatoria in questo caso ECCESSIVA.
  - Un bilancio di tipo Th1/Th2 che risulta fortemente alterato a favore della risposta Th2.
- Si sviluppa un processo di riorganizzazione aberrante del parenchima.
- A lungo termine si sviluppa una FIBROSI VERA E PROPRIA.

SONO DUE I FATTORI CHE INDUCONO QUESTA ALTERAZIONE DELLA RISPOSTA RIPARATIVA AL DANNO:

- FATTORI GENETICI, ricordiamo che:
  - nel 3% dei casi la patologia risulta francamente familiare.
  - Si associa significativamente a mutazioni degli alleli per TNF alfa.
  - Si associa in alcuni casi a malattie genetiche ben precise.
  - Si associa in alcuni casi a mutazioni delle proteine del surfactante.

  Una vera patogenesi genetica non è stata identificata, ma emerge dai dati rilevati.
- SHIFT VERSO LA RISPOSTA TH2, la risposta TH2 rispetto alla risposta di tipo TH1 PRODUCE COME NOTO CITOCHINE ESTREMAMENTE DIFFERENTI, tra queste ricordiamo:
  - IL4.
  - IL5.
  - IL10.
  - IL13.

  Che favoriscono una immunità di tipo UMORALE che esita in FIBROSI TRAMITE LA ATTIVAZIONE DEI FIBROBLASTI, cosa che molto probabilmente non avviene in presenza di una risposta di tipo TH1.

<u>ASPETTI CLINICI E DIAGNOSTICI:</u>

la patologia in questione generalmente emerge tramite una serie di due sintomi:

- DISPNEA.
- TOSSE.

Sintomi estremamente generici spesso seguiti dallo sviluppo di FEBBRE, molto importante clinicamente parlando.

Nell'inquadramento del paziente sono essenziali:

- ANAMENSI che identifica molto spesso:
  - ereditarietà.
  - neurofibromatosi e sclerosi tuberosa.
  - Abitudine tabagica.
  - GERD.
  - Attività lavorativa associata a esposizione a polveri.
  - Assunzione di farmaci o esposizione ad additivi chimici.
  - Comorbidità.
- SEGNI E SINTOMI come.
  - Dispnea progressiva.

CC BY NC SA

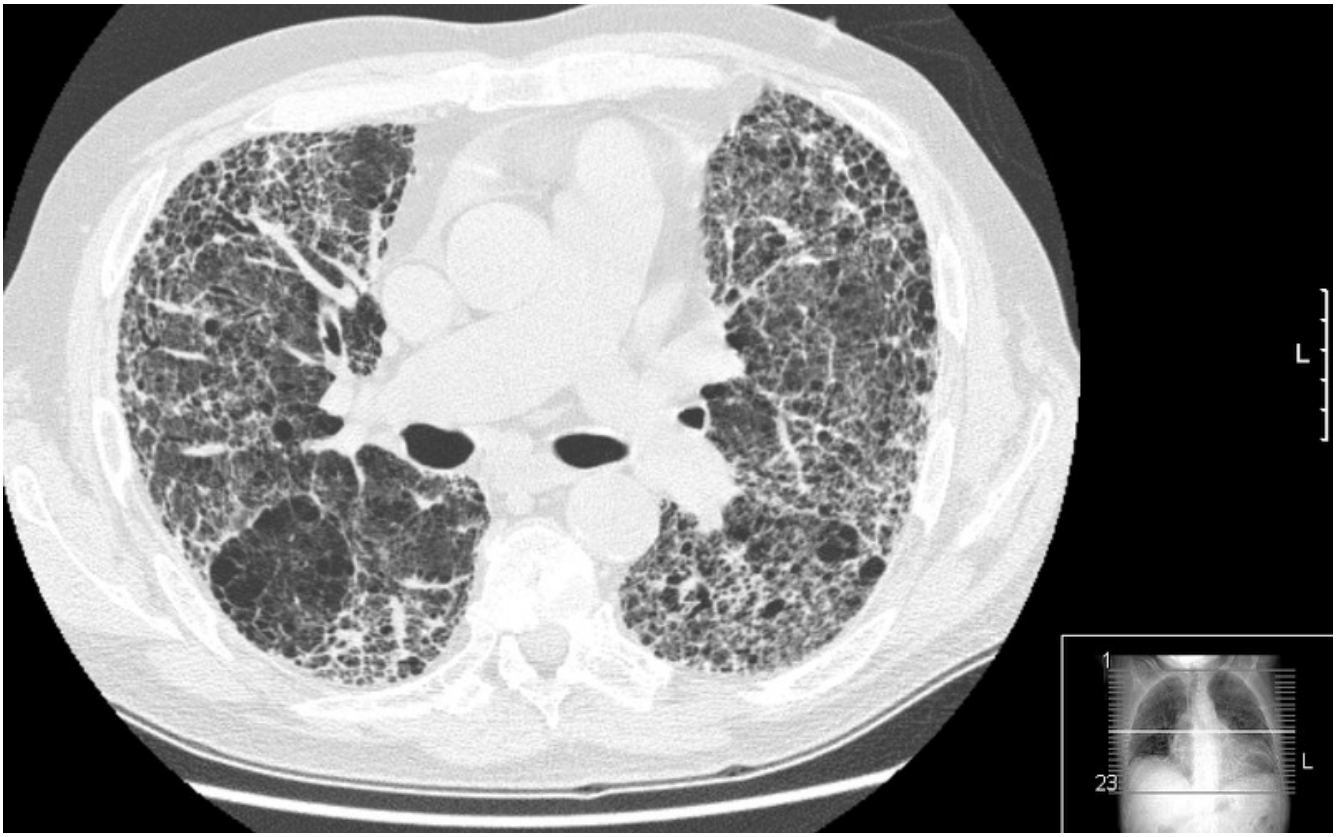
    - Tosse secca.
    - Dispnea tachipnoica.
    - Rantoli crepitanti telerespiratoria a velcro.
    - Ippocratismo digitale.
    - Cianosi.
    - Segni di ipertensione del piccolo circolo fino eventualmente al cuore polmonare.

  Si sviluppano molto spesso anche CALO PONDERALE, MALESSERE E ASTENIA.
- ESAMI DI LABORATORIO molto aspecifici nei loro risultati:
    - VES e indici di flogosi elevati.
    - Positività per:
        - ANA.
        - FATTORE REUMATOIDE.
        - CRIOGLOBULINE.

      Aspetti che possono suggerire una patogenesi simile a quella vista per patologie da esposizione professionale.
- PROVE DI FUNZIONALITÀ RESPIRATORIA che individuano un QUADRO TIPICAMENTE RESTRITTIVO con:
    - volumi polmonari ridotti.
    - FEV-1 ridotto, ma in misura lieve rispetto a quanto non avvenga in caso di defitic ostruttivo.
    - DLCO generalmente ridotta.
    - EGA che identifica una ipossiemia generalmente normocapnica salvo l'insorgenza di una crisi.
    - 6 min Walking test che identifica una desaturazione.
- ESAMI RADIOLOGICI:
    - RX TORACE che identifica opacità reticolari, periferiche e bibasali, con riduzione del volume del polmone.
    - TC ad alta risoluzione che identifica:
        - anomalie reticolari tipo patchy, periferiche ad entrambe le basi.
        - Zone minime di ground glass, addensamento quindi.
        - Bronchiectasie da trazione.
        - Honey combing subpleurico bibasale.

      La sua sensibilità dipende dalla capacità ed esperienza del radiologo.

CC BY NC SA



- BRONCOSCOPIA:
  - BAL O LAVAGGIO BRONCHIOALVEOLARE, che identifica:
    - cellularità totale aumentata.
    - Aumento del numero dei macrofagi e dei neutrofili, modesta linfocitosi di tipo TH2 con scarsi eosinofili.

    Consente di escludere altre patologie.
  - BIOPSIE TRANSBRONCHIALI di nuovo utili per definire solo la assenza di altre patologie, infatti è molto difficile un campionamento adeguato vista la posizione delle lesioni.
- BIOPSIA POLMONARE CHIRURGICA, si tratta dell'unico metodo CHE CONSENTE DI IDENTIFICARE EFFETTIVAMENTE UNA FIBROSI POLMONARE IDIOPATICA e il suo pattern specifico, consente di identificare in modo molto preciso la patologia e di escludere definitivamente la presenza di altre. Dal punto di vista anatomopatologico si riconstrano:
  - ETEROGENEITÀ TEMPORALE cioè la presenza di zone dotate di aree istologicamente compatibili con quadri temporalmente diversi di sviluppo: in alcune aree si registrano lesioni neoformate e in alcune aree lesioni invece mature.
  - ETEROGENEITÀ SPAZIALE cioè non tutto il tessuto è colpito in modo omogeneo.
  - FOCI FIBROBLASICI, indice prognostico negativo.

  La biopsia polmonare quindi, eseguita in VATS o in toracotomia, è fondamentale.

CC BY NC SA

PROGNOSI E COMPLICANZE:
fattori prognostici negativi sono sicuramente:

- età superiore a 50 anni.
- Sesso maschile.
- Dispnea da moderata a severa.
- Storia di fumo di sigaretta.
- Funzione polmonare compromessa.
- Desaturazione oltre il 4% nel test da sforzo.
- Neutrofilia o esosinofilia al BAL.
- Opacità irregolari e honeycombing diffuso alla HRCT.
- Grado di fibrosi elevato e foci fibroblastici alla biopsia.

Possibili complicanze sono:

- cuore polmonare.
- Infezioni polmonari.
- Neoplasie polmonari.
- GERD.
- Insufficienza respiratoria.

Sicuramente l'insufficienza respiratoria è una condizione molto grave potenzialmente mortale.

SARCOIDOSI:

la sarcoidosi è una malattia granulomatosa cronica ad evoluzione sistemica, si tratta di una malattia ad eziologia sconosciuta, caratterizzata dalla formazione di granulomi non caseosi o caseificanti negli organi e tessuti affetti. Dal punto di vista pratico può colpire numerosi organi:

- linfonodi, soprattutto mediastinici.
- Polmoni.
- Fegato.
- Milza.
- Cute.
- Occhio.

EPIDEMIOLOGIA:
malattia diffusa in tutto il mondo ma in particolare nei paesi freddi, colpisce indiscriminatamente qualsiasi sesso ed etnia.

- Colpisce soprattutto soggetti di età minore di 40 anni, soprattutto tra 20 e 30 anni.
- Colpisce soprattutto donne.

Nonostante la popolazione di colore sia meno colpita geograficamente parlando, presenta una prognosi generalmente peggiore.

EZIOPATOGENESI:
la causa È IGNOTA, si inquadra in un contesto di iperreattività secondaria alla esposizione a fattori causali molto differenti in un quadro di predisposizione verosimilmente multigenico:

- il possibile collegamento con la TBC è stato scarsamente dimostrato.
- Di recente acquisizione è la possibile associazione con il propiobebacterium acnes patogeno tipico dell'acne giovanile, aspetto che giustificherebbe la giovane età di insorgenza.

Il processo patogenetico è complesso e si associa CHIARAMENTE AD UNA RISPOSTA

IMMUNITARIA ABERRANTE:

- il polmone viene esposto ad una serie di antigeni difficilmente degradabili e persistenti.
- Si sviluppa una alveolite, di tipo CD4 Th1 generalmente oligoclonale in grado di produrre IL12, IL2, INF gamma e TNF beta.
- Si accumulano dei macrofagi ATTIVATI che secernono fattori PROINFIAMMATORI tra cui soprattutto:
  - IL 1, 6, 8, 15.
  - TNF alfa.
  - INF gamma.
- Questi mediatori hanno due funzioni essenziali:
  - reclutano ulteriori linfociti inducendo un loop infiammatorio.
  - Inducono la proliferazione e la attivazione dei macrofagi.

  Si induce quindi la formazione di un GRANULOMA che risulta simile per certi aspetti ad un granuloma tubercolare ma privo di necrosi caseosa. Si tratta di granulomi:
  - non confluenti.
  - Non caseificanti.
  - A cellule epitelioidi e giganti.
  - Si sviluppano generalmente in zone quali:
    - interstizio peribroncovascolare.
    - Zona subpleurica.
- Questi granulomi possono evolvere poi in:
  - fibrosi polmonare.
  - Restitutio ad integrum.

<u>ASPETTI CLINICI:</u>

dal punto di vista clinico segni e sintomi si dividono in:

- INTERESSAMENTO DEL SISTEMA IMMUNITARIO: si tratta di segni e sintomi correlati alla LIBERAZIONE DI COMPLESSI IMMUNI E ANTICORPI IN CIRCOLO che danno soprattutto all'esordio manifestazioni simili ad una malattia da siero come artriti e simili. Sono manifestaizoni aspecifiche.
- LOCALIZZAZIONE ANATOMICA DEI GRANULOMI SARCOIDOTICI che si manifestano con la formazione di:
  - un quadro di pneumopatia restrittiva generalmente.
  - Un interessamento di altri organi come occhio, altri organi del reticolo endotelio e non solo.
- ELEMENTI NON CHIARI come una ipersensibilità alla vitamina D che induce importanti quadri di ipercalcemia.

Dal punto di vista pratico distinguiamo segni e sintomi:

- GENERALI come:
  - febbre, generalmente febbricola.
  - Perdita di peso.
  - Astenia.
  - Anoressia.

CC BY NC SA

- ORGANO SPECIFICI:
  - toracici come dispnea da sforzo, peso retrosternale, tosse non produttiva.
  - Extratoracici come artralgie, secchezza oculare e fotofobia, manifestazioni cutanee (soprattutto eritema nodoso).

QUADRI CLINICI SPECIFICI E INTERESSAMENTO SISTEMICO:
spesso la patologia sarcoidotica si inserisce cliniamente in un quadro complesso di sintomi e segni inquadrati in patologie ben precise, ricordiamo:

SINDROME DI LOFGREN	SINDRDOME DI HEERFORDT	SINDROME DI MIKULICZ
• Febbre. • Eritema nodoso. • Adenopatia mediasitnica bilaterale. • Poliartrite severa. Generalmente autorisolutivo	• Febbre. • Tumefazione parotidea dolente. • Uveite anteriore. • Paralisi facciale.	• Parotite. • Dacriocistite.

Queste forme di presentazione si caratterizzano, come emerge dai sintomi e segni:

- per una flogosi sistemica.
- Per una reazione di tipo sierico, simile alla malattia da siero.
- Per una serie di manifestazioni cliniche legate alla parotite, non è chiaro per quale ragione.

INTERESSAMENTO D'ORGANO:
l'interessamento specifico di un organo nel quadro della sarcoidosi è generalmente l'aspetto maggiormente rilevante clinicamente parlando:

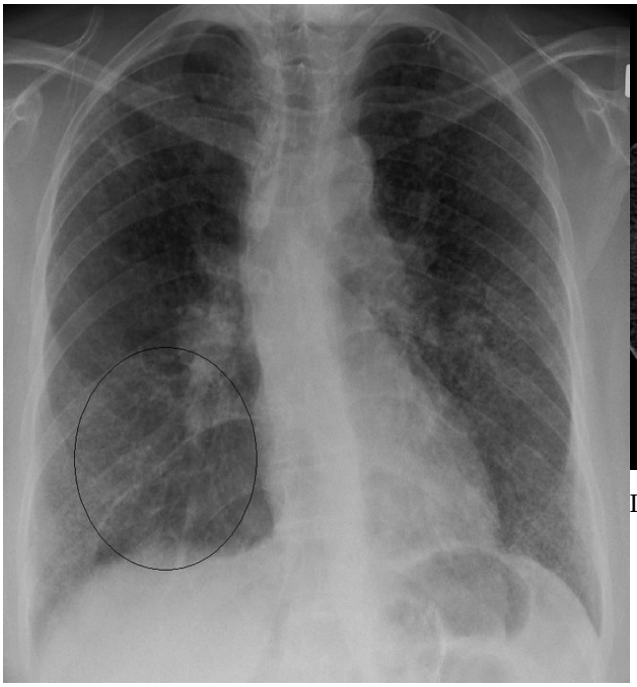
- INTERESSAMENTO INTRATORACICO sede di frequente localizzazione, generalmente si manifesta in due ambiti:
  - ADENOPATIA ILARE BILATERALE con aspetto tipico A FARFALLA, tipico segno di presentazione associato anche alla sindrome di lofgren.
  - INTERESSAMENTO DEL TESSUTO POLMONARE come accennato.

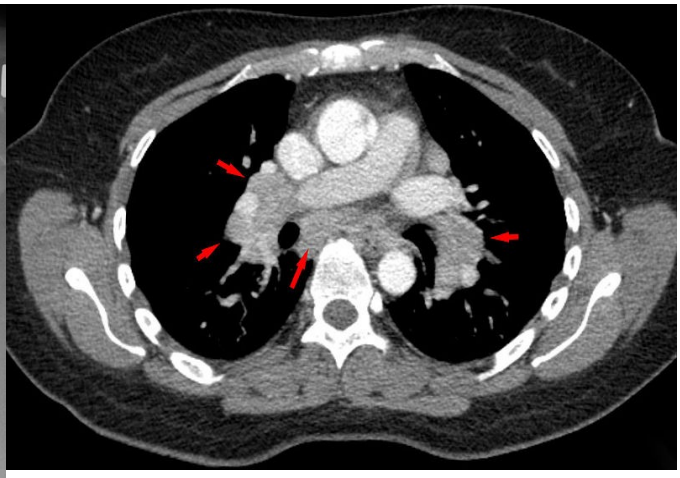
  L'interessamento intratoracico è valutabile in termini di RADIOGRAFIA DEL TORACE STANDARD:
  - I STADIO 60% dei casi, prevede interessamento DEI SOLI LINFONODI ILARI.
    - Non sono presenti segni a livello polmonare.
    - Si presenta solitamente in associazione a tosse secca e stizzosa legata alla trazione infiammatoria dei linfonodi ilari.
  - II STADIO con linfoadenopatia ilare e lesioni del parenchima polmonare:
    - micro o macronodulari, sempre sotto i 3cm di diametro in ogni caso.
    - Coinvolgimento di entrambi i polmoni in modo diffuso.

    Si associa generalmente a dispnea di intensità variabile e tosse irritativa.
  - III STADIO che si caratterizza per:
    - interessamento del parenchima polmonare.
    - Assenza e scomparsa di linfoadenopatia ilare.

    Si tratta di pazienti che possono andare incontro a guarigione nell'arco di alcuni

mesi.
- IV STADIO che si caratterizza per lesioni parenchimali DIFFUSE A HONEY-COMB MOLTO IMPORTANTI, si tratta di una FIBROSI POLMONARE DIFFUSA molto importante.





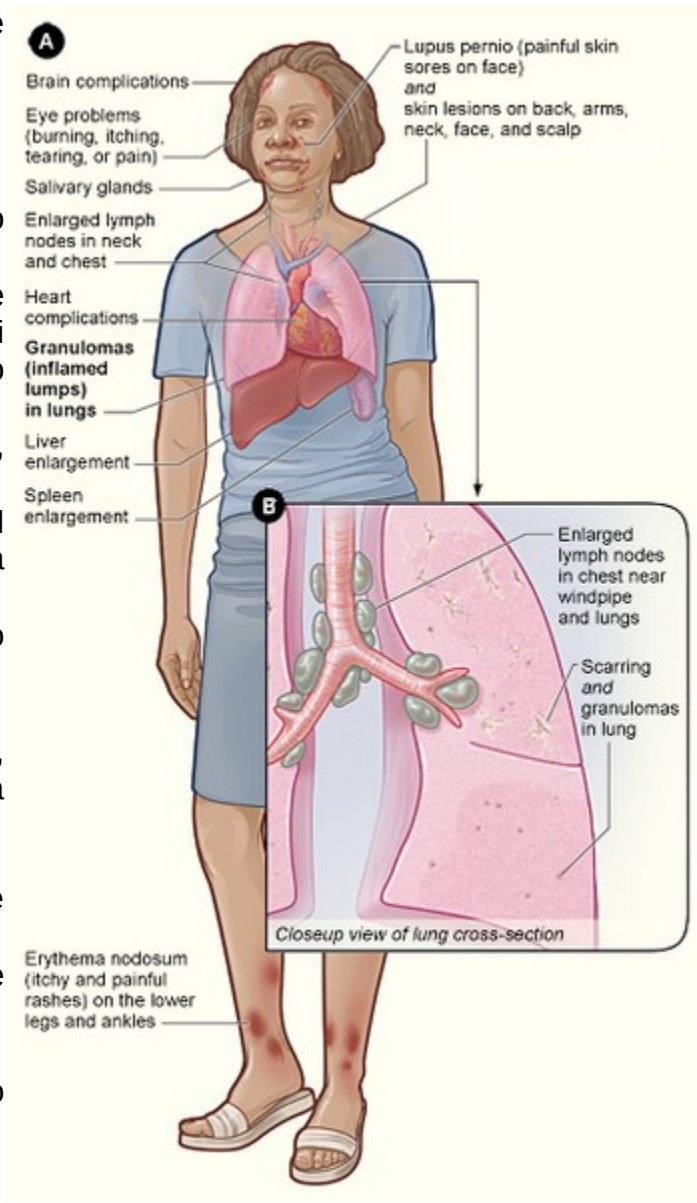
Immagini di sarcoidosi con interessamento mediastinico:
- CT ad alta risoluzione che mostra la presenza di una linfoadenopatia mediastinica senza interessamento polmonare (I stadio).
- RX che mostra il tipico interessamento basale delle fasi successive alla prima.

- INTERESSAMENTO DEL SISTEMA LINFATICO che può interessare sedi:
  - intratoraciche, come avviene molto di frequente.
  - Sedi:
    - laterocervicali.
    - Sotto mandibolari.
    - Retro occipitali.
    - Epitrocleari.
    - Inguinali.

  I linfonodi appaiono spesso teso elastici alla palpazione.
- OCCHIO colpito nel 25% dei pazienti, sopratutto se di colore:
  - uveite anteriore.
  - Congiuntivite.
  - Corioretinite.
  - Neurite ottica.
- CUTE colpita nel 25% dei casi, le manifestazioni possono essere:
  - ACUTE come avviene soprattutto nelle donne caucasiche con un ERITEMA NODOSO, associazione molto stretta.
  - CRONICHE come:

CC BY NC SA

        - lupus pernio, cioè placche violacee al volto.
        - Macule e papule diffuse.
        - Alopecia.
        - Sarcoidosi su cicatrice.
- FEGATO E MILZA, coinvolgimento molto frequente, si registrano.
    - Epatomegalia che può indurre compressione dei canalicoli biliari con conseguente ittero colestatico.
    - Ipersplenismo con anemia, leucopenia e piastrinopenia.
- MIOCARDIO dove può interessare il setto interventicolare con la formazione di un granuloma.
- LESIONI RENALI che possono essere:
    - molto raramente primitive.
    - In alcuni casi secondarie, associate alla nefrocalcinosi da ipervitaminosi di tipo D.



<u>DIAGNOSI:</u>
indotto un sospetto clinico, si eseguono delle indagini laboratoristiche importanti come:

- ESAMI DI LABORATORIO che possono rilevare:
    - incremento degli indici di flogosi.
    - Linfocitopenia, i linfociti sono sequestrati in sede sarcoidotica.
    - Ipergammaglobulinemia.
    - Ipercalcemia e ipercalciuria.
- DOSAGGIO DI ACE, che risulta incrementato.
- PROVE DI FUNZIONALITÀ RESPIRATORIA che rivelano un deficit restrittivo con riduzione della DLCO.
- Emogasanalisi.
- Test di MANTOUX che DIVIENE NEGATIVO IN QUESTI PAZIENTI IN PRESENZA DI ANAMENSI POSITIVA PER UNA FORMA DI ANERGIA CHE SI SVILUPPA TIPICAMENTE a causa del sequestro sarcoidotico dei processi infiammatori, il medesimo fenomeno si osserva spesso per altri test simili.
- ELETTROCARDIOGRAMMA.
- VISITA OCULISTICA.
- LAVAGGIO BRONCHIALE CHE DIMOSTRA UN AUMENTO DEL RAPPORTO

CD4/CD8, elemento dotato di alta specificità se il rapporto è superiore a 3.5.

- INDAGINI RADIOLOGICHE come:
  - RX del torace che consente di identificare il quadro di interessamento intratoracico e di stadiarlo.
  - TC ad alta risoluzione che risulta naturalmente molto più utile e consente di identificare:
    - lesioni tipiche come piccoli noduli:
      - irregolari.
      - Di dimensione tra 1 e 5 mm.
      - Subpleurici e inerstiziali perivascolari.
    - Lesioni atipiche come:
      - sarcoide alveoalre, granuloma sarcoidotico di grosse dimensioni dovuto alla fusione di più alveoli sovrapposti.
      - Aspetto di tipo miliare.
      - Aspetto di tipo ground-glass.
    - Lesioni molto avanzate come:
      - masse conglomerate e noduli.
      - Fibrosi diffusa con honey-combing prevalente.
      - Bolle, bronchiectasie e zone di trazione.
  - SCINTIGRAFIA CON GALLIO.

<u>EVOLUZIONE DELLA MALATTIA E PROGNOSI:</u>

è importante ricordare il fatto che NEL 50-70% DEI CASI SI ASSISTE AD UNA REMISSIONE SPONTANEA DELLA MALATTIA, con danno funzionale residuo solo nel 20-30% dei casi, generalmente quindi la patologia non è grave. Solo nel 10-30% dei casi si sviluppa un decorso cronico, IN QUESTI CASI SI ESEGUE UNA TERAPIA STEROIDEA che generalmente stabilizza il quadro, eventualmente in alcuni casi si deve procedere a terapia cortisonica per tutta la vita.

Le cause di morte, circa il 5% dei casi di sarcoidosi, avvengono per:

- insufficienza respiratoria.
- Interessamento miocardico.
- Interessamento del sistema nervoso centrale.

FOLLOW UP:

come emerge dalla storia naturale e delle caratteristiche della malattia, il follow up è fondamentale:

- va eseguito ogni 2 anni nel periodo immediatamente successivo la diagnosi.
- Va eseguito con maggiore attenzione nei pazienti con recidiva di malattia.
- Vanno considerati dei parametri utili:
  - anamensi, cioè fondamentalmente la sintomatologia nei periodi tra i follow up.
  - Prove di funzionalità respiratoria.
  - Evoluzione del 6min walking test.
  - EGA.
  - HRCT che va eseguita per ogni peggioramento sintomatologico.

CC BY NC SA

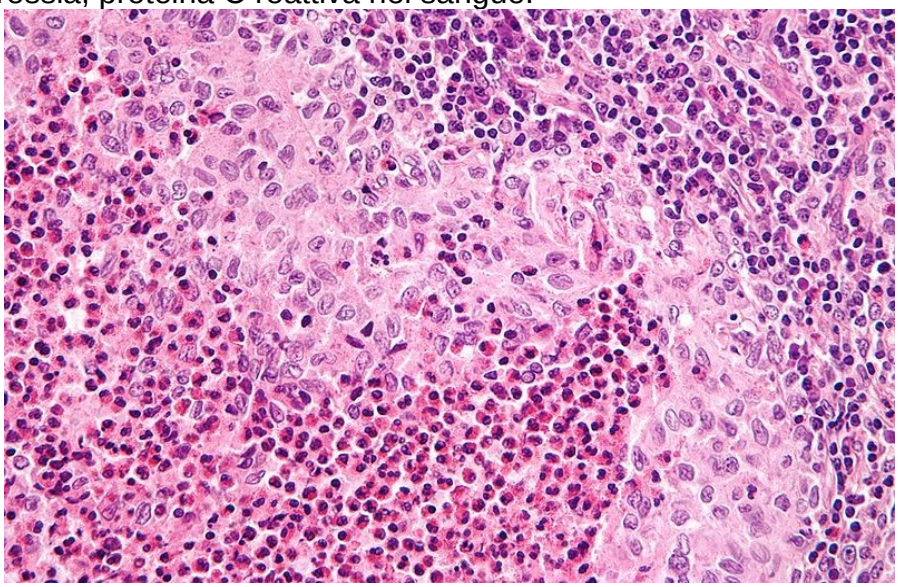
ISTIOCITOSI A CELLULE DI LANGHERANS O GRANULOMA EOSINOFILO O ISTIOCITOSI X:
malattia ad eziologia sconosciuta caratterizzata da accumuli localizzati di istiociti di aspetto anomalo in diverse parti del corpo, il quadro patologico complessivo veniva un tempo definito istiocitosi X, ad oggi è noto che questi istiociti sono derivati delle cellule di LANGHERANS.
Nel complesso si tratta di una forma di IPERREATTIVITÀ DELLE CELLULE DI LANGHERANS AD UN ANTIGENE cui vengono esposte, tale antigene, non identificato, può indurre una evoluzione del quadro patologico in due modi:

- FORMA ACUTA DISSEMINATA O MALATTIA DI LETTERER-SIWE caratterizzata da:
  - febbre.
  - Rush cutaneo.
  - Epatosplenomegalia.
  - Anemia.
  - Trombocitopenia.
- FORMA CRONICA, osservata prevalentemente, detta MALATTIA DI HAND-SHULLER-CHRISTIAN:
  - diabete insipido.
  - Esoftalmo.
  - Lesioni ossee distruttive.
- GRANULOMA EOSINOFILO cioè la forma POLMONARE DI QUESTA PATOLOGIA, caratterizzata da un interessamento diffuso dell'interstizio polmonare.

Il granuloma eosinofilo tende ad evolvere in modo importante nel tempo sviluppando quadri di:

- fibrosi polmonare.
- Cisti dovute alla distruzione delle fini vie respiratorie e alla loro distruzione.

Si verificano spesso parallelamente segni e sintomi sistemici come febbre, indici di flogosi aumentati, anoressia, proteina C reattiva nel sangue.



CC BY NC SA

POLMONITI INTERSTIZIALI IDIOPATICHE DIVERSE DALLA FIBROSI POLMONARE IDIOPATICA:

si tratta di patologie molto differenti tra loro:

- DIP polmonite interstiziale desquamativa.
- AIP polmonite interstriziale acuta.
- NSIP polmonite interstiziale non specifica.
- RBILD bronchiolite respiratoria associata ad interstriziopatia.
- COP polmonite organizzativa criptogenetica.
- LIP polmonite interstriziale linfocitica.

NSIP	Età: 45-55 anni M = F No associazione con il fumo	Dispnea cronica e progressiva (da più di 6 mesi), tosse secca, rantoli "a velcro" bibasali, raramente clubbing digitale	Anomalie reticolari bilaterali ai lobi inferiori, possibili bronchiectasie da trazione, raro honeycombing	NSIP pattern: fibrosi con omogeneità temporale, variabile infiltrato infiammatorio
COP	Tutte le età (media 50 anni) M=F No associazione con il fumo	Dispnea acuta / subacuta, tosse, febbre, rantoli inspiratori diffusi, clubbing digitale assente	Addensamenti e/o GGOs irregolari o nodulari, assenti bronchiectasie da trazione e honeycombing	OP pattern: irregolari aree di accumuli di miofibroblasti e deposizione di collagene negli alveoli, minima infiammazione
AIP	Tutte le età (media 50 anni) M=F No associazione con il fumo	Dispnea acuta / subacuta, tosse, occasionalmente febbre, rantoli inspiratori diffusi, clubbing digitale assente	Addensamenti o GGOs diffusi bilaterali, bronchiectasie da trazione (fase tardiva), honeycombing assente	DAD pattern: diffusa deposizione di membrane ialine, infiammazione interstiziale, iperplasia pneumociti tipo II, fibrosi (tardiva)
RB-ILD	Età: 30-55 anni M = F Fumatori	Dispnea cronica e progressiva (da più di 6 mesi), tosse secca, frequenti rantoli "a velcro" bibasali, clubbing digitale assente	GGOs sparse ai lobi inferiori, noduli centrolobulari, pareti bronchiali ispessite, assenti bronchiectasie da trazione e honeycombing	RB pattern: accumulo di macrofagi pigmentati attorno ai bronchioli, modesta infiammazione interstiziale
DIP	Età: 40-55 anni M = F Fumatori	Dispnea cronica e progrssiva (da più di 6 mesi), tosse secca, rantoli " a velcro" bibasali, raramente clubbing digitale	GGOs diffuse, bilaterali, prevalenti ai lobi inferiori, variabili anomalie reticolari, assenti bronchiectasie da trazione e honeycombing	DIP pattern: accumulo di macrofagi pigmentati negli alveoli e nei bronchioli distali, variabile infiammazione interstiziale, modesta fibrosi
LIP	Età: 30-55 anni F > M No associazione con il fumo	Dispnea cronica e progressiva (da 3-6 mesi), tosse secca, frequenti rantoli "a velcro", clubbing digitale assente, occasionali linfoadenopatie	Irregolari GGOs, ispessimento dei setti, noduli centrolobulari, occasionali cisti a parete sottile, assenti bronchiectasie da trazione e honeycombing	LIP pattern: diffuso infiltrato interstiziale linfocitario, iperplasia pneumociti tipo II, occasionali follicoli linfoidi

CC BY NC SA

IL CANCRO DEL POLMONE

il cancro del polmone rappresenta una patologia estremamente importante in ambito polmonare sia per la sua frequenza, rappresenta una delle patologie neoplastiche maligne più comuni in assoluto, sia per la sua mortalità e letalità, molto alte vista l'impossibilità pratica di innescare un meccanismo di screening.

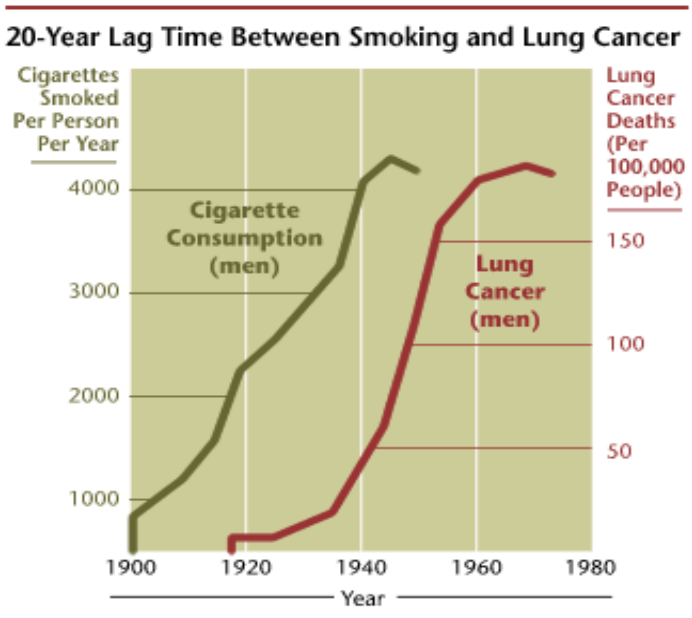
EZIOLOGIA:

la eziologia delle neoplasie polmonari si spiega in diversi modi:

- FATTORI GENETICI sicuramente molto importanti, associati sia a oncogeni, spesso di origine virale, sia ad antioncogeni derivati invece dal genoma cellulare.
- FATTORI FAMILIARI determinati dalla presenza di sequenze e geni predisponenti, questa tesi sembra avvalorata dal fatto che:
  - soggetti con familiarità per neoplasie polmonari risultano esposti ad un rischio maggiormente elevato rispetto a soggetti che invece non presentano questo fattore.
  - Il carcinoma laringeo si associa spesso a quello polmonare.
  - Le recidive di neoplasia polmonare anche dopo la asportazione del cancro iniziale sono abbastanza comuni.

  Sembra che questi fattori gentico-familiari siano legati ad una alterata capacità di smaltire agenti cancerogeni, tali fattori sembrano maggiormente importanti nella donna.
- FATTORI AMBIENTALI sicuramente MOLTO RILEVANTI come:
  - fumo di tabacco.
  - Inquinamento atmosferico il cui ruolo non è ancora del tutto chiaro.
- ESPOSIZIONE PROFESSIONALE nello specifico:
  - asbesto.
  - Cromo.
  - Nichel.
  - Arsenico.
  - Silice.
  - Radiazioni ionizzanti in pericolare per URANIO e RADON.
- FLOGOSI CRONICA DEL PARENCHIMA POLMONARE AD EVOLUZIONE SCLEROCICATRIZIALE, in particolare:
  - silicosi.
  - Tubercolosi polmonare.

  Che possono portare alla formazione dei cosiddetti CANCRI SU CICATRICE: si tratta di neoplasie che si formano fondamentalmente in virtù della presenza di continui stimoli di crescita e cicatrizzazione tipici di queste lesioni.



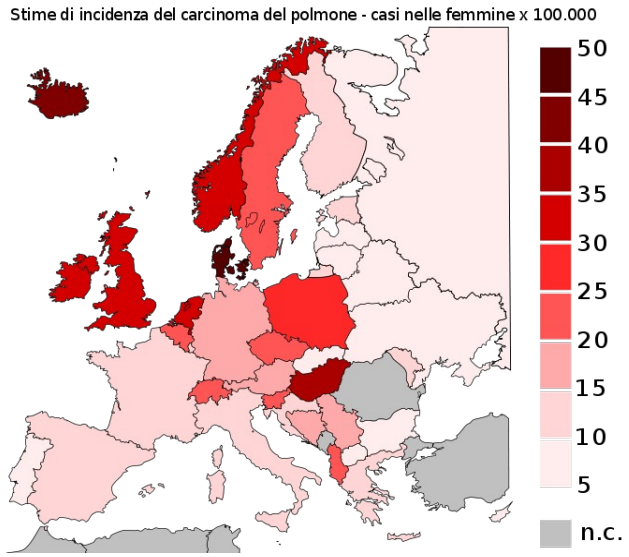
<u>EPIDEMIOLOGIA:</u>

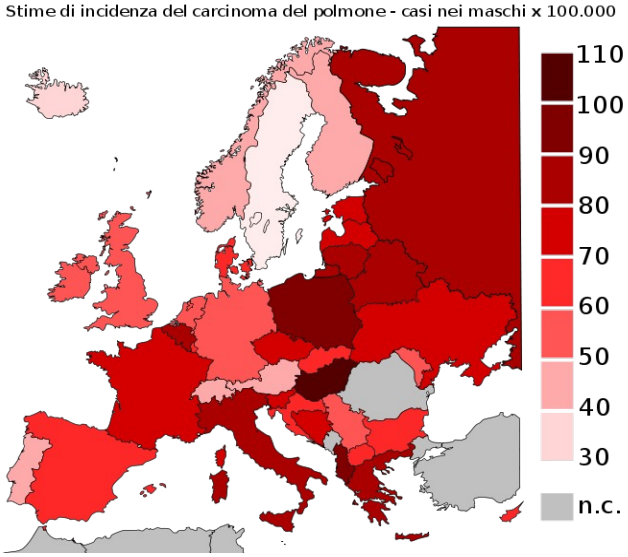
CC BY NC SA

l'incidenza della patologia è molto variabile nel mondo, sicuramente ricordiamo che:

- in Italia la mortalità per cancro del polmone è raddoppiata dal '65 al '79.
- colpisce principalmente soggetti al di sopra dei 60 anni di età.

Principalmente a causa del fumo di sigaretta i maschi sono storicamente più colpiti delle donne, la differenza, tuttavia tende oggi ad attenuarsi proprio a causa dell'incremento della abitudine al fumo nelle donne.





Sicuramente ricordiamo che in l'incidenza di questo tipo di neoplasia in Inghilterra, considerata abbastanza simile all'Italia in termini di diffusione, si registrano circa 80 casi ogni 100.000 persone.

CARATTERISTICHE GENERALI:

i diversi tipi di cancro del polmone, classificati generalmente sulla base della loro posizione rispetto all'albero bronchiale e possono essere definiti per alcune caratteristiche principali:

- nascono dall'epitelio bronchiale, tutti quanti.
- Hanno un accrescimento vegetante endobronchiale.
- Infiltrano la parete bronchiale e il parenchima polmonare.
- Sono macroscopicamente descrivibili come masse:
  - fibrose.
  - Compatte.
  - Eventualmente parzialmente colliquate da fenomeni di necrosi.
- Il colorito è generalmente bianco giallastro con macchie di necrosi poste all'interno.
- Crescita fondamentalmente infiltrativa.

CARATTERISTICHE ISTOLOGICHE:

il carattere istologico del carcinoma bronchiale può essere fondamentalmente di tipo:

- NSCLC non mall cell lung carcinoma, con questo acronimo si indicano:
  - carcinoma spinocellulare, SICURAMENTE IL PIÙ FREQUENTE, rappresenta il 25-35% delle neoplasie polmonari. Si caratterizza per:
    - metaplasia epiteliale.
    - Interessamento di grandi e medi bronchi.
    - Le cellule presentano citoplasma abbondante, cheratinizzazione, perle cornee, assenza di lumi ghiandolari.

    Da spesso METASTASI LINFATICHE.

CC BY NC SA

- Adenocarcinoma, anch'esso molto frequente, circa il 35-45% delle neoplasie polmonari. Si caratterizza per:
  - interessamento periferico principalmente, al contrario del carcinoma spinocellulare.
  - Si compone di cellule:
    - epiteliali piatte o cilindriche, pluristratificate.
    - Componente ghiandolare.

  Questa neoplasia:
  - esfolia raramente nel lume bronchiale.
  - Metastatizza:
    - ai linfonodi regionali molto rapidamente.
    - Per via ematica all'organismo intero.
  - Frequentemente va incontro a fenomeni di ascessualizzazione.
  - Può raggiungere la pleura e dare vita a versamenti a carattere neoplastico.
- Carcinoma indifferenziato, si tratta di una forma abbastanza invasiva se pur rara (10-15%). Si caratterizza per:
  - presenza di grandi cellule anaplastiche con citoplasma abbondante, nuclei vescicolosi e mitosi frequenti.
  - Cellule riunite in ammassi solidi o cordoni senza che vi siano forme ghiandolari coinvolte, spesso assume una conformazione:
    - a palla.
    - Ascessuale.

  La metastasi è frequente in queste forme e principalmente si svolge per via ematica.
- Carcinoma bronchiolo alveolare: questo carcinoma può assumere delle caratteristiche particolari, si tratta infatti di una neoplasia che presenta tipicamente un aspetto a vetro smerigliato, non forma cioè una grande massa, ma diffonde per via intraalveolare.

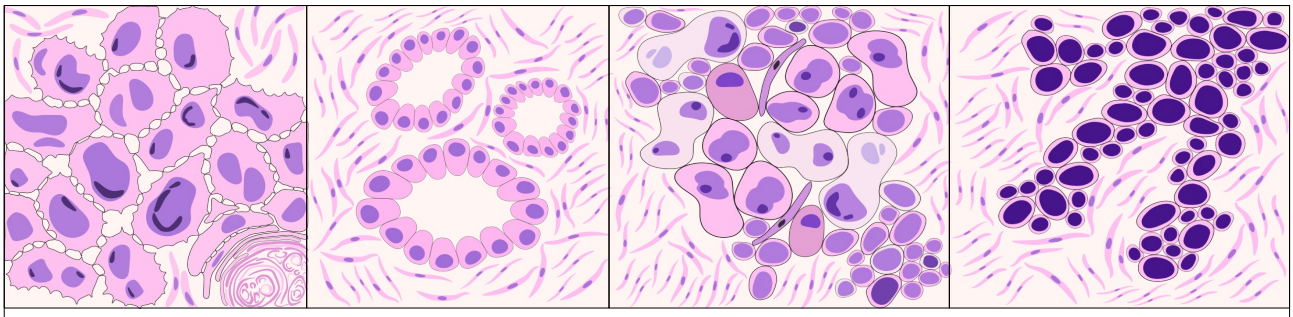
- SCLC small cell lung carcinoma che indica invece fondamentalmente il MICROCITOMA. Viene detto anche:
  - cancro a oat cells.
  - Cancro a chicco d'avena.

  Si tratta di una forma rara, intorno al 15% dei casi, ma SICURAMENTE DELLA FORMA PIÙ AGGRESSIVA. Si caratterizza per:
  - una possibile istogenesi a partenza dalle cellule APUD.
  - Presenta piccole cellule dotate di un piccolo nucleo.
  - Spesso a localizzazione periferica.

  Si formano:
  - ammassi solidi dotati di poco stroma.
  - Le masse tendono ad esfoliare e dare escavazioni.

  Da spesso metastasi a distanza e invasioni locali del polmone molto importanti: molto spesso la massa è di dimensioni tanto piccole che si nota prima il rigonfiamento linfonodale polmonare o peripolmonare rispetto alla lesione primitiva.

CC BY NC SA



CARCINOMA SQUAMOCELLULARE	ADENOCARCINOMA	CARCIONOMA INDIFFERENZIATO	MICROCITOMA
Cellule con abbondante citosol. Cheratina. Aspetto a cellule squamose. Nessuna organizzazione strutturale.	Cellule con abbondante citosol frammiste a cellule epiteliali. Formazione di masse ghiandolari.	Cellule assolutamente non differenziate e alterate. Nessuna organizzazione strutturale.	Cellule piccole con rapporto nucleo citoplasma alto. Nessuna organizzazione strutturale. Forse appartenenti al sistema APUD.

SINTOMATOLOGIA:

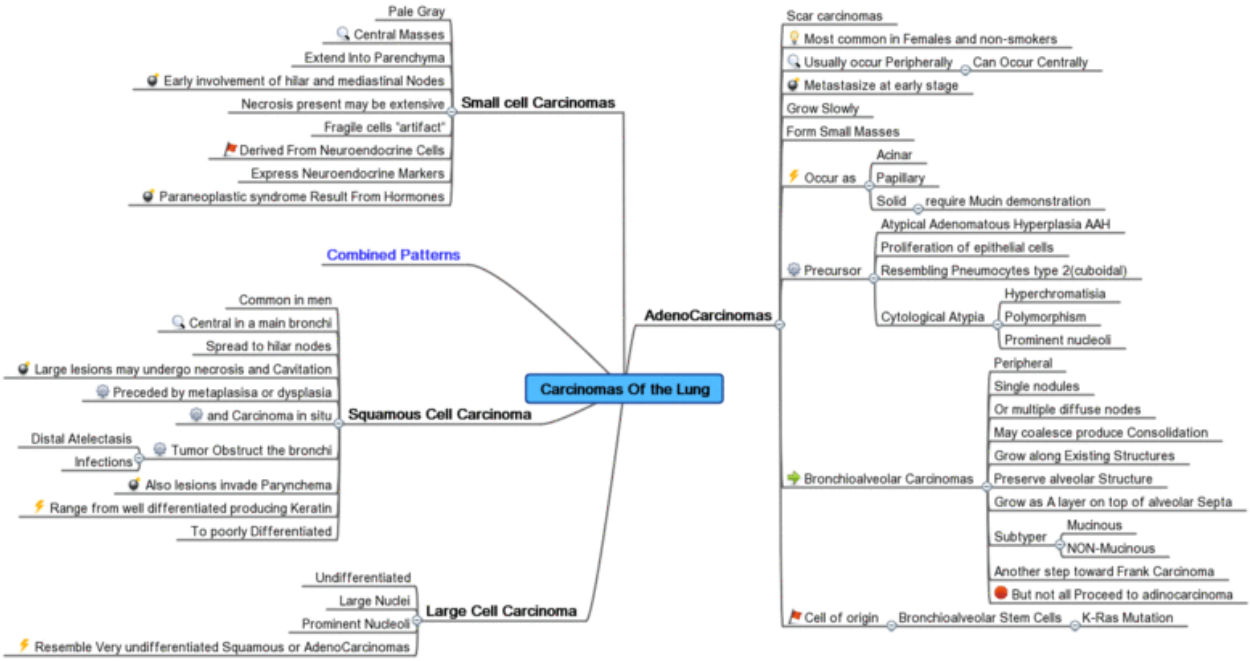
la sintomatologia che generalmente, con le dovute eccezioni, si associa al cancro del polmone è legata a:

- espettorato ematico.
- Dolore toracico.
- Dispnea che può essere dovuta a numerosissime cause.
- Weezing.
- Febbricola.

La sintomatologia è strettamente correlata alla localizzazione ed evoluzione della patologia, su base clinica quindi possiamo individuare quadri di:

- LESIONE ASINTOMATICA come avviene nelle stragrande maggioranza dei casi, la lesione può essere scoperta per caso durante accertamenti diagnostici di altro tipo. Si è ipotizzata la possibilità si eseguire uno screening su paziente a rischio, ma sembra che ancora non ci siano le possibilità tecniche per poter far partire un progetto del genere.
- CANCRO DEI GROSSI BRONCHI.
- CANCRO DEI MEDI BRONCHI.
- CANCRO PERIFERICO.
- SINDROMI DA DIFFUSIONE ENDOTORACICA.
- SINDROMI PARANEOPLASTICHE.

CC BY NC SA



CANCRO DEI GROSSI BRONCHI O ILARE:

si tratta di un cancro che origina DAI BRONCHI PRINCIPALI O LOBARI, possiamo dire che macroscopicamente risulta:

- di colorazione giallastra o violacea a seconda delle zone e del grado di necrosi.
- Dotato di superficie:
  - lobulata quando presenta irregolarità grosse.
  - Spicolata quando presenta irregolarità piccole.
- La forma è ovalare, irregolare.
- La massa si sviluppa e cresce in senso VEGETANTE NEL BRONCO FINO AD OSTRUIRLO dando spesso fenomeni di:
  - COMPRESSIONE.
  - INFILTRAZIONE.

  In particolare questi caratteri fanno pensare ad una neoplasia maligna.



Carcinoma squamocellulare coinvolgente i grossi bronchi: una volta raggiunta una tale dimensione l'ostruzione del bronco principale è praticamente certa.
immagine tratta da wikipedia

SINTOMATOLOGIA:

diversi sintomi si possono associare a queste formazioni neoplastiche:

- DISPNEA: abbiamo una carenza di ossigeno tissutale determinata dalla ostruzione del flusso attraverso le vie aeree. Certamente la dispnea ci può essere ma può dipendere da diversi fattori tra cui:

BY NC SA

    - massa della neoplasia.
    - Età del paziente.
    - Comorbidità come per esempio:
        - BCPO.
        - Altre malattie polmonari sovrapposte.

  La dispnea è PROGRESSIVA e si sviluppa soprattutto sotto sforzo.
  Per manifestarsi come una dispena importante in ogni caso saranno necessarie ostruzioni importanti.
- COMPRESSIONE DELLE STRUTTURE MEDIASTINICHE O, più in generale, LORO INTERESSAMENTO. I sintomi possono essere determinati da infiltrazioni negli organi vicini quali per esempio:
    - ESOFAGO dove può provocare una disfagia, relativamente raro.
    - VENA CAVA SUPERIORE: il tumore provoca in questo caso una sindrome da compressione con edema a mantellina e turgore giugulare.
    - TRACHEA dove l'infiltrazione può generare un sibilo respiratorio.
    - NERVO FRENICO: i due emidiaframmi possono essere interessati dalla infiltrazione e, perdendo in funzionalità può aggravare il quadro di dispnea.
    - NERVI RICORRENTI: alterazione della voce, disfonia, afonia.
    - LINFONODI: linfonodi della finestra aortopolmonare, posti cioè la tra le arterie aortica e polmonare, se interessati possono infiltrare il nervo ricorrente praticamente a livello della sua origine provocando una disfonia. È possibile distinguere tra una disfonia infettiva o irritativa e una neoplastica sulla base di:
        - età e fasce di rischio.
        - La disfonia flogistica con antinfiammatori e antibiotici si risolve, quella da neoplasia no; tende inoltre naturalmente a peggiorare.
- DOLORE: il dolore provocato da una neoplasia polmonare può essere determinato unicamente DA UNA INFILTRAZIONE PLEURICA della massa neoplastica. Nel complesso possiamo dire che:
    - si tratta di un dolore ingravescente.
    - Si tratta di un dolore che difficilmente può essere contenuto con una terapia analgesica normale.
- INFILTRAZIONE PERICARDICA, che può eventualmente provocare un TAMPONAMENTO CARDIACO.
- EMORRAGIE che possono essere di provenienza di:
    - vasi neoformati come avviene nella stragrande maggioranza dei casi a causa delle tipiche aree di necrosi interne alla massa neoplastica.
    - Di vasi presenti in sede che vengono infiltrati dalla neoplasia.

  Si manifesterà come SANGUINAMENTO DALLE VIE RESPIRATORIE: emoftoe o emottisi in questo caso hanno il medesimo significato, l'entità della emorragia non ha infatti significato prognostico rispetto alla neoplasia polmonare.
  Il sanguinamento sarà in ogni caso:
    - irregolare.
    - Areato.

  Fa eccezione il caso in cui il sangue passi tramite la laringe nell'esofago e venga poi espulso come parzialmente digerito o in forma di melena. Ricordiamo in ogni caso che il pericolo principale della EMOTTISI NON È L'EMORRAGIA IN SE, a

CC BY NC SA

meno che questa non superi i 600cc di volume, MA LA ASFISSIA: il paziente muore per soffocamento soprattutto se anziano.

- TOSSE: sintomo del cancro del polmone e di altre affezioni polmonari, la tosse è sicuramente provocata:
  - da una attività infiammatoria della mucosa innescata dal cancro stesso.
  - Dalla produzione di muco, soprattutto presente nelle forme evolute della patologia.

  La tosse è CRONICA E CONTINUA perché lo stimolo è di per se continuo e si sviluppa in modo PEGGIORATIVO, non migliora mai.
- BRONCOPOLMONITE che può essere determinata da una stasi batterica, si verifica più comunemente nelle neoplasie dei medi bronchi.

EVOLUZIONE DELLA SINTOMATOLOGIA NEL TEMPO:
la sintomatologia per questa neoplasie evolve in due fasi:

- PREOSTRUTTIVA caratterizzata da:
  - tosse irritativa, stizzosa e secca.
  - espettorato striato di sangue.
- OSTRUTTIVA:
  - Wheezing e dispnea: lo weezing è un fenomeno molto raro in questo caso.
  - Emottisi, emoftoe e febbre.

La gradualità della sintomatologia è determinata dal fatto che il bronco ha delle dimensioni notevoli e di conseguenza il tempo che intercorre tra l'origine del problema e l'ostruzione è piuttosto lungo.

CANCRO DEI PICCOLI BRONCHI O PERIFERICO:

origina in questo caso dai PICCOLI BRONCHI PERIFERICI, possiamo dire che questa neoplasia:

- si accresce nel parenchima polmonare.
- Presenta una forma rotondeggiante, può assumere il carattere di:
  - coin lesion.
  - Cancro a palla.
  - Cancro ascesso.

In questo caso dal punto di vista macroscopico la neoplasia risulta:

- di colorazione biancastra.
- A margini sfrangiati.
- Tende a dare retrazioni delle superfici pleuriche.

SINTOMATOLOGIA:
La sintomatologia è diversa rispetto a quanto avviene in altri casi:

- può dare sintomatologie dolorose delle pleure in modo più precoce rispetto al cancro dei grossi bronchi, l'interessamento plerico può provocare un dolore che risulta PUNTORIO, mentre la metastatizzazione che interessi per esempio il NERVO INTERCOSTALE VICINO si presenta con un dolore METAMERICO.
- La sintomatologia BRONCHIALE è FONDAMENTALMENTE ASSENTE, non ci sono fischi o simili e l'ostruzione con eventuale atelettasia è poco significativa.
- Pneumotorace: il cancro erode la pleura viscerale e mette in comunicazione i bronchi con il cavo pleurico.
- Versamento pleurico: il versamento pleurico viene eziologicamente suddiviso in due categorie: NEOPLASTICO E NON NEOPLASTICO. Nelle neoplasie polmonari

CC BY NC SA

tuttavia il versamento può essere:
- non neoplastico se c'è una atelettasia, non si possono individuare cellule maligne.
- Neoplastico se invece l'infiltrazione è diretta e ci sono cellule neoplastiche nel versamento.

I sintomi successivi al versamento sono:
- dispnea.
- Tosse.
- Dolore:
  - presente soprattutto se il versamento è infiammatorio e provoca una lesione della pleura parietale non solo viscerale che provoca dolore.
  - Praticamente assente nel versamento neoplastico: NON C'È INFIAMMAZIONE DELLA PLEURA PARIETALE.

  Si tratta di un elemento DISTINTIVO TIPICO anche se la associazione non è sempre così stretta.

Nell'80% dei casi QUESTI CANCRI SONO ASINTOMATICI e solo una RADIOGRAFIA DEL TORACE ESEGUITA PER ALTRE RAGIONI PORTA ALLA DIAGNOSI.
I sintomi maggiormente comuni sono sempre TARDIVI e possono essere:
- ascessualizzazine della neoplasia.
- Invasione della pleura o della parete.
- Invasione di mediastino e diaframma.
- Sindromi paraneoplastiche.

CANCRO DEI MEDI BRONCHI:

si tratta di una forma che nasce a livello dei BRONCHI SEGMENTARI, si caratterizza per:
- precoce quadro di occlusione del bronco.
- Atelettasia a valle della ostruzione chiaramente.
- Infiltrazione della parete.
- Accrescimento peribronchiale.

SINTOMATOLOGIA:
il cancro dei medi bronchi presenta una sintomatologia differente rispetto a quella dei cancri ad altra localizzazione, nello specifico ricordiamo che:
- è difficile che ci sia una dispnea importante a meno che il paziente non sia già in condizioni precarie.
- La presenza di un dolore pleurico è abbastanza comune a causa della infiltrazione.
- Emottisi, possibile anche se meno intensa rispetto a quanto non avvenga per il cancro dei grossi bronchi.
- Tosse.
- Broncopolmoniti ricorrenti: mentre nel caso dei grandi bronchi ci vuole molto tempo prima che si instauri una ostruzione importante dell'albero bronchiale capace di generare una stasi, nel cancro dei bronchi medi l'evenienza è molto più frequente e comporta molto spesso la formazione di focolai settici.

Molto comune è proprio la formazione di una serie di broncopolmoniti ricorrenti localizzate ad un solo polmone e in una sola sede, soprattutto nell'anziano.
Anche in questo caso si definiscono due quadri:
- FASE PREOSTRUTTIVA caratterizzata da EMOFTOE e TOSSE PRODUTTIVA.
- FASE OSTRUTTIVA caratterizzata da:

CC BY NC SA

- episodi recidivanti di febbre.
- Dolori toracici.
- Tosse produttiva.

È FONDAMENTALE APPROFONDIRE RIPETUTI EVENTI DI BRONCOPOLMONITE.

METASTASI:

a seconda dell'istotipo che ci troviamo ad affrontare avremo chiaramente una maggiore o minore tendenza alla metastatizzazione, tuttavia le metastasi del cancro del polmone sono abbastanza simili per i tre tipi clinici precedentemente descritti.

VIE DI DIFFUSIONE:

le vie di diffusione che il cancro del polmone può prendere sono fondamentalmente:

- per continuità dove fondamentalmente la neoplasia espandendosi può infiltrare:
  - il tessuto vicino e i vasi linfatici che sono in questa sede molto attivi.
  - Vasi, bronchi, polmone e pleura viscerale.
- per contiguità cioè oltre i limiti del parenchima polmonare, può interessare:
  - il MEDIASTINO invadendo ilo polmonare, trachea, pericardio, aorta, vena cava, nervo frenico e vago.
  - LA PARETE invadendo la pleura parietale, le coste, lo sterno, i nervi intercostali, le vertebre, il plesso brachiale e il diaframma.
- per via linfatica dove può interessare i linfonodi a diversi livelli:
  - I LIVELLO: linfonodi intraparenchimali segmentari, lobari e ilari, fondamentalmente i linfonodi del polmone.
  - II LIVELLO: linfonodi mediastinici omolaterali, carenali, laterotracheali, della finestra aorticopolmonare e ricorrenziali. Fondamentale è che il coinvolgimento permanga a livello del mediastino ipsilaterale.
  - III LIVELLO interessando quindi i linfonodi controlaterali, sovraclaveari ascellari e sottodiaframmatici. L'interessamento si porta al di fuori dell'emitorace.

  C'è indicazione chirurgica solo per le neoplasie di stadio I e neoplasie si stadio II che presentino un coinvolgimento linfonodale limitato.
- per via ematica dove interessa fondamentalmente:
  - cervello.
  - Fegato.
  - Ossa.
  - Surrene.
  - Polmone controlaterale.
- per via endobronchiale fondamentalmente in caso di ESFOLIAZIONE ENDOLUMINALE che provoca molto spesso l'espansione della neoplasia nelle regioni vicine alla sede di origine.
- Per via endocelomatica in caso di esfoliazione lungo la parete pleurica, nel caso specifico possiamo avere un fenomeno di INVERSIONE DEL FLUSSO LINFATICO: la neoplasia finisce per interessare in modo molto importante i vasi linfatici che si collocano in prossimità formando una LINFANGITE CARCINOMATOSA: l'inversione del flusso può provocare lo stravaso di liquido nella pleura e quindi la sua infiltrazione.

SINDROMI DA DIFFUSIONE INTRATORACICA:

tra queste sindromi ricordiamo sicuramente LA SINDROME DI PANCOST, si tratta di una sindrome dovuta all'infiltrazione da parte di un cancro che origina all'apice del polmone

cc BY NC SA

delle strutture che stanno al di sopra dell'apice stesso. Si tratta di una sindrome rara, un caso o due all'anno per centro, la gravità di questa sindrome è legata a:

- diagnosi è tardiva: è difficile individuare in modo appropriato la diagnosi.
- Fraintendimento molto frequente che spinge a ricorrere a cure ortopediche o cure fisioterapiche fondamentalmente intili.

Dal punto di vista clinico si manifesta con un tipico quadro da interessamento del plesso brachiale, in particolare:

- dolore al braccio e parestesie irradiati al lato ulnare del braccio.
- Invasione di prima e seconda costa e delle radici dei nervi C8-T1-T2.
- Nel momento in cui venga infiltrato il ganglio stellato si associa a sindrome di Claude Bernard Horner caratterizzata da:
  - miosi.
  - Enoftalmo.
  - Restringimento della rima palpebrale.

Dal punto di vista della radiodiagnostica è importante eseguire in questi casi delle analisi della parte alta del torace in sede anche immediatamente sottoscapolare. Se non sono interessati linfonodi a distanza, generalmente la prognosi è abbastanza buona e l'escissione abbastanza facile.

SINDROMI DA DIFFUSIONE ENDOTORACICA:

sono dovute alla diffusione all'interno del torace della neoplasia polmonare, nello specifico interessa:

- Ostruzione della vena cava superiore con conseguenti:
  - turgore della vena giugulare.
  - Sviluppo di circoli cutanei superficiali.
  - Edema a mantellina.
- Infiltrazione del nervo frenico con conseguente paralisi del diaframma.
- infiltrazione del nervo ricorrente con conseguente paresi unilaterale delle corde vocali e quindi disfonia.
- Infiltrazione dell'esofago con conseguente disfagia.
- Infiltrazione del pericardio con formazione di un versamento pericardico ed eventualmente tamponamento.

SINDROMI PARANEOPLASTICHE:

si tratta di sindromi determinate dalla produzione da parte del tumore di prodotti ormonali o simil ormonali che provocano chiaramente patologie:

- ENDOCRINO METABOLICHE, sicuramente le più comuni, dal punto di vista pratico:
  - molto spesso viene prodotto ACTH, sicuramente si tratta dell'ormone più comunemente interessato in questa sindrome, ma una sindrome di tipo cushingoide si registra solo in una estrema minoranza di casi, circa il 2-7%.
  - IPERCALCEMIA dimostrabile invece in una maggiore percentuale di casi, genearlmente intorno al 5-10%, sostenuta generalmente dalla produzione della PTHrP.
  - INAPPROPRIATA SECREZIONE DI ADH, generalmente prodotto dalla neoplasia stessa, ma può risiedere in una alterata percezione, secondaria alla neoplasia, della osmolarità ematica da parte della ipofisi stessa.
- DERMATOLOGICHE come la acantosi nigricans e la dermatomiosite.

cc BY NC SA

- NEURMUSCOLARI come:
  - sindrome miastenica di Lambert Eaton caratterizzata da perdita progressiva della forza a livello di:
    - cingolo pelvico.
    - Cosce.

    Sembra sia dovuta alla produzione di autoanticorpi che bloccano la azione dei canali calcio presenti a livello della terminazione assonica.
  - Encefalopatia limbica.
  - Polineuropatia.
  - Degenerazione cerebellare.
  - Retinopatia.
- SCHELETRICO-CONNETTIVALI come:
  - IPPOCRATISMO DIGITALICO cioè allargamento a bulbo della falange distale delle mani e dei piedi legato ad aumento della componente connettivale del tessuto, si associa in modo importante ad adenocarcinoma e carcinoma squamocellulare.
  - OSTROPATIA IPERTROFICA, che a volte esordisce con ippocratismo digitale, consiste nell'ispessimento e neoformazione di osso periostale soprattutto a livello del metacarpo, metatarso e ossa lunghe, SI MANFIESTA CON DOLORE IMPORTANTE ALLE ESTREMITÀ.

    Si associa spesso a cancro del polmone ma può essere una condizione comune anche ad altre patologie.

  L'esatto meccanismo di formazione non è chiaro, si pensa dipenda dalla presenza di fattori angiogenetici importanti prodotti dalla neoplasia maligna.
- EMATOLOGICHE E VASCOLARI come:
  - leucocitosi.
  - Anemia.
  - Trombocitosi.
  - Disturbi dell'emostasi come:
    - CID.
    - Sindrome di trousseau.

  L'associazione è molto importante e mediata da fattori di tipo infiammatorio.
- SINDROME ANORESSIA-CACHESSIA.

Possono essere utili nella diagnosi precoce di patologie neoplastiche e meritano sempre un approfondimento.

SINDROMI DA METASTASI A DISTANZA:

sono sindromi determinate dalla presenza di metastasi, queste possono manifestarsi con:

- problemi NEUROLOGICI come cefalea, crisi Jacksoniane e segni di lato.
- Dolori per metastasi vertebrali o ad altri segmenti ossei.

Le metastasi epatiche sono per lunghissimo tempo asintomatiche.

DIAGNOSI:

la diagnosi può essere ESTREMAMENTE COMPLESSA e richiede l'ausilio di mezzi diagnostici molto importanti e costosi senza alcuna garanzia di giungere ad una conclusione.

ANAMENSI ED ESAME OBIETTIVO:

la ANAMNESI è sicuramente molto importante anche perché la obiettività, ad eccezione di

CC BY NC SA

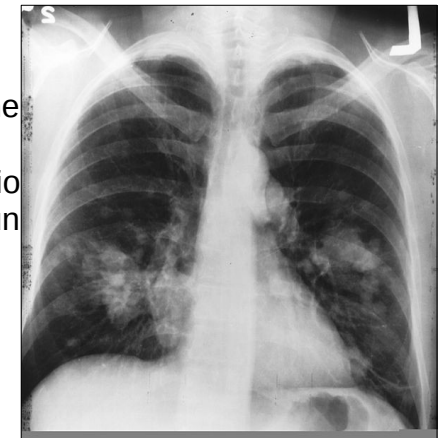
sintomi particolari sopra descritti, è fondamentalmente nulla:

- FISIOLOGICA:
  - fumo, estremamente importante in termini di rischio.
  - Attività lavorativa: sicuramente il contatto con sostanze nocive in ambito polmonare, in particolare l'asbesto ma anche la silice e non solo, può favorire molto l'evoluzione della patologia.
- FAMILIARE:
  - presenza di neoplasie polmonari in famiglia o neoplasie di altro tipo.
  - Vaccinazione o esposizione a TBC che può provocare quadri fraintendibili.
- PATOLOGICA REMOTA essenziale in particolare in relazione alla presenza di RX toraciche precedenti che possano testimoniare la presenza di opacità o meno. Al fine di stabilire se la neoplasia sia benigna o maligna si applicano dei criteri di tempo:
  - una radiografia di almeno due anni prima che testimoni la presenza di un quadro radiografico invariato può essere considerata come un indice di neoplasia benigna.
  - Una radiografia più recente, per quanto suggestiva eventualmente, non può essere considerata sufficientemente probativa da escludere la presenza di una neoplasia maligna.

  Si tratta di un PUNTO FONDAMENTALE: SOLO SE NON SONO PRESENTI REPERTI, o questi reperti non vengono portati alla luce, SI FA PARTIRE L'ITER DIAGNOSTICO NECESSARIO che comprende metodiche anche invasive e potenzialmente pericolose.
- PATOLOGICA PROSSIMA:
  - la presenza di una sintomatologia associata.
  - Neoplasie di testa e collo precedenti.

DIAGNOSTICA PER IMMAGINI:
la diagnostica per immagini prevede l'utilizzo di tecniche quali:

- RX DEL TORACE sicuramente utilissimo presidio iniziale, non è sufficiente praticamente in nessun caso.
- TAC E PET.
- BRONCOSCOPIA.
- BIOPSIA RADIOGUIDATA.



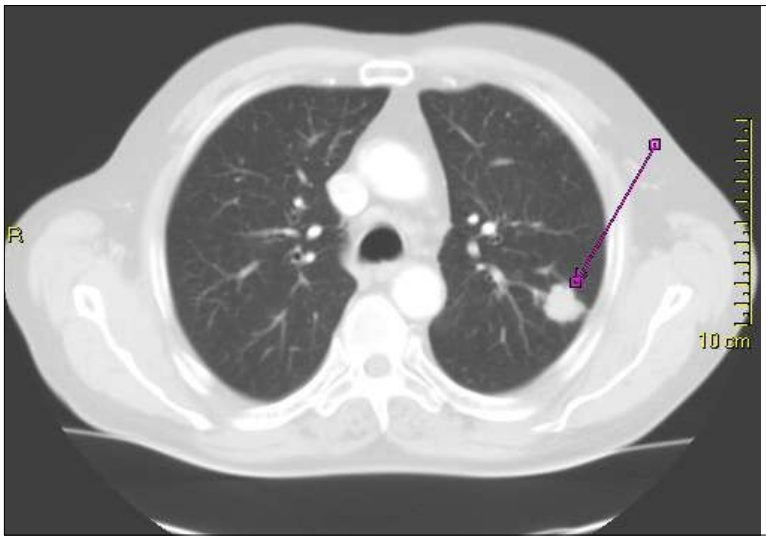
Opacità sinistra sospetta ad una RX del torace.
immagine tratta da wikipedia

L'ITER DIAGNOSTICO:
nel momento in cui una RADIOGRAFIA DEL TORACE, metodica economica e facilmente eseguibile, DIMOSTRI LA PRESENZA DI UNA OPACITÀ POLMONARE, sarà necessario eseguire degli approfondimenti:

- TAC esame fondamentale che consente di valutare aspetti molto importanti. La richiesta di una TAC può essere motivata nel tentativo di:
  - determinare dimensioni e caratteristiche della lesione: si tratta di aspetti fondamentali al fine di determinare sia le caratteristiche macroscopiche della lesione sia la sua posizione.
  - Determinare se la massa ha infiltrato le regioni circostanti.

CC BY NC SA

- Determinare la collocazione anatomica che può essere molto utile:
  - in termini operatori.
  - In termini anatomopatologici.
  - In termini broncoscopici.
- Determinare se la massa è vascolarizzata o meno e le caratteristiche della sua vascolarizzazione, si tratta di un aspetto molto importante nel distinguere lesioni neoplastiche da lesioni di altro tipo:
  - Una lesione ascessuale ha una opacità non vascolarizzata.
  - Una lesione neoplastica è tipicamente ben vascolarizzata.



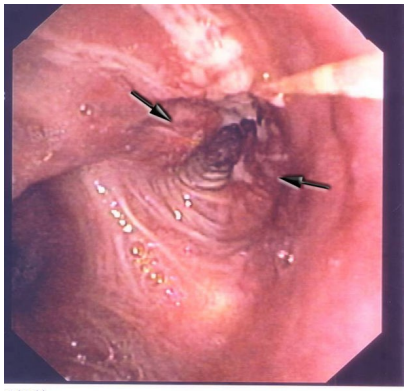
TC del torace, evidenzia molto bene la presenza di un nodulo periferico, la sua forma (lobulata) e il suo carattere infiltrativo soprattutto rispetto alla pleura.

immagine tratta da wikipedia

- Presenza di LINFANGITE CARCINOMATOSA: si tratta di una linfangite determinata dalla ostruzione linfatica da parte delle cellule tumorali, nello specifico possiamo dire che si nota molto bene la congestione locale.
- Linfonodi COINVOLTI che sono sicuramente molto importanti in termini pratici per definire la gravità del quadro, nello specifico possono essere coinvolti in forma:
  - parcellare.
  - Grossolana.

  La presenza di linfonodi invasi metastaticamente è fondamentale in termini di TERAPIA:
  - in presenza di linfonodi coinvolti in modo grossolano e diffusi la patologia è di competenza oncologica, non chirurgica, di conseguenza si passa ad una chemioterapia in quanto la malattia è sistemica.
  - Linfonodi puntiformemente coinvolti sono invece di competenza CHIRURGICA, nello specifico ricordiamo che:
    - prima si esegue una chemioterapia funzionale a far regredire la patologia.
    - quindi si esegue una chirurgia a seguito della RISTADIAZIONE DEL PAZIENTE.

- BRONCOSCOPIA: si tratta di una pratica molto difficile a causa della enorme variazione delle strutture bronchiali, nello specifico ricordiamo che:
  - le masse periferiche si raggiungono facilmente e di conseguenza si possono



CC BY NC SA

facilmente eseguire delle BIOPSIE.

-
- Le masse centrali più prossime ai piccolissimi bronchi sono difficili da raggiungere e difficili anche da analizzare, si esegue in questo caso:
  - un LAVAGGIO CON SOLUZIONE FISIOLOGICA e il liquido viene analizzato previa aspirazione per la valutazione della presenza di cellule neoplastiche.
  - Una BIOPSIA CON AGO dove il materiale prelevato viene analizzato successivamente.

  Tale esame, motivato dal fatto che la TAC ha dato un risultato sospettoso:
  - Viene fatto in anestesia locale accompagnata da lieve sedazione eventualmente.
  - Le potenziali complicazioni sono:
    - broncocostrizioni.
    - Crisi vagali.

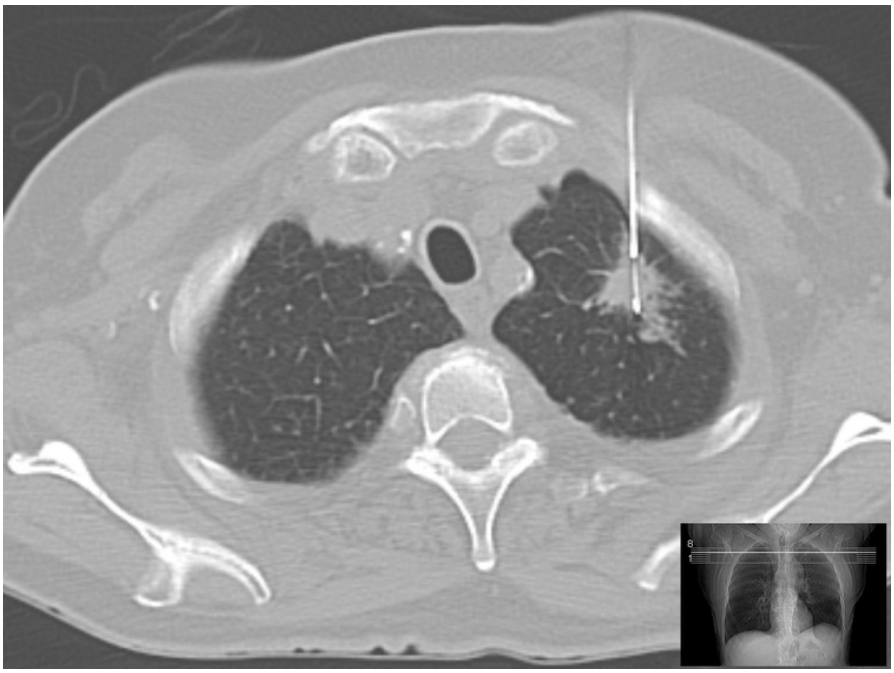
    Per questo motivo si esegue sempre un ECG durante questo esame.
  - È preceduto da prove emogeniche: in un paziente scoagulato il prelievo di campioni bioptici può provocare emorragie importanti.

  Nel complesso l'obiettivo dell'esame è quello di:
  - determinare una MAPPATURA DEL TUMORE.
  - Valutare la presenza o meno di lesioni tubercolari.
  - Valutare il citotipo che compone il tumore, si tratta di un fattore molto importante nella valutazione della prognosi e del trattamento.

  LA BRONCOSCOPIA HA DEI LIMITI MOLTO IMPORTANTI a livello TECNICO:
  - la sensibilità e la specificità di questo esame sono molto rilevanti per lesioni di grosse dimensioni, ma lesioni piccole sono difficilmente raggiungibili e analizzabili, si possono in ogni caso eventualmente prelevare tessuti di tipo linfonodale quando raggiungibili.
  - UNA BRONCOSCOPIA, soprattutto per lesioni di piccolo calibro PUÒ RISULTARE NEGATIVA PER RAGIONI PRETTAMENTE TECNICHE:
    - il lavaggio con soluzione fisiologica può risultare negativo in quanto non ha raggiunto la neoplasia.
    - La biopsia broncoscopica può non essere sufficientemente precisa e non raggiungere il tessuto malato.

  Naturalmente non sempre è positiva.
- BIOPSIA TAC GUIDATA, si tratta di un esame invasivo e difficile, si richiede nel momento in cui la LESIONE SIA PERIFERICA e non raggiungibile tramite broncoscopia e il paziente debba essere sottoposto ad una terapia chemioterapica a causa di un chirurgico: in questi casi la diagnosi deve essere più certa il possibile. Naturalmente le indicazioni possono essere anche differenti, ma generalmente i casi sono di questo tipo. Anche in questo caso È POSSIBILE CHE LA RISPOSTA DELL'ESAME SIA NEGATIVA ANCHE SE IL CANCRO È PRESENTE, condivide le stesse debolezze della broncoscopia in quanto può colpire regioni non interessate dalla lesione.

CC BY NC SA



- RICERCA DI MARKERS, utile solo in alcuni casi.
- TC PET: metodica molto utilizzata, si utilizza uno zucchero marcato con fluoro che viene assunto preferenzialmente dalle cellule che presentano una attività metabolica più importante che si presume sia correlata:
  - nelle neoplasie da un lato all'incremento della attività mitotica dall'altro all'utilizzo del glucosio per via anaerobia.
  - Nelle cellule infiammatorie per il loro caratteristico metabolismo aumentato.

  la quantità di energia viene quindi misurata sulla base del glucosio marcato assorbito dalla cellula. In linea generale ricordiamo che:
  - le neoplasie maligne del polmone consumano generalmente in maniera più importante rispetto alle lesioni infiammatorie.
  - Ci sarebbero, ma non è provato, delle forme istologiche che consumano di più e altre che consumano di meno.

  Questa metodica è molto importante anche per DEFINIRE LA PRESENZA DI METASTASI LINFONODALI che risultano analogamente alla neoplasia ipercaptanti. Utile anche per determinare la presenza di metastasi ossee.
- SCINTIGRAFIA OSSEA molto utile per individuare metastasi ossee, si esegue soprattutto nei pazienti giovani dove ci sia un rischio di collasso vertebrale.

Ogni metodica diagnostica deve essere accompagnata da un consenso informato accurato: nessuna metodica infatti da una garanzia del 100% di ottenere una diagnosi e anzi tutte le metodiche descritte presentano una natura fortemente operatore dipendente.

<u>INDAGINI CHIRURGICHE ESPLORATIVE:</u>

sono le indagini più invasive in assoluto, nello specifico ricordiamo che possiamo utilizare:

- biopsia chirurgica toracoscopica.
- Biopsia chirurgica toracotomica.
- Toracoscopia che consente di valutare la presenza di linfonodi invasi dalla neoplasia.
- Toracotomia che consente di prelevare i linfonodi presenti nel mediastino.

CC BY NC SA

INDAGINI DELLE METASTASI SURRENALICHE:
è molto frequente nella neoplasia maligna polmonare riscontrare una metastasi bilaterale alle ghiandole surrenali, dal punto di vista diagnostico possiamo dire che:

- se la massa surrenalica è inferiore a 3cm, non si approfondisce.
- Se la massa surrenalica supera i 3cm, si procede con una biopsia.

L'INCERTEZZA DELLA DIAGNOSI:
sicuramente l'impatto psicologico di una neoplasia polmonare è molto importante, ricordiamo tuttavia che molto spesso la scelta è tra:

- una mortalità chirurgica del 3% circa, considerate tutte le comorbidità.
- Una mortalità causata dalla lesione del 95% in qualche anno.

È importante nel momento in cui si pone il paziente di fronte alla scelta di operarsi o meno considerare:

- l'impatto psicologico emotivo della malattia.
- Le possibili alternative che sono fondamentalmente oncologiche: sono previsti generalmente 9 cicli di chemioterapia che spesso in questi casi è mal tollerata in quanto molto tossica.

Il grosso del problema è legato al fatto che NON SONO DISPONIBILI DIAGNOSI CERTE E DI COSEGUENZA NON È POSSIBILE ESEGUIRE NESSUN CONTROLLO.

LA STADIAZIONE:

la stadiazione si esegue fondamentalmente su tre parametri come per tutte le neoplasie:

- T caratteristiche del tumore.
- N presenza di metastasi linfonodali.
- M presenza di metastasi a distanza.

STADIAZIONE TNM DEL TUMORE DEL POLMONE	
T-TUMORE PRIMITIVO	
T0	non evidenza di tumore primario
Tis	carcinoma in situ
T1	fino a 3cm di diametro
T2	diametro superiore a 3cm o infiltrazione pleurica, atelettasie, polmonite ostruttiva
T3	tumore di qualsiasi dimensione che abbia invaso strutture per contiguità (fino ai limiti del T4) o associato ad atelettasia o polmonite ostruttva
T4	tumore di qualsiasi dimensione che abbia invaso mediastino, cuore, grossi vasi, trachea, corpi vertebrali, versamento neoplastico pericardico o pleurico o presenza di noduli tumorali satelliti omolaterali nello stesso lobo
N-INTERESSAMENTO LINFONODALE	
N0	assenza di interessamento metastatico dei linfonodi
N1	metastasi omolaterale a linfonodi peribronchiali o ilari o infiltazione diretta di entrambi
N2	metastasi ai linfonodi mediastinici o omolaterali o sottcarenali
N3	metastasi ai linfonodi mediastinici controlaterali, ilari controlaterali, scaleni, sovraclavero omo o controlaterali
M-METASTASI A DISTANZA	
M0	assenza di metastasi
MI	metastasi a distanza

Nel complesso si definiscono:

- STADIO IA:
  - T1 cioè massa minore di 3 centimetri di diametro.

CC BY NC SA

    - Assenza di interessamento linfonodale.
- STADIO IB:
    - T2, cioè massa maggiore di 3 centimetri.
    - assenza di interessamento linfonodale.
- STADIO IIA:
    - T1.
    - interessamenti dei linfonodi peribronchiali.
- STADIO IIB che può essere definito in caso di:
    - T1 o 2 accompagnato da N1.
    - T3 accompagnato da assenza di interessamento linfonodale.
- STADIO IIIA definito in caso di:
    - T1 o 2 accompagnato da N2.
    - T3 accompagnato da N1.
- STADIO IIIB dove abbiamo T4 accompagnato da N3.
- STADIO IV o delle METASTASI A DISTANZA.

L'INTERVENTO CHIRURGICO:

l'intervento chirurgico per cancro del polmone si ESEGUE UNICAMENTE NEL MOMENTO IN CUI LA STADIAZIONE DA COME RISULTATO UNO STADIO IIB, se superiore non si procede, la terapia è unicamente medica.
L'intervento prevede fondamentalmente due tipologie di operazione:

- LOBECTOMIA la più frequente.
- PNEUMECTOMIA cioè l'eradicazione completa del polmone.

LA TERAPIA PALLIATIVA:

nel momento in cui il sintomo sia molto importante dal punto di vista clinico, soprattutto la dispnea, si procede con due terapie palliative eventualmente:

- TERAPIA LASER capace di decurtare per via endobronchiale la ostruzione.
- BRACHITERAPIA che prevede l'utilizzo di un ago radioattivo che, posto per qualche minuto a contatto diretto con la neoplasia, ne elimina una parte.

L'obiettivo è solo PALLIATIVO, in nessun modo può essere curativo.

CC BY NC SA

SINDROME DELLE APNEE OSTRUTTIVE NOTTURNE

la sindrome delle apnee ostruttive notturne è una patologia che fino a poco tempo fa risultava sottostimata e poco conosciuta, ma diviene oggi, grazie alla maggiore precisione nella diagnosi e alla conoscenza dei rischi ad essa correlati sempre più importante. Le cosiddette OSAS o obstructive sleep apnea syndromes sono condizioni caratterizzate da ripetuti episodi di ostruzione delle vie aeree superiori durante il sonno, provocano quindi:

- una riduzione o interruzione del flusso aereo oronasale.
- Una riduzione della saturazione arteriosa di O_2.

Sicuramente la principale preoccupazione per questi pazienti è rappresentata dalla presenza di CORRELATE ALTERAZIONI DELLA STRUTTURAZIONE DEL SONNO che inficiano la qualità della vita e la capacità di concentrazione durante il giorno. Come accennato la riduzione del flusso oronasale di aria rappresenta un punto fondamentale nella definizione della malattia, si parla quindi di:

- APNEA assenza di flusso oronasale della durata di almeno 10 secondi associata a desaturazione di ossigeno uguale o superiore al 4% dei livelli normali. La sola presenza di una desaturazione naturalmente non definisce l'evento ne viceversa.
- IPOPNEA cioè riduzione del flusso oroansale superiore al 50% della durata di almeno 10 secondi associata a desaturazione di ossigeno uguale o superiore al 4% del normale.

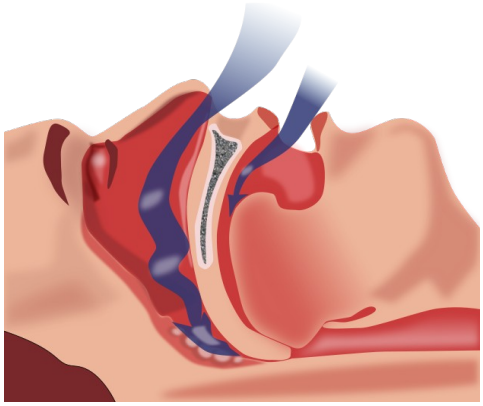


Immagine schematica di un evento di apnea notturna in un paziente che soffre di OSAS.

Per poter definire correttamente la presenza di questi eventi è quindi fondamentale poter individuare:

- flusso aereo.
- Movimento del torace e dell'addome.
- Saturazione del sangue.

La polisomnografia è l'esame che consente di eseguire questo tipo di analisi.

CLASSIFICAZIONE DELLE APNEE E DELLE IPOPNEE:

la classificazione attualmente utilizzata nella valutazione della gravità delle apnee notturne è detta classificazione AHI e prende in considerazione il numero delle apnee per ora di sonno:

- AHI minore di 5 episodi all'ora identifica un soggetto normale.
- AHI maggiore di 10 episodi all'ora identifica una sindrome da apnea notturna.
- AHI maggiore di 30 episodi all'ora indica una necessità assoluta di trattamento.

le apnee notturne sono quindi eventi FISIOLOGICI, nel momento in queste siano particolarmente prolungate o eccessive, il paziente coscientemente o incoscientemente reagisce:

- tramite il risveglio a causa della eccessiva discesa della pressione parziale di ossigeno.
- Per attivazione dei muscoli del palato che, tendendosi, aprono la via aerea superiore.

Naturalmente, vista la natura riflessa dell'evento, pazienti neurologici o pazienti con sindromi degenerative muscolari possono non rispondere adeguatamente ad un evento

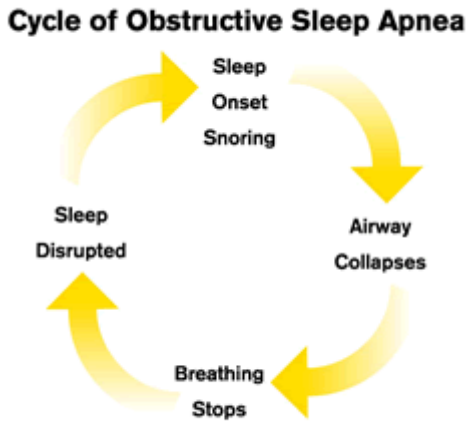
CC BY NC SA

apnoico.

SVILUPPO DELLA APNEA NOTTURNA:

normalmente il paziente si addormenta ed entra in un normale ciclo di sonno caratterizzato dalla presenza di una serie di fasi variabili e concatenate fisiologicamente tra loro, questo perdura fino a quando:

- si chiudono le vie aeree nella loro parte superiore.
- Viene meno il flusso aereo orofaringeo.
- Si sviluppa una ipossiemia.
- L'ipossiemia viene percepita dai centri respiratori superiori.
- Si sviluppa una scarica simpatica che porta a:
  - tensione dei muscoli del palato.
  - Aumento della pressione arteriosa.



Lo sviluppo di questi episodi diviene preoccupante unicamente raggiunta la frequenza di 10 eventi all'ora, a questo punto LA DESTRUTTURAZIONE DEL SONNO DIVENTA TALE DA DIVENIRE INTOLLERABILE.
La maggior parte dei pazienti SUBISCE UNA ALTERAZIONE DEL SONNO:

- nella stragrande maggioranza dei casi si sviluppa una SEMPLICE ALTERAZIONE DELLA PROFONDITÀ DEL SONNO: l'encefalo incrementa la sua attività e i muscoli coinvolti nella disfunzione recuperano parte della loro attività.
- In alcuni casi il paziente SI SVEGLIA E DIVIENE COSCIENTE, il risveglio può avvenire:
  - normalmente senza presa di coscienza della alterazione respiratoria.
  - In forma di CHOCKING: specialmente se il periodo di apnea diviene particolarmente prolungato, al risveglio il paziente avverte la sensazione di soffocamento imminente.

  Anche se il chocking in quanto tale non è indicativo di una patologia maggiormente grave, ripetuti episodi di questo tipo possono indurre alterazioni importanti della attività respiratoria.

EPIDEMIOLOGIA:

come accennato si tratta di una patologia piuttosto trascurata, soprattutto se valutiamo la sua importantissima incidenza:

- COLPISCE DAL 4 AL 9% DEGLI ADULTI CON PIÙ DI 30 ANNI, molto comune quindi.
- Colpisce maggiormente gli uomini, uno dei principali fattori è l'obesità.
- Nella donna compare più spesso dopo la menopausa in associazione, probabilmente, all'incremento del peso corporeo.
- Spesso si associa al russamento, tale associazione si rinviene:
  - nel 25% degli uomini.
  - Nel 9% delle donne.

  Il russamento è una patologia molto comune:
  - colpisce il 30% dei pazienti adulti sopra i 30 anni.
  - Il rapporto uomo e donna è di 2 a 1.

CC BY NC SA

- aumenta con l'età, soprattutto sopra i 60 anni.

Una buona anamnesi è quindi fondamentale nella valutazione del paziente.

FISIOPATOLOGIA:

le apnee si suddividono nettamente in:

- ostruttive più complesse e articolate dal punto di vista fisiopatologico, si inquadrano in patologie molto diverse e ancora molto comuni.
- Centrali legate alla perdita del drive muscolare della ventilazione, possono essere dovute a deficit:
  - muscolari.
  - Cerebrali.
  - Di altra natura.

APNEE OSTRUTTIVE:

nelle apnee ostruttive si sviluppa un restringimento CRITICO delle vie aeree superiori a livello dell'orofraringe, tra le coane e l'epiglottide. Dal punto di vista fisiopatologico possiamo dire che:

- L'apertura del segmento delle vie aeree in questione dipende dalla tensione dei muscoli dilatatore e adduttore della faringe che vengono durante ogni respiro attivati ciclicamente.
- Quando per motivi anatomici la resistenza all'inspirio supera la pressione di collasso delle vie aree, LA VIA AEREA SI CHIUDE E COLLASSA, la pressione negativa esercitata in assorbimento diviene superiore a quella che il muscolo esercita per tenere aperta la via aerea stessa.
- Si riduce o interrompe il flusso di aria e si determina una desaturazione.
- La concentrazione di O_2 comincia a calare significativamente e si arriva il sistema simpatico, complessivamente quindi avremo:
  - una scarica adrenergica.
  - Un aumento del tono muscolare.
  - Il muscolo tensore della faringe riesce ad indurre un sufficiente incremento della tensione di parete.
  - L'aria ricomincia a passare.

FATTORI DI RISCHIO:

i fattori di rischio si suddividono in due grandi categorie:

- FATTORI RINVENIBILI TRAMITE L'ANAMNENSI come:
  - età e sesso maschile, probabilmente legato al fatto che con l'avanzare dell'età incrementa l'incidenza di obesità.
  - Sono sicuramente molto importanti anche:
    - fumo.
    - Alcol.

    Che deprimono i centri del respiro.
  - Obesità, aspetto estremamente importante come accennato, più adipe riduce l'efficacia tensoria dei muscoli di parete, più è probabile che si sviluppi tale fenomeno.
  - Fattori genetici, si identificano
    - ereditarietà somatica.
    - Fattori morfologici craniofacciali che si associano a deformazioni effettivamente presenti della struttura del cranio e delle prime vie aeree, in

particolare la MICRONIAZIA caratterizzata da:
- MANDIBOLA CORTA.
- MANDIBOLA RIENTRATA.

La cui posizione riduce lo spazio retrofaringeo.

- Principi attivi come etanolo e diazepam che riducono la attività del centro respiratorio.

- FATTORI SPECIFICI identificabili tramite tecniche particolari:
  - anomalia della conformazione delle vie aeree superiori, in particolare risulta molto importante la riduzione del diametro laterale della faringe documentabile, in ambito di ricerca, tramite RMN.
  - Riduzione del calibro delle vie aeree, nello specifico ricordiamo alcune condizioni di carattere conformazionale:
    - micrognazia.
    - Ipoplasia mandibolare.
    - Retropulsione mandibolare.
    - Gozzo.
    - Disostosi craniofacciale.
  - Maggiore complianza e tendenza al collasso delle vie aeree superiori.

ASPETTI FISIOLOGICI E FISIOPATOLOGICI DEL SONNO:

nel corso di un normale sonno notturno:

- si assiste ad una fisiologica riduzione progressiva della ventilazione.
- Si sviluppa un aumento delle resistenze delle vie aeree superiori.
- Si riduce l'attività tonica del tensore del palato.
- Si riduce la sensibilità alle sensazioni di:
  - ipossia.
  - Ipercapnia.
- Si innescano dei meccanismi di compenso che inducono un incremento della attività ventilatoria, in questo modo il paziente riesce a riprendere la sua normale respirazione.

ASPETTI CLINICI:

nel complesso la sintomatologia clinica della sindrome da apnee notturne si divide in due grandi categorie:

- SINTOMI NOTTURNI tipicamente associati a:
  - russamento intenso, generalmente riferito dal partner.
  - insonnia e sonno discontinuo.
  - ripetuti risvegli con sensazione di soffocamento, come accennato questi eventi se frequenti vanno visti con preoccupazione.
  - apnee riferite dal partner: il paziente smette di respirare nel sonno per poi, visti i meccanismi di compenso sopra descritti, riprendere a respirare normalmente.
  - Nicturia: il paziente si sveglia durante la notte per urinare per un numero di volte superiore rispetto a quanto non avvenga durante il giorno. Questo aspetto è legato:
    - alle modificazioni fisiologicamente indotte dalla scarica adrenergica legata alla apnea notturna.
    - Alle modificazioni della attività vescicale: il sistema simpatico induce un decremento della sensazione della minzione, ma dilata la vescica, al termine

CC BY NC SA

della scarica adrenergica di conseguenza l'effetto dello stiramento del detrusore vescicale è quello di indurre un incremento della necessità mittoria.

- SINTOMI DIURNI associati a:
  - sonnolenza diurna: si tratta del sintomo cardine e in assoluto più pericoloso in quest'ambito.
  - Cefalea legata a:
    - sonno non ristoratore.
    - Alterazioni della pressione di ossigeno nel sangue.
  - Astenia e riduzione della capacità lavorativa.
  - Amnesie frequenti.
  - Depressione o irritabilità.
  - Impotenza sessuale.

CARATTERISTICHE CLINICHE DEL PAZIENTE:

in una buona percentuale di casi di sindrome da apnea ostruttiva possiamo riscontrare un quadro clinico abbastanza comune caratterizzato da:

- russamento, il 100% dei pazienti con apnea notturna ostruttiva sono russamentosi.
- sonnolenza diurna che si registra nell''82% dei casi
- obesità, caratteristica estremamente comune, si registra nell''80% dei casi.
- Apnee notturne riferite, circa nel 50% dei casi.
- Ipertensione arteriosa, registrata in circa il 50% dei casi.

Molto spesso in un quadro di apnea notturna ostruttiva possiamo rinvenire la presenza di alterazioni fisiopatologiche molto importanti quali:

- PATOLOGIE CARDIOVASCOLARI, in presenza di apnea ostruttiva notturna aumenta l'incidenza di:
  - IPERTENSIONE ARTERIOSA: praticamente sempre presente. La apnea notturna rappresenta una delle prime cause secondarie DI IPERTENSIONE ARTERIOSA, anche e soprattutto in relazione alla scomparsa dell'effetto dippers caratteristico dei pazienti malati di questo tipo di patologia.
  - Aritmie soprattutto fibrillazione atriale ovviamente.
  - Angina pectoris.
  - infarto miocardico acuto.
  - cuore polmonare.
  - Insufficienza cardiaca congestizia.
  - Ictus cerebri.
- patologie endocrino metaboliche quali:
  - obesità.
  - diabete mellito.
  - Ipotiroidismo.
  - Acromegalia.

DIAGNOSI:

l'iter diagnostico può essere estremamente difficoltoso in alcuni casi, complessivamente ricordiamo che sono fondamentali:

- raccolta dei dati anamnestici e controllo delle comorbidità e fattori di rischio.
- Esame obiettivo generale.
- Valutazione della funzione cardiorespiratoria.

cc BY NC SA

- Valutazione del grado di sonnolenza diurna.

SCALE DI VALUTAZIONE DELLA APNEA OSTRUTTIVA NOTTURNA:

esistono due scale per la valutazione di questo tipo di patologia:

- EPWORTH SLEEPNESS SCALE, utile nel valutare una generica sonnolenza, si tratta di un questionario autosomministrato con le seguenti domande alle quali si risponde con un punteggio da 1 a 3 dove 1 è praticamente mai e 3 molto probabilmente:
  - addormentarsi seduto leggendo.
  - Addormentarsi guardando la tv.
  - Addormentarsi in luogo pubblico seduto e senza svolgere attività.
  - Addormentarsi viaggiando come passeggero per un'ora senza soste.
  - Addormentarsi riposando nel pomeriggio sul divano.
  - Addormentarsi seduto parlando con qualcuno.
  - Seduto comodamente dopo un pranzo senza aver assunto alcolici.
  - Alla guida di una macchina ferma nel traffico da pochi minuti.

  Sicuramente questo questionario consente di obiettivare cose altrimenti non obiettivabili, tuttavia in un contesto di questo tipo, essendo il punteggio soglia di sospetto 6, molti pazienti risultano ovviamente FALSAMENTE POSITIVI e il questionario andrebbe posto con attenzione chiedendo al paziente informazioni ben precise soprattutto relative al livello di interesse che il paziente presenta al momento dell'addormentamento
- QUESTIONARIO DI BERLIN, questionario estremamente utile, consente una analisi maggiormente approfondita del problema, il punteggio si ricava a partire da un calcolo matematico piuttosto complesso, eventualmente sarà necessario provvedere a controlli più approfonditi.

cc BY NC SA

Height (m) _____ Weight (kg)_____ Age_____ Male / Female

Please choose the correct response to each question.

CATEGORY 1

1. **Do you snore?**
   - ☐ a. Yes
   - ☐ b. No
   - ☐ c. Don't know

If you snore:

2. **Your snoring is:**
   - ☐ a. Slightly louder than breathing
   - ☐ b. As loud as talking
   - ☐ c. Louder than talking
   - ☐ d. Very loud – can be heard in adjacent rooms

3. **How often do you snore**
   - ☐ a. Nearly every day
   - ☐ b. 3-4 times a week
   - ☐ c. 1-2 times a week
   - ☐ d. 1-2 times a month
   - ☐ e. Never or nearly never

4. **Has your snoring ever bothered other people?**
   - ☐ a. Yes
   - ☐ b. No
   - ☐ c. Don't Know

5. **Has anyone noticed that you quit breathing during your sleep?**
   - ☐ a. Nearly every day
   - ☐ b. 3-4 times a week
   - ☐ c. 1-2 times a week
   - ☐ d. 1-2 times a month
   - ☐ e. Never or nearly never

CATEGORY 2

6. **How often do you feel tired or fatigued after your sleep?**
   - ☐ a. Nearly every day
   - ☐ b. 3-4 times a week
   - ☐ c. 1-2 times a week
   - ☐ d. 1-2 times a month
   - ☐ e. Never or nearly never

7. **During your waking time, do you feel tired, fatigued or not up to par?**
   - ☐ a. Nearly every day
   - ☐ b. 3-4 times a week
   - ☐ c. 1-2 times a week
   - ☐ d. 1-2 times a month
   - ☐ e. Never or nearly never

8. **Have you ever nodded off or fallen asleep while driving a vehicle?**
   - ☐ a. Yes
   - ☐ b. No

If yes:

9. **How often does this occur?**
   - ☐ a. Nearly every day
   - ☐ b. 3-4 times a week
   - ☐ c. 1-2 times a week
   - ☐ d. 1-2 times a month
   - ☐ e. Never or nearly never

CATEGORY 3

10. **Do you have high blood pressure?**
    - ☐ Yes
    - ☐ No
    - ☐ Don't know

DIAGNOSI STRUMENTALE:

una volta verificato che il paziente potrebbe presentare una patologia di questo tipo, LA DIAGNOSI DEFINITIVA NON PUÒ PRESCINDERE DA UN MONITORAGGIO STRUMENTALE DEL SONNO DURANTE UNA INTERA NOTTE: l'unico esame che veramente consente di fare diagnosi di apnea notturna ostruttiva è la POLISOMNOGRAFIA. La esecuzione di una polisomnpgrafia è consigliata nei pazienti che presentano:

- Russamento abituale e persistente da solo o con altri sintomi o segni.
- Almeno 2 degli altri sintomi, diversi dal russamento abituale e persistente come:

cc BY NC SA

    - pause respiratorie.
    - risvegli con soffocamento o pause respiratorie.
    - sonnolenza diurna.
- La presenza di un sintomo diverso dal russamento abituale e persistente e di almeno due segni .
- La presenza di un sintomo diverso dal russamento abituale e persistente e almeno un segno in soggetti in cui il russamento non è accertabile, per esempio perché il paziente dorme da solo:

LA VALUTAZIONE STRUMENTALE:

la valutazione strumentale, inizialmente eseguita un monitoraggio cardiorespiratorio ridotto per la valutazione di questo tipo di patologie, ad oggi è noto tuttavia che è indispensabile un MONITORAGGIO CARDIORESPIRATORIO COMPLETO O POLISOMNOGRAFIA che prevede la valutazione di:

- rumore respiratorio.
- Flusso aereo oronasale.
- Due fasce, una al torace e una all'addome.
- Frequenza cardiaca e ossimetria tramite l'utilizzo di un saturimetro.
- Sensore di posizione, utile ad identificare la associazione tra sintomatologia e posizione del paziente, spesso molto rilevante.

Anche attraverso questo metodo tuttavia non risulta possibile:

- valutare i microrisvegli non associati ad apnee sopraliminali.
- Distinguere le diverse fasi del sonno.
- Capire quanto è destrutturato il sonno del soggetto.

Altro esame molto importante nel valutare casi difficili o dubbi è sicuramente la POLISOMNOGRAFIA COMPLETA IN LABORATORIO, prevede la valutazione di:

- tutto il sonno tramite elettroencefalogramma.
- Elettrocardiogramma.
- elettromiogramma sottomentoniero.
- Flusso aereo oronasale.
- rumore respiratorio.
- Movimento toraco addominale.
- Frequenza cardiaca.
- Ossimetria.
- Posizione corporea.
- Non sempre, ma se lo si ritiene necessario, anche:
    - pressione endoesofagea.
    - movimento degli arti.

Si tratta di una misura estremamente invasiva utilizzata solo in ambito estremamente specialistico e per determinati tipi di pazienti.

Tramite questa tecnica è possibile valutare anche i RERA o respiratory effort releated arousal, si tratta di:

- eventi respiratori che non raggiungono la soglia di apnea o ipopnea ma provoca una alterazione e frammentazione del sonno.
- Richiedono la polisomnografia per essere percepiti.
- Possono essere inclusi negli eventi CONTEGGIATI NELLA AHI descritta inizialmente.

CC BY NC SA

Tale tecnica quindi si adotta per pazienti che presentano delle alterazioni del sonno importanti ma non sufficienti a definire la patologia nonostante i sintomi siano presenti.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE:

può in alcuni casi essere necessario distinguere tra:

- apnee centrali del sonno, non sono apnee a carattere ostruttivo anche se clinicamente sono PRATICAMENTE INDISTINGUIBILI DA ESSE, la diagnosi diviene di competenza neurologica.
- Sindrome da aumentata resistenza delle vie aeree: sindrome molto rara caratterizzata da microrisvegli che non configurano una vera apnea.
- Movimenti periodici delle gambe durante il sonno, si parla di sindrome delle gambe senza riposo.
- Narcolessia.
- Ipersonnia idiopatica.
- Malattie psichiatriche.
- Alterazioni del ritmo sonno veglia.
- Malattie organiche.

Soprattutto in questo contesto una adeguata anamnesi consente di inquadrare abbastanza bene la malattia.

CONSEGUENZE POTENZIALMENTE MORTALI:

complessivamente le potenziali complicanze portali possono essere:

- ictus cerebri.
- Ariemie ventricolari.
- Infarto del miocardio.
- Incidente stradale: è caratteristico il colpo di sonno in questi pazienti tanto che in alcuni paesi del mondo, per esempio gli Stati Uniti d'America, l'utilizzo di macchinari pericolosi ed eventualmente anche la guida sono preclusi in assenza di trattamento adeguato.

TRATTAMENTO:

sicuramente i presidi terapeutici utilizzabili non sono tantissimi e molto spesso sono fortemente invasivi:

- la RIDUZIONE DEL PESO CORPOREO è sempre e comunque il punto di partenza fondamentale: salvo trattamento chirurgici bariatrici ed altri tipi di interventi specifici, purtroppo si tratta di un obiettivo molto difficile da realizzare.
- Terapia farmacologica, fondamentalmente inutile, si possono utilizzare:
  - modafenil, ottimale per il trattamento della iperinsonnia residua da apnee.
  - Trattamenti locali come spry nasali o simili che incrementino il tono della parete.

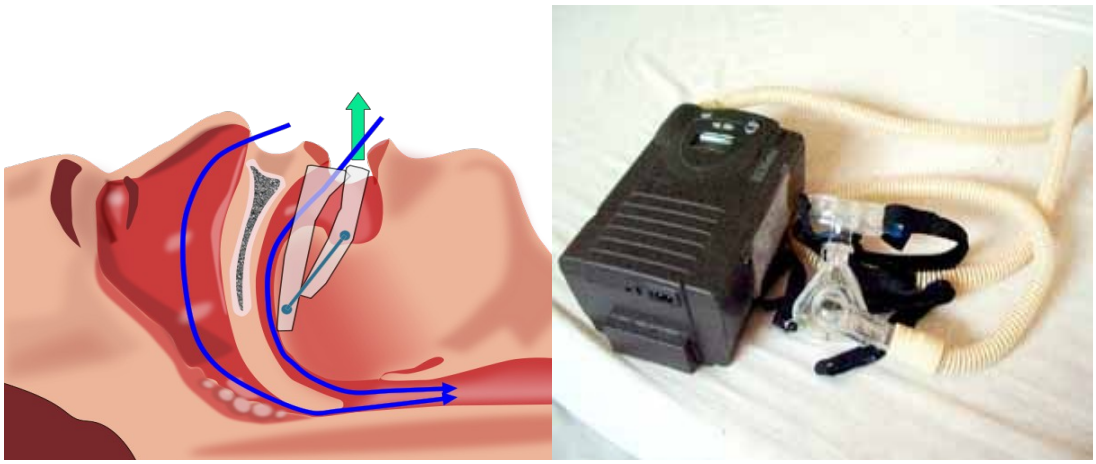
  Farmaci ad azione sistemica o di altro tipo difficilmente possono ottenere risultati adeguati.
- Dispositivi meccanici, che si rivelano ESTREMAMENTE EFFICACI, nello specifico:
  - CPAP NASALE ovvero continuing positive airway pressure: si tratta di una terapia CAUSALE non eziologica, aumentando la pressione delle vie aeree si ottiene una netta facilitazione della attività respiratoria. Il principale problema in questo contesto è quello di far accettare al paziente una terapia di questo tipo e nei casi più gravi si può arrivare a trattamenti estremamente maggiormente incisivi utilizzati per esempio anche nella BPCO, soprattutto se coesistono altri quadri pneumologici. Gli effetti collaterali legati a questa terapia sono:

CC BY NC SA

- abrasioni cutanee e ulcerazioni del naso.
- Manifestazioni allergiche al silicone.
- Irritazioni oculari e delle congiuntive.
- Congestione nasale.
- Essiccamento e raffreddamento delle vie aeree superiori.

generalmente è sufficiente utilizzare un UMIDIFICATORE, tuttavia in alcuni casi la terapia risulta non tollerabile.

- PROTESI MANDIBOLARI: si tratta di protesi che si applicano al livello del cavo orale e, allargando la mandibola e quindi lo spazio retromandibolare, aumentano la resistenza della via aerea al collasso.



A sinistra uno schema di una protesi mandibolare, a destra un apparecchio per la CPAP nasale.

- APPROCCI CHIRURGICI, si possono eseguire:
  - UVULOPALATOFARINGOPASTICA: intervento ben tollerato soprattutto in chi presenta un indice di apnea grave. Prima di procedere all'intervento è importante prestare estrema attenzione al fatto che questo risulti effettivamente risolutivo, se così non fosse si riduce in modo importante la compliance alla respirazione assistita:
    - per la presenza di problemi di tipo chirurgico.
    - A causa di problemi di ipersensibilizzazione.

    Il paziente difficilmente potrà utilizzare la CPAP quindi.
  - Chirurgia maxillo facciale.
- TRATTAMENTO POSIZIONALE: si possono tentare degli approcci meccanici nel momento in cui si registri la presenza di una apnea posizionale.

In caso di OVERLAP SYNDROMES, sindromi cioè a carattere pneumologico che si sovrappongono tra loro, il trattamento dovrà essere valutato con estrema attenzione.

CC BY NC SA

PATOLOGIE DELLA PLEURA

le patologie della pleura sono un insieme di malattie abbastanza complesso comprendente:

- il versamento pleurico.
- Lo pneumotorace.
- Le neoplasie della pleura.

VERSAMENTO PLEURICO:

si tratta di versamenti liquidi che si interpongono tra pleura parietale e pleura viscerale, i versamenti pleurici possono derivare da:

- capillari della pleura parietale e della pleura viscerale.
- Dagli spazi interstiziali del polmone.
- Dalla cavità peritoneale attraverso piccoli fori presenti nel diaframma.

SINTOMATOLOGIA:

- dispnea da sforzo con tendenza all'aggravamento.
- Dolore toracico, può presentarsi:
  - sottomammario o ascellare.
  - Interscapolare se interessa la pleura diaframmatica.
- Esordio in assenza di febbre.

OBIETTIVITÀ:

il versamento risulta obiettivabile in associazione a:

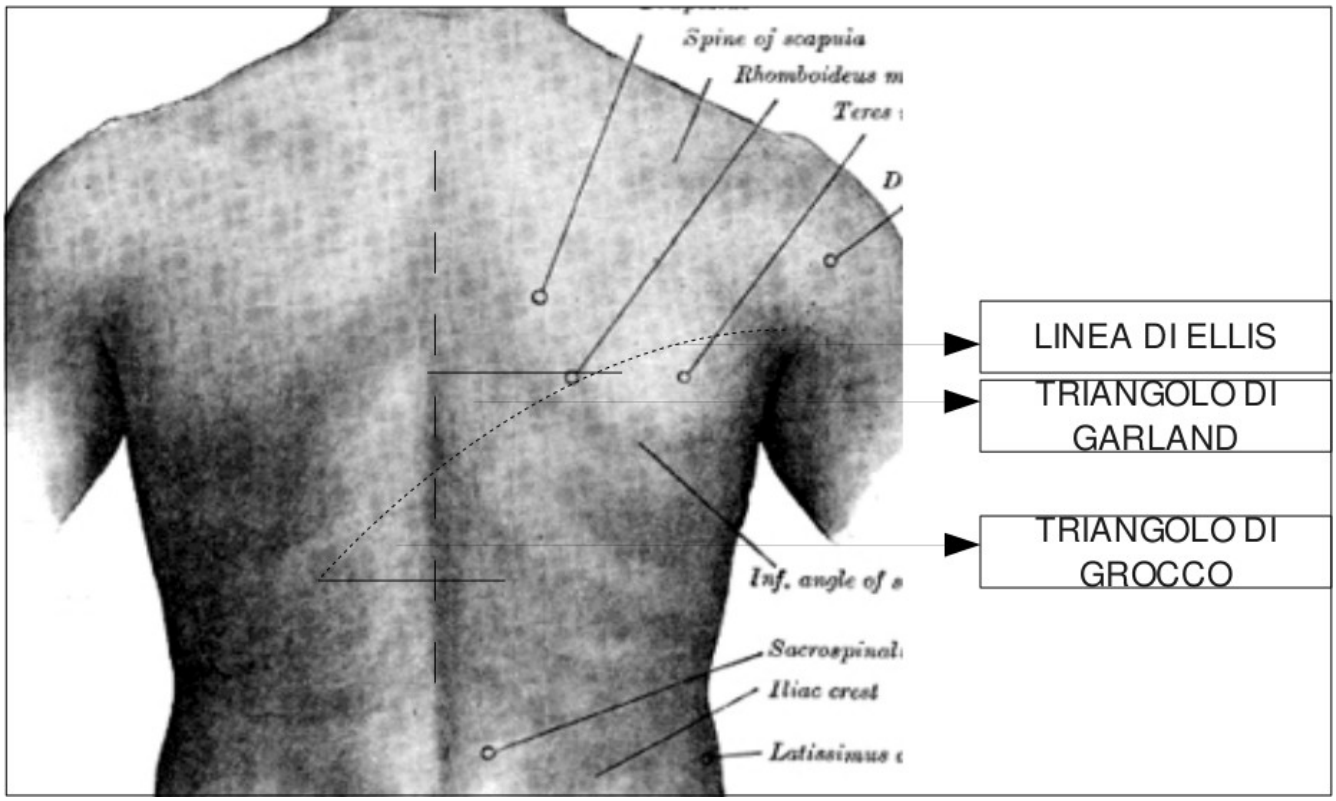
- ottusità percussoria.
- Riduzione del fremito vocale tattile.
- Riduzione del rumore respiratorio.

IL VERSAMENTO INFIAMMATORIO:

nel caso del versamento infiammatorio, un versamento particolarmente ricco in fibrina, l'obiettività risulta particolarmente evidente in relazione ad alcune zone della parte posteriore del torace, ricordiamo:

- NEL TRIANGOLO DI GARLAND delimitato da:
  - linea vertebrale.
  - Linea di DEMOISEAU ELLIS: si tratta di una linea che congiunge l'apice della parete posteriore del cavo ascellare con la linea vertebrale decorrendo ricurva verso il basso.
- NEL TRIANGOLO DI GROCCO: mentre nel caso del triangolo di garland la eziologia è evidente, questo triangolo si forma per ragioni ignote, si colloca su una linea retta obliqua che dalla linea vertebrale, a metà del lato verticale del triangolo di garland, si porta verso il basso.

CC BY NC SA



EZIOLOGIA:
dal punto di vista patogenetico gli elementi che favoriscono la formazione di versamenti sono due:

- AUMENTATA PERMEABILITÀ.
- RIDOTTA PRESSIONE ONCOTICA.

Fisiologicamente infatti tra i foglietti si trova una quantità minima, 1-20cc, di liquido, che in condizioni normali presenta una pressione di -5cmH_2O: in questa condizione di equilibrio solo il foglietto PARIETALE produce liquido mentre quello viscerale e quello parietale contribuscono al suo riassorbimento. Il riassorbimento è determinato:

- dalla LEGGE DI STARLING:
  dove con lettere latine sono indicate le pressioni idrostatiche tra i due comparti e con le
  $$Q = K[(P1 - P2) - \sigma(\pi 1 - \pi 2)]$$
  lettere greche le pressioni osmotiche tra i due comparti (sangue e cavo pleurico).
- dal drenaggio linfatico.
- Dal trasporto mediato da pompe cellulari.

VERSAMENTO ESSUDATIZIO E TRASUDATIZIO:
il versamento pleurico può essere definito come:

- ESSUDATIZIO caratteristicamente dovuto ad una malattia tissutale e caratterizzato da:
  - rapporto tra proteine pleuriche e plasmatiche superiore a 0,5.
  - rapporto tra LDH pleurica e plasmatica superiore a 0,6.

  cause caratteristiche sono:
  - polmonite.

CC BY NC SA

    - Neoplasie polmonari o pleuriche.
    - Embolia polmonare.
    - Scompenso cardiaco.
- TRASUDATIZIO caratteristicamente dovuto alla reazione di un tessuto sano:
    - rapporto tra proteine pleuriche e plasmatiche superiore a 0,5.
    - rapporto tra LDH pleurica e plasmatica superiore a 0,6.

  sbilanciamento tra pressione idrostatica ed oncotica, generalmente bilaterale, causato da:
    - scompenso cardiaco.
    - Cirrosi.
    - Sindrome nefrosica.
    - Embolia polmonare.
    - Dialisi peritoneale.
    - Malnutrizione.

Si parla di criteri di LIGHT.

VERSAMENTI NEOPLASTICI:

i versamenti determinati da neoplasie possono presentare carattere:

- SIEROSO: questi versamenti sono determinati da una alterazione della attività di drenaggio linfatico che è estremamente importante come noto.
- SIEROEMATICO.
- EMATICO che possono essere determinati da:
    - invasione diretta da parte del tumore della pleura.
    - Sanguinamento diretto da parte del tumore.

CHILOTORACE:

versamento dovuto all'accumulo di chilo, liquido linfatico arricchito di grassi di origine intestinale, nel cavo pleurico. L'interessamento del dotto toracico è molto importante nella eziologia di questo evento:

- TRAUMA.
- IATROGENO in ambito:
    - radioterapeutico.
    - Inserimento di CVC.
- NEOPLASTICO associato a compressione estrinseca del dotto toracico.
- SECONDARIO a cirrosi, linfoangioleiomiomatosi, sarcoidosi.
- IDIOPATICO.

Fondamentalmente si riversa nel cavo pleurico una enorme quantità di elementi proteici e lipidici la cui scomparsa dal circolo determina una perdita di proteine, immunoglobuline, lipidi e vitamine dando un quadro di:

- ipovolemia.
- Malnutrizione.
- Immunodeficienza.

Dal punto di vista laboratoristico distinguiamo il CHILOTORACE dovuto al versamento di chilo dallo PSEUDOCHILOTORACE, dovuto alla lisi di cellule infiammatorie che riversano nel cavo

pleurico enormi quantità i lipidi e soprattutto colesterolo:

CHILOTORACE	PSEUDOCHILOTORACE
Trigliceridi: • superiori a 110mg/dl . • Rapporto liquido/siero superiore a 1. Colesterolo: • minore di 100mg/dl. • Rapporto liquido/siero superiore a 1. Chilomicroni. Linfocitosi.	• Trigliceridi inferiori a 50mg/dl. • Colesterolo maggiore a 200mg/dl. • Chilomicroni assenti.

DIAGNOSI:
la diagnosi si esegue generalmente tramite:

- anamnesi.
- Rx torace.
- Tc torace.
- Toracentesi e toracentesi ecoguidata.
- Toracoscopia.

INDAGINI RADIOLOGICHE:
le indagini radiologiche sono fondamentali in questo contesto:

- RX DEL TORACE che consente di valutare la presenza di un versamento se:
  - superiore a 300cc sul pianto anteroposteriore.
  - Superiore a 100cc sul piano laterolaterale.
  - Fino a 10-20cc se il paziente viene posto in decubito laterale, operazione utile anche nel momento in cui si intenda valutare se il versamento sia saccato o meno.
- ECOGRAFIA TORACICA che permette di apprezzare la presenza di quote minime di versamento liquido come una zona IPOECOGENA TRA PARETE TORACICA E POLMONE:
  - maggiormente precisa nel valutare la posizione del versamento e come guida per la toracentesi.
  - Consente di valutare se il versamento sia saccato o meno.
- TC DEL TORACE che identifica anche quantità minime di versamento e tende a sovrastimarle.

TORACENTESI E VALUTAZIONE DEL VERSAMENTO:
la toracentesi è una manovra di prelievo che va eseguita per ogni pazienti con versamento pleurico di eziologia non determinata, si procede come segue:

- si fa sedere il paziente.
- Si determina tramite percussione il punto superiore del versamento.
- Si disinfetta la cute e si esegue una anestesia locale.
- Si introduce l'ago mantenendo il sistema a pressione negativa al di sopra del margine costale.
- Si raccoglie il liquido, non più di 1500cc per volta.

I rischi sono sempre quelli di indurre sanguinamento della arteria intercostale, pneumotorace,

reazioni vagali, edema polmonare da riespansione.
CARATTERISTICHE MACROSCOPICHE:

- generalmente sono versamenti di colore giallo citrino.
- Aspetto ematico, caratteristico di:
  - traumi.
  - Versamenti neoplastici.

  Si parla di emotorace quando il rapporto tra ematocrito del liquido e del sangue supera 0.5.
- aspetto lattescente o torbido:
  - EMPIEMA, alla centrifugazione il sopranatante restituisce cellule bianche.
  - KILOTORACE o PSEUDOKILOTORACE alla centrifugazione il sopranatante restituisce lipidi.
- Aspetto putrido, generalmente dovuto ad empiema da anerobi.
- Odore di urina, urinotorace.

CARATTERISTICHE CHIMICOFISICHE DEL VERSAMENTO:
si eseguono generalmente valutazioni relative a:

- pH, proteine totali, albumina, LDH, colesterolo, trigliceridi, glucosio, amilasi.
- Conta cellulare, ricerca di cellule atipiche.
- Ricerca di germi comuni e micobatteri.

Sulla base di queste indagini, come accennato, si definisce il versamento come TRASUDATIZIO O ESSUDATIZIO secondo i criteri di light. Se viene individuato un ESSUDATO si deve procedere nella analisi del liquido e nella analisi della patologia, se invece si tratta di un trasudato, si tratta in modo più approfondito la patologia di base.

EMPIEMA PLEURICO:

con il termine EMPIEMA PLEURICO si indica la presenza di MATERIALE PURULENTO NEL CAVO PLEURICO.
Come noto si tratta di patologie ad eziologia batterica determiante da cocchi piogeni, nello specifico:

- BATTERI AEROBI:
  - GRAM POSITIVI:
    - pneumococco molto comune.
    - staffilococco aureo, molto comune nei bambini, meno negli adulti.
  - GRAM NEGATIVI:
    - escherichia coli.
    - pseudomonas aeruginosa.
- BATTERI ANAEROBI molto spesso coinvolti

PATOGENESI:
l'empiema può essere definito come:

- PRIMITIVO cioè di formazione direttamente pleurica.
- SECONDARIO cioè proveniente da altri focolai infettivi, è a sua volta definibile come di provenienza:
  - diretta.

- Linfatica.
- Ematica.

PRESENTAZIONE CLINICA DELLA MALATTIA:

l'empiema pleurico si manifesta principalmente con due sintomi evidenti:

- DOLORE IMPORTANTE ALL'EMITORACE INTERESSATO.
- FEBBRE ALTA spesso inizialmente setticopiemica, poi continua.

Il quadro radiografico è piuttosto generico e indica, ovviamente LA PRESENZA DI UNA OPACITÀ IMPORTANTE.

OBIETTIVITÀ:

l'obiettività di una patologia di questo tipo può interessare fondamentalmente:

- ISPEZIONE dove si potrà registrare una eventuale asimmetria di espansione.
- PALPAZIONE dove si potrà registrare un fremito vocale tattile ridotto.
- PERCUSSIONE dove si potrà registrare una ottusità.
- ASCOLTAZIONE dove non potremo percepire alcun murmure.

QUADRO RADIOLOGICO:

la scelta migliore è quella di eseguire, una volta osservata la radiografia e il quadro clinico, una TC, questa dimostrerà eventualmente la presenza di:

- un addensamento polmonare evidente.
- Un eventuale pachipleurite pleurica cioè un ispessimento della parete delle due pleure.
- La presenza di liquido purulento che appare in questo caso di colore grigiastro.

La TC consente di escludere una atelettasia in quanto si può evidenziare la presenza di una pervietà delle strutture bronchiali: normalmente a seguito di una ostruzione atelettasica il bronco viene ad essere svuotato dell'aria al suo interno e di conseguenza risulta vuoto.



TC di un empiema pleurico, si notano molto bene le raccolte saccate presenti nel polmone sinistro accompagnate da riduzione del volume dell'emitorace e ispessimento pleurico.

immagine tratta da wikipedia

STADI DELL'EMPIEMA:

l'empiema tende normalmente ad evolvere attraverso quattro stadi fondamentalmente, nello specifico:

- STADIO I: è presente un essudato determinato da una aumentata permeabilità pleurica.
  - Corrisponde ai versamenti parapneumonici non complicati ed è inizialmente sterile.
  - Inizia con un blando deposito di fibrina sulle superfici pleuriche.
- STADIO II: inizia l'infezione vera e propria e la definizione diviene non tanto clinica quanto laboratoristica. Si definisce lo stadio secondo come lo stadio in cui:
  - i globuli bianchi sono maggiori a 500 cellule per millilitro.
  - Il peso specifico è superiore a 1018kg/m^3.
  - il livello di proteine è maggiore a 2-5 g/dl.
  - pH inferiore a 7,2.
  - la LDH supera le 1000 unità per litro.

  In questa fase il deposito di fibrina sulle superfici pleuriche è molto aumentato.
- STADIO III che si sviluppa generalmente dopo sette giorni, ma in alcuni casi anche dopo 2-3 giorni se la patologie procede rapidamente. Nel complesso:
  - i globuli bianchi salgono oltre i 15.000 per microlitro.
  - Il pH scende sotto a 7.
  - il glucosio scende al di sotto di 50mg/dl.
  - La LDH aumenta sopra le 1000 ui/l.

  I depositi di fibrina cominciano ad inficiare la mobilità polmonare sottostante e fondamentalmente le pleure diventano, dopo 2-3 settimane, un vero e proprio deposito di FIBRINA, un cotenna.
  - Il versamento è francamente purulento.
  - Il 75% è composto di cellule.
- FASE IV o della CRONICIZZAZIONE, se la situazione non si risolve:
  - fibrosi intensa.
  - Contrazione ed intrappolamento del polmone.
  - Atelettasia.
  - Infezione polmonare prolungata.
  - Riduzione delle dimensioni dell'emitorace.

<u>L'ESPANSIONE DELL'EMPIEMA:</u>

l'empiema tende spontaneamente a portarsi verso regioni limitrofe al polmone:

- verso la parete toracica.
- Verso il polmone e i bronchi.
- Verso il pericardio e il mediastino.

<u>L'EVOLUZIONE DOPO IL QUARTO STADIO:</u>

l'evoluzione dell'empiema dal quarto stadio può seguire DUE STRADE:

- EVOLUZIONE IN GUARIGIONE, la guarigione del processo suppurativo può avvenire in modo più o meno buono, si possono avere:
  - pachipleurite e spessa cotenna formata da tessuto connettivale.
  - Retrazione polmonare.
  - Bronchectasie.
  - Retrazione della parete toracica.

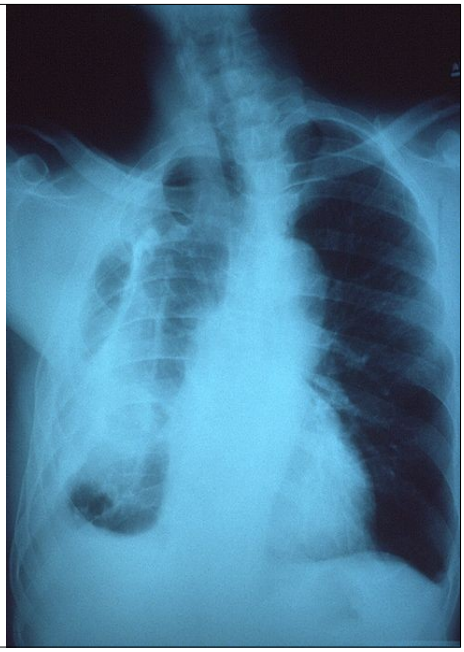
CC BY NC SA

    - Restititutio ad integrum.
- EVOLUZIONE IN CRONICIZZAZIONE dove:
    - il processo suppurativo permane.
    - Viene meno la espansione del polmone.



A sinistra una pleura fibrosa e calcifica a seguito di un empiema, a destra limmagine radiografica di un fibrotorace conseguenza di un empiema importante.

immagine tratta da wikipedia
immagine tratta da wikipedia



COMPLICAZIONI, SINTOMI E DIAGNOSI DIFFERENZIALE:
le complicazioni possono essere:

- ACUTE legate alla formazione di sepsi o alla insufficienza respiratoria. La sintomatologia caratteristica interessa:
    - febbre.
    - Dispnea.
    - Tosse.
    - Dolore toracico.
    - Stato ipossico fino eventualmente alla confusione mentale, ansia, tachicardia e dispnea.
- CRONICHE legate ai processi di cicatrizzazione o di cronicizzazione della malattia, eventualmente la sua FISTOLIZZAZIONE:
    - con la parete toracica.
    - Con i bronchi principali.
    - Con il pericardio.
    - Mediastiniti con apertura della raccolta nel mediastino.

DIAGNOSI:
la diagnosi può essere:

- CLINICA tramite ovviamente segni e sintomi descritti e l'obiettività che l'empiema, come massa interposta tra la parete toracica e il polmone, presenta.
- ANALISI DEL VERSAMENTO LIBERO O SACCATO tramite toracentesi quindi.
- RX DEL TORACE.

CC BY NC SA

- TC DEL TORACE.
- ECOGRAFIA.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE:

la diagnosi differenziale riguarda fondamentalmente due aspetti:

- DISCRIMINARE TRA BRONCOPOLMONITE ED EMPIEMA: la sintomatologia è fondamentalmente la stessa, la presenza di:
  - un quadro infettivo prolungato nel tempo.
  - Una febbre suppurativa.
  - Un peggioramento della condizione del paziente.

  Induce a sospettare la presenza di un empiema.
- DISCRIMINARE TRA BATTERI AEROBI ED ANEROBI, nello specifico ricordiamo che:
  - batteri AEROBI danno sintomatologie acute, improvvise con febbre, dolore toracico, espettorato e leucocitosi.
  - Batteri ANEROBI danno un quadro MENO EVIDENTE che può portare alla ricerca del medico anche 10 giorni dopo l'inizio del processo che è anche più lento.

ANALISI DEL LIQUIDO DRENATO TRAMITE TORACENTESI:

il liquido saccato o meno che sia viene ad essere analizzato:

- la presenza di un liquido francamente purulento ma che sia eventualmente negativo alla coltura non deve far pensare che non si tratti di un empiema, la negatività è infatti nella stragrande maggioranza dei casi dovuta ad errori procedurali o alla negatività del campione specificamente scelto.
- Un liquido limpido ma che analizzato evidenzia una cellularità positiva per polimorfonucleati è un liquido purulento.

TRATTAMENTO:

il trattamento prevede fondamentalmente:

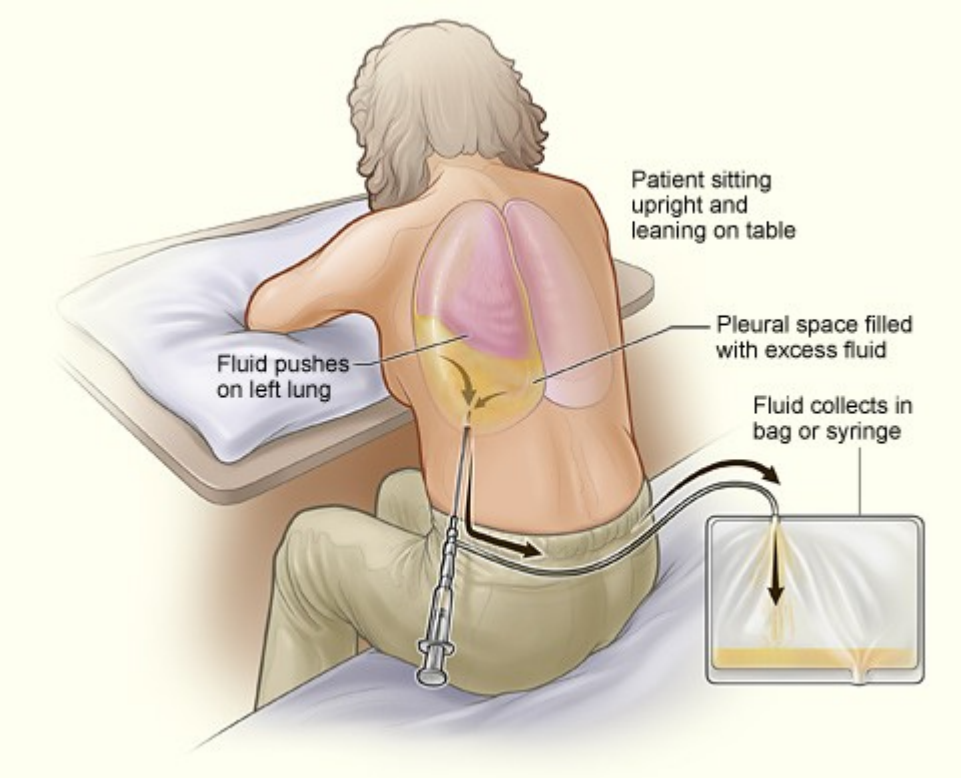
- controllo della infezione primitiva.
- Evacuazione del materiale infetto.
- Eliminazione del cavo pleurico con riespansione del polmone.
- Eliminazione delle complicazioni e della cronicizzazione.

Dal punto di vista pratico si possono eseguire:

- broncoscopia a scopo di drenaggio.
- Toracentesi, spesso eseguita sotto guida ecografica al fine di individuare e tracciare tutte le raccolte saccate presenti, la metodica è schematicamente rappresentata nell'immagine.
- Toracostomia, questa pratica è indicata nel momento in cui:
  - il liquido alla toracentesi sia francamente purulento.
  - Il batterio sia gram positivo.
  - Il pH del liquido sia inferiore a 7,2.
  - vi sia un rapido accumularsi di liquido dopo la toracentesi.
  - Lo stato del paziente sia compromesso, tossico o di SIRS.
- Toracostomia accompagnata alla somministrazione di urochinasi utilissima nello sciogliere i depositi di fibrina.
- Sbrigliamento in VATS o video assisted thoracoscopic surgery.

CC BY NC SA

- Pleurectomia con decortazione.



TERAPIA ANTIBIOTICA EMPIRICA:
è indispensabile iniziare una terapia antibiotica il più precocemente possibile, è indispensabile quindi per prima cosa chiedere il risultato di una colorazione di gram e scegliere l'antibiotico più adatto per il caso specifico.

LO PNEUMOTORACE:

lo pneumotorace è UNA RACCOLTA DI ARIA NEL CAVO PLEURICO che determina un COLLASSO POLMONARE e dovuta ad una soluzione di continuo della pleura viscerale o parietale, con collasso parziale o totale del polmone verso l'ilo.
Lo pneumotorace può essere:

- SPONTANEO cioè determinato senza una causa traumatica vera e propria:
  - primitivo o semplice, in questo caso:
    - non è presente una causa clinica evidente.
    - È dovuto alla rottura di BLEBS bolle di aria che si formano sulla superficie della pleura viscerale che provoca la soluzione di continuo.

    Colpisce individui maschi nella adolescenza tarda o inizio dell'età adulta, spesso molto longilinei.
  - Secondario dovuto alla ROTTURA DELLA PLEURA per lesioni POLMONARI NOTE quali:
    - bolle enfisematose.
    - Caverne tubercolari.

        - Ascessi.
        - Asma.
        - Cancro del polmone.
        - Cisti aeree.
        - Rottura spontanea dell'esofago.
- ACQUISITO che può essere:
    - IATROGENO che può essere provocato da manovre mediche diagnostiche o terapeutiche, tra le più comuni sicuramente la toracentesi, il posizionamento di un CVC, posizionamento un pacemaker, barotrauma da ventilazione meccanica nei pazienti intubati (la pressione esercitata dal ventilatore può provocare una lacerazione della pleura viscerale), sindrome di Boerhaave cioè la lacerazione dell'esofago per sforzi di vomito molto importanti (la rottura avviene generalmente verso sinistra con passaggio di materiale nel cavo pleurico).
    - TRAUMATICO dovuto ad un trauma che può essere:
        - aperto o penetrante:
            - causato da ferite da arma da fuoco, da arma bianca o tagli profondi.
            - La lesione è sempre a carico della plaura parietale e può interessare eventualmente anche quella viscerale.
        - chiuso:
            - causato generalmente da CADUTE DALL'ALTO o INCIDENTI AUTOMOBILISTICI o INCIDENTI SPORTIVI, soprattutto colpi molto forti e rapidi con compressione momentanea possono provocare lo scollamento pleurico.
            - dovuto fondamentalmente ad un TRAUMA INTERNO determinato da scoppio o dalla azione tagliente di una costa rotta.

FISIOPATOLOGIA:
il processo fisiopatologico prevede fondamentalmente il COLLASSO DEL POLMONE, a questo collasso seguono eventualmente altri eventi:

- SPOSTAMENTO DEL MEDIASTINO CONTROLATERALMENTE determinato dall'improvviso aumento di pressione nella cavità pleurica, questo può provocare:
    - compressione delle vene cave fino allo shock cardiogeno.
    - Effetto compressivo sul mediastino controlaterale, in particolare rispetto al polmone.
- PNEUMOTORACE APERTO dove al contrario l'aria entra ed esce, in questo caso:
    - durante la fase inspiratoria il cavo determinato dallo scollamento pleurico si distende.
    - Durante la fase espiratoria il cavo determinato dallo scollamento pleurico si tende.

  Si verifica quindi lo SBANDIERAMENTO cioè lo spostamento degli elementi mediastinici dalle due parti a seconda della fase del ciclo respiratorio con conseguente stasi venosa e quindi shock cardiogeno.
- PNEUMOTORACE IPERTENSIVO o EFFETTO A VALVOLA che peggiora notevolmente la situazione: l'aria continua ad entrare ma non esce, il flusso verso la cavità pleurica è unidirezionale.

CC BY NC SA

SINTOMATOLOGIA:
la sintomatologia è strettamente correlata ALLA ENTITÀ DEL COLLASSO POLMONARE e alla SITUAZIONE RESPIRATORIA DEL PAZIENTE che spesso evolve in senso peggiorativo.
I sintomi principali sono:

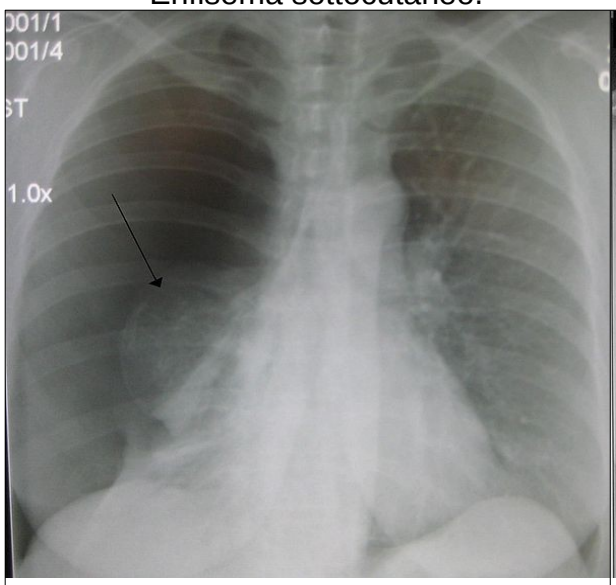
- dolore pungente improvviso.
- Dispnea causata da:
  - collasso di un polmone.
  - Compressione dell'altro.
- Forte agitazione E SENSO DI MORTE IMMINENTE soprattutto nello pneumotorace ipertensivo.
- Cianosi.
- OBIETTIVITÀ correlata a:
  - fremito vocale tattile ridotto o abolito.
  - Ipertimpanismo alla percussione.
  - Murmure vescicolare ridotto o abolito.

  Si possono inoltre presentare:
  - cianosi e turgore giugulare.
  - soffio anforico dovuto al passaggio dell'aria dal polmone leso al cavo pleurico che assume grandi dimensioni.
  - Emitorace ipomobile ed iperespanso con eventuale deviazione della trachea in senso controlaterale se lo pneumotorace è iperteso.
  - Presenza di ferita soffiante in caso di pneumotorace traumatico da trauma penetrante.
  - Enfisema sottocutaneo: l'aria si fa strada verso i tessuti e provocare la formazione di bolle sottocutanee.
    - A volte l'aria arriva fino alle palpebre che sono socchiuse.
    - Crepitio determinato dalla presenza di questo enfisema.

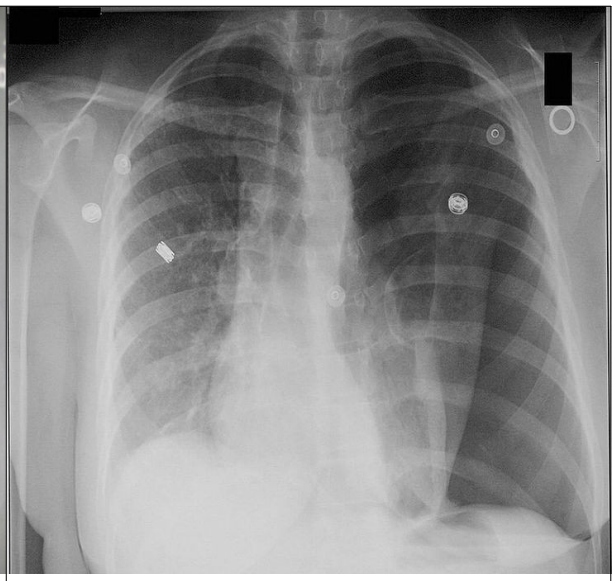
La sintomatologia è molto differente da paziente a paziente: un paziente anziano chiaramente ha una situazione respiratoria compromessa in modo più significativo; un paziente giovane può anche avere una dispnea solo durante lo sforzo.
CAUSA DI MORTE:
la causa di morte in questo caso è dovuta ad una INSUFFICIENZA CON SHOCK DETERMINATA DALLA COMPRESSIONE SULLE VENE CAVE DA PARTE DELLO SPOSTAMENTO DEL MEDIASTINO.
DIAGNOSI:
la diagnosi oltre che clinica e basata sugli aspetti sopra descritti può essere anche di tipo strumentale:

- RX DEL TORACE che testimonia ovviamente:
  - la presenza di aria nel cavo pleurico.
  - Collasso del polmone, totale o parziale.
  - Sbandamento controlaterale del mediastino.
  - Abbassamento del diaframma.
  - Allargamento degli spazi intercostali.

- Enfisema sottocutaneo.



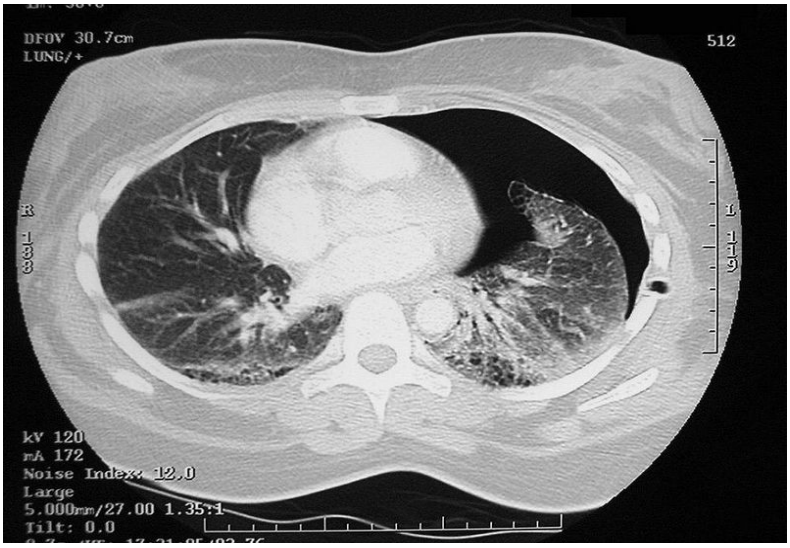
PNEUMOTORACE DESTRO:
Presenza di aria nel cavo pleurico e collasso polmonare evidenti.
Allargamento degli spazi intercostali evidente.
Deviazione del mediastino a sinistra e compressione polmonare controlaterali.
Indicato dalla freccia si può vedere il polmone collassato, in questo caso il diaframma non risulta compresso in modo evidente.
immagine tratta da wikipedia



PNEUMOTORACE DESTRO:
La radiografia è presa posteriormente:
Presenza di aria nel cavo pleurico e collasso polmonare evidenti.
Allargamento degli spazi intercostali presente.
Deviazione del mediastino, soprattutto la trachea.
Abbassamento evidente del diaframma.
immagine tratta da wikipedia

- TC: la TC viene fatta di regola nel paziente traumatizzato importante e anche in presenza di enfisema sottocutaneo che spesso nasconde il profilo del polmone collassato alla radiografia del torace. La TC ha poi altre indicazioni:
  - allargamento mediastinico da rottura dell'aorta.
  - Emotorace.
  - Contusioni del polmone.
  - Rottura di trachea con aria nel mediastino.

CC BY NC SA



VALUTAZIONE DELLA RADIOGRAFIA NEL PLEUMOTORACE NEL PNEUMOTORACE IPERTENSIVO:

possiamo notare in caso di pneumotorace iperteso:

- presenza di aria a livello dell'emitorace colpito: manca completamente il reticolo polmonare del polmone schiacciato.
- Emidiaframma colpito abbassato.
- Spostamento del mediastino, in particolare il cuore tende a spostarsi verso l'emitorace non colpito.
- Allargamento degli spazi intercostali.
- Incremento di dimensione dell'emitorace colpito.

TRATTAMENTO:

gli obiettivi del trattamento sono fondamentalmente:

- evacuazione di aria presente nel cavo pleurico: si esegue generalmente con un ago soprattutto in presenza di pneumotorace iperteso dove lo svuotamento è fondamentale.
- Riespansione polmonare.

Il trattamento prevede fondamentalmente:

- TORACOSTOMIA si inserisce in caso di emergenza un ago o un tubo, di fatto un DRENAGGIO, al fine di consentire lo svuotamento dell'aria, questo può poi essere collegato ad una valvola e consentire la fuoriuscita dell'aria solo in un senso.
  - Il rischio è in emergenza di colpire il polmone sano
  - il punto ideale per eseguire il drenaggio è:
    - al di sopra della linea mammillare nel maschio.
    - al di sopra della linea sottomammaria nella donna.

    Lungo la linea ascellare media.
- INTERVENTO CHIRURGICO è indicato:
  - in emergenza.
  - Nel secondo episodio nel paziente giovane.

CC BY NC SA

Nello pneumotorace secondario non c'è indicazione generalmente.

NEOPLASIE DELLA PLEURA:

i tumori pleurici sono patologie molto rare, insorgono generalmente tra la V e la VI decade di vita. Come tutte le neoplasie del nostro corpo si dividono in:

- BENIGNE come fibromi, lipomi e sarcomi per esempio, non hanno nessun particolare valore clinico.
- MALIGNE che possono originare:
  - dalle cellule mesoteliali della pleura, e non si può non ricordare il mesotelioma pleurico.
  - Dalle cellule stromali come:
    - il sarcoma sinoviale bifasico primitivo della pleura.
    - Emangioendoepitelioma primitivo della pleura.
    - Angiosarcoma della pleura.
    - Liposarcoma primitivo della pleura.
  - Da cellule provenienti da altre sedi del corpo, la pleura è infatti relativamente sovente sede di metastasi di:
    - carcinoma polmonare.
    - Carcinoma mammario.
    - Carcinoma ovarico.

TUMORE FIBROSO DELLA PLEURA:

neoplasia estremamente rara classificata un tempo come mesotelioma pleurico localizzato, ORIGINA DA CELLULE MESENCHIMALI PRESENTI NEL TESSUTO SUBPLEURICO E NON DALLE CELLULE MESOTELIALI, si tratta quindi di patologie che non hanno nulla a che fare con il mesotelioma vero e proprio.

Si tratta come un cancro del polmone con exeresi completa della massa.

MESOTELIOMA PLEURICO:

il mesotelioma in quanto tale è una neoplasia che origina dalle cellule mesoteliali di pleura, pericardio e peritoneo, all'interno di queste sierose, quella maggiormente interessata è sicuramente quella PLEURICA, IN ASSOCIAZIONE SOPRATTUTTO ALLA ASSUNZIONE DI ASBESTO. La assunzione di asbesto per via inalatoria è sicuramente una causa riconsociuta di mesotelioma pleurico anche se questo si sviluppa nel corso del tempo molto lentamente, rispetto quindi al divieto di uso e commercializzazione dello stesso, la caduta della incidenza di questa neoplasia deve ancora verificarsi.

Altre cause di mesotelioma pleurico oltre alla assunzione di fibre di asbesto sono:

- ESPOSIZIONE A RADIAZIONI PER LUNGHI PERIODI, da 10 a 30 anni.
- CASI SPORADICI in cui la malattia si presenta in forma indipendente, sola e senza altre cause apparenti.

ASPETTI ANATOMOPATOLOGICI:

originando dalle cellule totipotenti del foglietto pleurico, queste neoplasie possono svilupparsi in forme differenti:

- neoplasia di tipo epiteliale.
- Neoplasia di tipo sarcomatoso.

ASPETTI CLINICI:

clinicamente si tratta di una patologia con ESORDIO SILENZIOSO, GENERALMENTE:

- SINTOMI DI ESORDIO sono:
  - dispnea.
  - Dolore toracico che si presenta:
    - inizialmente diffuso e mal localizzato.
    - Progressivo nel peggioramento.
    - Maggiormente localizzato con l'interessamento attivo della parete toracica.
  - Versamento pleurico recidivante.
- Con il tempo si sviluppano i tipici segni e sintomi sistemici:
  - astenia.
  - Calo ponderale.
- Si possono sviluppare quadri molto gravi di:
  - costrizione polmonare evidente con dispnea sempre più grave.
  - Coinvolgimento degli organi mediastinici fino alla sindrome mediastinica.

Dal punto di vista radiologico si registrano:

- versamento pleurico più o meno consistente.
- Mammellonature pleuriche.
- Ispessimento del foglietto pleurico.
- Presenza di vegetazioni.
- Restringimento dell'emitorace interessato.

DIAGNOSI:

la diagnosi si fa:

- con il prelievo del liquido presente in cavo pleurico o toracentesi.
- Con il prelievo di:
  - liquido presente nel cavo pleurico.
  - Biopsia della pleura.

  Tramite TORACOSCOPIA CHE RAPPRESENTA IL GOLD STANDARD PER QUESTO TIPO DI PATOLOGIA. Questa pratica consente anche di eseguire una pleurodesi chimica limitando l'insorgenza di ulteriori pneumotorace e limitando la formazione di versamenti pleurici.

CC BY NC SA

LA PATOLOGIA DEL MEDIASTINO

la patologia del mediastino è fondamentalmente descrivibile come SINDROME MEDIASTINICA, si tratta di un termine complesso che sottointende una patologia legata a:

- perdita delle caratteristiche di lassità del connettivo intramediastinico dove gli organi presenti nel mediastino perdono la loro indipendenza funzionale SUBENDO L'INFLUENZA DEGLI ORGANI VICINI.
- Occupazione da parte di tessuto abnorme dello spazio mediastinico la cui sintomatologia dipenderà da:
  - entità della massa.
  - Rapidità di crescita della massa.
  - Localizzazione della massa.

CONSEGUENZE DELLA PERDITA DI ELASTICITÀ DEL CONNETTIVO:
le conseguenze sono molto varie e diverse:

- perdita della capacità di dilatazione delle vene, si può arrivare ad avere una PVC paradossalmente aumentata in fase di espirazione invece che di inspirazione.
- Riduzione della mobilità e complianza degli organi.
- Limitazione del movimento di organi molto importanti.

CONSEGUENZE DELLA COMPRESSIONE INTRATORACICA:
le conseguenze della compressione esercitata in diverse sedi ha effetti molto diversi a seconda dell'organo interessato:

- GRANDI VENE DEL TORACE che compresse ridurranno il loro apporto di volume al cuore.
- DOTTO TORACICO con conseguente formazione di edemi linfatici all'arto superiore sinistro e agli arti inferiori.
- VENE POLMONARI con conseguente edema polmonare e congestione.
- VIE AEREE che si manifesterà con.
  - Dispnea.
  - Tosse irritativa.
  - Compressione tracheale che potrà portare allo sviluppo di:
    - TIRAGE cioè rumori inspiratori e rientramento degli spazi sovraclaveari e intercostali e del giugulo.
    - CORNAGE cioè rumori espiratori.
- ESOFAGO con conseguente disfagia prima per i solidi poi per i liquidi.
- INTERESSAMENTO NERVOSO che può provocare:
  - NERVI SENSITIVI:
    - dolore con distribuzione intercostale o cervicale.
    - Aree del nervo frenico.
  - NERVO FRENICO:
    - Irritazione del nervo frenico con conseguenti singhiozzo e spasmi muscolari.
    - Alla lunga può comparire anche una paralisi del diaframma.

CC BY NC SA

- SIMPATICO E PARASIMPATICO:
  - SIMPATICO generalmente interssato in due fasi:
    - irritativa inizalmente.
    - Paralitica nelle fasi successive.
  - PARASIMPATICO con:
    - tosse.
    - Alterazioni del ritmo cardiaco fino alle aritmie ipercinetiche.
- NERVO RICORRENTE con conseguenti:
  - spasmo laringeo.
  - voce bitonale.
  - In caso di paralisi bilaterale stenosi grave e afonia.

CC BY NC SA

L'INSUFFICIENZA RESPIRATORIA

l'insufficienza respiratoria può essere classificata in due grandi categorie:

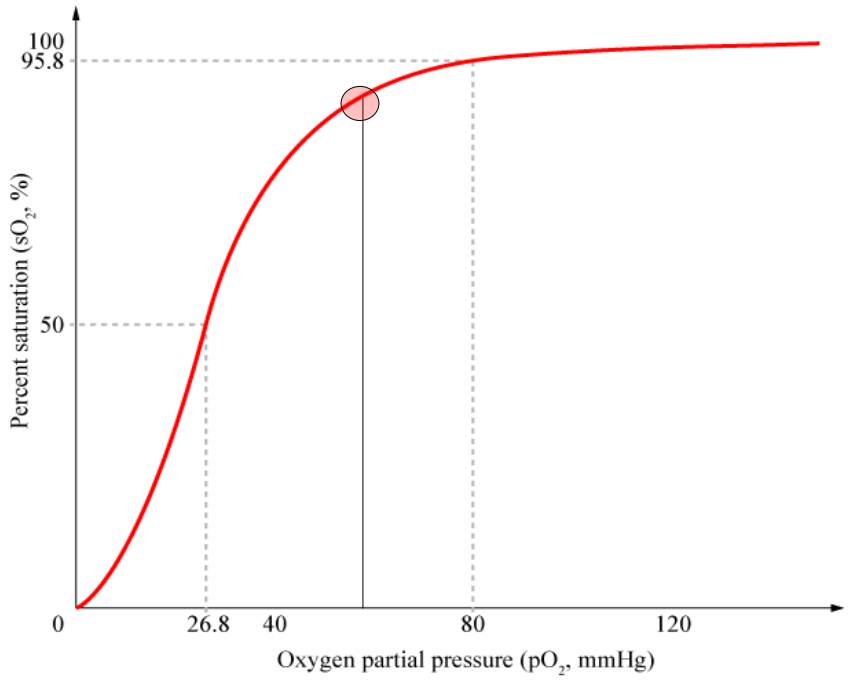
- insufficienza respiratoria ACUTA.
- Insufficienza respiratoria CRONICA.

Moltissime malattie polmonari, ma non solo, possono essere alla base di queste condizioni patologiche. Dal punto di vista clinico è importante distinguere l'insufficienza respiratoria anche in:

- CONCLAMATA, presente cioè in qualsiasi condizione, a riposo.
- LATENTE, presente cioè unicamente in caso di SFORZO.

INSUFFICIENZA RESPIRATORIA ACUTA:

con il termine insufficienza respiratoria acuta si indica una RIDUZIONE DEI VALORI DI PRESSIONE PARZIALE ARTERIOSA DI OSSIGENO DEL PAZIENTE SOTTO I 60mmHg A LIVELLO DEL MARE.
La scelta di questo CUT OFF NON È CASUALE: come emerge molto bene dalla curva di saturazione della emoglobina infatti, una pressione parziale di 60mmHg è il minimo essenziale per garantire ai tessuti una ossigenazione compatibile con la sintesi di ATP, al di sotto di 60mmHg infatti, la saturazione della emoglobina cala in modo estremamente rapido.



Come emerge dall'immagine, a partire dai 60mmHg, la curva di saturazione della emoglobina scende in modo estremamente ripido, per variazioni di pressione anche minime quindi, la sua saturazione cala moltissimo.

SATURAZIONE E PRESSIONE PARZIALE DI ANIDRIDE CARBONICA:
la saturazione di ossigeno e la pressione parziale di anidride carbonica sono i due valori fondamentali da valutare nel paziente in insufficienza respiratoria, si tratta di due valori

condizionati da variabili molto differenti:

- La saturazione di ossigeno dipende fisiologicamente da:
  - PRESSIONE ALVEOLARE DI OSSIGENO che a sua volte è strettamente correlata a:
    - la frazione di ossigeno inspirata dall'aria ambientale.
    - La pressione parziale di anidride carbonica.
    - La ventilazione.
    - La pressione alveolare.
  - DISTRIBUZIONE DEL RAPPORTO VENTILAZIONE PERFUSIONE.
  - PERFUSIONE.
  - CAPACITÀ DI DIFFUSIONE.
- L'eliminazione della anidride carbonica DIPENDE INVECE DALLA SOLA VENTILAZIONE: unicamente la funzione della POMPA VENTILATORIA FA ELIMINARE CO_2, questo gas infatti presenta due caratteristiche fondamentali:
  - la sua diffusibilità attraverso le barriere alveolari è molto maggiore rispetto a quella dell'ossigeno.
  - La sua curva di dissociazione dalla emoglobina è estremamente differente rispetto a quella dell'ossigeno.

<u>LA VENTILAZIONE ALVEOLARE:</u>

il fattore fondamentale che correla con il grado di funzionalità polmonare non è tanto la frequenza respiratoria, quanto la VENTILAZIONE ALVEOLARE, si tratta di un valore matematico calcolabile tramite la seguente formula:

$$ventilazione\ alveolare\ (Va) = (volume\ corrente - volume\ dello\ spazio\ morto) * frequenza\ respiratoria$$

si tratta del VOLUME DI GAS CHE CHE PER UNITÀ DI TEMPO RAGGIUNGE GLI ALVEOLI, cioè lo spazio dove effettivamente avvengono gli scambi di gas.

È importante ricordare a questo proposito come si definiscano due tipi di spazio morto:

- SPAZIO MORTO ANATOMICO, costante ed esteso dal cavo orale fino alla tredicesima generazione bronchiale.
- SPAZIO MORTO FISIOLOGICO, variabile sulla base del rapporto ventilazione perfusione: zone non perfuse ma ventilate, rappresentano uno spazio che, rispetto allo scambio dei gas alveolare, è morto.

CLASSIFICAZIONE EZIOLOGICA DELLA INSUFFICIENZA RESPIRATORIA:

l'insufficienza respiratoria si può manifestare in due modi:

- COME INSUFFICIENZA RESPIRATORIA IPOSSIEMICA O DI TIPO 1: si tratta di una insufficienza legata allo SCAMBIO DI GAS ALVEOLARE, non alla ventilazione alveolare.
- COME INSUFFICIENZA RESPIRATORIA IPOSSIEMICO IPERCAPNICA O DI TIPO 2: si tratta di una insufficienza legata alla VENTILAZIONE ALVEOLARE che diminuisce.

Questi due tipi di insufficienza respiratoria possono presentare cause molto differenti come emerge dalla tabella:

INSUFFICIENZA POLMONARE IPOSSIEMICA:
Intrapolmonare:

- ipoventilazione alveolare, l'aria ristagna in sede e gli scambi sono inficiati, in questo caso il paziente è anche ipercapnico.
- Alterato rapporto ventilazione perfusione.
- Shunt polmonari.
- Limitazione della diffusione alveolo capillare.

Extrapolmonare:

- ipoventilazione totale.
- Ridotta frazione di ossigeno ambientale.
- Ridotta gittata cardiaca.
- Aumento del consumo di ossigeno (VO_2).
- Ridotta concentrazione di emoglobina.

INSUFFICIENZA VENTILATORIA IPERCAPNICA:

- Depressione dei centri respiratori:
  - sedativi.
  - Alcalosi metabolica grave.
  - Lesioni bulbo pontine.
- eccessivo carico meccanico:
  - malattie del parenchima polmonare e delle vie aeree.
  - Alterazioni della parete come cifoscoliosi e obesità.

  Il polmone presenta una struttura tale che anche a seguito di piccole alterazioni va incontro a modificazioni strutturali estremamente consistenti, tanto consistenti da alterarne la dinamica funzionale. Anche l'iperinflazione dinamica può essere causa di eccessivo carico meccanico.
- Ridotta capacità dei muscoli respiratori.

Dal punto di vista PNEUMOLOGICO sono quattro le cause di INSUFFICIENZA RESPIRATORIA:

- IPOVENTILAZIONE ALVEOLARE.
- LO SHUNT DESTRO SINISTRO.
- UN ALTERATO RAPPORTO VENTILAZIONE/PERFUSIONE che può presentarsi:
  - in eccesso di ventilazione.
  - In eccesso di perfusione.

  Questo stato si verifica anche in tutte le malattie bronchiali.
- ALTERATA DIFFUSIONE cioè fondamentalmente alterata dimensione dello spessore di membrana.

<u>ALTERAZIONI DELLA VENTILAZIONE:</u>

le alterazioni della fase ventilatoria sono estremamente numerose e possono accompagnarsi ad un altissimo numero di patologie, nello specifico parliamo di ipoventilazione alveolare:

- malattie del sistema nervoso centrale, del tronco encefalico e del midollo spinale.
- Neuropatie.
- Malattie della giunzione neuromuscolare.
- Miopatie come per esempio:

CC BY NC SA

    - sclerosi multipla.
    - Sclerosi laterale amiotrofica.
    - Miastenia gravis.
    - Tesaurismosi di glicogeno.
- Alterazioni della gabbia toracica.
- Patologie delle vie aeree: LA OCCLUSIONE DEL BRONCO INFICIA LA VENTILAZIONE ALVEOLARE RIDUCENDO IL RICAMBIO DI ARIA, di conseguenza a livello locale è possibile una ipercapnia.
- PATOLOGIE DEL PARENCHIMA POLMONARE, primitive e secondarie.
- Obesità.
- Epatopatie e patologie dell'addome superiore che chiaramente inficiano la mobilità del diaframma.

Le alterazioni della ventilazione polmonare hanno importanti conseguenze su tutto l'organismo:

- LA DIMINUZIONE della ventilazione alveolare, comune causa di insufficienza respiratoria, provoca:
    - un decremento del pH e conseguentemente una acidosi respiratoria.
    - Una riduzione della pressione parziale di O_2 alveolare e della sua saturazione.
    - Un incremento della pressione parziale di CO_2 alveolare.
- L'AUMENTO, non associato ad insufficienza respiratoria, ma possibile in altre patologie, della ventilazione polmonare, induce un aumento del pH e quindi una alcalosi respiratoria, d'altro canto non è in grado di aumentare la saturazione ematica di ossigeno che in condizioni normali è già massima. A livello alveolare in ogni caso diminuiscono le pressioni parziali di ossigeno e anidride carbonica.

<u>ALTERAZIONI DELLA DIFFUSIONE:</u>

in questo caso manca il raggiungimento dell'equilibrio tra gas alveolari e sangue, questo può essere dovuto a:

- aumento dello spessore dell'interfaccia alveolo capillare, tipico di:
    - patologie dell'interstizio.
    - Edema polmonare cardiogeno.
    - edema polmonare lesionale.
- Patologie che comportano una riduzione della superficie della interfaccia emato-gassosa come in caso di pneumectomia per esempio.
- Patologie che comportano perdita di parete alveolare e capillare come l'enfisema.
- Patologie che comportano una riduzione dei livelli di eritrociti e del volume ematico a livello dei capillari, si tratta di:
    - anemie.
    - Embolie polmonari.

In questo caso a cambiare è IL TEMPO NECESSARIO AL GLOBULO ROSSO PER RAGGIUNGERE ADEGUATI LIVELLI DI SATURAZIONE AL SUO INTERNO che aumenta con lo spessore della membrana alveolo-capillare.

Ricordiamo che:

- fisiologicamente:

CC BY NC SA

    - a riposo il globulo rosso oltrepassa il capillare polmonare in 0.75 secondi e risulta saturo già dopo 0.25s.
    - In caso di esercizio fisico, con l'instaurarsi di un iperdinamismo del circolo, il capillare polmonare viene attraversato in un tempo via via più breve, tale tempo in ogni caso non supera mai gli 0.25s, e il globulo rosso è sempre e comunque saturato.
- In caso di condizioni patologiche di questo tipo, il paziente:
    - a riposo, vista l'elevata riserva del polmone, potrà presentare una saturazione normale.
    - Durante un esercizio fisico anche lieve, con l'aumento della rapidità di percorrenza del capillare polmonare, il globulo rosso non potrà che risultare meno saturo.

EFFETTO SHUNT:

si parla di effetto shunt nel momento in cui una porzione del sangue passa dal versante arterioso a quello venoso senza attraversare le zone ventilate del polmone, si tratta di una condizione che si verifica in caso di:

- FISTOLA ARTEROVENOSA.
- POLMONITE LOBARE, in questi casi la porzione del polmone infetta risulta:
    - altamente PERFUSA.
    - Scarsamente VENTILATA.

  Il sangue richiamato in sede dalla flogosi, sarà estremamente importante, ma lo scambio di gas praticamente NULLO. Dal punto di vista del decorso quindi è importante ricordare che:
    - La ventilazione è praticamente nulla nella insufficienza respiratoria indotta da questa patologia.
    - Con l'uso di antibiotici e di cortisonici riduco l'infiammazione.
    - Si riduce la perfusione nella zona infetta e aumenta la perfusione nelle zone sane.
    - Viene recuperata la funzione respiratoria.
    - Con il tempo il paziente recupera anche un parenchima polmonare sano.

ALTERAZIONE DEL RAPPORTO VENTILAZIONE/PERFUSIONE:

fisiologicamente il rapporto ventilazione perfusione è fondamentale per garantire un adeguata funzionalità respiratoria, le alterazioni di tale rapporto possono essere relative a:

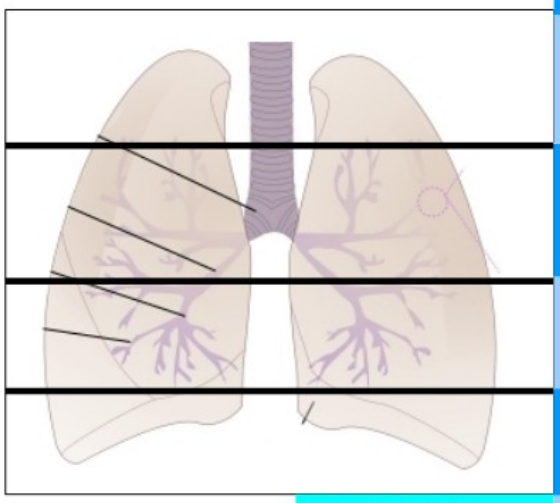
- ventilazione.
- Perfusione.
- Entrambe.

Di conseguenza possono provocare una alterazione di questo tipo:

- le patologie che generano una ostruzione bronchiale.
- Alterazioni del circolo polmonare come:
    - embolia polmonare.
    - ipertensione arteriosa polmonare.
- Pneumopatie infiltrative diffuse.

Ricordiamo che in condizioni fisiologiche il rapporto ventilazione perfusione cala dagli apici verso le basi:

CC BY NC SA

	ventilazione	perfusione	rapporto
	L/min	L/min	/
	1,0	0,5	2,0
	1,5	1,5	1
	1,5	3,0	0,5
	1,0	1,0	NP
TOTALE =	5,0	6,0	0,8

DIAGNOSI DIFFERENZIALE:
a diversi meccanismi patogenetici, corrispondono molto spesso connotati peculiari alla EMOGASANALISI che molto spesso è l'unico mezzo, oltre alla anamensi ed esami legati alla identificazione della singola patologia, ad consentire di inquadrare l'insufficienza respiratoria in uno dei quattro meccanismi precedentemente citati:

Difetto funzionale	**PaO_2**	**$PaCO_2$**	**Differenza di pO_2 arteriosa e alveolare**	
			in aria ambiente	con O_2 al 100%
IPOVENTILAZIONE	↓	↑	normale	normale
ALTERATA DIFFUSIONE	Normale a riposo ↓ sotto sforzo	Normale ↓	Normale a riposo ↓ sotto sforzo	normale
ALTERATO V/Q	↓	Normale ↓↑	↑	normale
SHUNT DESTRO SINISTRO	↓	Normale ↓	↑	↑

Come emerge molto bene dalla tabella, ricordiamo che:

- l'unica condizione in cui la ossigenoterapia è inefficace, è lo shunt destro-sinistro, anche dando ossigeno ad alte concentrazioni infatti, il sangue resterà desaturato.
- Solo in caso di alterata ventilazione alveolare abbiamo effettivamente un aumento della pCO_2.

ASPETTI CLINICI:

una volta individuata la insufficienza respiratoria tramite la valutazione della saturazione, vanno valutati con attenzione:

- LA CAPNIA che può essere normale o alterata.
- IL pH che può essere fortemente alterato.

L'obiettivo fondamentale è quello di riportare la saturazione al 90% in assenza di alterazioni della capnia e di altri parametri respiratori e metabolici, solo in caso di acidosi metabolica, che provoca un incremento della desaturazione della emoglobina e quindi un rilascio maggiore di ossigeno in periferia, si può accettare un valore di 85.

QUADRO CLINICO:

il quadro clinico può essere inquadrato fondamentalmente in una serie di categorie di segni:

- SEGNI RESPIRATORI come:
  - dispnea.
  - Cianosi.
  - Espettorazione purulenta in presenza di polmonite per esempio.
- SEGNI CARDIOVASCOLARI come:
  - tachicardia.
  - Ipertensione.
  - Aritmie.
  - Segni di scompenso ventricolare destro.

  in caso di dispnea importante, la scarica adrenergica corrispondente è veramente molto forte e in alcuni casi si scatenano aritmie importanti.
- SEGNI NEUROLOGICI come:
  - sonnolenza.
  - Agitazione.
  - Confusione mentale.
  - Flapping tremors o asterixis in caso di forte ipercapnia.
  - Sopore.
  - Coma.

LA PROGRESSIONE DELLA MALATTIA:

la progressione della malattia è direttamente correlata alla riduzione del pH caratteristico di queste condizioni patologiche e già dal quadro clinico ci aspettiamo di poter inquadrare il paziente in termini di gravità:

- pH 7.3:
  - tachipnea.
  - Rallentamento mentale.
  - Cefalea.
- pH 7.25:
  - respiro superficiale ad alta frequenza, sopra i 30 atti al minuto.
  - Encefalopatia ipercapnica.
- pH 7.15:
  - fatica dei muscoli respiratori con respiro paradosso o alternante.
  - Encefalopatia ipercapnica, con turbe di coscienza e motorie.

CC BY NC SA

- pH 7.10:
  - bradipnea.
  - Stupor e coma.

Il quadro peggiora quindi nel tempo in modo abbastanza repentino.

TRATTAMENTO:

in caso di insufficienza respiratoria bisogna trattare il paziente RAPIDAMENTE, i primi step sono:

- valutazione della severità dell'episodio con particolare attenzione alle condizioni potenzialmente mortali, è importante ricordare che si possono utilizzare due parametri:
  - IL TEMPO DI IPOSSIA che correla direttamente con le complicanze della insufficienza:
    - 10-15 minuti: danno cerebrale.
    - 15-20 minuti: danno cardiaco.
    - 20-30 minuti: danno splancnico intestinale.
    - 60 minuti: danno epatico.
    - 8 ore: danno muscolare.
  - SCALE DI GRAVITÀ utilizzabili come:
    - APACHE II e III.
    - SAPS I e II.
- Identificazione della eventuale causa di acuzie o di riacutizzazione per un trattamento mirato. Nello specifico ricordiamo che la causa di scatenamento può essere molto variabile da paziente a paziente, esistono naturalmente dei pazienti più o meno predisposti allo sviluppo di tale condizione patologica:
  - DEPRESSIONE DEL DRIVE RESPIRATORIO:
    - sedazione.
    - Coma mixedematoso.
    - Lesione bulbopontina.
  - RIDUZIONE DELLA FORZA O DELLA FUNZIONE DEI MUSCOLI RESPIRATORI:
    - malnutrizione.
    - Shock.
    - Miopatia.
    - Iposfosforemia, ipomagnesiemia, ipocalcemia.
    - Miastenia gravis.
    - Lesioni del sistema nervoso periferico.
  - RIDUZIONE DELLA ELASTICITÀ DELLA PARETE TORACICA:
    - fratture costali.
    - Effusione pleurica.
    - Ileo paralitico.
    - Ascite.
  - RIDUZIONE DELLA ELASTICITÀ POLMONARE:
    - edema polmonare.
    - Atelettasia.

CC BY NC SA

        - Polmonite.
    - AUMENTO DELLE RESISTENZE DELLE VIE AEREE:
        - broncospasmo.
        - Aumento delle secrezioni.
        - Tosse inefficace.
        - Ostruzione delle vie aeree superiori.
        - Edema delle vie aeree.
    - AUMENTO DEL CONSUMO DI OSSIGENO:
        - infezioni sistemiche.
        - Ipertiroidismo.
    - ALTRO come una embolia polmonare.

LA TERAPIA una volta inquadrato il paziente può prevedere:

- L'USO DI OSSIGENOTERAPIA E VENTILAZIONE:
    - ossigeno terapia controllata, l'ossigenoterapia va controllata per due motivi:
        - IL PAZIENTE PUÒ ESSERE IPERCAPNICO:
            - se il paziente è ipercapnico un aumento della saturazione non risolve i sintomi legati alla ipercapnia e sarà sempre presente una acidosi respiratoria importante, in questo contesto una saturazione di 90 è ritenuta sufficiente.
            - se il paziente è ipocapnico o normocapnico si può somministrare ossigeno senza problemi.
        - IL PAZIENTE PUÒ PERDERE IL DRIVE RESPIRATORIO: somministrare ossigeno ad alte dosi in un paziente che presenta una difficoltà ventilatoria importante può abbattere lo stimolo nervoso ipossico alla respirazione e indurre un arresto respiratorio.

      La valutazione della emogasanalisi è quindi FONDAMENTALE.
    - Ventilazione meccanica che È ESSENZIALE IN CASO DI INSUFFICIENZA IPERCAPNICA MOLTO SPESSO:
        - consente di somministrare ossigeno in modo ottimale a pressione controllata, senza quindi rischiare di incorrere in un arresto del drive respiratorio.
        - È l'unico modo per rimuovere effettivamente anidride carbonica dagli alveoli.
- FARMACI:
    - broncodilatatori come:
        - beta 2 agonisti.
        - Anticolinergici.
        - Teofillina.
    - steroidi per ridurre il problema infiammatorio.
    - Farmaci di supporto come:
        - cardiocinetici.
        - Antibiotici.
        - Diuretici.
- FISIOTERAPIA TORACICA, si possono utilizzare:
    - fisioterpia respiratoria.

CC BY NC SA

    - Drenaggio posturale e autogeno.
    - Aspirazione tracheale.

  E molte altre tecniche.

INSUFFICIENZA RESPIRATORIA CRONICA:

non tutte le insufficienze respiratorie si manifestano in forma ACUTA, alcuni soggetti a seguito di una LENTA, PROGRESSIVA E COSTANTE ALTERAZIONE DELLE PRESSIONI DEI GAS RESPIRATORI E POSSONO QUINDI PRESENTARE:

- una riduzione della pressione di ossigeno sotto i 60mmHg.
- Accompagnata spesso ma non necessariamente ad una IPERCAPNIA con pCO_2sopra i 45mmhg.

IN MODO CRONICO. In questi pazienti sono assenti i sintomi della ACUZIE e si registra un importate meccanismo di COMPENSO RENALE associato ad un INCREMENTO DEI BICARBONATI EMATICI.

POSSIBILI CAUSE DI INSUFFICIENZA RESPIRATORIA CRONICA:

analogamente a quanto detto per la insufficienza acuta, anche le cause di insufficienza cronica sono molto numerose:

- POLMONARI:
  - delle vie aeree:
    - bronchite cronica.
    - Bronchiectasia.
  - Del parenchima polmonare:
    - enfisema polmonare.
    - Pneumopatie interstiziali.
    - Pneumoconiosi.
    - Sarcoidosi.
  - Del sistema vascolare polmonare:
    - microembolie ricorrenti.
    - Vasculiti.
  - Della pleura come il fibrotorace post pleuritico.
- NON POLMONARI come:
  - malattie del sistema nervoso centrale:
    - affezioni cerebrovascolari.
    - Infezioni.
    - Neoplasie.
    - Traumi.
    - Anestesia e sedativi ipnotici.
    - Depressione idiopatica.
  - Malattie neuromuscolari come:
    - malattie del motoneurone come:
      - SLA.
      - Atrofie muscolari spinali.
      - Poliomelite.

    - Malattie del nervo periferico come una polineurite acuta o sindrome di Guillan Barrè.
    - Malattie della trasmissione neuromuscolare:
        - miastenia gravis.
        - Sindromi miasteniche.
        - Disordini del motoneurone indotti da farmaci e tossine.
    - Malattie dei muscoli:
        - distrofie muscolari, in particolare di Duchenne e dei cingoli.
        - Distrofia miotonica.
        - Malattie congenite dei muscoli.
        - Malattie metaboliche dei muscoli come una deficienza di maltasi acida.
        - Malattie infiammatorie del muscolo come:
            - complesso dermatomiosite polimiosite.
            - Sclerodermia.
            - Lupus eritematoso sistemico.

CONSEGUENZE CRONICHE DELLA INSUFFICIENZA RESPIRATORIA:
in caso di riduzione della ossigenazione tissutale e alveolare, sicuramente si innescano dei meccanismi di protezione molto importanti come:

- LA VASOCOSTRIZIONE IPOSSICA, meccanismo fondamentale.
- BRONCOCOSTRIZIONE che riduce il flusso aereo nelle zone morte.

Sicuramente questi due meccanismi ACUTAMENTE SONO IN GRADO DI IMPEDIRE UN COLLASSO DELLA ATTIVITÀ RESPIRATORIA e di bilanciare la perdita di ossigenazione, tuttavia tali meccanismi di compenso non sono in grado di lavorare in eterno e sottoposti a determinati stress non possono che provocare delle MODIFICAZIONI:

- A LIVELLO D'ORGANO dove le alterazioni divengono strutturali, nello specifico:
    - Aumenta lo spessore del capillare.
    - Si registra una importante alterazione del circolo polmonare che può indurre un CUORE POLMONARE CRONICO.
- A LIVELLO EMODINAMICO dove si registrano:
    - poliglobulia, che chiaramente aumenta il rischio cardiovascolare.
    - Riduzione della attività mitocondriale e sua deformazione che rendono il paziente prono a condizioni di acidosi metabolica e non solo.

SEGNI E SINTOMI DI INSUFFICIENZA RESPIRATORIA CRONICA:
i segni e i sintomi sono per certi aspetti simili a quelli della insufficienza respiratoria acuta:

- dispnea, molto variabile sia in termini di presentazione che di gravità.
- Cianosi centrale, variabile sulla base di diverse condizioni, ma in generale si presenta:
    - quando la concentrazione di emoglobina satura si riduce sotto i 5g/dl.
    - Quando la PaO_2 scende sotto i 40mmHg.
- Ippocratismo digitale.
- Deficit cerebrali:
    - agitazione.
    - Modificazioni dell'umore.

    - Cefalea.
    - Insonnia.
    - Incoordinazione motoria.
    - Agitazione.
- Deficit emodinamici come accennato:
    - vasocostrizione ipossica.
    - Aumento della pressione della arteria polmonare.
    - Vasocostrizione splancnica e vasodilatazione cerebrale e coronarica.
    - Dolore similanginoso.
    - Tosse ed emoftoe.

La conservazione quindi di uno stato di malattia non acuto, prevede chiaramente e inevitabilmente una alterazione di una lunga serie di parametri che inficia in modo importante la resa dell'organismo, soprattutto sotto sforzo.

COMPLICANZE:

le modificazioni descritte in precedenza possono dare vita a condizioni patologiche quali:

- cuore polmonare cronico.
- Poliglobulia secondaria.
- Tromboembolia polmonare.
- insufficienza ventricolare sinistra.
- Insufficienza multiorgano.

PRESENTAZIONE CLINICA:

dal punto di vista clinico la insufficienza respiratoria cronica può presentarsi:

- LATENTE, nel momento in cui a riposo non sia presente, ma emerga in caso di sforzo fisico.
- RIACUTIZZATA nel momento in cui in un contesto cronico noto INTERVIENE UN AUMENTO RAPIDO DELLA $PaCO_2$ che si accompagna alla presenza di una serie di sintomi e segni di ACUZIE:
    - ipossia importante.
    - Ipercapnia eventualmente presente.
    - Acidosi.

    La insufficienza respiratoria cronica riacutizzata si caratterizza in quanto risolto il quadro acuto, il paziente ritorna allo stato di compenso precedentemente presente molto spesso.

DIAGNOSI E VALUTAZIONE DEL PAZIENTE:

sicuramente sono utili nella diagnosi:

- imaging, consente di valutare lo stato del parenchima polmonare in modo più o meno dettagliato e consente di escludere la presenza di altre patologie.
- EMOGASANALISI, essenziale.
- SPIROMETRIE.
- DIFFUSIONE ALVEOLO CAPILLARE.
- ECOCARDIOGRAFIA.
- EMATOCRITO, utile nella valutazione della poliglobulia, consente di valutare la necessità di un salasso.

- FUNZIONE DEI MUSCOLI RESPIRATORI.
- MONITORAGGIO DELLA SATURIMETRIA NOTTURNA.
- DIVERSI TEST DI FUNZIONALITÀ POLMONARE.

TRATTAMENTO:

la ossigenoterapia è la BASE DEL TRATTAMENTO, tale terapia va seguita ed utilizzata PIÙ A LUNGO IL POSSIBILE e in modo PIÙ COSTANTE IL POSSIBILE, è infatti dimostrato che chi utilizza per almeno 18 ore al giorno ogni giorno tale terapia:

- sopravvive più a lungo.
- Ha una qualità della vita superiore.

Nel complesso il trattamento può procedere attraverso diversi step, ricordiamo:

- prevenzione e minimizzazione della malattia di base.
- Trattare massimalmente tutti gli effetti reversibili della malattia di base.
- Ossigenoterapia domiciliare a lungo termine, essenziale in caso di:
  - ipossiemia continua, valori cioè di saturazione:
    - inferiore a 55mmHg nel paziente normale.
    - Inferiore a 60mmHg nel paziente cardiopatico o con altri tipi di complicanza.
  - Ipossiemia intermittente cioè desaturazione:
    - notturna con riduzione della pO_2 sotto 90mmHg durante almeno il 30% del sonno.
    - Da sforzo, con riduzione della pO_2 sotto 90mmHg durante lo sforzo.

  Come accennato in precedenza l'ossigenoterapia può essere somministrata in tre modi differenti:
  - tramite cannule nasali, poco invasive ma difficilmente valutabili in termini di efficacia vista la loro conformazione.
  - Maschere semplici che coprono il viso e la bocca.
  - Maschera di venturi: maschera che crea un sistema a scambio ottimale capace di somministrare ossigeno a 4L/min garantendo un flusso totale (ossigeno e aria) di 40L/min, ricambiando così l'anidride carbonica responsabile dell'effetto rebreathing tipico delle maschere semplici, non si instaura cioè ipercapnia.
  - Tramite ventilatori, strumenti che inducono una pressione positiva:
    - inspiratoria iniziale, essenziale ad inviare ossigeno nelle vie aeree.
    - Di pervietà delle vie aeree: anche nella fase espiratoria infatti la pressione resta positiva in modo da garantire la assenza di un collasso delle vie aeree e di facilitare la insufflazione successiva.
- Trattamento delle complicanze.
- Prevenzione e cura delle infezioni tramite vaccini e terapia antibiotica preventiva in alcuni casi.
- Farmaci di supporto come cortisonici, diuretici e simili.
- Programmi di riabilitazione e controllo delle secrezioni.
- Programmi di controllo della attività psicosociale.
- Nutrizione, molti pazienti divengono cachetici e la riduzione della nutruzione inficia in modo importante anche la capacità respiratoria in alcuni casi, va prestata massima attenzione quindi.

CC BY NC SA

- Trapianto polmonare: seppur nell'enfisema polmonare non si sia dimostrato utilissimo, il trapianto polmonare può essere la soluzione a molte delle problematiche di questi pazienti.

CC BY NC SA

ALI E ARDS

la ARDS, acute o adult respiratory distress syndrome è la rapida comparsa, da 4 a 48 ore, di:

- ipossiemia grave.
- Dispnea.
- In presenza di infiltrato polmonare bilaterale (edema polmonare non cardiogeno).

Dopo un evento di varia natura che inneschi una cascata infiammatoria NON CONTROLLATA CHE INNESCA UN DAD, danno alveolare diffuso.
Con il termine ALI, acute lung injury, si indica una sindrome CLINICAMENTE SIMILE alla ARDS ma caratterizzata da una alterazione dello scambio gassoso di entità inferiore.
ARDS e ALI si definiscono quindi sulla base di elementi clinici quali:

- grave ipossiemia refrattaria al trattamento con ossigeno, determinabile come RAPPORTO TRA LA PRESSIONE PARZIALE DI OSSIGENO ARTERIOSO (espressa in mmHg) E LA FRAZIONE INSPIRATORIA DI OSSIGENO SOMMINISTRATO (espressa non in percentuale ma in numero puro, cioè ossigeno al 50% significa una frazione inspiratoria di 0.5) cioè:

$$\frac{PaO_2}{FiO_2}$$

  INFERIORE A 200 mmHg.
- comparsa alla radiografia del torace di infiltrati polmonari bilaterali.
- Assenza di edema polmonare cardiogeno, meglio se accertata con cateterismo cardiaco destro.

L'ALI si definisce in modo analogo alla ARDS ma in presenza di rapporto PaO2/FiO2 compreso tra 300 e 200.
in circa la metà dei casi, l'ALI può evolvere in ARDS nell'arco di 7 giorni. Circa il 15-20% dei pazienti in terapia intensiva sottoposti a ventilazione meccanica presentano una ARDS e, dipendentemente dalla patologia che l'ha scatenata, la mortalità in presenza di questa condizione è piuttosto elevata.

PATOGENESI:

cuore della patogenesi della ARDS è il danno alveolare o DAD, questo può insorgere:

- sul versante alveolare.
- Sul versante capillare.

Giocano in questo aspetto un ruolo fondamentale le cellule epiteliali polmonari che producono UNA ENORME QUANTITÀ DI ELEMENTI INFIAMMATORI CITOCHINICI, tale processo riconosce:

- un momento iniziale di scatenamento dei meccanismi di danno polmonare: stimoli molto diversi possono indurre attivazione delle cellule endoteliali che virano verso un pattern SECRETIVO, INFIAMMATORIO E TROMBOFILICO, INDUCENDO LA MIGRAZIONE DI LEUCOCITI E PIASTRINE.
- Una fase amplificativa determinata dalla attivazione di cascate infiammatorie, generalmente si manifestano:
  - fenomeni di ischemia-riperfusione determinati dalla enorme mobilizzazione di fattori

CC BY NC SA

infiammatori.
    - Produzione di enormi quantità di radicali liberi.

  Si innesca quindi un danno di tipo endoteliale ancora più significativo che induce apoptosi, liberando molecole subendoteliali proaggreganti piastriniche E LA PERDITA SOPRATTUTTO DELLA PRODUZIONE DI SURFACTANTE O IL SUO CONSUMO.
- Una fase di cicatrizzazione e induzione di processi proliferativi con deposizione di elementi fibrosi, incrementa notevolmente la produzione di elementi proliferativi da parte di pneumociti di II ordine, che risultano fortemente iperplastici.

Caratteristica della ARDS è una infiammazione persistente e continua, mediata da vari fattori tra cui sopratutto NEUTROFILI che migrano attraverso una barriera alveolo capillare compromessa, tale infiammazione è generalmente limitata alla sede polmonare, ma nel momento in cui la eziologia sia pneumonica, tende ad allargarsi e tracimare divenendo sistemica.

ASPETTI ANATOMOPATOLOGICI:

alla analisi anatomopatologica il DAD è generalmente diffuso, ma NON OMOGENEO, con regioni colpite alternate a regioni risparmiate, il polmone appare:

- MACROSCOPICAMENTE con polmoni che appaiono:
    - pesanti.
    - Congesti.
    - Emorragici.
    - Atelettasici.
- MICROSCOPICAMENTE dove il polmone appare:
    - edematoso a livello interstiziale e alveolare.
    - Afflusso di cellule infiammatorie.
    - Deposito di membrane ialine sulla superficie alveolare.
    - Lo spessore della membrana alveolo capillare diviene da 50 a 100 volte più spesso.

  Con il tempo si sviluppano:
    - microtrombi ed aggregati leucocitari.
    - Proliferazione degli pneumociti di II ordine.
    - Stravasi di fibrina con comparsa di fibrosi.

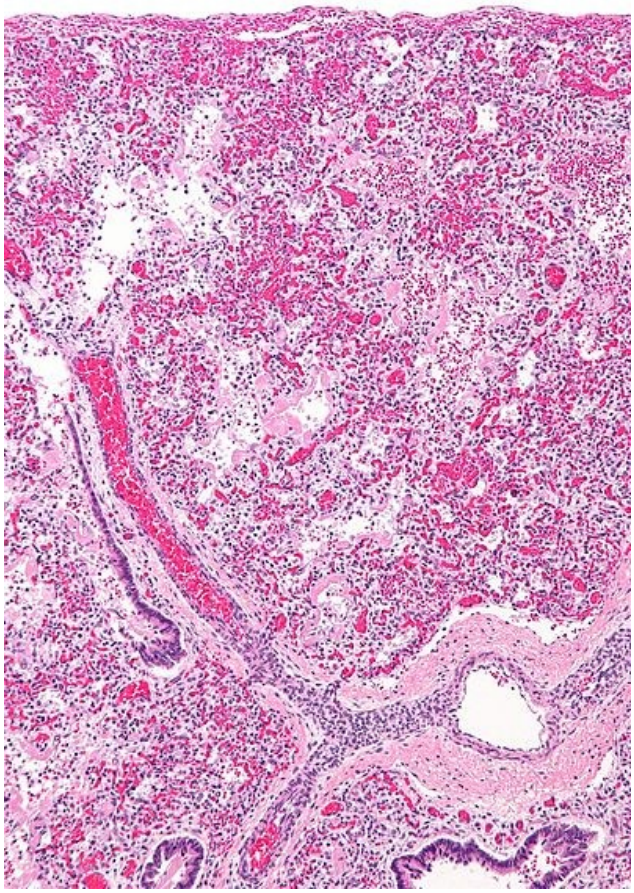


Immagine istologica di DAD

ASPETTI FISIOPATOLOGICI:

il processo fisiopatologico si sviluppa acutamente:

- la lesione dello strato di surfactante provoca un aumento della tensione superficiale

CC BY NC SA

con conseguente COLLASSO ALVEOLARE.
- Si sviluppano delle MICROATELETTASIE DIFFUSE facilitate dalla formazione dell'edema.
- Si sviluppa un effetto SHUNT LOCALE legato a:
  - perdita della ventilazione nelle zone microattelettasiche.
  - Sviluppo di fenomeni microtrombotici che riducono la perfusione.
- Il polmone appesantito da edema e infiltrato, diviene meno distensibile e compliante IMPONENDO UN AUMENTO DELLO SFORZO RESPIRATORIO con conseguente:
  - affaticamento muscolare.
  - Respiro rapido e superficiale.
  - Ventilazione alveolare ridotta.
- I bassi volumi formatisi e l'edema peribronchiale infiammatorio inducono una RIDUZIONE DEL CALIBRO DELLE VIE AEREE CON AUMENTO DELLE SUE RESISTENTE E CONSEGUENTE OSTRUZIONE AL FLUSSO AEREO, si sviluppa quindi una PEEPi elemento caratteristico di un quadro di tipo OSTRUTTIVO che peggiora il quadro espiratorio.

ASPETTI CLINICI:

clinicamente parlando la ARDS si sviluppa secondo tre stadi ben definiti:

- FASE ESSUDATIVA, 24-48 ORE DALL'EVENTO SCATENANTE caratterizzato da:
  - dispnea ingravescente.
  - Ipossiemia.
  - Tosse secca.
  - Dolore toracico.

  In questo frangente si può arrivare alla disfunzione multiorganica e alla morte. Il quadro sistemico laboratoristico è fortemente alterato e molto importante è sicuramente anche il quadro ascoltatorio polmonare può essere importante anche se molto variabile a seconda dei casi.
- FASE PROLIFERATIVA si caratterizza per:
  - progressiva riduzione degli infiltrati.
  - Riassorbimento dell'edema.
  - Permanenza del quadro di tipo RESTRITTIVO da RIDUZIONE DELLA COMPLIANCE.

  Lentamente il polmone va verso la guarigione fino alla formazione di aree fibrotiche e cistiche.

  Cause importantissime di mortalità in questa fase sono polmoniti nosocomiali sovrapposte e infezioni di altri siti, soprattutto cateteri o simili.

TRATTAMENTO:

il trattamento ha tre obiettivi fondamentali:

- trattamento della patologia di base quando possibile.
- Supporto delle funzioni fisiologiche.
- Controllo del meccanismo patogenetico di base.

Fondamentalmente, oltre al trattamento della causa prima dell'ARDS, l'unica terapia efficace è L'ASSISTENZA VENTILATORIA A BASSI VOLUMI E PRESSIONI unico trattamento

CC BY NC SA

considerato utile:

- fornisce ossigeno senza che si misceli con aria ambiente.
- Mette a riposo i muscoli respiratori.
- Riduce il ritorno venoso al cuore e la congestione.
- Aggiungendo una pressione positiva riapre zone atelettasiche.

Utilizzare pressioni e volumi troppo alti induce problemi molto seri legati al rischio di indurre un danno biologico molto molto forte, determinato dallo stress meccanico, e definito VILI o ventilatory induced lung injury.

CC BY NC SA

TRAPIANTO POLMONARE

il trapianto di polmone è una tecnica di acquisizione abbastanza recente, il primo trapianto è infatti stato nell'83, ma uno sviluppo importate si è registrato solo negli ultimi 15 anni. In linea generale il trapianto di polmone può essere suddiviso in:

- trapianto cuore polmone.
- Trapianto bipolmonare.
- Trapianto monopolmonare.

in alcuni centri e casi molto selezionati, si eseguono anche trapianti di singolo lobo per bambini affetti da agenesia polmonare o simili. In Italia solo pochi centri eseguono questo tipo di procedura:

- per il centro-sud Palermo Roma e Siena.
- Per il nord Padova, Torino, Bergano, Milano e Pavia.

Trieste fa riferimento principalmente a Padova e segue circa 2-3 pazienti trapiantati e alcuni pazienti residenti in Veneto.

CONTROINDICAZIONI AL TRAPIANTO:

le controindicazioni al trapianto sono piuttosto numerose in pratica, distinguiamo in ogni caso CONTROINDICAZIONI ASSOLUTE E RELATIVE.

CONTROINDICAZIONI ASSOLUTE:

- patologie d'organo associate alla patologia polmonare.
- anamnesi positiva per neoplasie maligne nei 5 anni precedenti la valutazione di idoneità al trapianto.
- Tabagismo, etilismo, dipendenza da qualsiasi sostanza.
- Disturbi psichiatrici in presenza dei quali va fatto un controllo molto stretto del paziente.
- Cachessia o obesità.
- Infezioni extrapolmonari in atto al momento del trapianto, ricordiamo però che le infezioni da:
  - HBV.
  - HCV.
  - HIV.

  Sono controindicazioni relative, in presenza di queste tre patologie infettive a decorso cronico infatti, è indispensabile, e molto difficile, raggiungere un punto di equilibrio tra condizioni quali:
  - Rigetto
  - antirigetto.
  - Infezione.
- Età, in particolare:
  - 65 anni per il trapianto monopolmone.
  - 60 anni per il trapianto bipolmonare.
  - 55 anni per il trapianto cuore polmone.

CONTROINDICAZIONI RELATIVE:

- condizioni clinicamente rilevanti come:

CC BY NC SA

    - diabete.
    - ipertensione essenziale.
    - ulcera peptica.
    - Osteoporosi.
- terapia con steroidi ad azione sistemica superiore o equivalente a 20mg/die di prednisone in corso.
- pleurodesi chimica che provoca problemi meccanici nello scollare il polmone dalle pleure.
- colonizzazione delle vie aeree in pazienti affetti da fibrosi cistica, tipicamente patogeni quali:
    - pseudomonas aeruginosa.
    - Burkolderia cepacea.

  Sono patologie che tipicamente colpiscono il paziente malato di fibrosi cistica, spesso sono malattie recrudescenti, ma il trapianto si esegue lo stesso.
- Malattie del collagene che spesso danno patologie infiltrative diffuse del polmone,

INDICAZIONI:

per quanto riguarda le indicazioni al trapianto non ci sono grosse banche dati in Europa, la selezione dei pazienti di conseguenza non è ben standardizzata, si utilizzano generalmente linee guida americane anche se ogni centro ha le sue linee guida.
In linea di massima il trapianto di polmone si prende in considerazione in tutte le malattie end stage con:

- classe NYHA III-IV.
- Dimostrano una perdita funzionale nonostante l'ottimizzazione della terapia medica e riabilitativa.
- In presenza di una aspettativa di vita che:
    - dovrebbe essere di 2-3 anni negli USA (corrispondente al tempo di attesa che è di due anni circa).
    - In Italia la attribuzione è maggiormente dinamica: chi ha una aspettativa di vita minore acquisisce la priorità su chi ha una aspettativa maggiore.

Le patologie quindi per cui viene eseguito il trapianto sono:

- BPCO nelle fasi avanzate e gravi, soprattutto in presenza di defict di alfa 1 antitripsina.
- Fibrosi polmonare idioaptica.
- Fibrosi cistica.
- Ipertensione arteriosa polmonare, generalmente in un contesto di di cuore polmone cronico con un trapianto di tipo cuore-polmone.
- Altre malattie interstiziali fibrosanti come:
    - linfoangioleiomiomatosi.
    - istiocitosi X.
    - Polmoniti da radiazioni o farmaci.

Resta in ogni caso difficile stabilire il timing ottimale per eseguire il trapianto: i dati a 5 anni ci dicono che la sopravvivenza è relativamente scarsa e che soprattutto le condizioni del paziente potrebbero farlo vivere meglio con la sua patologia senza la terapia immunosoppressiva tipica del trapianto.

CC BY NC SA

COMPLICAZIONI:

le complicazioni relative al trapianto di polmone si dividono in:

- PRECOCI come:
  - PRIMARY GRAFT FAILURE cioè un EDEMA POLMONARE ACUTO ENTRO 72 ORE DAL TRAPIANTO DOVUTO A:
    - danno da riperfusione d'organo.
    - Mancato attecchimento del circolo linfatico che non viene normalmente anastomizzato e presenta una importanza fondamentale nel polmone.

    Il soggetto, intubato generalmente dopo il trapianto, manifesta un peggioramento degli scambi gassosi e un infiltrato diffuso alla RX.
  - DANNO ALLE ANASTOMOSI sia vascolari che bronchiali con deiscenza della sutura chirurgica, le anastomosi bronchiali inoltre possono essere danneggiate in un secondo momento da condizioni quali:
    - Tessuto di granulazione in eccesso.
    - Polmone mancata ventilazione polmonare con stenosi bronchiale.

    A questo punto:
    - Il trattamento è endoscopico e si esegue con broncoscopio rigido e laser.
    - In presenza di recidiva si applicano degli stent endobronchiali.
    - In alcuni casi si è utilizzata la brachiterapia endobronchiale.
  - RIGETTO ACUTO nel corso del quale il sistema immunitario attacca acutamente il trapianto:
    - l'aumento della terapia immunosoppressiva è generalmente sufficiente a bloccare la progressione del danno.
    - Il grosso problema è che un rigetto acuto è un forte fattore di rischio per il rigetto cronico.

    DIAGNOSI e CLASSIFICAZIONE sono unicamente bioptiche e consentono di dimostrare la presenza di un INFILTRATO LINFOCITARIO, clinica e imaging non sono in nessun caso sufficienti. Il rigetto acuto può anche essere silente, di conseguenza si eseguono biopsie transbronchiali a tutti i soggetti trapiantati ogni 3 mesi per il primo anno.
- TARDIVE come:
  - RIGETTO CRONICO, sicuramente la complicanza principale in termini di incidenza e principale causa di mortalità e complicanza, si manifesta con un sistema immunitario che non riconosce il polmone. si manifesta:
    - istologicamente come una BRONCHIOLITE, i brochioli terminali vengono aggrediti dal sistema immunitario e la flogosi ne riduce il calibro.
    - Si formano tappi di muco generati dai fenomeni di granulazione e tutto il processo flogistico provoca seri danni.
    - Si forma una bronchiolite obliterante o BOS bronchiolar obstructive syndrome.

    Nel complesso:
    - ad un anno ne soffre il 25% dei trapiantati.
    - A cinque anni ne soffre il 75% dei trapiantati.

    Determina un peggioramento deciso della qualità della vita, di fatto emerge come

una BPCO allo stadio avanzato che causa dispnea, intolleranza allo sforzo e molto altro.

Dal punto di vista diagnostico:

- la clinica è molto utile come accennato.
- Non è necessaria la biopsia.

Il rigetto cronico viene stadiato sulla base della RIDUZIONE PROGRESSIVA DELLA FEV-1 NEL TEMPO, ma presenta dei grossi limiti tecnici, nello specifico:

- la bronchiolite si sviluppa nei bronchioli terminali e il FEV-1 non è il parametro migliore per la stima di questo tipo di patologia.
- In presenza di un trapianto di singolo polmone, la FEV-1 risente anche della patologia del polmone non trapiantato.

A prescindere dal grado della malattia, il trattamento va sempre e comunque eseguito, la bronchiolite tende infatti ad aggravarsi nel tempo una volta insorta.

Una ipotesi patogenetica importante è relativa allo sviluppo di questo tipo di patologia è la seguente:

- si verifica un insulto alla mucosa.
- Si innesca un forte richiamo di linfociti.
- Il processo infiammatorio procede.
- Vengono richiamati fibroblasti e miofibroblasti.
- Si forma del tessuto di granulazione.
- Si forma una cicatrice.
- Si sviluppa una OCCLUSIONE STENOTICA DEL LUME CON PLACCHE DI FIBROSI ECCENTRICHE E CONCENTRICHE.

Qualsiasi danno mucosale andrebbe quindi evitato con massima attenzione, massima attenzione va posta a:

- RIGETTO ACUTO
- INFEZIONI sopratutto da CMV che evoca una risposta simile al rigetto acuto.
- Reflusso gastroesofageo, ipotizzato come trigger per questa patologia.
- Danno da riperfusione.

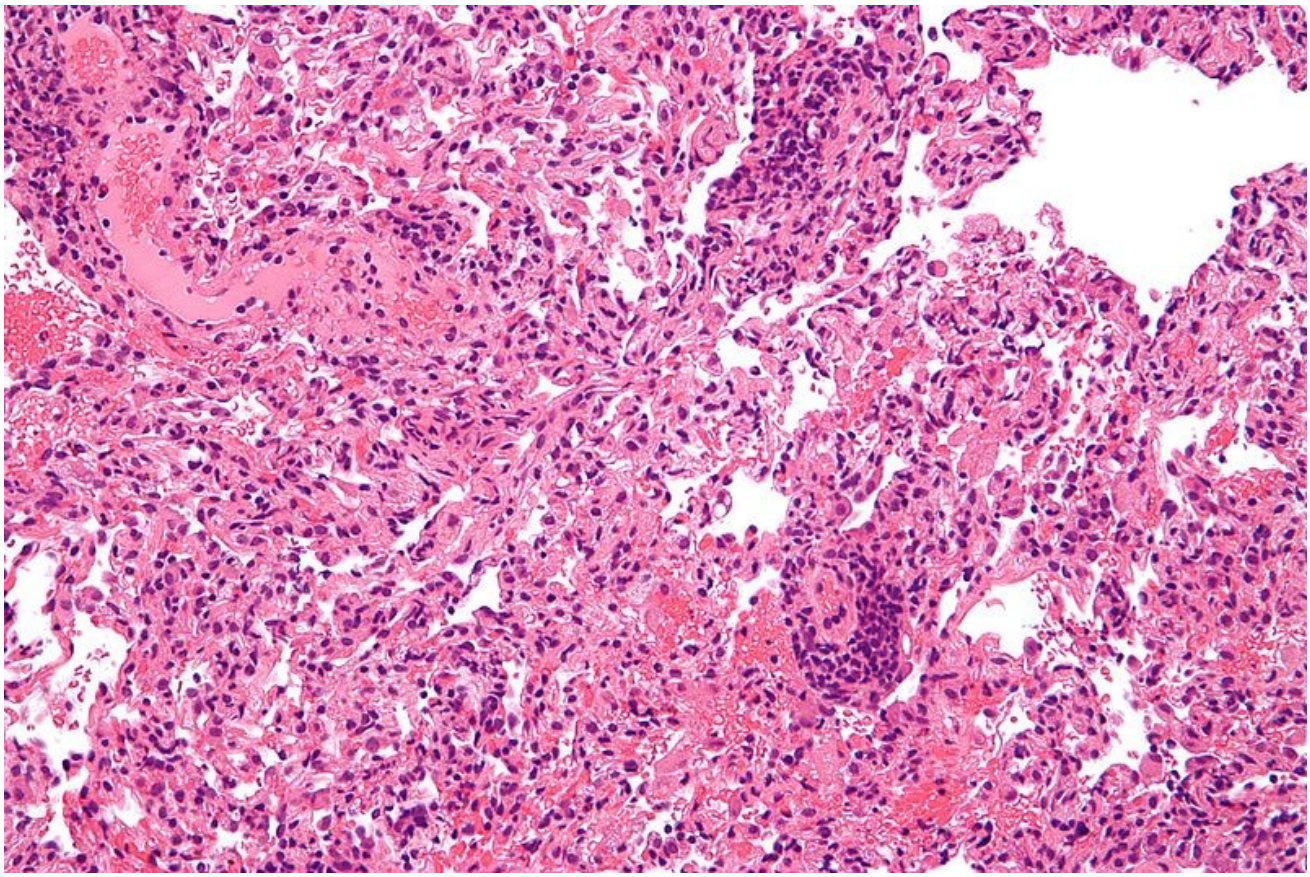
La infezione va trattata quindi con massima aggressività e rapidità, soprattutto se non trattata innesca un circolo vizioso di eventi che da un rigetto cronico.

- INFEZIONI, il polmone trapiantato è esposto ad agenti di provenienza esterna, ma risulta molto meno protetto rispetto a quanto non lo sia invece un polmone sano:
  - è assente il riflesso della tosse: il paziente tossisce a comando, ma non tossisce per riflesso.
  - Non è innervato, di conseguenza la clearance mucociliare non è attiva.
  - Il drenaggio linfatico è fortemente ridotto.
  - È presente eventualmente un danno epiteliale da rigetto acuto o cronico.
  - Le infezioni sono inoltre a volte asintomatiche vista la scarsa risposta immunitaria dell'ospite.

  Per qualsiasi sintomo, anche minimo, questi pazienti vanno sottoposti a RX del torace e TC. Le infezioni maggiormente comuni sono:
  - citomegalovirus.

CC BY NC SA

- Batteri gram negativi.
- Funghi, soprattutto la candida.
- TBC se nel polmone non trapiantato o in quello trapiantato era presente un complesso primario che si riaccende nel paziente trapiantato: risponde bene alla terapia.
- Micobatteriosi non tubercolare: salvo forme sintomatiche o gravi, non vengono trattate, si tengono semplicemente sotto controllo.



Rigetto di trapianto polmonare, si possono individuare:

- infiltrato linfocitario perivascolare.
- Macrofagi ed esosinofili.
- Neutrofili.

IL TRATTAMENTO ANTIRIGETTO:

sicuramente il rattamento antirigetto si basa su una serie di farmaci di prima scelta:

- ciclosporina.
- Cortisone.
- Azotioprina.

Si possono tuttavia utilizzare anche:

- tacrolimus.
- Everolimus.

CC BY NC SA

- Sirolimus.

Elementi derivati della ciclosporina.

cc BY NC SA

LA AMILOIDOSI:

la amiloidiosi è una patologia non di frequentissima osservazione, ma che, con l'aumentare della vita media e della sopravvivenza in presenza di condizioni infiammatorie croniche per esempio, si vede sempre di più: molto spesso è il nefrologo che, a causa dell'interessamento renale che questa patologia presenta, a scoprire la patologia. È importante ricordare da subito come non si tratti di una malattia ma di una sindrome: esistono numerosi tipi di amiloidosi, si tratta infatti di alterazioni del metabolismo e della conformazione di catene polipeptidiche nelle quali diverse proteine autologhe, tra loro non correlate, si aggregano in fibrille che si depositano nei tessuti causando una disfunzione degli organi interessanti da questo processo.
La patologia è fondamentalmente una patologia da DEPOSITI: viene sostituito il tessuto nobile di un organo con tessuto fibroso, proteinaceo.

DIVERSI TIPI DI AMILOIDOSI SISTEMICA:

La amiloidosi sistemica è una malattia veramente molto polimorfa, si possono avere forme molto differenti dotate di caratteristiche molto diverse. Esistono naturalmente anche forme localizzate ma le forme più importanti sono:

- amiloidosi AL: amiloide dovuta al deposito della catena leggera delle immunoglobuline. Al contrario di quanto si creda non è dovuta solo al mieloma, ma anche gammopatie monoclonali, spesso raggruppate sotto la dicitura MGUS (monoclonal gammopathy of uncertein significate, un tempo definite benigne ma oggi rivalutate da questo punto di vista).
- amiloidosi AA: amiloide dovuta alla presenza di una proteina AA sierica, che si presenta ad alti livelli nel sangue nel momento in cui vi sia un processo di infiammazione sistemica.

Tra le varie forme la AMILOIDOSI AA è sicuramente la più frequente ed esistono all'interno di questa categoria diversi tipi di amiloidosi AA correlati alla presenza di diverse patologie.

<u>EPIDEMIOLOGIA:</u>

nel complesso ricordiamo che:

- la amiloidosi AL colpisce 5-12 milioni di persone all'anno nel mondo: recenti dati inglesi derivati da indagini autoptiche testimoniano come la amiloide AL sia la causa di morte di una persona ogni 1.500.
- Amiloidosi AA: non presenta una incidenza molto alta, ma sicuramente è presente nei pazienti con patologie infiammatorie croniche con una frequenza variabile tra 3,6 al 5,8%. Tra le cause principali ricordiamo sicuramente:
  - artrite reumatoide.
  - TBC.
  - Morbo di Crohn.

FISIOPATOLOGIA:

CC BY NC SA

partendo da diverse proteine amiloidogeniche, tramite un processo molecolare complesso si genera un'unica sostanza caratterizzata dal ripiegarsi in maniera non corretta di globuline che formano ponti tra residui peptidici fino a formare un foglietto beta dotato di:

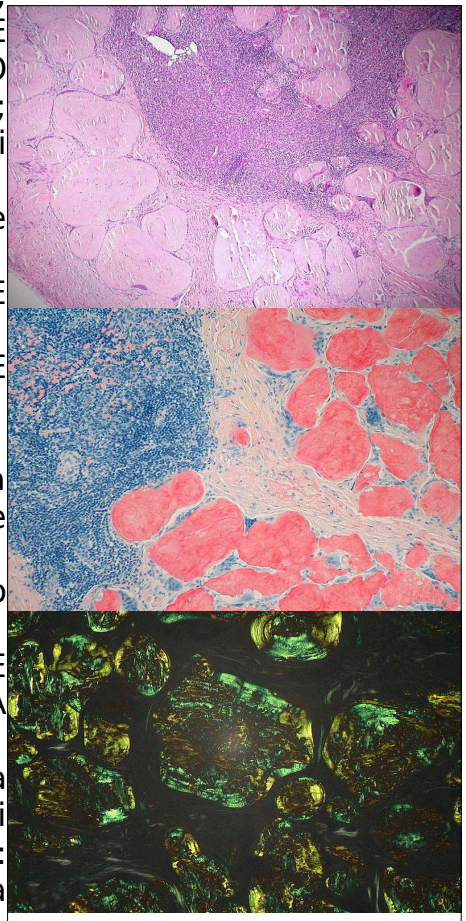
- lunghezza variabile.
- caratteristico spessore di 10nm.

Queste fibre, tutte uguali una all'altra, possono derivare da diverse proteine progenitrici.

PATOGENESI MOLECOLARE:

normalmente un quadro di amiloidosi è preceduto da alterazioni cellulari, specialmente a livello EPATICO E SPLENICO, che ne giustificano la formazione. Dal punto di vista sperimentale sono numerose le sostanze che possono indurre la produzione di amiloide o limitarne la formazione, questo ha fatto si che fosse possibile osservare COME LA AMILOIDE SI FORMI PRIMA A LIVELLO INTRACELLULARE E POI A LIVELLO EXTRACELLULARE; nello specifico possiamo distinguere un processo di questo tipo:

- inizialmente si osserva una IPERPLASIA delle CELLULE RETICOLARI, i macrofagi.
- Con il tempo le CELLULE MACROFAGICHE DIVENTANO PAS POSITIVE.
- Infine si assiste alla COMPARSA DI AMILOIDE EXTRACELLULARE.



Amiloidosi a livello del LINFONODO a diverse colorazioni, dall'alto verso il basso:
-ematossilina e eosina.
-rosso congo.
-rosso congo con esposizione a luce polarizzata.
immagini tratte da wikipedia

LA TEORIA DI COEN:

si tratta della teoria che giustifica in qualche modo la formazione della miloide extracellulare e delle sue caratteristiche:

- aumento della concentrazione plasmatica o locale di sostanza amiloidogena.
- i macrofagi locali del tessuto FAGOCITANO TALE SOSTANZA e tentano di DEGRADARLA alterandola.
- Il deposito di amiloide formatosi risulta esagerato in quantità rispetto alla capacità di smaltimento dei macrofagi locali CHE MUOIONO: con la loro apoptosi si forma questa sostanza INSOLUBILE E PARZIALMENTE DIGERITA, impossibile da rimuovere.

ALTERAZIONI DEL METABOLISMO PROTEICO E AMILOIDOSI:

normalmente le proteine mal conformate vengono degradate:

- all'interno delle cellule dai PROTEOSOMI.

CC BY NC SA

- All'esterno delle cellule dai MACROFAGI.

A prescindere dalla origine della proteina che forma l'amiloide, sia essa una proteina normale quindi o una proteina mutata, non è sufficiente che questa venga prodotta in elevate quantità per formare depositi di amiloide, deve essere presente CONCOMITANTEMENTE UN DEFICIT RELATIVO AL SUO SMALTIMENTO che può essere associato a:

- deficit di smaltimento veri e propri.

Deficit della proteina che, seppur normale nelle sue altre funzioni, non è compatibile con i processi di smaltimento sopra descritti.

ASPETTI MORFOLOGICI:

gli aspetti microscopici della amiloidosi sono aspetti estremamente caratteristici e hanno consentito nel corso del tempo di comprendere in maniera maggiormente dettagliata l'origine di tale patologia.

nel complesso la amiloide risulta caratterizzata da un aspetto:

- MACROSCOPICO: il tessuto assume una consistenza proteico fibrosa. La colorazione si esegue con due coloranti:
  - prima TINTURA DI IODIO che da al tessuto un colore rosso.
  - Quindi ACIDO SOLFORICO che modifica la colorazione rossa in blu-viola.

  La medesima colorazione viene utilizzata per sostanze ricche di amido e per questo tale sostanza proteica venne definita amiloide.
- MICROSCOPICO, nello specifico si possono utilizzare per osservare al microscopio questa sostanza diversi metodi:
  - TINTURA DI IODIO E ACIDO SOLFORICO che da anche a livello microscopico un colore bluastro a questa sostanza.
  - EMATOSSILINA EOSINA per la quale risulta visibile al microscopio un tessuto JALINO, AMORFO E ROSA, tipicamente proteico.
  - ROSSO CONGO E LUCE POLARIZZATA: si tratta della colorazione ad oggi ancora utilizzata nella diagnosi della amiloidosi. Una volta eseguita una colorazione con ROSSO CONGO di cui la amiloide è particolarmente avida:
    - si osserva una birifrangenza verde alla esposizione con la luce polarizzata: la birifrangenza dimostra di fatto come il tessuto presenti una struttura FIBRILLARE e RIFLETTA LA LUCE PROIETTATA.
    - test in vivo di BERNHOLD:
      - fisiologicamente i tessuti sono molto avidi di rosso congo e a seguito di una inezione questo composto sparisce rapidamente dal sangue.
      - In presenza di amiloidosi, soprattutto sistemica, il rosso congo VIENE ASSORBITO DAL SANGUE AD UNA VELOCITÀ ESTREMAMENTE ELEVATA.
  - COLORANTI BASICI quali:
    - cristal violetto.
    - metil violetto.
    - blu di toluidina.

CC BY NC SA

Che normalmente danno ai tessuti colore violastro, DANNO ALLA AMILOIDE UN COLORE ROSA PORPORA: questo è dovuto alla presenza di mucopolisaccaridi acidi e si parla di METACROMASIA.
    - Con coloranti PAS il tessuto risulta PAS POSITIVO: la PAS positività è indice di presenza di GLICOSAMINOGLICANI..
- MICROSCOPICA al microscopio ELETTRONICO, la osservazione al microscopio elettronico di queste formazioni proteiche individua:
    - una componente FIBRILLARE A FOGLIETTO BETA PIEGHETTATO.
    - Una componente PENTAGONALE composta di 5 unità globulari unite a CIAMBELLA. Si parla di COMPONENTE P.

  tramite specifiche tecniche di marcatura molecolare si possono poi individuare per esempio catene monoclonali o proteine specificamente coinvolte.

Nel complesso la amiloide risulta formata:

- per il 90% da una componente fibrillare
- per il 10% dalla componente P.
- in piccola parte da glicosaminoglicani che giustificano la PAS POSITIVITÀ e la METACROMASIA come accennato.

L'unica amiloide priva di componente P è la amiloide del sistema nervoso centrale.

<u>IL ROSSO CONGO:</u>

il rosso congo ha la capacità di legarsi specificamente ai SITI DI LEGAME TRA LE COMPONENTI FIBROSE DELLA AMILOIDE: le possibili applicazioni cliniche sono molto significative, associando al rosso congo un composto denaturante abbastanza potente da riuscire a separarne le subunità, POTREBBE GARANTIRNE LA EFFETTIVA ELIMINAZIONE. Il risultato clinico sarebbe molto positivo se si pensa soprattutto al fatto che la amiloide risulta, una volta formatasi, NON RIMUOVIBILE.

DIAGNOSI:

la diagnosi di amiloidosi è una diagnosi fondamentalmente MICROSCOPICA, si esegue su campioni prelevati da tessuti:

- Agoaspirato del grasso periombelicale, presenta un sensibilità abbastanza alta: si tratta di una delle forme di indagine più banali, ma si può eseguire in ambulatorio. La procedura prevede:
    - assorbimento di 18g di adipe con una siringa da 60 cc.
    - Si striscia il materiale prelevato sul vetrino.
    - Si osserva in ambito anatomopatologico.

  Se lo studio viene eseguito con rosso congo la sensibilità è abbastanza alta, intorno al 78%.
- Biopsia delle ghiandole salivari minori.
- Biopsia del retto, un tempo molto utilizzata, ad oggi meno frequentemente eseguita perchè:
    - è dolorosa.
    - Il campionamento va eseguito fino alla sottomucosa, in caso contrario c'è

CC BY NC SA

un discreto rischio di falsa negatività.

- In linea generale la biopsia a livello miocardico, visto il frequente interessamento del cuore, è piuttosto difficile: essendo la malattia sistemica si preferiscono gli approcci precedentemente descritti.

PROGNOSI:
un tempo la scoperta di una amilodosi sistemica avveniva nel momento in cui il coinvolgimento sistemico era molto forte, la severità del quadro clinico dipende poi da due fattori molto importanti:

- FUNZIONALITÀ RENALE creatiniemia soprattutto i cui livelli sono correlati alla durata della malattia.
- ECOCARDIOGRAFIA che consente di valutare l'interessamento cardiaco.
- Nuovi fattori prognostici utilizzabili possono essere:
  - troponina T.
  - NT-pro BNP, si tratta di un marcatore di un importante coinvolgimento cardiaco molto utile:
    - per la diagnosi anche in soggetti che presentano un ecocardiogramma fondamentalmente normale e una clinica negativa.
    - Per la valutazione del successo della terapia: con la riduzione della formazione di depositi di amiloide tale fattore torna a livelli normali.
  - Beta 2 microglobulina, marcatore che riflette la componente ematologica della malattia.
  - Uricemia utile sia per la valutazione ematologica che per quella renale.

Il quadro più difficile da definire è quello della amiloidosi AL: la forma AA infiammatoria può infatti essere trattata in qualche misura una volta nota la patologia infiammatoria alle spalle.
SOPRAVVIVENZA:
complessivamente la amiloidosi ha livelli di sopravvivenza differenti a seconda della forma interessata:

- AMILOIDE AL:
  - in assenza di terapia la sopravvivenza è molto bassa, circa 7-8 mesi e a 10 anni è estremamente scarsa, circa il 5%.
  - in presenza di terapia adeguata, la sopravvivenza sale anche al 60% a 5 anni.
- AMILOIDE AA: la sopravvivenza media è di 13 mesi.
- AMILOIDE AF: si tratta di forme familiari, cioè legate a problemi specifici della transtiretina, questi pazienti sopravvivono per DECENNI.

LA AMILOIDOSI RENALE:

il sospetto clinico di amiloidosi renale scaturisce da un quadro di questo tipo:

- soggetto maschio relativamente giovane.
- Si presenta con una proteinuria al limite della sindrome nefrosica.

Tra le patologie che si escludono nell'iter diagnostico di sindrome nefrosica, c'è anche questa. Nella stragrande maggioranza dei casi la patologia è correlata a

CC BY NC SA

MIELOMA o alla PRODUZIONE DI CATENE IMMUNOGLOBULINICHE, si valutano sicuramente:

- gammopatie monoclonali: la presenza di Ig complete nel sangue non è una condizione necessaria: si tratta di un problema di QUALITÀ NON DI QUANTITÀ, anche in assenza di Ig alte nel sangue, la amiloide può esserci lo stesso. Naturalmente vale anche l'opposto: anche in presenza di importanti masse cellulari e di livelli elevati di immunoglobuline, la amiloide può non essere presente.
- Eventualmente biopsie tissutali specifiche come sottolineato in precedenza.

PATOGENESI:
come accennato la caratteristica fondamentale è la qualità delle immunoglobuline coinvolte:

- solo il 5% dei pazienti affetti da AL presenta i CRITERI DIAGNOSTICI PER MIELOMA.
- Una relativa minoranza di pazienti affetti da mieloma presenta amiloidosi.
- La caratteristica molecolare della catena leggera coinvolta è molto importante tanto che:
  - in presenza di catene leggere K circolanti monoclonali si parla di LCDD light chain deposition disease.
  - In presenza di catene leggere λ, si parla di AMILOIDOSI RENALE.

  esistono poi ovviamente forme miste, ma generalmente, essendo la patologia di carattere monoclonale, il quadro è abbastanza definibile.

<u>IL RUOLO DELLA CELLULA MESANGIALE:</u>
La cellula mesangiale renale è una cellula estremamente eclettica nei ruoli che può assumere in condizioni differenti, sicuramente può assumere capacità:

- macrofagiche,
- Simil contrattili muscolari.
- Simil fibroblastiche con produzione di materiale sclerotico.

A seconda della catena leggera quindi cui si trova davanti, la cellula mesangiale risponde IN MODO DIFFERENTE:

- la metabolizzazione delle catene K induce SCLEROSI.
- la metabolizzazione delle catene λ induce quadri di LISI DELLA STRUTTURA MESANGIALE che appare rarefatta e sostituita dalla amiloide.

Per questo motivo i due quadri vengono distinti dal punto di vista della definizione. È importante ricordare che sembra che in alcuni casi la cellula mesangiale sia tranquillamente in grado di eliminare le catene leggere senza produrre alcuna patologia, anche se non è chiaro in che modo questo si verifichi e perché.
Complessivamente quindi:

- la amiloidosi renale non è propriamente una malattia da deposito semplice ma interagisce in modo importante con le strutture cellulari e con fattori umorali presenti nel rene.
- se portiamo il paziente a guarigione ed eseguiamo un'altra biopsia, il

CC BY NC SA

deposito non scompare, ma resta fisso.

AMILOIDOSI CARDIACA:

la amiloidosi determina una infiltrazione acellulare del tessuto miocardico che configura quella situazione che va sotto il nome DI CARDIOMIOPATIA RESTRITTIVA O INFILTRATIVA: la amiloidosi cardiaca quindi è una condizione in cui valvole cardiache e le arterie coronarie non subiscono alterazioni significative e ad essere interessata è la struttura esterna del cuore. Complessivamente si registrano quindi:

- una cavità ventricolare di piccole dimensioni.
- Una parete aumentata in spessore anche se in misura inferiore rispetto a quanto non avvenga nella cardiomiopatia ipertrofica.

Il cuore funziona normalmente per lunghi periodi, ciò che claudica funzionalmente parlando è la DIASTOLE: la presenza della amiloide infatti inficia il rilassamento delle camere.

MANIFESTAZIONI CARDIACHE:

è una cardiomiopatia restrittiva, molto spesso la modalità di esordio è lo scompenso cardiaco:

- scompenso destro, spesso coesistente con una componente nefrosica a carico del rene, di conseguenza:
  - si riduce la pressione oncotica a causa della perdita di albumina.
  - Aumentano le pressioni di riempimento a causa della insufficienza cardiaca.
- Coronaropatia che si sviluppa tardivamente, si possono registrare:
  - spesso in pazienti con alterazioni della coagulazione concomitanti: tra i fattori dispersi a causa della alterazione del metabolismo proteico c'è anche il TPA, fattore anticoagulativo importante.
  - Il microcircolo cardiaco può essere direttamente interessato dalla malattia.
- Le valvole cardiache possono essere fortemente infiltrate dalla amiloide.
- Si possono verificare delle aritmie:
  - aritmie sorpaventricolari: forme maggiormente tipiche legate al rimodellamento degli atri dovuto al deposito di amiloide.
  - Turbe di conduzione atrioventricolare e turbe della attività cardiaca fino alla fibrillazione ventricolare eventualmente.
- In alcuni casi si registra un versamento pericardico.

Almeno il 20-25% dei pazienti al momento della diagnosi presenta un coinvolgimento miocardico, quando questo avviene generalmente:

- AUMENTANO I LIVELLI DI BNP.
- AUMENTANO I LIVELLI DI TROPONINE.

DIAGNOSI:

la diagnosi può essere molto semplice o molto difficile:

- in un paziente con gammapatia monoclonale lo sviluppo di un quadro di

CC BY NC SA

insufficienza cardiaca può far pensare ad una amiloidosi.

- Nel paziente in cui la amiloidosi presenta eziologia differente, per esempio familiare, il quadro è più complesso e spesso sono colpiti il sistema nervoso periferico e altre strutture.
- In un paziente ricoverato per scompenso cardiaco IL PERSISTENTE RILASCIO DI TROPONINA, specie se accompagnato da un quadro ecocardiografico di disfunzione sistolica o diastolica, DEVE ESSERE VALUTATO PER UNA AMILOIDSI CARDIACA. Le malattie cardiache in grado di dare un rilascio prolungato di tromponine in fase di scompenso sono molto poche, vanno considerate diverse evenienze:
  - una riduzione della clearance dovuta ad una insufficienza renale.
  - Una cross reattività di anticorpi eterofili che possono provocare un rilascio continuo di troponine.
  - Altre malattie infiltrative del micoardio che comprimendo la cellula la rendono sofferente in modo cronico facendole rilasciare troponine continuamente, anche se generalmente non si superano i 3mg/ml di troponina I.

<u>DIAGNOSI STRUMENTALE:</u>

il quadro strumentale è quello di una cardiomiopatia restrittiva, in questo contesto il ventricolo non si riempie adeguatamente. Si registrano quindi:

- segno della radice quadra nella valutazione delle pressioni all'interno della camera cardiaca: il sangue riempie rapidamente il ventricolo e la pressione si alza moltissimo già nella prima fase di diastole.
- All'ecocardiogramma si possono individuare:
  - ispessimento del setto interatriale.
  - Versamento pericardico di piccola entità.
  - Granulosità iperriflettente (granular sparkling): si tratta di un referto abbastanza suggestivo di amiloide cardiaca.
- All'elettrocardiogramma:
  - nella maggioranza dei casi I QRS PERIFERICI SOMMATI TRA LORO NON ARRIVANO NEANCHE LONTANAMENTE AI 12mm di SOMMA TOTALE, SI REGISTRANO CIOÈ VOLTAGGI ESTREMAMENTE BASSI.
  - In alcuni casi I VOLTAGGI SONO NORMALI, MA MOLTO INFERIORI RISPETTO A QUELLI ATTESI PER UN QUADRO DI IPERTROFIA ECOCARDIOGRAFICA SIMILE.

La discordanza tra un ecocardiogramma di un certo tipo accompagnato ad ipertrofia, ma bassi voltaggi all'elettrocardiogramma, spesso è un fondante la diagnosi.

La diagnosi viene poi confermata tramite biopsia dei tessuti periferici, raramente si ricorre alla biopsia miocardica.

PROGNOSI:

per quanto riguarda il coinvolgimento cardiaco il punto di non ritorno è la COMPARSA DI UNO SCOMPENSO CARDIACO CONGESTIZIO, in generale con la

CC BY NC SA

comparsa di tale patologia, la prognosi cala notevolmente. Ricordiamo che:

- nell'ordine la prognosi risulta via via peggiore per:
  - forme uremiche e infiammatorie croniche.
  - Forme transtiretino mutate.
  - forme linfoproliferative.
- La mortalità già a 2 anni è superiore al 50%.

rispetto ai pazienti che osserviamo in ambito cardiologico sicuramente sono presenti degli indici prognostici peggiori quali:

- sintomi da bassa portata:
  - ipotensione.
  - Sincope.

  Il diuretico deve essere in questi pazienti dosato con ESTREMA ATTENZIONE, chi di per se stesso ha una sincope da disfunzione sistolica, presenta una prognosi chiaramente peggiore.
- Sintomi da scompenso cardiaco congestizio.

POTENZIALI CAUSE DI MORTE:

generalmente la sequenza di morte è la seguente in ambito cardiologico:

- blocco della conduzione atrioventricolare.
- Sviluppo di aritmie maligne.
- Torsione di punta.
- Fibrillazione ventricolare.

VALUTAZIONE DELLA AMILOIDOSI AL E TERAPIA:

la amiloidosi meglio trattabile allo stato dell'arte resta la amiloidosi AL; una volta stabilita la diagnosi di amiloidosi di questo tipo, è necessario verificare la patologia che sostiene lo sviluppo di tale malattia, bisognerà quindi procedere a:

- ricerca delle catene leggere nelle urine.
- Biopsia ossea con immunoistochimica, la analisi istologica:
  - deve definire se è presente o meno una certa quantità di plasmacellule che infiltra il midollo.
  - Aiuta con tecniche di immunoistochimica bisogna quindi stabilire se queste plasmacellule sono mono o poli clonali.
  - Aiuta a valutare il grado di infiltrazione della malattia rispetto al midollo e alle strutture ossee.
- Aspirato midollare e valutazione successiva di:
  - citometria.
  - Numero e tipo di plasmacellule presenti.
  - Cariotipo.

Come accennato in precedenza il quadro linfoproliferativo può essere di difficile definizione: dobbiamo dimostrare che c'è una malattia linfoproliferativa alle spalle della amiloidosi, in caso contrario l'approccio terapeutico sarà differente. Capiamo quindi come sia importante DEFINIRE LA MALATTIA e CLASSIFICARLA e risulta quindi chiaro che se si tratta di una amiloidosi AL, allora le possibilità sono due:

CC BY NC SA

- o è presente un mieloma.
- O sono presenti delle plasmacellule attive in grado di produrre catene amiloidogene.

LA VALUTAZIONE DEL DANNO CARDIACO:

il danno cardiaco è considerato il miglior indice prognostico per il paziente affetto da amiloidosi: solo una volta stabilita la prognosi, si potrà procedere con il configurare una terapia, se infatti la prognosi è troppo grave il paziente non potrà tollerare una chemioterpia, viceversa se la funzione cardiaca è ottimale, la chemioterapia andrà eseguita prima il possibile al fine di evitare peggioramenti.
Una volta iniziata la terapia, la prognosi diviene dipendente unicamente dalla sua efficacia.

TRATTAMENTO FARMACOLOGICO:

il trattamento storicamente si compone di due farmaci:

- MELFALAN.
- DESAMETASONE.

Somministrati per via orale a cicli, danno una risposta efficace nel 67% dei casi e risposte complete nel 33% dei casi.
È importante sottolineare come con questa terapia, nonostate le basi sia le stesse, si ottengono risposte MOLTO MIGLIORI DI QUANTO NON SI OTTENGA NEI CONFRONTI DEL MIELOMA: in questo caso infatti NON CI SONO GENERALMENTE MASSE CELLULARI IMPONENTI IN CUI LA MALATTIA SI PROTEGGE, nella stragrande maggioranza dei casi infatti LA CAUSA SONO POCHE PLASMACELLULE CHE PRODUCONO UN DANNO CONTINUO. La popolazione patogena quindi è facilmente aggredibile tramite chemioterapia.

IL TRAPIANTO DI MIDOLLO AUTOLOGO:

nella terapia del mieloma, una tecnica utilizzata soprattutto in passato era la somministrazione di melfalan tossico a dose praticamente mortale seguita dall'autotrapianto di cellule staminali raccolte precedentemente, ottenendo la ripopolazione del miodollo:

- procedura un tempo standard nel mieloma, era abbastanza efficace.
- Nel trattamento della amiloidosi tale tecnica risulta efficace solo nel 40% dei casi, le recidive sono infatti molto frequenti.

La maggiore efficacia del trattamento del mieloma è dovuta probabilmente al fatto che in questa malattia la massa di plasmacellule è ENORME. Il trapianto sicuramente presenta:

- CONTROINDICAZIONI, molti pazienti per una serie complicazioni non possono accedervi:
  - età del paziente.
  - Amiloidosi stessa.
- FATTORI AGGIUNTIVI CHE NE NON CONSENTONO IL SUPPORTO DEL MALATO quali:
  - ipotensione, a volte tanto grave da non consentire la plasmaferesi, che può portare allo shock.

CC BY NC SA

    - Alterazione del sistema nervoso autonomo che induce spesso uno shock.
- La terapia con MELFALAN da un vomito della durata di 48 ore alle dosi necessarie alla preparazione del trapianto: il paziente non mangia per 7-8 giorni e in queste condizioni si possono scompensare pazienti che normalmente a fatica mantenevano un equilibrio emodinamico.
- L'entusiasmo relativo al successo di questa terapia è stato inoltre ridimensionato, infatti:
    - il trapianto stesso determina una mortalità molto elevata, fino al 6-10%.
    - la terapia risulta efficace solo in una piccola e selezionata casistica di pazienti che sono giovani e in cui la patologia è stata scoperta precocemente in assenza di danno cardiaco e neurologico periferico.

LA TERAPIA DELLA AMILOIDOSI OGGI:

ad oggi la situazione è molto confusa, nella terapia della amiloidosi e del mieloma sono infatti entrati nuovi importanti farmaci quali:

- immunomodulatori come talidomnide, linalinomide e molti altri: la linalinomide risulta probabilmente più efficace, ma è MOLTO COSTOSA.
- Bortezomib, inibitore della attività ribosomioale commercializzato con il nome di velcade®.

Il grosso vantaggio di questi farmaci è che:

- si somministrano per via orale.
- Sono molto efficaci e presentano effetti collaterali scarsi.
- Sono farmaci che non presentano effetti mielosoppressivi, e non necessitano quindi di trapianti.

Dal punto di vista della prognosi purtroppo però nel tempo questi pazienti non risultano meno soggetti a complicazioni anche mortali rispetto a quanto non avvenga per pazienti trattati con il trapianto; a seconda delle disponibilità economiche e dello stato del paziente quindi, viene scelta una delle due terapie: la situazione è molto confusa ed esistono al momento più di 40 piani terapeutici utilizzabili.

<u>OBIETTIVI DELLA TERAPIA NEL PROSSIMO FUTURO:</u>

gli obiettivi sono fondamentalmente due:

- una diagnosi più precoce possibile, soprattutto per quanto concerne il coinvolgimento cardiaco: in un paziente del genere l'impiego per esempio della linalidomide può portare a risoluzione del quadro.
- Una terapia che sia più adegauta possibile:
    - se non a risolvere il quadro avanzato, quantomeno a dare una aspettativa di vita più lunga e una qualità migliore rispetto al trapianto.
    - Migliorare il free time survival, cioè il tempo che il paziente passa libero da complicazioni a partire dalla diagnosi.
    - Ridurre la progressione del quadro cardiologico.

<u>FARMACI IN FASE DI SPERIMENTAZIONE:</u>

esistono alcuni farmaci di nuova applicazione nella terarpia della amiloidosi:

- carfiloxomib.

CC BY NC SA

- Bendamustina.
- Inibitori delle istone deacetilasi.
- anticorpi monoclonali come elotuzumab.

La amilodsi è, teoricamente, la patologia ideale da trattare con anticorpi monoclonal vista la specificità della patogenesi della malattia: anche in questo caso la diagnosi dovrebbe essere maggiormente precoce per ottenere un effetto adeguato.

CC BY NC SA

CEFALEA E IPERTENSIONE ARTERIOSA

il termine cefalea è un termine estremamente aspecifico che indica un dolore al capo, le cefalee ad oggi identificate come entità nosologiche sono più di 192, in linea generale tuttavia distinguiamo cefalee di tipo:

- primitivo.
- Secondario.

Il dolore si sviluppa in relazione alla attività di due meccanismi:

- presenza di una afferenza dolorosa.
- Presenza e attività del sistema antinocicettivo.

Che sono normalmente in equilibrio tra loro.

AFFERENZE DOLOROSE E LORO ORGANIZZAZIONE:

la via della percezione del dolore si organizza attraverso una serie di passaggi importanti:

- strutture algogene associate a nocicettori.
- Sensibilità nocicettiva che passa attraverso una serie di tre neuroni sensitivi.
- Aree sensitive corticali che percepiscono lo stimolo e lo traducono nel dolore percepito.

Le cosiddette strutture ALGOGENE si dividono quindi in due grandi categorie:

- INTRACRANICHE a loro volta suddivise in:
  - superiori al tentorio, che fanno capo al nervo trigemino.
  - Inferiori al tentorio che fanno capo ai nervi spinali C2-C3.
- EXTRACRANICHE che si suddividono sulla base della diversa sede anatomica, nello specifico si collocano a livello di:
  - cute.
  - Connettivo intramuscolare.
  - Vasi.
  - Periostio.

<u>I NOCICETTORI:</u>

i nocicettori specificamente coinvolti nella percezione dello stimolo doloroso sono:

- Meccano o termo recettori.
- Recettori polimodali che rispondono cioè a diversi tipi di stimoli.
- nocicettori silenti: si tratta di nocicettori normalmente insensibili a stimoli meccanici e termici, ma che possono divenire attivi e scaricare rapidamente se sensibilizzati.
- Corpuscoli di Pacini.

Tutti questi recettori veicolano lo stimolo percepito tramite due categorie di fibre:

- fibre C, non mielinizzate a conduzione lenta.
- Fibre Aδ mielinizzate a conduzione rapida.

<u>I NEURONI SENSITIVI:</u>

CC BY NC SA

le vie sensitive del dolore sono suddivise in due categorie in modo abbastnza netto:

- VIE SPINALI DEL DOLORE, si suddividono in tre categorie:
  - PRIMO NEURONE che si colloca nel ganglio spinale sensitivo e che veicola lo stimolo dalla periferia al secondo neurone.
  - SECONDO NEURONE che si colloca NEL MIDOLLO SPINALE e che veicola lo stimolo verso le strutture più craniali, cioè verso il talamo.
  - TERZO NEURONE che si colloca nel talamo e che raggiunge con le sue terminazioni efferenti l'area sensitiva primaria.
- VIE TRIGEMINALI DEL DOLORE che riconoscono anche in questo caso una organizzazione tripartita, si riconoscono:
  - un primo neurone, periferico.
  - Un secondo neurone che si colloca nel nucleo trigeminale.
  - Un terzo neurone che si colloca nel talamo.

Tramite queste due vie lo stimolo giunge quindi alla corteccia.

L'ORIGINE DEL DOLORE:

il dolore caratteristico della cefalea è un dolore che origina a livello delle strutture intracraniche e si realizza in questo modo:

- uno stimolo di qualsiasi natura induce una vasodilatazione di strutture vascolari intracraniche.
- Si attiva il primo neurone della serie nocicettiva, neurone sensitivo.
- Il segnale si porta verso l'area sensitiva primaria.
- Oltre a trasmettere in senso ortodromico, questi neuroni scaricano anche in senso antidromico, cioè in DIREZIONE DEL VASO SANGUIGNO, liberando elementi fondamentali quali:
  - neurofisina A.
  - sostanza P.
  - CGRP calcitonin-gene releated protein.

  Si tratta di principi attivi che incrementano il livello di dilatazione del vaso sanguigno coinvolto.

La dilatazione quindi incrementa e incrementa la sensibilità delle fibre nervose correlate al vaso, si entra quindi in un loop di induzione in cui lo stimolo aumenta sempre di più.

I MECCANISMI DI ANTINOCICEZIONE E LORO ORGANIZZAZIONE:

i meccanismi di controllo del dolore possono essere suddivisi in tre grandi categorie:

- circuiti neuronali inibitori coinvolti nel controllo del cancello.
- Meccanismi bioumorali correlati alla azione di OPPIO e CANNABINOIDI.
- Meccanismi discendenti di percezione del dolore.

<u>I CENTRI DI CONTROLLO DEL DOLORE:</u>

esistono due centri di controllo del dolore correlato all'emicrania:

- NUCLEO DORSALE DEL RAPHE dotato di attività serotoninergica, presenta

CC BY NC SA

potere VASOCOSTRITTIVO.
- LOCUS CERULEUS, dotato di attività noradrenergica e VASODILATATIVO.

Questi due importantissimi centri agiscono su:
- vasi cerebrali.
- neuroni midollari del corno dorsale dove possono provocare un blocco della nocicezione.

DOLORE ED EMOTIVITÀ:

nel cervello umano esistono delle strutture molto importanti la cui attività è strettamente correlata alla presenza di stimoli di natura emotiva, tra questi ricordiamo:
- corteccia frontale.
- Ipotalamo.
- Corteccia limbica e mesolimbica.

L'attività di queste aree è strettamente influenzata da fattori EMOTIVI E DI STRESS che possono indurre la attivazione o inibizione di meccanismi dolorifici, L'EMOTIVITÀGIOCA QUINDI UN RUOLO FONDAMENTALE NELLO SVILUPPO DI TALE SINTOMATOLOGIA.

CEFALEA E APPARATO CARDIOVASCOLARE:

come accennato le emicranie si dividono in due grandi categorie:
- PRIMITIVE che si verificano agiscono per la presenza di un fattore fisico vero e proprio che induce il dolore.
- SECONDARIE che si verificano per la presenza di un DEFICIT FUNZIONALE che è alla base dell'origine del dolore.

CEFALEA E IPERTENSIONE:

l'ipertensione arteriosa cronica lieve e moderata non sembra essere causa di cefalea o essere ad essa strettamente correlata, sembra invece che una ipertensione di grado superiore, grave e prolungata nel tempo, possa associarsi in modo maggiormente stretto ad una emicrania. Sicuramente due casi di cefalea attribuita a ipertensione si possono ritrovare normalmente nella pratica clinica:
- cefalea nel feocromocitoma.
- Cefalea attribuita a crisi ipertensiva, in assenza di encefalopatia ipertensiva.

ASPETTI CLINICI:

si tratta di una cefalea:
- concomitante all'incremento pressorio, aspetto fondamentale per quanto riguarda il suo sviluppo.
- cefalea che si risolve significativamente entro 1-24 ore dal ritorno alla normalità dei valori pressori, ricordiamo che questo aspetto è estremamente variabile:
  - nel feocromocitoma si verifica praticamente subito.
  - Nella ecclampsia e precclampsia la risoluzione avviene generalmente entro 6-7 giorni.
- La cefalea si presenta:

CC BY NC SA

- Bilaterale
- pulsante.
- Diffusa.
- A prevalenza occipitale e frontale.
- Aggravata dalla attività fisica.
- Associata spesso a sintomi neurovegetativi.

MECCANISMI FISIOPATOLOGICI:

non è assolutamente chiaro come una ipertensione possa indurre una cefalea, diversi studi, gravati spesso da bias di campionamento, hanno dato risultati discordanti, ricordiamo tuttavia che:

- i valori di pressione diastolica sono generalmente maggiori in questi pazienti.
- I valori diastolici risultano ancora più alti nella donna.
- Durante il picco di fase algica si registra un ulteriore aumento della pressione.
- La ipertensione arteriosa provoca un incremento della probabilità di cronicizzazione della cefalea
- I meccanismi correlati sono:
  - disfunzione autonomica cioè della attività simpatica principalmente.
  - Cronicizzazione che dipende strettamente da meccanismi di sensibilizzazione.

Il rapporto è probabilmente duplice: da un lato l'ipertensione induce un'emicranica, dall'altro l'emicrania, come condizione dolorosa, provoca una attivazione simpatica e quindi ipertensione.

L'EMICRANIA:

il termine emicrania indica un particolare tipo di cefalea, nello specifico si tratta di una cefalea:

- primaria.
- Che colpisce più frequentemente il sesso femminile.
- Pulsante.
- Associata a fotofobia e a fastidio generato da numerosi e diversi stimoli sensitivi.
- Peggiorata dalla attività fisica.
- Della durata di qualche giorno, generalmente, con risoluzione spontanea.

EMICRANIA CON O SENZ'AURA:

l'emicrania può essere classificata in modo molto netto in due categorie:

- EMICRANIA CON AURA, si tratta di una condizione complessa caratterizzata da:
  - disturbo della vista descrivibile come una serie di puntini luminosi, linee a zig zag, visione appannata che comincia verso il centro del campo visivo e si sposta lateralmente nel tempo.
    Per circa mezz'ora-un ora il paziente perde metà del suo campo visivo.

CC BY NC SA

    - Spesso si verificano anche:
        - formicolii di mano e bocca.
        - Difficoltà di espressione, anche se il paziente comprende quanto lo circonda.
    - Emicrania.
- EMICRANIA SENZ'AURA, cioè un'emicrania senza i sintomi di perdita del campo visivo.

L'emicrania associata ad aura si associa quindi in modo più o meno significativo a disturbi cardiovascolari:

- il paziente con emicranica con aura ha un rischio di 4-5 volte superiore di andare incontro ad un accidente cerebrovascolare.
- L'emicrania con aura è dovuta probabilmente ad un'onda di depolarizzazione che si porta dal tronco cerebrale cranialmente e che con il suo passaggio attiva una serie di fattori che possono determinare:
    - vasocostrizione.
    - Attivazione piastrinica importante.

  Questi pazienti con emicranica con aura complessa, cioè accompagnata da deficit di espressione oltre che perdita del campo visivo, presentano una maggiore incidenza di stress vascolare soprattutto a livello cerebrale.

CEFALEA E ACE INIBITORI:

gli ace inibitori sono tra i principali farmaci antipertensivi utilizzati al mondo, si tratta di farmaci estremamente comuni. Come noto tra i prodotti cellulari più attivi nella genesi del dolore ci sono sicuramente gli autocoidi, tra gli autocoidi principali c'è sicuramente anche la BRADICHININA, elemento fondamentale del sistema delle chinine:

- normalmente nel sangue circolano due peptidi precursore detti:
    - LMWK prodotto da diversi tessuti.
    - HMWK prodotto dal fegato.

  Si tratta di precursori fondamentali delle chinine attive e sono prodotti per splicing alternativo da un medesimo gene. Assumono il nome di chininogeni.
- Questi polipeptidi vengono attaccati dalla CALLICREINA, SERIN PROTEASI FONDAMENTALE che produce:
    - BRADICHININA derivato dal HMWK.
    - CALLIDINA derivato del LMWK.

In questo complesso sistema di peptidi, L'ACE SI INSERISCE IN QUANTO È IN GRADO DI INATTIVARE UNA SERIE DI PEPTIDI IMPORTANTI, COME LA BRADICHININA.

ACE INIBITORI E CEFALEA:

la azione dell'ACE inibitore si estrinseca quindi:

- sulla attivazione della angiogenstina I in angiotensina II che viene inibita.
- Sulla inattivazione della bradichinina, che incrementa quindi la sua attività.

Uno degli effetti collaterali degli ACE inibitori è quindi QUELLO DI INDURRE UNA

EMICRANIA a dimostrazione della attività potenzialmente correlata tra ipertensione e cefalea.

LA VALUTAZIONE CLINICA DEL PAZIENTE CON CEFALEA:

angina, infarto del miocardio e stroke sono tipici eventi correlati all'incremento del rischio di accidente cardiovascolare nel paziente con emicrania con aura e iperteso, molto probabilmente l'emicrania con aura, l'ipertensione e la complicanza cardiovascolare possono essere visti come un'unica entità patologia progressiva nel tempo, si registrano infatti:

- delle iniziali ALTERAZIONI FUNZIONALI legati alla emicrania stessa e alla onda di depolarizzazione precedentemente descritta.
- Delle tardive vere e proprie ALTERAZIONI STRUTTURALI della vascolarizzazione cranica che inducono:
  - una ipertensione ingravescente nel tempo, seppur lentamente.
  - Un netto incremento del rischio vascolare cerebrale.

Da un punto di vista tipicamente molecolare possiamo dire che:

- gli attacchi di emicrania sono accompagnati da fenomeni di flogosi della parete dei vasi cerebrali che teoricamente potrebbe estendersi a tutto l'albero vascolare.
- Si registra in questi pazienti un incremento della attività di alcune elastasi che indurrebbero di conseguenza un incremento della stiffness dei vasi cerebrali.

La valutazione della stiffness e della rigidità vascolare in generale, potrebbe essere quindi un buon indice del rischio cerebrovascolare associato.

POSSIBLI TECNICHE DI VALUTAZIONE:

le possibili tecniche di valutazione sono diverse naturalmente, ricordiamo in questa sede:

- DOPPLER TRANSCRANICO eseguito a livello delle arterie cerebrali posteriori e consente di valutare l'intero albero vascolare cerebrale. In questi pazienti:
  - viene indotta una stimolazione passiva.
  - dopo qualche secondo si evidenza un incremento del flusso ematico cerebrale.

  Alla analisi tramite doppler i risultati dallo studio di pazienti con emicrania con aura sono piuttosto suggestivi:
  - si registra un incremento maggiormente significativo dell'apporto vascolare in una delle arterie cerebrali che in 1 caso su 3 corrisponde all'area coinvolta nella stimolazione visiva registrata in corso di aura.
  - Nella arteria interessata inoltre in questi pazienti si evidenzia una latenza importante tra la fine della stimolazione e il ritorno del flusso a condizioni normali.

  Si pensa che questi due eventi dipendano da:
  - aumentata rigidità del vaso in se.
  - Aumento della attività del centro vasomotore indotta da processi flogistici cronici corrispondenti alla emicrania con aura.

CC BY NC SA

- ISOLAMENTO DI CELLULE PROGENITRICI DELLE CELLULE ENDOTELIALI IN PAZIENTI AFFETTI DA EMICRANIA: sembra che queste cellule siano meno presenti in pazienti che soffrono di emicrania con aura e che presentano questa importante alterazione.
- TONOMETRIA AD APPIATTIMENTO che si avvale ovviamente della PULSEPEN ed è finalizzata in questo caso a valutare la rigidità dell'onda di polso: sulla base delle registrazioni effettuate, la velocità dell'onda di polso risulta incrementata in giovani adulti con emicrania sia con aura che senz'aura. Inoltre la pressione risulta:
  - incrementata durante l'attacco di emicrania.
  - Incrementata successivamente all'attacco di emicrania.

  Fondamentalmente si tratta di un VASOSPASMO, nonostante la pressione valutata a livello periferico possa essere normale, a livello centrale la pressione sistolica risulta incrementata.

CC BY NC SA

LE DIARREE

con il termine diarrea si intende una alterazione dell'alvo caratterizzata da:

- un numero di evacuazioni maggiore di 3 nel corso della giornata.
- una produzione di più di 200g di feci al giorno.

Molto spesso il paziente definisce come diarrea una incontinenza o una differente alterazione dell'alvo, per questa è necessaria una certa attenzione. La definizione qui riportata non è universalmente riconosciuta ma in termini di volume e frequenza risulta abbastanza calzante.
Le alterazioni della consistenza delle feci non sempre rientrano nei termini di definizione della diarrea, la consistenza delle feci dipende infatti soprattutto da:

- fibre ingerite che trattengono liquidi al loro interno.
- quantità di liquidi assunti dal paziente.

Dal punto di vista pratico quindi, seppur molto comune ai casi di diarrea, la alterazione della consistenza delle feci non rientra nella definizione di diarrea.

FISIOPATOLOGIA DELLA DIARREA:

dal punto di vista fisiopatologico si parla di due tipi di diarrea:

- diarrea SECRETORIA nella quale la secrezione di elettroliti è alterata e c'è effettivamente un ridotto assorbimento di sodio e una aumentata secrezione di ioni cloro e bicarbonato, la persistenza o eliminazione di tali ioni ed elettroliti nel lume giustifica la diarrea.
- Diarrea OSMOTICA dovuta fondamentalmente a:
  - INGESTIONE DI SOSTANZE OSMOTICAMENTE ATTIVE come lassativi osmotici.
  - GRAVE COMPROMISSIONE DELLA CAPACITÀ DI DIGESTIONE DEL LATTOSIO, si tratta di un deficit di lattasi che risulta, nella popolazione anziana soprattutto, estremamente comune, praticamente parafisiologico.

LA DIARREA SECRETORIA:

generalmente la diarrea secretoria è dovuta, come accennato, dalla presenza di sostanze esogene o insulti che in modo diretto o indiretto interagiscono con la attività dell'enterocita, esistono in ogni caso anche dei secretagoghi endogeni capaci di indurre tali fenomeni. Ricordiamo quindi:

- SECRETAGOGHI ESOGENI soprattutto enterotossine batteriche ma anche parassiti e virus.
- SECRETAGOGHI ENDOGENI come peptidi prodotti da tumori endocrini, citochine, istamina, neurotrasmettitori che possono dare una accelerazione del transito gastroenterico.
- ASSENZA DI TRASPORTATORI IONICI come avviene nella clorodiarrea congenita, si tratta di condizioni estremamente rare.
- PERDITA DI SUPERFICIE ASSORBENTE come avviene in caso di:
  - resezioni chirurgiche dell'intestino.

CC BY NC SA

    - Malattie mucose come malattie infiammatorie croniche, celiachia e simili.
- ISCHEMIA: che di per se stessa può generare dei quadri di irritazione e quindi diarrea, o provocare secondariamente il rilascio di fattori infiammatori, il quadro può essere molto variabile in termini di presentazione.
- ACCELERATO TRANSITO: il transito può in alcuni casi essere tanto accelerato da provocare una diarrea da mancato assorbimento. Alcuni casi possibili sono:
    - colon irritabile.
    - Ipertiroidismo.
    - Diabete.
    - Tumori endocrini.
    - Vagotomia.

LA DIARREA OSMOTICA:

come accennato si tratta di forme nelle quali la diarrea è causata dalla presenza di sostanze osmoticamente attive nel lume intestinale, sono sostanze che:

- possono provenire dalla dieta direttamente, soprattutto dolcificanti a base di polialcoli come:
    - sorbitolo.
    - Mannitolo.
    - Fruttosio contenuto in alcune bibite.
- Lassativi assunti volontariamente come:
    - mannitolo.
    - Lattulosio.
- perdita di trasportatori di membrana come avviene nel DEFICIT DI LATTASI, che provoca una grave intolleranza al lattosio.

IL SISTEMA REGOLATORIO PINES:

il sistema regolatorio PINEs, acronico per paracrine, immune, nervous, endocrine systems, si compone di diversi elementi correlati tra loro ed essenziali per il controllo del transito intestinale, di conseguenza un qualsiasi danno ad uno degli elementi del sistema PINES si traduce in:

- alterazione della permeabilità intestinale.
- Alterazione dell'epitelio intestinale.
- Alterazione della mobilità intestinale.
- Modificazioni del flusso ematico.
- Modificazioni della funzione di altri apparati.

CLASSIFICAZIONE CLINICA DELLE DIARREE:

si definiscono dal punto di vista clinico:

- DIARREE ACUTE della durata inferiore a 4 settimane, estremamente comuni e che si risolvono da sole. Oltre le 4 settimane non si parla di diarrea acuta ma cronica e sono richieste indagini maggiormente approfondite. Si tratta in ogni caso praticamente sempre di diarree infettive.

CC BY NC SA

- DIARREE CRONICHE, si tratta di diarree maggiormente preoccupanti clinicamente, vanno indagate in modo maggiormente approfondito.

La diarrea può poi essere definita sulla base delle sue caratteristiche:

- VOLUME, si tratta di diarree:
  - a grande volume che coinvolgono generalmente una patologia del colon destro o tenue.
  - a piccolo volume che coinvolgono patologie del colon sinistro.

  A livello del colon sinistro normalmente si colloca un fisiologico reservoire di feci, quando questo viene perso a causa di condizioni infiammatorie di varia natura, si verificano semplicemente delle serie di piccole scariche.
- CONSISTENZA, una diarrea può presentare aspetto e consistenza:
  - acquosa e si associa generalmente ad ALTERAZIONI ELETTROLITICHE E IDRICHE o fattori OSMOTICI.
  - Grassa dovuta a MALASSORBIMENTO DI LIPIDI principalmente a livello del TENUE.
  - Infiammatoria legata principalmente a processi infiammatori cronici accompagnati da ulcere e soluzioni di continuo: spesso è frammista a MATERIALE PURULENTO O SANGUE.
- EPIDEMIOLOGIA, si tratta di una classificazione relativamente utile ma in alcuni casi può definire un quadro patologico in modo abbastanza preciso, si parla di:
  - diarrea del viaggiatore.
  - Diarrea del paziente diabetico.
  - diarrea nel paziente con AIDS.
  - Diarrea nel paziente ospedalizzato.

EZIOLOGIA:

accanto alla classificazione clinica descritta in precedenza di diarree acute e cliniche, si può ipotizzare una classificazione eziologica delle stesse:

- DIARREA ACUTA può essere causata da:
  - infezioni.
  - Tossinfeizioni.
  - Allergie.
  - Farmaci.
  - Forme di esordio di patologia cronica.
- DIARREA CRONICA che a sua volta viene classificata sulla base del suo aspetto per poi essere inquadrata in una categoria eziologica;
  - ACQUOSA, si caratterizza per alterazioni secretive ma assenza di grossolane alterazioni della mucosa, complessivamente in questa categoria rientrano:
    - Tutte le diarree osmotiche.
    - Tutte le diarree associate a malattie infiammatorie croniche intestinali in assenza di grossolane lesioni, si tratta principalmente di:

CC BY NC SA

        - vasculiti.
        - Colon irritabile.
        - Colite microscopica.
    - Tutte le condizioni di diarrea ad eziologia endocrina o neuroendocrina.
    - Diarree da vagotomia.
    - Linfomi che possono provocare una diarrea da ostruzione linfatica.
    - Polipi rettali che secernono generalmente muco potassico.
- INFIAMMATORIA definita con il ritrovamento nelle feci di:
    - leucociti.
    - Sangue.

  Possono essere causate da:
    - malattie infiammatorie croniche intestinali associate ad ulcerazioni.
    - Diverticolite.
    - Diarree infettive batteriche come la diarrea da antibiotici (clostridium difficile), tubercolare o da yerinsina.
    - Diarree infettive parassitiche.
    - Diarree ischemiche.
    - Diarree attiniche.
    - Tumori con masse ulcerate.
- STEATORREA o diarrea grassa che può essere dovuta a:
    - alterazioni della digestione: in tal caso i trigliceridi restano intatti nel tratto gastroenterico e la diarrea si presenta grassa ma non abbondantissima.
    - alterazioni dell'assorbimento nelle quali gli acidi grassi che, digeriti quindi, non vengono assorbiti e possono provare una diarrea più abbondante e maggiormente acquosa.

  Patologie potenzialmente coinvolte nello sviluppo di questa patologia sono:
    - Patologie delle vie biliari come una cirrosi biliare avanzata per esempio.
    - Malassorbimento come avviene nella celiachia.
    - Sindrome da overgrowth batterico.
    - Deficit di enzimi digestivi.

VALUTAZIONE DEL PAZIENTE:

la valutazione del paziente con diarrea deve sempre essere eseguita con attenzione:

- ANAMNESI, nello specifico ricordiamo che sono estremamente importanti:
    - durata della diarrea che definisce se si tratti di una diarrea acuta o cronica.
    - Frequenza delle evacuazioni.
    - Caratteristiche delle feci: chiedere al paziente se le feci sono acquose, se

c'è muco o sangue, se ci sono frammenti indigeriti e qualsiasi caratteristica lo colpisca.
    - Correlazione temporale con altri eventi:
        - le forme di diarrea con patologia funzionale come il colon irritabile, non si manifestano durante la notte ma in seguito di momenti di stress, si correlano infatti molto spesso a dolore addominale.
        - Alcune forme di diarrea sono precedute da dolore o si accompagnano ad altri sintomi.
    - Presenza di tenesmo, cioè stimolazione alla defecazione senza risultante adeguata emissione di feci: generalmente è dovuta ad uno stimolo infiammatorio a livello rettale che provoca una sensazione di impellenza che non si traduce nella realizzazione dello stimolo.
    - Presenza di flatulenza.
    - Presenza di segni e sintomi:
        - addominali, soprattutto dolore.
        - febbre, calo ponderale e segni di disidratazione.
    - Valutare possibili cause iatrogene come farmaci, interventi chirurgici, radioterapia e uso di lassativi.
    - Dieta, valutare soprattutto se vengono assunti alimenti contenenti mannitolo, sorbitolo o fruttosio.
    - Dati epidemiologici come viaggi all'estero.
- ESAME OBIETTIVO:
    - condizioni generali, soprattutto polso, pressione e temperatura vanno sempre valutati, il grado di disidratazione è fondamentale.
    - Addome, si valutano:
        - Dolorabilità.
        - Trattabilità.
        - Presenza di masse.
        - Distensione addominale.
        - Peristalsi.
    - lesioni associate come:
        - lesioni cutanee: la celiachia per esempio si associa spesso a dermatite erpetiforme, eritema nodoso e altre condizioni dermatologiche.
        - Stato della tiroide, come accennato l'ipertiroidismo è una possibile causa di diarrea.
        - Lesioni articolari.
        - linfonodi che possono far pensare a linfomi o casi di AIDS.
        - Segni di insufficienza vascolare che fanno pensare ad una insufficienza mesenterica.
        - alterazioni epatiche.
        - Alterazioni oculari.
- ESAMI DI LABORATORIO:

CC BY NC SA

- emocromo che consente di evidenziare segni di infezione ed eventualmente anemizzazione.
- Elettroliti, urea, creatinina.
- Ricerca della lattoferrina e dei leuciti nelle feci, aiuta a definire l'eziologia infiammatoria della patologia.
- Coprocoltura ed esame parassitologico nelle feci.
- Test specifici come ELISA per la vlautazione di:
  - giardiniasi.
  - Amebiasi.

  Si eseguono a livello SIERICO NATURALMENTE.
- Diretta addome, consente di valutare la presenza di:
  - megacolon tossico.
  - Ileo.
- Rettosigmoidoscopia o pancolonscopia, consente di visualizzare l'intero tratto dell'intestino crasso, consente soprattutto in certi pazienti di valutare se si tratti di una forma acuta o di una forma che evolverà in cronica.

In caso di diarrea cronica si valutano soprattutto:

- anemia e leucocitosi capaci di definire alterazioni flogistiche eventualmente presenti.
- Segni di malassorbimento come disprotidemie e alterazioni elettrolitiche.
- Sangue occulto nelle feci.
- Valutare la concentrazione di sodio e potassio nelle feci ed eventualmente il GAP anionico delle feci: si esegue molto raramente, ma consente di valutare se la diarrea sia secretiva od osmotica.
- Valutazione quantitativa dei grassi fecali: si esegue anche in questo caso di rado, generalmente si osserva il campione tramite colorazione sudan.
- Ricerca dei lassativi eventualmente utile nel paziente non collaborante o che si sospetta menta relativamente ad automedicazioni.

APPROCCIO AL PAZIENTE CON DIARREA CRONICA:

nel paziente affetto da diarrea cronica quindi:

- ESCLUDIAMO LA PRESENZA DI INFEZIONI NEL PAZIENTE IMMUNOCOMPETENTE, si tratta, se la diarrea diviene cronica, di infezioni di una certa entità, non saranno generalmente virali ma piuttosto batteriche. Nel paziente immunodepresso l'infezione permane la causa più probabile.
- ESCLUDERE MALATTIE ORGANICHE E STRUTTURALI che come abbiamo visto possono essere estremamente differenti:
  - malattie infiammatorie croniche.
  - Coliti microscopiche.
  - Coliti ischemiche.
  - Malattie da malassorbimento.
  - Sindrome da intestino corto.

CC BY NC SA

    - Fistole.
    - Tumori intestinali.
    - Gastroenterite eosinofila.
    - Malattie infiltrative come la amiloidosi.

Le indagini da eseguire in questo caso sono:

- INDAGINI RADIOLOGICHE come:
    - clisma del tenue.
    - TC dell'addome.
    - Colonscopia.
    - EGDS esofago gastro duodeno scopia, soprattutto se si sospetta una celiachia ed è necessaria una biopsia della mucosa.
- TEST PLASMATICI meno eseguiti generalmente, soprattutto per quanto concerne patologie poco note, si eseguono spesso tardivamente:
    - cromogranina A.
    - gastrina.
    - Calcitonina.
    - VIP.
    - Somatostatina.
- TEST URINARI utili nella diagnosi di alcune patologie particolari come per esempio il feocromocitoma, si ricerca l'acido 5 venil mandelico nelle urine.

<u>LA STEATORREA CRONICA:</u>

come accennato in precedenza la steatorrea cronica si può associare a diverse patologie, nello specifico ricordiamo:

- patologie biliari dove la ridotta emissione di bile non emulsiona i lipidi e ne inficia la digestione.
- patologie pancreatiche che possono essere valutate tramite test particolare come:
    - TC.
    - Test della secretina.
- patologie della parete intestinale come la celiachia che inficiano l'assorbimento dei lipidi, si possono eseguire;
    - esami sierologici, utili a determinare la natura della malattia.
    - Biopsia della parete.
    - TC.

NOTE RELATIVE ALL'ESAME DELLE FECI:

l'analisi laboratoristica delle feci è un'indagine complessa che può essere richiesta in forme molto differenti, nello specifico ricordiamo:

- il sangue occulto nelle feci, si tratta di un test utilizzatissimo nello screening delle neoplasie del colon retto.
- Coprocoltura che, al contrario di quanto si possa pensare, normalmente indaga la presenza di sole:
    - shigelle.

CC BY NC SA

    - Salmonelle.

  Senza dare altre indicazioni.
- dosaggio della calprotectina, indice infiammatorio utile, aiuta a definire il quadro della patologia:
  - acutamente nel paziente in cui la diagnosi non è ancora definita, si alza in maniera veramente significativa: accanto ad altri indici come la biopsia della parete e non solo, può essere molto utile.
  - Consente di valutare l'evoluzione della patologia infiammatoria del paziente.

SPECIFICHE TIPOLOGIE DI DIARREA:

alcuni tipi di diarrea non sono del tutto in quadrabili in una specifica categoria, tuttavia la loro importanza può essere veramente significativa, in particolare parliamo di:

- diarree da farmaci, estremamente comuni.
- Diarree infettive la cui variabilità esprime la enorme differenza tra i patogeni potenzialmente coinvolti.
- Diarree chirurgiche, generalmente dovute a resezione ma non solo.

LE DIARREE DA FARMACI:

le diarree da farmaci possono essere di analisi estremamente difficoltosa, il paziente infatti molto spesso non racconta a dovere che farmaci assume e in che misura lo fa. In alcuni casi può essere difficoltoso definire la causa della diarrea, per esempio in una malattia infiammatoria cronica, la diarrea può essere causata dalla malattia stessa, ma in una piccola percentuale di casi è dovuta alla assunzione del farmaco.
I farmaci potenzialmente capaci di dare fenomeni diarroici sono numerosissimi, tra i diversi farmaci potenzialmente coinvolti ricordiamo alcuni dei più comuni:

- antipertensivi come gli ACE inibitori.
- Metformina.
- Lassativi osmotici ovviamente.
- Inibitori di pompa come il pantoprazolo, possono agire:
  - riducendo la digestione dei cibi,
  - interferendo con l'attività ormonale della gastrina che, indotta dalla ridotta acidità intraluminale, provoca un incremento della motilità intestinale.
- Antiaritmici.

DIARREE INFETTIVE:

le diarree infettive, come accennato in altra sede, sono patologie estremamente variabili in termini di presentazione, eziologia ed epidemiologia, di conseguenza, una volta eseguita una diagnosi di tipo microbiologico generalmente, è necessario decidere come comportarsi in termini terapeutici: delle specifiche regole non ci sono, gli antidiarroici sono farmaci che eliminano il sintomo e possono per questo essere estremamente utili, in alcuni casi tuttavia il loro uso può inficiare la diagnosi.

CC BY NC SA

Il farmaco sintomatico quindi:

- va usato solo:
  - nella fase acuta per consentire al paziente un sollievo o di evitare la disidratazione.
  - Nella fase cronica controllata per ridurre l'entità dei sintomi, ma mai nel momento in cui la diarrea sia funzionale a ridurre lo stato infiammatorio intestinale.
- Non va usato per esempio in caso di:
  - diarree infettive in ambiente controllato, rallenta l'eliminazione del patogeno tramite le feci.
  - Malattia infiammatorie croniche accompagnate da diarrea, in qeusti casi possono indurre anche fenomeni di megacolon tossico che può andare incontro a perforazione e peritonite stercoracea.

DIARREE NEL PAZIENTE CHIRURGICO:

le diarree nel paziente chirurgico sono diarree dovute a modificazioni anatomiche del tratto gastroenterico generalmente e possono essere correlate a:

- alterato assorbimento.
- Alterato transito.

Le diarree chirurgiche possono quindi riguardare:

- polipo rettale, si caratterizza come accennato in precedenza per una:
  - diarrea importante.
  - Disidratazione.

  Si tratta di un polipo di tipo tubulovilloso, talvolta anche molto grande, dotato di una mucosa così sottile che favorisce una forte trasudazione di liquidi dallo stroma sottostante che si traduce in una diarrea.
- Diarrea paradossa, cioè la espulsione di feci poco formate ma poco importanti in termini di volume per la presenza di una subocclusione che non consente il transito del materiale fecale normale, si verifica in caso di:
  - fecaloma tipicamente.
  - Tumori vegetanti che si aggettano nel lume anche se avviene più raramente.
- Diarrea ATTINICA: i pazienti che vengono trattati con esposizione a radiazioni in prossimità del tratto gastroenterico sono sempre più numerosi. In questi casi si possono sviluppare delle ENTERITI ATTINICHE caratterizzate da:
  - sovvertimento della architettura intestinale.
  - Diarrea cronica.

  In questo caso l'unica soluzione è il farmaco sintomatico.
- Malattia DIVERTICOLARE che in caso di fenomeni di blanda infiammazione può dare una diarrea.
- diarrea da RESEZIONE INTESTINALE, riducendo la superficie di assorbimento infatti si riduce generalmente il transito e si inficia in alcuni casi

CC BY NC SA

l'assorbimento:

- RESEZIONE DEL COLON SINISTRO generalmente non si verificano conseguenze particolari, l'alvo ritorna alle condizioni precedenti senza particolari problemi.
- RESEZIONE DESTRA CON RIMOZIONE DELLA VALVOLA ILEOCECALE, maggiormente impegnativa:
  - generalmente viene ben tollerata.
  - In alcuni casi può dare vita ad una diarrea importante:
    - da un lato c'è una forte contaminazione del tenue associata al reflusso fecale di provenienza colica, la contaminazione del tenue ne altera la funzionalità.
    - altre volte i sali biliari, in mancanza della valvola ileocecale, non vengono riassorbiti a livello ileale e di conseguenza si verifica una riduzione della loro produzione con conseguente steatorrea.
    - In alcuni casi sono gli acidi grassi che, non digeriti per il meccanismo descritto in precedenza, irritano il colon e inducono un'accelerazione del transito.

    È importante comprendere la patogenesi della diarrea in quanto il trattamento è completamente differente: se da un lato si utilizzano chelanti dei sali biliari, dall'altro si utilizza acido ursodesossicolico.
- RESEZIONE DEL TENUE che più è importante in termini di lunghezza, più potrà dare adito a diarree di diversa natura, nel caso specifico:
  - fino a 60 cm di tenue residuo, il paziente potrà continuare a nutrirsi normalmente per via orale.
  - Sotto i 60 cm di tenue e in assenza di valvola ileocecale, il paziente non potrà più avere una vita normale e dovrà ricorrere ad una nutrizione parenterale.

- Resezione gastrica e bypass intestinali nel paziente obeso: è indispensabile cercare di ridurre l'assorbimento intestinale in questi casi, la diarrea sarà una conseguenza di queste operazioni.

Tutte queste operazioni si associano poi a sintomi legati eventualmente al conseguenze malassorbimento.

CC BY NC SA

IL DOLORE TORACICO

Il dolore è una sensazione spiacevole percepita dal paziente al fine di proteggere l'individuo dalla causa del dolore stesso. Possiamo distinguere dal punto di vista eziologico due tipi di dolore:

- NOCICETTIVO che origina da uno specifico stimolo, per esempio:
  - infiammazione.
  - neoplasie.
  - molte altre cause.
- NEUROPATICO che deriva invece da uno stimolo di natura nervosa che origina a valle del recettore dolorifico atto alla percezione dello stimolo, questo tipo di dolore interessa unicamente LA STRUTTURA NERVOSA, non la sua terminazione. Ricordiamo tra questi tipi di dolore la fibromialigia, la eziologia per questo tipo di dolore può essere molto diversa, tuttavia ricordiamo che
  - venne a lungo ritenuta frutto UNICAMENTE di meccanismi di somatizzazione.
  - ad oggi viene spesso attribuita ad errori nella trasmissione dei segnali nervosi: stimoli e stimolazioni inesistenti o fasulli generati da una impropria stimolazione della radice nervosa possono portare alla percezione di un dolore inesistente.

<u>LA PERCEZIONE DEL DOLORE:</u>
a seconda della teoria presa in considerazione, possiamo definire il dolore come:

- LA PERCEZIONE DI UNA SENSAZIONE PROVENIENTE DA STRUTTURE ANATOMICHE SPECIFICHE E BEN DETERMINATE.
- LA PERCEZIONE DI UNA SENSAZIONE LEGATA ALLA SOMMAZIONE DI IMPULSI PROVENIENTI DALLA PERIFERIA O EVOCATI IN QUALSIASI MODO a prescindere da quale sia la origine effettiva del dolore.

<u>LA PROIEZIONE DEL DOLORE:</u>
la proiezione del dolore è un fenomeno fisiologico:

- NORMALMENTE IL DOLORE SUPERFICIALE viene RIFERITO ALLA REGIONE DI ORIGINE DELLO STIMOLO.
- IL DOLORE DI TIPO VISCERALE si associa a meccanismi di proiezione specifici vincolati a fibre di tipo simpatico legate ai nervi splancnici che fanno si che un dolore di origine viscerale venga proiettato a date regioni del busto, dalle spalle al torace o simili. Questo meccanismo vale per organi quali:
  - CUORE sicuramente.
  - ESOFAGO.
  - PLEURE.
  - STOMACO.
  - RENI.

  e molti altri.

<u>INQUADRAMENTO DEL DOLORE TORACICO:</u>

il dolore toracico è sicuramente LA PRINCIPALE CAUSA DI INTERVENTO CLINICO

CC BY NC SA

D'EMERGENZA: l'inquadramento della patologia è fondamentale quindi dal punto di vista del trattamento. Dal punto di vista pratico possiamo dire che il dolore toracico può essere espressione di:

- malattie gravi e molto pericolose.
- malattie assolutamente non gravi ma molto debilitanti, almeno dal punto di vista psicologico.

la sintomatologia specifica è in ogni caso estremamente significativa.

POSSIBILI CAUSE DI DOLORE TORACICO:

le possibili cause di un dolore toracico possono essere molto diverse, ricordiamo nello specifico:

- DOLORE ASSOCIATO ALLA STRUTTURA DELLA PARETE TORACICA per esempio a:
  - colonna vertebrale.
  - articolazioni.
  - strutture nervose come l'herpes zoster.
- DOLORE DI TIPO CARDIACO.
- DOLORE VISCERALE NON CARDIACO, nei casi più gravi associato a:
  - aneurisma disseccante dell'aorta.
  - embolia polmonare.
- DOLORI IRRADIATI DALL'ADDOME.
- STATI ANSIOSI.
- SIMULAZIONE.

le situazioni possono quindi essere molto differenti.

<u>VALUTAZIONE DEL DOLORE TORACICO:</u>

- ANAMNESI è fondamentale.
- ESAME OBIETTIVO utile nel determinare:
  - Localizzazione.
  - irradiazione.
  - qualità.
  - cause scatenanti.
  - cause aggravanti.
  - manovre che ne provocano sollievo o ingravescenza.
  - sintomi di accompagnamento.
  - decorso nel tempo.
  - tutti gli elementi che possono essere utili per discriminare tra le varie cause.
- è indispensabile quando si affronta un dolore toracico essere in grado di determinare una diagnosi differenziale tra alcune sindromi particolarmente pericolose:
  - sindrome coronarica acuta.
  - tromboembolia polmonare.
  - dissecazione aortica.
  - pneumotorace.
  - rottura dell'esofago.

Dalla valutazione delle condizioni specifiche TRAMITE L'ESAME OBIETTIVO possiamo determinare TRE DISTINTI CASI:

- il dolore toracico si associa alla angina in modo molto probabile.
- il dolore si associa non canonicamente alla angina, ma potrebbe essere

associato ad una patologia cardiaca anche anginosa.
- il dolore che probabilmente è associato ad altro.

contribuiscono poi alla definizione della eziologia esami strumentali e non.

ASPETTO DEL PAZIENTE:

l'atteggiamento del paziente è molto importante per il primo approccio: RIFERIRE UN DOLORE COMPRESSIVO OPPRESSIVO a LIVELLO TORACICO con mano aperta o con un pugno, SI ASSOCIA NEL 77% DEI CASI AD UN DOLORE DI ORIGINE ANGINOSA, osservare il malato è quindi molto importante.

DOLORE DI ORIGINE CARDIACA:

possiamo distinguere tra due tipi di dolore a questo proposito:

- ANGINA:
  - localizzazione:
    - tipicamente al centro del petto.
    - più raramente:
      - precordio.
      - epigastrio.
      - solo nelle sedi di irradiazione
  - irradiazione:
    - generalmente al lato ulnare dell'arto sinistro superiore.
    - spesso anche a:
      - braccio e spalla sinistra in toto.
      - collo.
      - mandibola.
      - braccio destro.
      - dorso epigastrio.
  - qualità:
    - generalmente è compressivo.
    - si può presentare gravativo o urente raramente.
  - cause scatenanti:
    - sforzo fisico.
    - emozione forte.
    - pasto copioso.
    - attività sessuale.

    molto pericolosa è la sommazione di uno o più di questi fattori.
  - la angina si può presentare anche:
    - a riposo
    - a orari precisi, soprattutto in caso di angina di Prizmental.

  è indispensabile distinguere questo tipo di dolore da manifestazioni dolorifiche originate da altri tipi di stimoli, per esempio stimoli legati a patologie dell'apparato digerente che riferiscono al torace.
  Nella pratica clinica è possibile incontrare alcuni tipi particolari di angina, per esempio:
  - DEL PRIMO SFORZO compare al mattino o all'inizio dello sforzo fisico.
  - DOPO SFORZO compare dopo allo sforzo, nella prima fase di recupero.
  - ANGINA DA ACCOVACCIAMENTO che si verifica tipicamente con l'assunzione di questa posizione.
  - WALK-TROUGH ANGINA che si allevia e cessa con il procedere dello sforzo fisico lieve, generalmente la marcia.

BY NC SA

La angina si caratterizza inoltre per:
- MANOVRE ALLEVIANTI SPECIFICHE come interruzione della attività fisica o alzarsi dal letto per quanto riguarda le forme notturne.
- FARMACI ALLEVIANTI sono nitroderivati, forti dilatatori[1].
- SINTOMI DI ACCOMPAGNAMENTO che possono essere molto differenti, ricordiamo sicuramente sudorazione, nausea e angoscia.
- DURATA NEL TEMPO relativamente breve, circa 15-20 minuti.

Nel caso in cui il dolore non si attenui nel tempo, si tratta probabilmente di un infarto del miocardio.
ESAME OBIETTIVO:
- può comparire un terzo o un quarto tono.
- si può saltuariamente avvertire un soffio mitralico legato alla momentanea insufficienza di un muscolo papillare coinvolto.

generalmente l'esame obiettivo non è molto indicativo.
L'ECG In questi pazienti a riposo risulta nel 50% dei casi perfettamente normale, eventualmente qualche alterazione si registra sotto sforzo.

- INFARTO DEL MIOCARDIO: la situazione è sovrapponibile per la maggior parte delle caratteristiche alla precedente, si distingue dal dolore anginoso in quanto:
  - il dolore si presenta MOLTO PIÙ INTENSO.
  - si associa a stati di ansia maggiormente significativi.
  - il dolore tende a non risolversi e non attenuarsi con il riposo.
  - non si attenua con nitroderivati.

  irradiazione e caratteristiche sono per il resto molto simili al dolore anginoso.
  l'esame obiettivo riporta in questo caso:
  - PALLORE, SUDORE E ANGOSCIA.
  - frequenza e pressione arteriosa possono VARIARE IN MODO MOLTO DIFFERENTE: si possono avere crisi ipertensive come fenomeni di shock.
  - gli esami di LABORATORIO divengono fondamentali e consentono di dare una diagnosi abbastanza precisa a distanza di tempo relativamente consistente.

ALTRE CAUSA DI DOLORE TORACICO CARDIACO E LORO CARATTERISTICHE:

- PROLASSO DELLA MITRALE, si caratterizza per:
  - brave durata.
  - svincolo da qualsiasi situazione si sforzo.
  - da la sensazione di una puntura di ago o colpo di pugnale; in alcuni casi il dolore risulta invece maggiormente consistente, dipende dalla entità del danno subito.
  - alla ascoltazione è caratteristico.
- ANEURISMA DISSECCANTE DELL'AORTA che provoca la dilatazione delle tonache che compongono la parete e quindi la stimolazione delle terminazioni dolorifiche, nello specifico:
  - il dolore è simile a quello dell'infarto.

1 rilasciano anche la muscolatura esofagea e dello sfintere di oddì, di conseguenza possono alleviare anche questo tipo di dolore.

CC BY NC SA

- se la dilatazione si sviluppa a distalmente e lateralmente il dolore si allarga alle regioni circostanti:
  - addome.
  - gamba.
- il dolore è molto forte, lacerante.
- la durata è prolungata in termini di ore o giorni.
- i nitroderivati sono inefficaci.
- il paziente è preoccupato e sofferente.
- la ricerca dei polsi arteriosi periferici può essere importante NELLA VALUTAZIONE DI QUESTA PATOLOGIA.

fattori predisponenti possono essere:

- ipertensione arteriosa
- età.
- presenza di una valvola aortica di tipo mitrale o bicuspide.

tutte cose che possono rendere maggiormente probabile l'evento.
ESAME OBIETTIVO:
all'esame obiettivo si possono percepire eventualmente:

- soffio da insufficienza aortica, questo avviene se il soffio interessa l'ostio valvolare.
- pressione arteriosa differente agli arti.

Anche la radiodiagnosi può essere d'aiuto.

- PERICARDITE: solo la parte bassa del pericardio innervata dal nervo frenico può dare vita a fenomeni dolorifici. Maggiore è la dilatazione dei foglietti pericardici, a causa per esempio di un versamento, minore è la quantità riversata, minore è il dolore provato. Ricordiamo che:
  - il dolore si localizza al centro del petto.
  - tende a dare irradiazione a spalle e collo.
  - elementi che possono predisporre alla patologia sono:
    - influenza.
    - infarto come avviene nella sindrome di Dresdler: pericardite in associazione ad infarto legata si pensa alla ipomobilità della parete.
  - manovre allevianti: seduto con busto in avanti
  - farmaci allevianti sono in questo caso antinfiammtori.
  - si possono rilevare sfregamenti.
  - la pressione sul precordio accentua il dolore.
  - L'ECG diviene in questo caso diagnostico.

IL DOLORE TORACICO DAL PUNTO DI VISTA LABORATORISTICO:

dal punto di vista laboratoristico si possono distinguere diversi tipi di dolore toracico raggruppabili fondamentalmente in due categorie:

- DOLORE DI ORIGINE CARDIACA:
  - ISCHEMICO dovuto, quindi, a riduzione del flusso:
    - per cause coronariche:
      - aterosclerosi e conseguente occlusione vasale.
      - spasmi coronarici: le coronarie i motivi più diversi si possono restringere, un tipico esempio è la risposta costrittiva che consegue all'impianto di uno stent.

CC BY NC SA

            - trombi.
            - cocaina che è capace di provocare un vasospasmo coronarico.
            - alterazioni del microcircolo.
        - Per cause non coronariche:
            - tachicardia che incrementa i consumi.
            - incremento del precarico.
            - incremento del postcarico.
    - NON ISCHEMICO causato per esempio da:
        - pericardite, una infiammazione del pericardio di origine infettiva appunto.
        - dissezione aortica, molto pericolosa: la lesione porta alla morte del paziente in pochi minuti.
- DOLORE DI ORIGINE NON CARDIACA:
    - GASTROENTERICO spesso generato da:
        - spasmo esofageo, abbastanza frequente
        - reflusso gastroesofageo: insufficienza dello sfintere esofageo inferiore e risalita del succo gastrico nell'esofago, da una sensazione di bruciore e dolore molto forti a su tutto l'esofago.
        - ulcera peptica: molto dolorosa, si riferisce nella parte bassa del torace anche se spesso non è ben localizzata dal paziente stesso.
        - Pancreatite che risulta, come manifestazione dolorosa, meno toracica: anche in questo caso il paziente può non localizzare correttamente il dolore.
    - POLMONARE PLEURICO associato per esempio a:
        - embolia polmonare per cui si assiste alla formazione di emboli nell'albero bronchiale, si tratta di una situazione critica e molto pericolosa.
        - pneumotorace: distacco dei due foglietti pleurici tra loro.
    - MEDIASTINICO in senso generico.
    - NEUROMUSCOLARE associato per esempio a:
        - herpes zoster: si tratta della riemersione della infezione da HERPES ZOSTER VIRUS, il virus della varicella.
        - Costocondrite, patologia reumatica.
    - PSICOGENO SOPRATTUTTO IN RELAZIONE A.
        - ansia e attacchi di panico.
        - depressione.

LE TROPONINE CARDIO SPECIFICHE:

si tratta degli enzimi maggiormente significativi dal punto di vista diagnostico. Il muscolo cardiaco presenta una struttura peculiare, si tratta infatti di una muscolatura

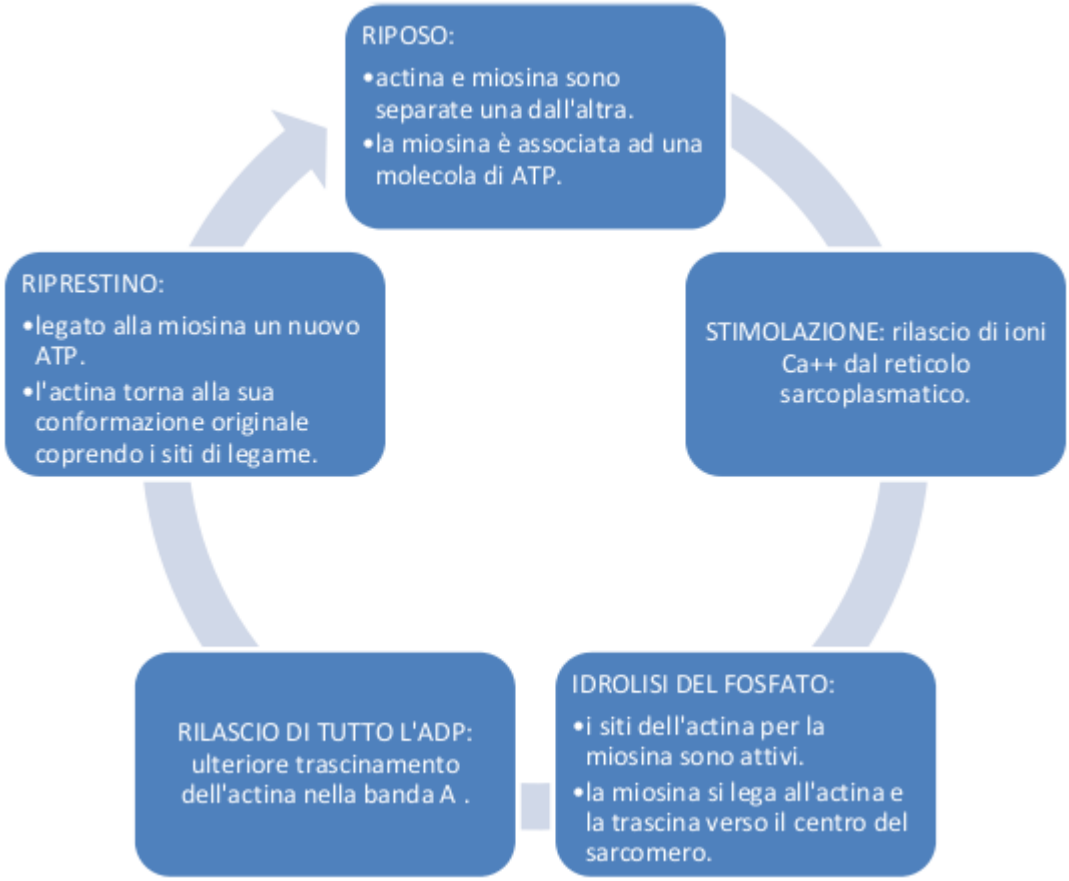
- involontaria.
- Strutturalmente simile a quella striata.

Fondamentali sono in questa sede, per il funzionamento delle strutture cellulari, LE GAP JUNCTION che consentono la trasmissione dell'impulso elettrico tra cellule limitrofe: la capacità di produrre GAP JUNCTION È UN MAKER DI DIFFERENZIAZIONE FONDAMENTALE PER DETERMINARE SE UNA CELLULA STAMINALE SI È ADATTATA AL MIOCARDIO. È importante ricordare il fatto che in CONDIZIONI FISIOLOGICHE LE TROPONINE NON SONO IN NESSUN CASO

PRESENTI NEL SANGUE.

IL FUNZIONAMENTO DEL MUSCOLO CARDIACO:

il muscolo cardiaco funziona tramite un meccanismo di trasmissione cellulare simile a quella del muscolo striato:



Per quanto riguarda i MARKERS CARDIACI è importante ricordare come AVVIENE LA LIBERAZIONE DEI SITI DI LEGAME TRA ACTINA E MIOSINA:

- a riposo la actina è circondata:
  - dalla troponina, una proteina sensibile al legame con lo ione calcio e composta di tre parti:
    - I.
    - C.
    - T.
  - dalla tropomiosina, ad essa associata, che AVVOLGE LA ACTINA e NE OSCURA I SITI DI LEGAME.
- Con l'arrivo del calcio la TROPONINA si attiva e stimola LO SPOSTAMENTO DELLA TROPOMIOSINA DALLA POSIZIONE INIBITORIA A QUELLA ATTIVATORIA consentendo la contrazione.

La associazione tra ACTINA e MIOSINAè possibile unicamente in presenza di:

- ATP.
- MAGNESIO che si associa alla troponina e consente la liberazione del sito di legame.
- CALCIO liberato dal reticolo sarcoplasmatico.

CC BY NC SA

LE TROPONINE I-C-T sono ENZIMI RILASCIATI NEL SANGUE A SEGUITO DI UN EVENTO DI TIPO NECROTICO.
LE TROPONINE COME MARKER CARDIACI:
in condizioni normali in una cellula del miocardio:

- il 6% della troponina T.
- il 3% della troponina I.

SONO LIBERE NEL CITOSOL CELLULARE, di conseguenza in caso di morte cellulare e disgregazione della cellula, si liberano nel plasma.
Al contrario della precedenti due, la troponina C non viene generalmente riversata nel sangue, O MEGLIO VIENE LIBERATA UNICAMENTE NEL MOMENTO IN CUI LA CELLULA SIA COMPLETAMENTE DISTRUTTA e il danno sia esteso, NON È QUINDI UTILIZZABILE COME MARKER precoce.
È importante inoltre ricordare il fatto che TALI TROPONINE SONO PRESENTI ANCHE A LIVELLO DEL MUSCOLO SCHELETRICO anche se in isoforme lievemente differenti: per individuarle nel modo più preciso possibile si utilizzano anticorpi monoclonali superspecifici. Le troponine muscolari incrementano fisiologicamente in seguito a qualsiasi sforzo atletico.
L'incremento delle concentrazioni di queste troponine si verifica anche in altri casi anche se molto meno di frequente:

- cardiomiopatie non ischemiche, per esempio infettive.
- pazienti che hanno subito da poco un intervento di coronaroplastica.

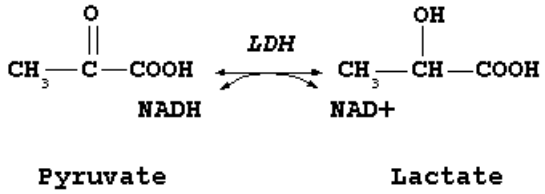
CINETICA DEI MARKER:
le due troponine utilizzabili come marker perdurano nel sangue per un tempo piuttosto prolungato e strettamente legato alla loro concentrazione:

- l'incremento della TROPONINA CARDIACA I persiste anche per 7-10 giorni dall'evento.
- L'incremento della TROPONINA CARDIACA T persiste per circa 10-14 giorni dall'evento.

Tali marker emergono nell'arco di circa 3 ore dall'evento e risultano estremamente specifici..

LA LATTICO DEIDROGENASI:

Si tratta di un enzima fondamentale che si agisce nella fase terminale della glicolisi e regola lo scambio di riducenti tra lattato e piruvato; tale enzima viene rilasciato nell'ambiente esterno in caso di necrosi tissutale.



STRUTTURA DELL'ENZIMA:
la lattico deidrogenasi è un enzima TETRAMERICO costituito di due tipi di subunità:

- H.
- M.

Che si combinano a formare 5 combinazioni differenti in diversi tessuti e

contesti.

DISTRIBUZIONE DELLA LDH:

questa proteina si trova in diversi tessuti del nostro organismo e anche se si sono osservati pattern di distribuzione differenti, sappiamo oggi che LA LDH1 può derivare da tre fonti differenti:

- dal miocardio.
- dal rene
- dai globuli rossi[2].

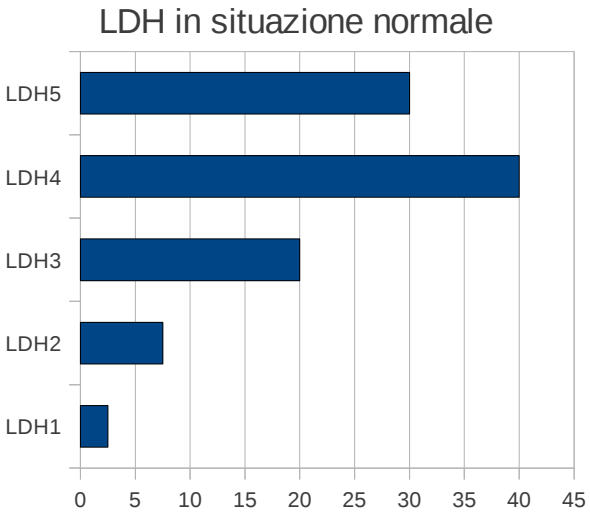
Questa distribuzione rende molto difficile il riconoscimento specifico del danno.
Le diverse isoforme sono DIFFERENZIABILI SULLA BASE DEL PROFILO ELETTROFORETICO CHE PRESENTANO.

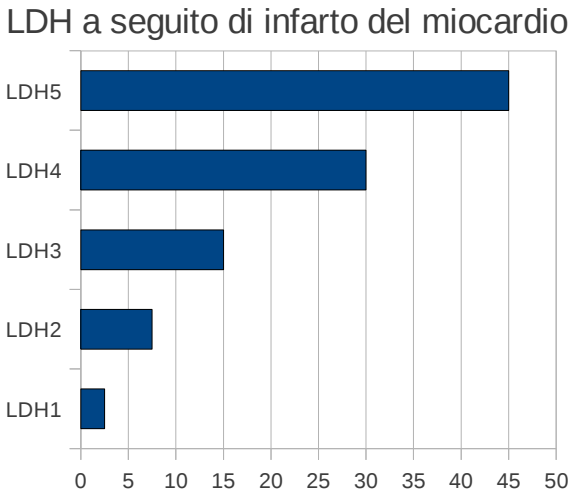
VALORI NORMALI:

a livello ematico in condizioni normali:

- prevale in modo significativo LDH2.
- sono molto presenti LDH1 E 3.

la distribuzione cambia in caso di infarto del miocardio: la LDH1 incrementa, ma non in modo sufficientemente significativo da poter fornire una diagnosi.





CINETICA:

rispetto alle troponine questo marker presenta una cinetica più lenta:

- comincia ad incrementare in modo considerevole dopo 24 ore.
- Alla quarta giornata raggiunge il suo picco massimo.
- All'undicesimo-dodicesimo giorno il livello ritorna alla normalità.

CREATININFOSFOCHINASI O CPK:

si tratta di un marker dotato di ottima specificità, molto importante ed utilizzato. Nello specifico possiamo dire che:

- la creatin fosfochinasi è in grado di trasportare un gruppo fosforico dalla creatina fosfato su una molecola di ADP producendo ATP e rendendo quindi disponibile l'energia accumulata tramite la creatina fosfato, molecola ad elevato potere energetico.

2 L'LDH risulta utile in caso di EMOLISI INTRAVASCOLARE: l'aumento della LDH è un ottimo marker per fare diagnosi differenziale per esempio con un ITTERO.

CC BY NC SA

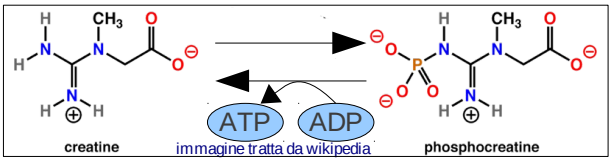


immagine tratta da wikipedia

- La sua funzione è strettamente associata a:
  - glicolisi.
  - sistema actina-miosina.

  fornisce infatti materiale energetico in modo estremamente rapido.

Nelle cellule del nostro organismo si possono distinguere due isoforme principali di CPK:

- CITOSOLICHE dimeriche.
- MITOCONDRIALI che invece si trovano in uno stato di equilibrio tra forme dimeriche e ottameriche.

Le isoforme CITOSOLICHE SI COLLOCANO VICINO ALLA BANDA M delle MIOFIBRILLE e e sono strettamente associate ai processi di contrazione muscolare.

<u>IL DOSAGGIO DELLA CPK:</u>

il dosaggio della CPK si esegue grazie ad un metodo chimico che sfrutta le seguenti reazioni:

CREATINA FOSFATO + ADP → CREATINA + ATP
reazione catalizzata dalla creatin fosfochinasi.
ATP + GLUCOSIO → ADP + GLUCOSIO 6P
reazione catalizzata dalla esochinasi.
GLUCOSIO 6P + $NADP^+$ → 6 FOSFOGLUCONATO + NADPH
reazione catalizzata dalla glucosio 6P deidrogenasi.

Il dosaggio dei livelli di CREATINA FOSFATO si eseguono PER I LIVELLI DI NADPH PRODOTTI DALLA REAZIONE: tutte le altre componenti sono poste nel campione con concentrazioni molto elevate, a saturazione, di conseguenza la velocità della reazione DIPENDE UNICAMENTE DALLA CREATIN FOSFOCHINASI PRESENTE.

<u>DIVERSE ISOFORME DI CPK:</u>

nel nostro organismo sono presenti fondamentalmente tre isotipi di CPK, nello specifico:

- MUSCOLARE composta di due subunità M, incrementa nel sangue a seguito di sforzi muscolari.
- CEREBRALE composta di due subunità B.
- CARDIACA composta di una subunità B e una subunità M.

Nel caso specifico si intende valutare l'incremento della CPK cardiaca, il livello di CPK totale, infatti, non è indicativo: uno sforzo muscolare è sicuramente la causa più comune di un tale incremento. D'altro canto ricordiamo che elevati livelli di CPK-BB possono essere indicativi di un danno ischemico a livello cerebrale e in neurologia sono molto utilizzati.

LOCALIZZAZIONE DELLE DIVERSE SUBUNITÀ:

le diverse isoforme di CPK sono diversamente distribuite nei tessuti del nostro organismo, ricordiamo in linea generale che:

- il muscolo cardiaco presenta anche, seppur in percentuali relativamente basse, della CPK-MM.

CC BY NC SA

- nel muscolo scheletrico si riscontra anche la presenza di CPK-NB.
- CPK-MB è particolarmente rappresentata a livello di altri organi oltre al muscolo:
  - utero.
  - aorta.

  Di conseguenza un suo incremento, se non a livelli molto considerevoli, può non essere considerato indicativo.

Fondamentale risulta quindi valutare LA QUANTITÀ DELL'INCREMENTO DI UNA SINGOLA TROPONINA.

DIVERSE TECNICHE DI DOSAGGIO DELLE SINGOLE CPK:

la tecnica sicuramente al momento più utilizzata è l'elettroforesi, tuttavia anche altre tecniche sono disponibili per quanto riguarda il dosaggio delle CPK.

- ELETTROFORESI che sappiamo si esegue su una piastra elettroforetica valutando la migrazione delle diverse proteine sulla base delle diverse caratteristiche che i tre tipi di CPK presentano. Le subunità sono molto differenti:
  - LA MM ha un profilo di migrazione simile a quello delle gamma globuline.
  - LA MB presenta un profilo di migrazione simile a quello delle beta globuline.
  - LA BB migra in modo analogo alla albumina.
- CROMATOGRAFIA che, analogamente alla precedente, sfrutta la diversa composizione in peso per classificare le diverse subunità.
- IMMUNOINIBIZIONE: si possono utilizzare degli anticorpi monoclonali per determinare la presenza di una specifica isoforma. Possiamo per esempio analizzare degli anticorpi anti M e valutare la attività degli enzimi rimasti:
  - la isoforma MM risulta completamente bloccata.
  - la isoforma MB risulta parzialmente attiva e di conseguenza svolgerà, seppur in modo ridotto, parte della sua funzione enzimatica.

  si possono eseguire eventualmente dei controlli con altri tipi di anticorpi: inserendo anticorpi anti B si blocca completamente la isoforma BB e solo parzialmente la isoforma MB. Con questa tecnica è possibile determinare quali forme sono presenti nel campione.

test	sensibilità	specificità
ECG	73	100
CPK	98	75
CPK-MB elettroforesi	98	67
CPK-MB cromatografia	99	65
CPK-MB immunoinibizione	85	96

DIAGNOSI DIFFERENZIALE:

l'incremento della CPK-MB si verifica anche per un incremento dello sforzo muscolare, nello specifico possiamo dire che:

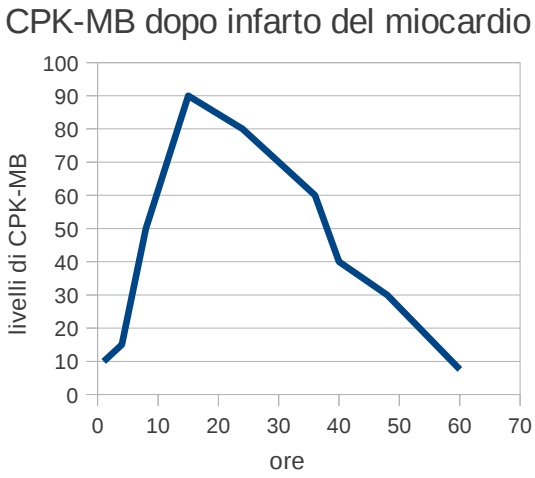
- per valori molto bassi di CPK-MB molto difficilmente tale incremento può considerarsi associato ad un infarto del miocardio.
- per valori elevati di CPK-MB la probabilità che si tratti di un infarto del

miocardio sono relativamente elevate.
- Per valori intermedi risulta necessario valutare con attenzione la condizione clinica del paziente.

Sulla base di esperienze cliniche e di vari fattori riscontrati si è determinato un CUT OFF DI QUESTO TIPO: SE L'INNALZAMENTO SUPERA IL 6%, generalmente SI TRATTA DI UN INFARTO DEL MIOCARDIO, mentre nel caso in cui l'incremento sia inferiore, molto probabilmente si tratta di una patologia muscolare. In alcune aziende sanitarie il cut off è stabilito al 10%.

CINETICA DELLA CPK:

Per valori borderline, con un incremento variabile tra 9-10%, bisogna prestare molta attenzione: la cinetica della CPK-MB si alza infatti in modo molto rapido a qualche ora dall'evento e il paziente sotto esame potrebbe essere nella fase di ascesa. La cinetica della CK-MB si presenta un andamento di questo tipo:



- comincia a crescere significativamente a 2-3 ore dall'evento.
- Raggiunge un picco a circa 17 ore dall'evento, variabile da a 32 per diversi pazienti.
- Comincia a calare lentamente e permane abbastanza elevata anche a 36 ore dall'evento.

DIVERSA CINETICA TRA CPK-MB e CPK TOTALE:

la cinetica di questi due enzimi risulta molto differente, possiamo dire che:

- LA CPK incrementa più lentamente rispetto alla CPK-MB in caso di infarto del miocardio.
- LA CPK MB incrementa invece in modo significativo in tempi piuttosto rapidi.

ISOENZIMI DELLA CPK-MB:

recentemente sono stati scoperti due isoenzimi della CPK-MB detti CPK-MB 1 e 2: questi due enzimi presentano un profilo elettroforetico lievemente diverso e sembra che siano associati a sensibilità e specificità differenti nella diagnosi di infarto del miocardio; al momento è in fase di studio l'utilizzo di queste tecnica.

TROPONINE E CPK-MB:

si tratta di due indici molto utilizzati dal punto di vista clinico, in ogni caso possiamo dire che presentano delle differenze che possono anche essere significative:

- le TROPONINE NON SONO MAI PRESENTI IN SITUAZIONI FISIOLOGICHE NEL PLASMA.
- La CPK-MB è sempre presente nel plasma anche se a concentrazioni minime.

Livelli bassi di CPK-MB non consentono di determinare in modo preciso se vi sia stato o meno un evento infartuante, i due indici andrebbero quindi sempre considerati nel loro insieme. Ricordiamo inoltre che:

CC BY NC SA

- Le troponine presentano una SENSIBILITÀ SUPERIORE: il loro alzarsi indica immediatamente un danno della cellula del miocardio, a prescindere dalla sua natura.
- Le concentrazioni delle troponine sono inoltre relazionabili in concentrazione alla entità della lesione cardiaca.

ALTRO USO DELLE TROPONINE CARDIACHE:
sembra che la presenza nel plasma di troponine cardiache sia associata ad un incremento della instabilità delle placche aterosclerotiche, la associazione ad oggi non è chiara.

LA MIOGLOBINA:
si tratta di un ulteriore enzima molto importante: si tratta di una proteina molto simile alla emoglobina ma formata da un'unica catena, ha il ruolo fondamentale di immagazzinare ossigeno tramite uno specifico gruppo eme dotato di una grandissima affinità per l'ossigeno. Dal punto di vista funzionale può esser considerata come la proteina DI STORAGE DELL'OSSIGENO ed è TANTO PRESENTE TANTO PIÙ È PRESENTE MASSA MUSCOLARE a prescindere dalla sua natura.
CARATTERISTICHE BIOLOGICHE:
si tratta di una molecola dotata di caratteristiche peculiari:

- UNA PROTEINA PICCOLA di circa 18kd.
- Un precoce marker di danno cellulare muscolare.
- Presenta una scarsa specificità: è fortemente presente a livello di tutte le strutture muscolari.
- presenta un picco molto precoce che si instaura in circa 4-8 ore.
- Permane in circolo circa 12-24 ore dopo l'evento, presenta infatti una emivita molto breve, di circa 20 minuti.

Dal punto di vista diagnostico è MOLTO RILEVANTE PER LA SUA ESTREMA PRECOCITÀ.
UTILIZZO DELLA MIOGLOBINA:
la mioglobina non può essere utilizzata come marker a se stante:

- non rientra nei parametri laboratoristici utili a definire un infarto del miocardio, non è cioè uno dei tre segni da valutare nel momento in cui si esegue una diagnosi.
- Può essere significativa nell'ottica di VERIFICARE LA PRESENZA a distanza di tempo molto breve, DI UN DANNO ISCHEMICO AL MIOCARDIO e IN PRESENZA DI UN ECG SIGNIFICATIVO.

LE TRANSAMINASI:
le transaminasi possono essere utilizzate per determinare la presenza di di un danno di natura CARDIACA, risulta in ogni caso difficile determinare la PATERNITÀ DELL'ENZIMA cioè la sua provenienza specifica.

DOLORE TORACICO IN CHIRURGIA:

la chirurgia ha un ruolo limitato nella azione relativa al dolore toracico, tuttavia le cause di dolore toracico possono essere suddivise sulla base della loro causa in:

- CARDIOVASCOLARI.
- POLMONARI.
- MUSCOLOSCHELETRICHE, banali ma molto frequenti.

CC BY NC SA

- INFETTIVE come lo zoster.
- Da MALATTIE GASTROINTESTINALI soprattutto ulcerose e gastriche.
- CRISI DI PANICO.

escluse le malattie cardiovascolari le MALATTIE DA REFLUSSO GASTROESOFAGEO SONO LE PATOLOGIE CHE PIÙ SPESSO DANNO PROBLEMI DI DOLORE TORACICO, nello specifico le due principali cause sono:

- REFLUSSO ACIDO dallo stomaco, tipicamente definito GASTROESOFAGEO e associato:
  - molto spesso da una semplice maltenuta dello SFINTERE ESOFAGEO INFERIORE.
  - A volte da una INSUFFICIENZA DELLO SFINTERE ESOFAGEO INFERIORE.
- REFLUSSO BILIARE dal duodeno.

LOCALIZZAZIONE DEL DOLORE TORACICO:

possiamo dire che la localizzazione può essere definita:

- CENTRALE o RETROSTERNALE, come avviene tipicamente in caso di:
  - tracheite.
  - tumore del mediastino.
  - Patologia cardiaca.
  - lesione dei grandi vasi.
  - affezioni esofagee.
- LATERALE che si distingue fondamentalmente sulla base della sua eziologia in:
  - PLEURICO.
  - POLMONITICO.
  - DA INFARTO POLMONARE.
  - DA INFEZIONE TUBERCOLARE.
  - DA TUMORI MALIGNI che possono essere localizzati in diverse zone.
  - DA FRATTURA COSTALE: si accentua con l'inspirio e rende l'inspirazione profonda eventualmente impossibile.
  - INFIAMMAZIONI O LESIONI DI RADICI SPINALI.
  - FRATTURE VERTEBRALI.
  - IL DOLORE DELL'HERPES che si dispone lungo il decorso di un nervo intercostale, quindi tipicamente lateralmente.

<u>IL DOLORE RETROSTERNALE:</u>

si associa tipicamente a strutture mediastiniche quali:

- cuore.
- Trachea.
- Esofago.
- grossi vasi.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE TRA DOLORE CARDIACO E DA REFLUSSO:

le due patologie possono essere distinte in quanto presentano sintomatologia differente:

- TIPO DI DOLORE che si presenta:
  - bruciante nel reflusso.
  - Compressivo nel dolore cardiaco.
- SEGNI ASSOCIATI soprattutto di origine cardiaca ma non solo.
- FATTORI AGGRAVANTI, per esempio:
  - il reflusso si accentua dopo il pasto.

CC BY NC SA

    - l'infarto del miocardio o il dolore anginoso è correlato all'esercizio fisico generalmente.
- FARMACI ALLEVIANTI che possono essere:
    - antiacidi per quanto riguarda il reflusso gastroesofageo.
    - derivati di nitrati per quanto riguarda invece il dolore cardiaco ANGINOSO.

IL DOLORE LATERALE:
causa principale di questo quadro doloroso sono le MALATTIE DELLA PLEURA, il dolore in questo caso si accentua:

- con l'inspirio profondo.
- con la tosse.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE CON PATOLOGIE SIMILI:
ricordiamo che:

- il dolore costale è molto forte nel momento in cui venga eseguita una lieve pressione.
- Lo pneumotorace spontaneo si caratterizza per un quadro di dolore pleurico e centrale.

IL BRUCIORE RETROSTERNALE:
si tratta, come accennato, del più tipico dei dolori retrosternali non cardiaci, nello specifico si tratta di un dolore:

- URENTE.
- accompagnato da un reflusso amaro in bocca.
- si verifica:
    - nelle fasi precedenti il pasto a causa dell'incremento della produzione di secreto gastrico.
    - dopo il pasto.
    - piegando in avanti il busto o in posizione di decubito laterale sinistro.
- si verifica spesso dopo un aumento di peso.

ESOFAGITE:
tipica conseguenza del reflusso gastroesofageo, si accompagna a diversi segni quali:

- ODINOFAGIA dolore durante la deglutizione.
- DISFAGIA difficoltà di deglutizione.
- SCIALORREA cioè ristagno dei saliva nella bocca causato da difficoltà di deglutizione, non da una iperproduzione di saliva o ipersalivazione.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE:
ODINOFAGIA e DISFAGIA, associata però a RIGURGITO fanno pensare ad un CARCINOMA ESOFAGEO.

DOLORE TORACICO DI NATURA INFETTIVA:

patologie infettive molto differenti tra loro possono provocare un dolore a localizzazione toracica.

PLEURITE ACUTA:
flogosi acuta della pleura, le cause principali sono:

- BATTERI che generalmente infettano:
    - per CONTIGUITÀ la pleura: si riscontrano dei quadri di pleurite polmonite soprattutto in relazione ad infezioni da pneumococco che provocano EMPIEMI PLEURICI o pleuriti purulente.

BY NC SA

    - per traumi perforanti.
    - A causa di una ferita chirurgica aperta.
- VIRUS come i coxsaeckie, causa tipica anche di pericarditi virali.
- Mycobatteri.
- Miceti.

È sempre importante ricordare che processi flogistici non infettivi possono provocare un dolore a localizzazione toracica.

SINTOMI CLINICI:

- DOLORE TORACICO:
    - LATERALIZZATO SPESSO.
    - INCREMENTA IN FASE DI INSPIRAZIONE.
- IPERESTESIA ED IPERALGESIA: questi sintomi diminuiscono con l'allontanarsi delle pleure tra loro per la diminuzione dello sfregamento e della irritazione.
- SINTOMI DI ACCOMPAGNAMENTO quali:
    - tosse.
    - Febbre.
    - Dispnea.
- SEGNI CLINICI tipici sono:
    - indebolimento o scomparsa del FREMITO VOCALE TATTILE.
    - Suono ottuso alla percussione.
    - Sfregamenti pleurici che risultano:
        - udibili soprattutto nelle parti inferiori del polmone.
        - Non modificati dalla tosse.
        - Più intensi comprimendo lo stetoscopio.
        - Costanti nelle fasi di inspirazione ed espirazione.
        - Assenza o riduzione del murmore vescicolare.
- INDAGINI DIAGNOSITICHE:
    - esami bioumorali indicativi di stati infiammatori quali VES, PCR E PROCALCICONINA.
    - Toracentesi: se si sospetta la presenza, grazie ad indagini ecografiche principalmente, di un versamento, è possibile e volte necessario eseguite una toracentesi. Il liquido prelevato deve essere sottoposto a:
        - coltura.
        - osservazione microscopica.
        - Eventualmente PCR per identificare frammenti genici nel versamento.
    - biopsia pleurica: si esegue raramente.
    - Si possono sfruttare tecniche di IMAGING quali:
        - RX DEL TORACE.
        - TAC.
        - ECOGRAFIA TORACICA.

PERICARDITE ACUTA:

flogosi acuta della sierosa pericardica, di durata minore alle sei settimane, le cause possono essere molto diverse:

- infettive:
    - predominano in questo caso i virus della famiglia dei COXSAECKIE DI TIPO A E B, estremamente significativi come causa diretta di infezione.

    - HIV.
    - ECHOVIRUS.
    - ADENOVIRUS.
    - VIRUS DELL'INFLUENZA.

    Più raramente possono essere coinvolti:
    - BATTERI, le pericarditi batteriche possono essere distinte in:
        - native, sono rare.
        - post chirurgiche, anch'esse molto rare ma caratterizzate da una letalità molto elevata.

        Ricordiamo la PERICARDITE TUBERCOLARE, affatto rara in una persona infetta da tubercolosi.
    - FUNGHI agente eziologico raro a questo proposito.
- non infettive quali:
    - infarto del miocardio.
    - Uremia.
    - Neoplasie primitive o metastatiche.
    - Traumi.
    - Dissezione aortica.
    - Eventualmente si possono avere casi di pericardite familiare o idiopatica.
    - Cause AUTOIMMUNI possono essere significative: febbri reumatiche, collagenopatie e farmaci possono provocare quadri di questo tipo.

SEMEIOLOGIA:
la pericardite acuta si manifesta a livello clinico come:
- dolore toracico precordiale, retrosternale localizzato o irradiato posteriormente.
- Risulta continuo o accessionale, accentuato da tosse e respirazione.
- il dolore si accentua in posizione supina
- può essere presente una eventuale dispnea a seconda della entità del versamento.
- fremiti e vibrazioni alla palpazione che ALLA PRESSIONE SPARISCONO.
- sfregamenti pleurici udibili.
- toni cardiaci parafonici a causa dell'interposizione di liquido e dell'allontanamento dal luogo di origine del suono della parete.
- aumento dell'aia di ottusità cardiaca.
- Polso paradosso: si tratta di una evidente diminuzione della intensità del polso in fase INSPIRATORIA legata all'INCREMENTO DEL FISIOLOGICO DECREMENTO DI PRESSIONE CARATTERISTICO DELLA FASE INSPIRATORIA che passa da 5 a 20-40mmHg.
- epatomegalie associate alla stasi venosa causata dalla patologia che colpisce il cuore.
- edemi declivi legati sempre al deficit di pompa che si viene a creare.
- Ascite.

La gravità della situazione può portare al TAMPONAMENTO CARDIACO che si verifica per volumi di liquido accumulatisi nel pericardio variabili da 200 a 2000ml a seconda della condizione del cuore stesso.
ESAMI SPECIFICI:
si possono valutare eventualmente oltre ai segni sopra citati:

- caratteri dell'ECG che presenta:
  - slivellamento del tratto ST.
  - appiattimento ed eventuale inversione dell'onda T.
  - basso voltaggio del COMPLESSO SISTOLICO QRS, anche se non sempre presente.
- Ecocardiogramma.
- esami bioumorali:
  - indici di flogosi.
  - Emoculture ed uroculture per batteri miceti e soprattuto mycobatteri.
  - esami sierologici per l'individuazione di virus che, come visto in precedenza, sono molto importanti a riguardo.
  - pericardiocentesi: manovra eseguita in ambito cardiologico, si esegue solo se il versamento ha raggiunto volumi di 200-300ml, per volumi più bassi infatti, l'operazione risulta estremamente pericolosa.

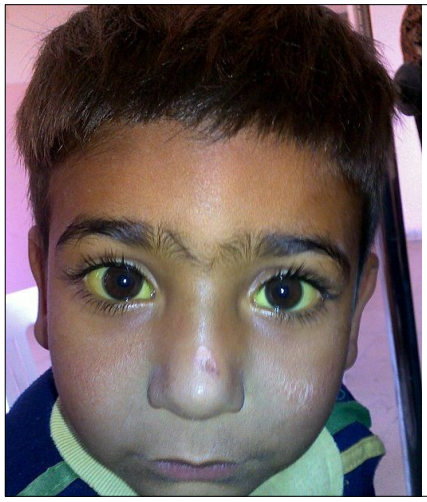
CC BY NC SA

L'ITTERO

dal punto di vista semiologico l'ittero è la colorazione giallastra di:

- cute.
- Mucose.
- Sclere.

Fondamentalmente dei tessuti ricchi in elastina, dovuta ad una elevata CONCENTRAZIONE DI BILIRUBINA CIRCOLANTE che SUPERA I 2mg/dl. L'ittero va distinto dal SUBITTERO termine con il quale si indica la COLORAZIONE GIALLA LIMITATA ALLE SCLERE: in questo caso la concentrazione di bilirubina è intorno agli 1,5mg/dl.



Ittero (a destra) e subittero (a sinistra).

immagine tratta da wikipedia

immagine tratta da wikipedia



LO PSEUDOITTERO:

l'ittero vero e proprio va distinto da altre alterazioni della colorazione cutanea: generalmente lo PSEUDOITTERO è una colorazione NON DIFFUSA GIALLASTRA e NON DETERMINATA DALLA BILIRUBINA CIRCOLANTE.

EZIOLOGIA DELLO PSEUDOITTERO:

lo pseudoittero può essere causato dall'incremento della concentrazione ematica di:

- urocromo o urobilina: derivato della bilirubina che viene eliminato con le urine.
- Lipofuscine: pigmenti granulari lipidici prodotti dalla digestione lisosomiale di lipidi.
- Fosfolipidi.
- Carotenoidi.
- patologie sistemiche quali:
  - diabete mellito a causa della emocromatosi.
  - Ipotiroidismo.

  possono dare queste colorazioni.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE:

lo pseudoittero differisce dall'ittero in quanto:

- la distribuzione non è omogenea.
- le sclere non sono mai INTERESSATE.

CC BY NC SA

- gran parte del deposito avviene a livello del palmo delle mani.

INQUADRAMENTO CLINICO DELL'ITTERO:

i diversi tipi di ittero possono essere tra loro distinti sulla base della tonalità assunta dalla cute:

- ittero FLAVINICO associato ad emolisi intravascolare.
- ittero EMATINICO.
- ittero RUBINICO.
- ittero VERDINICO segno di ostruzione recente delle vie biliari.
- Ittero MELANICO associato invece ad ostruzioni presenti da lungo tempo.

l'ittero si differenzia dal punto di vista clinico per:

- DURATA E SVILUPPO NEL TEMPO:
  - da quanto tempo è presente.
  - Il suo sviluppo nel tempo.
- SINTOMI DI ACCOMPAGNAMENTO quali:
  - colore dell'urina che può divenire più intenso.
  - Febbre.
  - Feci acoliche.
  - Dolore addominale che può essere:
    - colica.
    - Tensione a livello dell'ipocondrio destro o dell' epigastrio.
    - Dolore cronico, sordo, continuo e accentuato eventualmente dalla assunzione di cibo.
  - Dolori articolari.
  - Prurito.
  - discromie cutanee.
  - alterazioni dell'alvo.

<u>ANAMNESI:</u>

- FAMILIARE dalla quale possono emergere:
  - precedenti casi di ittero.
  - Anemie.
  - patologie neurologiche di eziologia non chiara.
- FISIOLOGICA molto significativa:
  - gravidanza che si associa spesso a:
    - colestasi extraepatica: dal terzo trimestre della gravidanza, con l'incremento in volume del feto, possono verificarsi fenomeni di colestasi.
    - Preeclampsia e, nelle forme particolarmente gravi, sindrome HELLP (hemolisis, elevated liver enzyme, low pleatlets count): si tratta di due patologie caratteristiche della gravidanza.
    - degenerazione grassa acuta del fegato.
  - Assunzione di sostanze tossiche:
    - sostanze tossiche vere e proprie quali:
      - tossine industriali quali arsenico, tetracolorocarbonato e vinilici.
      - Droghe.
    - Farmaci, soprattutto il paracetamolo in forma di tachipirina o

efferalgan. Generalmente i farmaci rispetto al loro impatto sul fegato sono DOSE DIPENDENTI e il fenomeno:
- non compare prima della prima settimana.
- Non compare dopo i 90 giorni

Generalmente regredisce con la sospensione del farmaco e si ripresenta se questo viene nuovamente assunto.

- Alimenti tra cui soprattutto:
  - alcol.
  - funghi che possono dare danni epatici gravi e molto rapidi: questo vale tanto per i funghi velenosi tanto per i funghi commestibili ma mal conservati.
  - frutti di mare, soprattutto se non opportunamente trattati.

  Più di 900 sostanze diverse possono avere un impatto sul fegato e portare alla formazione di un ittero. Vanno sempre valutati anche:
- esposizione ad agenti infettivi.
- Tatuaggi.

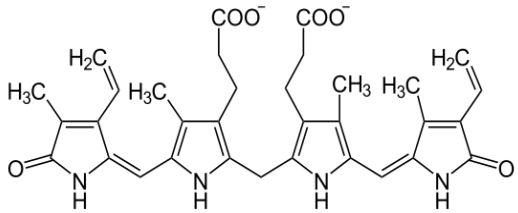
- ANAMNESI PATOLOGICA REMOTA:
  - episodi di ittero precedenti.
  - malattie ematologiche.
  - Epatopatie.
  - interventi chirurgici.
  - Infezioni.
  - Trasfusioni di sangue o derivati.

ESAME OBIETTIVO:

all'esame obiettivo vanno sempre valutati:
- TONALITÀ che, come accennato, può essere molto importante.
- PALPAZIONE e PERCUSSIONE DEL FEGATO.
- Manovra di MURPHY.
- Palpazione e percussione della MILZA.
- ISPEZIONE DELLA CUTE dalla quale possono emergere:
  - lesioni da grattamento.
  - Emorragie.
  - angiomi stellati.
- IL SISTEMA NERVOSO in associazione alla neurotossicità della bilirubina non coniugata soprattutto.

ITTERO DAL PUNTO DI VISTA LABORATORISTICO:

la bilirubina è un composto che si forma:
- per l'80% dalla degradazione di globuli rossi invecchiati nel reticolo endotelio.
- per il 20% da emoproteine sieriche come:
  - mioglobina.
  - Citocromi.
  - Perossidasi.
  - Catalasi.



Proteine che vengono riversate nel sangue nel momento in cui vengano

CC BY NC SA

sintetizzate in modo anomalo a livello spinale.

FISIOLOGIA DELLA BILIRUBINA:

la degradazione della emoglobina a livello del globulo rosso prevede i seguenti passaggi:

- la componente proteica viene separata dalla parte protesica e l'EME si libera.
- l'EME grazie alla EME OSSIDASI viene trasformato in BILIVERDINA.
- LA BILIVERDINA viene trasformata per azione della BILIVERDINA REDUTTASI in BILIRUBINA.

La BILIRUBINA PRODOTTA IN QUESTA SEDE È NON CONIUGATA O INDIRETTA e risulta:

- insolubile.
- Veicolata nel sangue alla albumina.

A livello epatico la bilirubina NON CONIUGATA viene liberata dal legame con la ALBUMINA, quindi:

- viene internalizzata dall'epatocita grazie alla ligandina, una proteina vettore.
- nel fegato viene GLUCURONATA e assume il nome di BILIRUBINA

CC BY NC SA

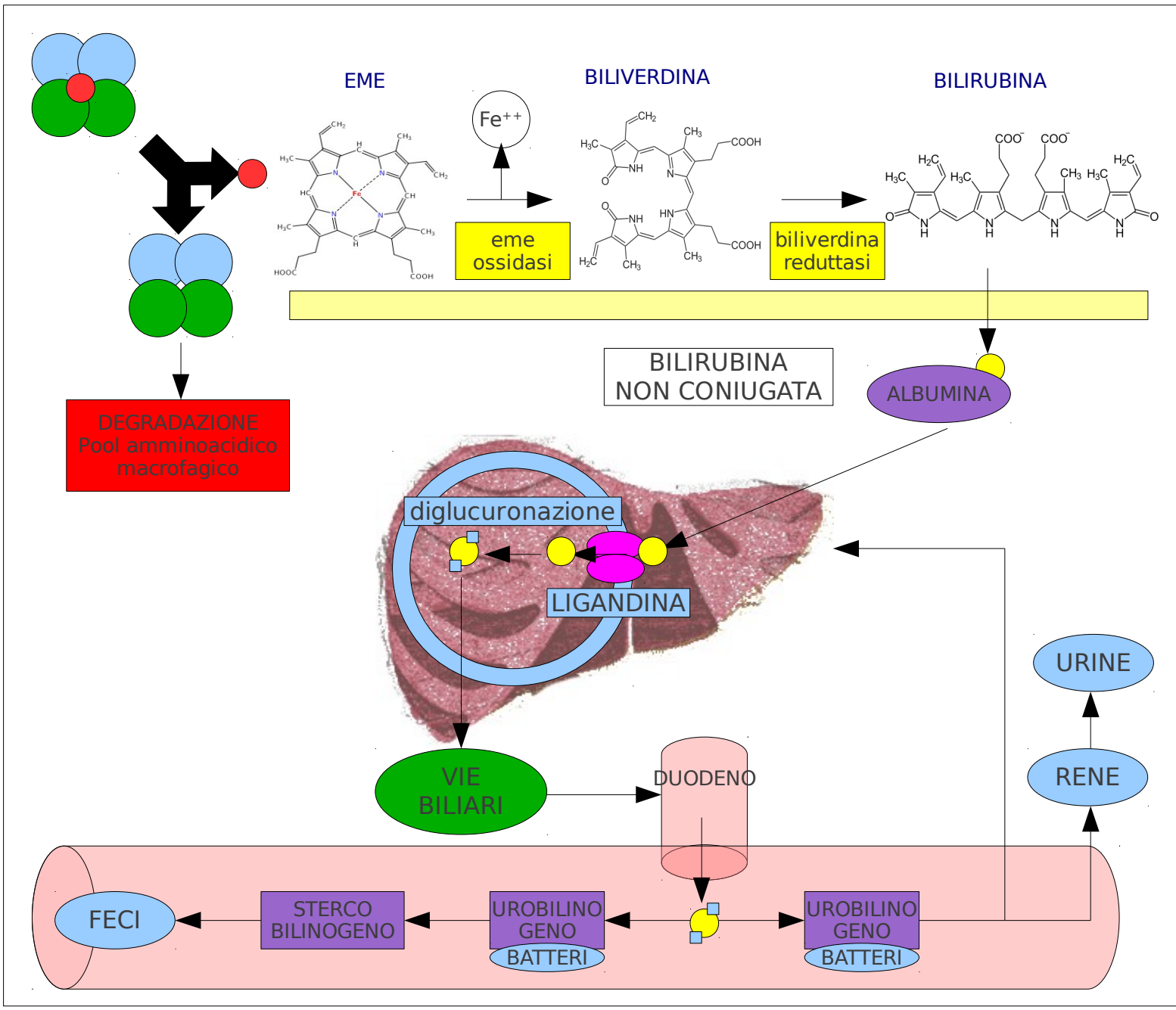
CONIUGATA O DIRETTA:
    - presenta due acidi glucuronici associati.
    - risulta SOLUBILE IN ACQUA.
- viene secreta DALL'EPATOCITA NELLA BILE e quindi RIVERSATA NEL DUODENO.

La bilirubina a livello intestinale subisce ulteriori processi di modificazione:

- viene trasformata in UROBILINOGENO dai batteri presenti nel lume e:
    - una parte viene riassorbita nel sangue tramite il quale arriva:
        - al fegato dove viene riutilizzata nella sintesi della bile.
        - al rene dove viene escreta nel tubulo ed eliminata.
    - Una parte permane nel tubo digerente.
- l'urobilinogeno intestinale viene ossidato a STERCOBILINOGENO.
- lo STERCOBILINOGENO VIENE SECRETO CON LE FECI.

le feci assumono il loro caratteristico colore GRAZIE ALLA PRESENZA DELLO STERCOBILINOGENO.

CC BY NC SA



IPERBILIRUBINEMIA:
possiamo dire anzitutto che il valore normale della BILIRUBINA CIRCOLANTE È

CC BY NC SA

DI 0,4-1mg/dl dove la forma NON CONIUGATA risulta prevalente, nello specifico:

- CONIUGATA viene detta DIRETTA in quanto nella reazione di VAN DER BERGH DIRETTA si colora direttamente in presenza di sali di diazonio.
- NON CONIUGATA viene detta INDIRETTA in quanto si lega ai sali di diazonio unicamente se scissa dalla albumina, questo risulta possibile unicamente in presenza di alcol o di altri solventi. Si parla di reazione di VAN DER BERGH INDIRETTA.

Ricordiamo che la BILIRUBINA CONIUGATA PASSA ATTRAVERSO IL GLOMERULO RENALE in quanto CIRCOLA NON ASSOCIATA ALLA ALBUMINA.

ITTERO E IPERBILIRUBINEMIA:

l'ittero appare evidente per la colorazione della cute unicamente nel momento in cui la bilirubinemia totale supera i 2-2,5mg/dl, il doppio dei valori normalmente attesi.

EZIOLOGIA DELL'ITTERO:

una volta stabilita la presenza di un ittero, è necessario determinare se questo sia dovuto ad un incremento della bilirubina coniugata o non coniugata:

- generalmente la bilirubina coniugata si trova nelle urine e si parla di BILIRUBINURIA.
- Nel momento in cui non sia presente bilirubina nelle urine, si valuta tramite il test di van der bergh diretto la sua presenza o assenza.

<u>CLASSIFICAZIONE DELLE CAUSE DI ITTERO:</u>

le diverse cause alla base di un incremento della bilirubinemia fino eventualmente all'ittero possono essere:

- AUMENTO DELLA PRODUZIONE DI BILIRUBINA che si verifica in caso di INCREMENTO DELLA DISTRUZIONE DI GLOBULI ROSSI generalmente nella EMOLISI INTRA OD EXTRA VASCOLARE.
- DIMINUITA CAPTAZIONE EPATICA come avviene in caso di deficit della ligandina per esempio: in questi casi la bilirubina permane semplicemente in circolo.
- RIDOTTA CONIUGAZIONE EPATICA.
- RIDOTTA ESCREZIONE che può essere legata a:
  - CAUSE EPATICHE da ridotta funzionalità epatica:
    - danno virale.
    - danno cirrotico.
  - CAUSE EXTRAEPATICHE come un blocco della espulsione della bile.

A seconda della sua eziologia quindi, possiamo definire tre tipi di ittero:

- ittero PREPATICO che non ha a che fare con il FEGATO ma con eventi a monte.
- ittero EPATOCELLULARE associato ad un danno diretto all'epatocita.
- ittero POSTEPATICO associato ad ostruzione del dotto biliare.

EFFETTO EMATICO DEI DIVERSI TIPI DI ITTERO:

- IPERPRODUZIONE che può essere associata ad:
  - EMOLISI INTRA OD EXTRAVASCOLARE.
  - ERITROPOIESI INEFFICACE.

  in questo caso:
  - INCREMENTA LA BILIRUBINA NON CONIUGATA.
  - LA BILIRUBINA CONIUGATA risulta NORMALE.

CC BY NC SA

La bilirubinuria è, chiaramente, assente.
Si associa inoltre a:
- reticolocitosi: si tratta di un incremento della quantità di globuli rossi non completamente maturi riversati nel sangue.
- anemia di grado variabile, non sempre la riduzione della emoglobina scende a valori molto bassi.
- Presenza di eritrociti difettosi come per esempio nella talassemia.

- DIFETTI DI CAPTAZIONE associati per esempio:
  - all'uso di farmaci.
  - Alla sindrome di Gilbert: patologia epatica benigna caratterizzata da iperbilirubinemia.

  In questo caso:
  - INCREMENTA LA BILIRUBINA NON CONIUGATA.
  - LA BILIRUBINA CONIUGATA risulta NORMALE.

  Anche in questo caso è assente la bilirubinuria.
- DIFETTI DI CONIUGAZIONE per cui si manifestano:
  - INCREMENTO DELLA BILIRUBINA NON CONIUGATA.
  - CALO DELLA BILIRUBINA NON CONIUGATA.

  Anche in questo caso è assente la bilirubinuria.
- DIFETTO DI ESCREZIONE che può essere associato ad:
  - ostruzione intraepatica.
  - ostruzione extraepatica.

  SI MANIFESTA tramite:
  - INCREMENTO DELLA BILIRUBINA NON CONIUGATA.
  - INCREMENTO DELLA BILIRUBINA CONIUGATA che non viene espulsa tramite la bile.

  In questo caso si assiste anche a BILIRUBINURIA.
- PATOLOGIE EPATOCELLULARI in particolare le epatiti, generano danni di CAPTAZIONE, CONIUGAZIONE ED ESCREZIONE, in questi casi quindi:
  - INCREMENTA LA BILIRUBINA CONIUGATA
  - INCREMENTA LA BILIRUBINA NON CONIUGATA.

  Di conseguenza si assiste in questo a bilirubinuria.

EFFETTI DELLE DIVERSE PATOLOGIE CAUSA DI ITTERO SULLA BILIRUBINA			
	non coniugata	coniugata	bilirubinuria
IPERPRODUZIONE			
emolisi	aumentata	normale	assente
eritropoiesi inefficace	aumentata	normale	assente
DIFETTI DI CAPTAZIONE			
farmaci	aumentata	normale	assente
sindrome di Gilbert	aumentata	normale	assente
DIFETTI DI CONIUGAZIONE			
difetti di glucuronil transferasi	aumentata	bassa	assente
DIFETTI DI ESCREZIONE			
ostruzione intraepatica	aumentata	aumentata	aumentata
ostruzione extraepatica	aumentata	aumentata	aumentata
PATOLOGIE EPATOCELLUARI			
epatite	aumentata	aumentata	aumentata

CC BY NC SA

Altri esami che possono aiutare a determinare quale sia la causa dell'ittero sono:

- NELL'ITTERO EMOLITICO si assiste a:
  - reticolocitosi associata alla iperproduzione di globuli rossi.
  - anemia legata al calo della emoglobina e di grado variabile.
  - INCREMENTO DELLA LDH o LATTICO DEIDROGENASI: si tratta nello specifico della deidrogenasi del globulo rosso. Esame molto utile:
    - nel caso in cui gli altri elementi relativi a questo tipo di processo patologico non siano chiari, l'incremento della LDH risulta decisivo nella diagnosi.
    - Il suo incremento è direttamente proporzionale alla entità del danno emolitico.

  Nel caso di ittero emolitico inoltre, LA BILIRUBINA AUMENTA MA NON IN MANIERA ECCESSIVAMENTE CONSIDEREVOLE.
- ITTERO COLESTATICO si possono valutare anche:
  - AST e ALT: enzimi tipicamente presenti a livello epatico e che incrementano anche in caso di patologie della colecisti.
  - ALP fosfatasi alcalina CHE AUMENTA IN MODO ESTREMAMENTE CONSIDEREVOLE.
  - LDH o lattico deidrogenasi che incrementa anche in questo caso ma non in dipendenza della sua liberazione dei globuli rossi, bensì a causa del danno epatico. L'aumento è meno considerevole.
  - GAMMA-GT.

  In questo caso la BILIRUBINA aumenta in modo molto considerevole, molto più rispetto al caso precedente.
- ITTERO EPATOCELLULARE si associa inoltre all'incremento di:
  - ALT e AST che in caso di NECROSI PANCREATICA INCREMENTANO CONSIDEREVOLMENTE.
  - ALP fosfatasi alcalina che incrementa ma in modo decisamente inferiore rispetto al caso precedente.

  Incrementa in modo relativamente significativo la BILIRUBINA CONIUGATA.

EMOLITICO	COLESTATICO	EPATOCELLULARE
iperproduzione	mancata escrezione	mancata attività

reticolocitosi		ALT e AST	+	ALT e AST	++
emoglobina	-	ALP	+++	ALP	+
LDH	++	LDH	+		
		gammaGT	+		

Appare quindi chiaro che la diagnosi differenziale tra un ittero colestatico e uno epatocellulare si possa confermare sulla base dei livelli di ALP e TRANSAMINASI. I dati laboratoristici sono essenziali per determinare come agire dal punto di vista terapeutico.

ITTERO PREEPATICO:

si tratta, come accennato, di un ittero a bilirubina prevalentemente indiretta, nel complesso possiamo dire che le cause possono essere due:

CC BY NC SA

- SINDROME DI GILBERT: alterazione congenita del metabolismo della bilirubina, si manifesta in età giovanile e senza apparente causa. Si tratta fondamentalmente di un difetto dei meccanismi di glucuronazione epatica della bilirubina.
- EMOLISI ACUTA E CRONICA che provoca un netto incremento del metabolismo dell'eme che, accumulandosi, produce enormi quantità di bilirubina indiretta o non coniugata.

ITTERO EMOLITICO:

si tratta sicuramente della causa più comune di ittero preepatico e si accompagna ad una serie di segni molto importanti quali:

- AUMENTO DEI RETICOLOCITI: dato fondamentale per determinare se vi sia o meno stata una effettiva perdita di globuli rossi.
- AUMENTO DELLA LDH: la lattico deidrogenasi è un enzima aspecifico, presente anche nel fegato, ma se valutata nell'insieme e in associazione al quadro clinico può essere d'aiuto.
- RIDUZIONE DELLA APTOGLOBINA: questa proteina fondamentale nel limitare gli effetti della crisi emolitica forma dei dimeri con la emoglobina libera consentendone lo smaltimento.
- AUMENTO DELLA SIDEREMIA E DELLA FERRITINA dovuti chiaramente all'incremento del catabolismo dell'eme.

EZIOLOGIA:

le cause possono essere molto diverse e vengono canonicamente distinte in:

- INTRINSECHE per cui il globulo rosso ha delle anomalie che rendono la sua vita più breve, possono essere:
  - alterazioni della membrana
  - deficit enzimatici
  - anomalie della emoglobina
  - emoglobinuria parossistica notturna: patologia legata a ipersensibilità dell'emazia al complemento, generalmente si tratta di una patologia acquisita.
- ANOMALIE ESTRINSECHE per cui il globulo rosso nasce SANO e la ERITROPOIESI RISULTA EFFICACE ma agenti esterni ne riducono la vita media. Questo avviene generalmente per cause:
  - mediate da anticorpi come avviene molto spesso.
  - Meccaniche.
  - Infettive.
  - Da agenti chimici o fisici.

INDAGINI LABORATORISTICHE UTILI:

una volta appurato CHE LA CAUSA DELL'ITTERO È UNA PATOLOGIA EMOLITICA risulta indispensabile determinare quale sia la causa di questo fenomeno emolitico, nello specifico si valutano:

- CAUSE INTRINSECHE valutando fondamentalmente::
  - elettroforesi della emoglobina, essenziale a determinare se le catene siano correttamente strutturate.
  - Resistenze osmotiche: capacità di resistere a stress osmotici e all'ingresso di liquidi: la tolleranza del globulo rosso è strettamente legata a:
    - FORMA dove chiaramente un globulo biconcavo ha un maggior

margine di dilatazione rispetto ad uno sferocito.
    - TENSIONE DELLA MEMBRANA.

    Più grande e gonfio è il globulo rosso, più è sensibile a stress osmotici.
  - dosaggio della GLUCOSIO 6P DEIDROGENASI enzima difettivo nei casi di favismo.
  - espressione di CD55 CD59 molecole di membrana protettive rispetto al complemento e deficienti in caso di emoglobinuria parossistica notturna.
  - Striscio di sangue periferico.
- CAUSE ESTRINSECHE per cui si possono valutare:
  - test di COOMBS diretto e indiretto che mette in evidenza la presenza di anticorpi rispettivamente ADESI AL GLOBULO ROSSO E NEL SIERO DEL PAZIENTE.
  - striscio di sangue periferico.

Tutti i test laboratoristici POSSONO ESSERE MOLTO UTILI, ma la OSSERVAZIONE DELLO STRISCIO DI SANGUE PERIFERICO è fondamentale per determinare:

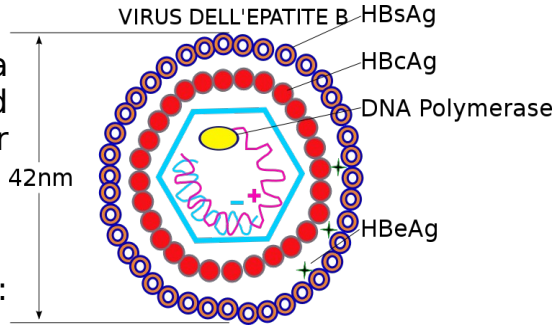
- anomalie congenite della forma del globulo rosso quali:
  - sferocitosi ereditaria, per la quale si hanno anche alterazioni delle resistenze osmotiche.
  - Stomatocitosi: anemia con emazie disidratate a forma di scodella.
  - Piropoichilocitosi
  - echinocitosi con eritrociti dotati di spicole piccole ma regolari sulla superficie.

  Tutte le patologie emolitiche croniche ereditarie risultano difficilmente diagnosticabili se non con l'osservazione microscopica del campione.
- PRECIPITAZIONI DI EMOGLOBINA come i corpi di Heinz, sintomatici generalmente di malattie enzimatiche della produzione di EME, le porfirie.
- SCHISTOCITI: eritrociti spezzati formatisi per l'impatto della emazia con ostacoli meccanici come protesi valvolari o simili.

ITTERO EPATOCELLULARE AD EZIOLOGIA INFETTIVA:

l'ittero epatocellulare è un ittero a causa fondamentalmente INFETTIVA, possiamo dire che nel complesso questo evento si verifica per:

- cause VIRALI come:
  - epatiti virali maggiori A, B e C.
  - altre epatiti virali QUALI epatiti da HDV e HEV (virus delle epatiti D ed E), citomegalorus, epstein-barr virus, herps simplex virus.
  - febbre gialla, patologia tropicale.
- cause BATTERICHE quali:
  - infezioni batteriche delle vie biliari: le vie biliari non sono sterili, assolutamente, sono quasi sempre colonizzate da batteri che possono in alcuni casi dare vita a infezioni vere e proprie. Si definisce un cut off laboratoristico utile a definire una infezione delle vie biliari: se nella bile sono presenti più di 500.000 UFC, si parla di infezione.

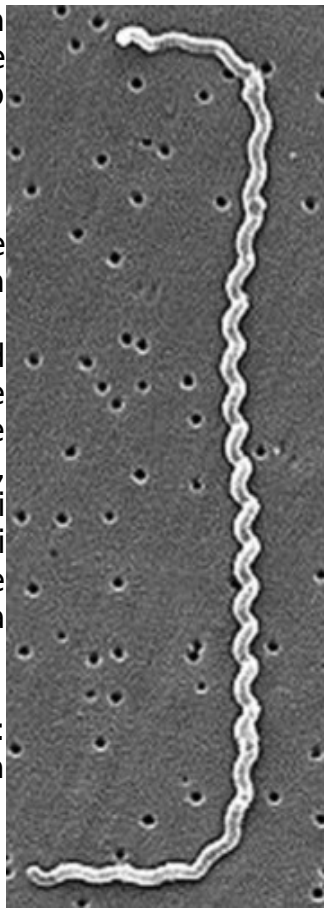


BY NC SA

    - Leptospirosi.
- cause PARASSITARE E PROTOZOARIE tra cui sicuramente ricordiamo:
    - MALARIA che causa in questo caso un ittero preepatico in quanto di fatto genera una emolisi diffusa.
    - BABESIOSI: malattia veicolata dall'ixodes ricinus, la stessa zecca che trasmette la malattia di lime. Si tratta di una patologia molto sporadica, si diagnostica generalmente con tecniche sierologiche o con osservazione tramite vetrino.
    - DISTOMATOSI EPATOBILIARI.
    - IDATIDOSI EPATICA.

LA LEPTOSPIROSI:

si tratta di una patologia caratteristica delle zone ricche di acque stagnanti come per esempio la pianura padana, si tratta di una ANTROPOZONOSI dalle manifestazioni molto differenti e che, in alcuni casi, colpisce anche il fegato. Per quanto riguarda le infezioni umane possiamo riconoscere:



- forme poco significative e similinfluenzali.
- Morbo di Wail, patologia molto grave.
- Meningite da leptospira: interessa una particolare forma di leptospira ed è fondamentalmente a prognosi non grave.

Le leptospire sono microorganismi molto piccoli ed estremamente diffusi nell'ambiente: specie non patogene sono presenti a livello ambientale e trovare delle leptospire a livello di liquidi biologici, eccetto il sangue ovviamente, non è indicativo di alcuna patologia. Trattandosi di microorganismi tanto piccoli, presentano un diametro di 0,1µm, non sono visibili al microscopio e sono difficilmente coltivabili, la analisi sierologica è sicuramente la forma diagnostica più utilizzata.

ITTERO E LEPTOSPIROSI:

L'ittero associato alla LEPTOSPIROSI è un ittero particolare: si tratta di un ittero rossastro emorragico: la leptospira infatti da tipicamente manifestazioni emorragiche.

<u>EPIDEMIOLOGIA:</u>

la leptospirosi è una patologia:

- presente in tutto il mondo.
- la forma ittero emorragica è molto comune nella pianura padana.

<u>LO SVILUPPO DELLA INFEZIONE:</u>

il contagio avviene per via transcutanea, si tratta quindi soprattutto di una malattia professionale associata per esempio a:

- personale che lavora nelle fosse biologiche.
- Mondine che lavorando nelle risaie sono sempre nell'acqua stagnante.
- Perscatori sopratutto dove la corrente è molto debole o assente.

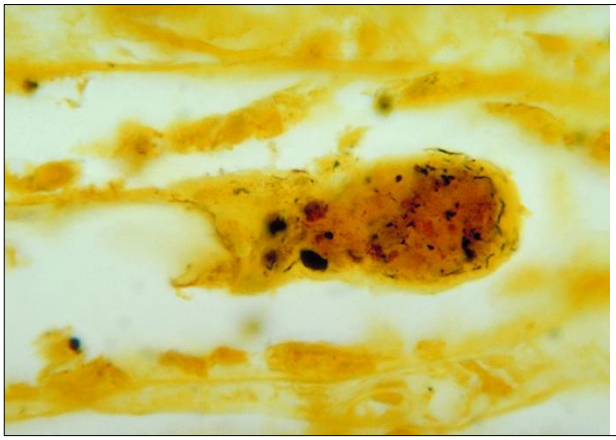
Una volta penetrata nell'organismo la leptospira si innesta a livello:

- ematico.
- delle vie renali DOVE PROVOCA IMMEDIATAMENTE UN CALO DELLA

CC BY NC SA

DIURESI.
- dal fegato dove PROVOCA UN EPATOCITOLISI cui conseguono:
  - un ittero modesto generalmente a BILIRUBINA DIRETTA.
  - Un incremento delle transaminasi che risultano relativamente alte.

la tempestività della terapia, basata su ampicillina, è relativamente significativa: il grosso problema per questi pazienti è la INSUFFICIENZA RENALE ACUTA che consegue alla infezione da leptospira e la PROGNOSI DIPENDE IN MODO MOLTO STRETTO DALLA ENTITÀ DEL DANNO RENALE.



FISSAZIONE ARGENTICA DI TESSUTO RENALE: emerge molto chiaramente la presenza di leptospire nel tessuto stesso.

immagine tratta da wikipedia

La malattia si sviluppa in tre fasi:
- FASE SETTICEMICA seguita da infezione dei diversi organi, si verifica immediatamente con il contatto.
- INCUBAZIONE della durata di 1-2 settimane, caratterizzata da:
  - febbre elevata.
  - Brivido.
  - Cefalea.
  - Mialgie.
  - nausea e vomito.
  - eventualmente tosse ed emoftoe.
  - bradicardia relativa.
  - Epatosplenomegalia .
- SCOMPARSA DELLA FEBBRE che segue dopo circa 7-10 giorni; a seguito di una pausa di 2-3 giorni si manifesta una patologia caratterizzata da:
  - SUBITTERO o ITTERO,
  - epatomegalia.
  - Petecchie.
  - Epistassi.
  - emorragie congiuntivali.
  - Enterorragie.
  - Oliguria o anuria.
  - Compromissione del sensorio fino al coma.

<u>ANALISI LABORATORISTICA:</u>
isolare il germe è molto difficile, sono molto utili in questo caso I TEST DI AGGLUTINAZIONE e SIEROLOGICI IN GENERALE.

CC BY NC SA

PROFILASSI:
al momento non sono disponibili vaccini contro la leptospirosi, tuttavia le misure profilattiche risultano molto efficaci:

- eliminazione dei roditori domestici.
- Controllo degli allevamenti, la forma canina soprattutto è molto diffusa.
- Evitare acque stagnanti.

ITTERO EPATOCELLULARE DA EZIOLOGIA ALCOLICA:

il consumo di alcolici è un problema molto comune oggi, una delle possibilità di danno esotossico epatico sicuramente più comune.
Dal punto di vista clinico possiamo definire:

- ASTEMIO un soggetto che non assume alcol.
- CONSUMATORE MODESTO un soggetto che assume meno di 50g di alcol al giorno.
- CONSUMATORE MEDIO un soggetto che assume tra 50 e 100g al giorno.
- CONSUMATORE ELEVATO un soggetto che assume più di 100g.

EQUIVALENTI ALCOLICI:
generalmente le quantità di alcol assunte nella dieta vengono quantificate in termini di equivalenti alcolici dove UN EQUIVALENTE ALCOLICO CORRISPONDE A 10g DI ALCOL corrispondenti a loro volta a:

- 100ml di vino.
- 250ml di birra.

METABOLISMO DELL'ALCOL:
l'alcol presenta un contenuto energetico molto notevole, circa 7kcal per grammo, e sicuramente il suo smaltimento richiede una certa quantità di tempo.
Una dose considerata normale è di 0.6g per chilo di peso corporeo, generalmente si dice che la soglia quotidiana non deve superare 1 grammo di alcol per chilo di peso corporeo:

- si tratta in ogni caso di una quantità eccessivamente elevata ma tollerabile dal punto di vista fisico, seppur nociva.
- fattori molto diversi possono giocare un ruolo importante nella capacità di smaltimento dell'alcol.

Molto importante è SICURAMENTE LA FREQUENZA DELLA ASSUNZIONE DI ALCOL: assumere una pari quantità di alcol a distanza di tempo o in un tempo molto breve ha effetti molto differenti, più è diluita l'assunzione nel tempo, più è facile per il fegato smaltire l'alcol assunto.
VALUTAZIONE DEL CONTENUTO IN PESO DI ALCOL:
i grammi di alcol contenuti in un determinato alcolico si possono valutare semplicemente MOLTIPLICANDO IL GRADO ALCOLICO PER 0,79.
INDICAZIONI CLINICHE SPECIFICHE:
ricordiamo che:

- per un paziente epatopatico qualsiasi sia la natura della patologia epatica, cronica o meno, va SCONSIGLIATA LA ASSUNZIONE DI ALCOL anche a dosi molto basse in quanto ACCELERA IL DANNO EPATOCELLULARE.
- In caso di:
  - gravidanza.

CC BY NC SA

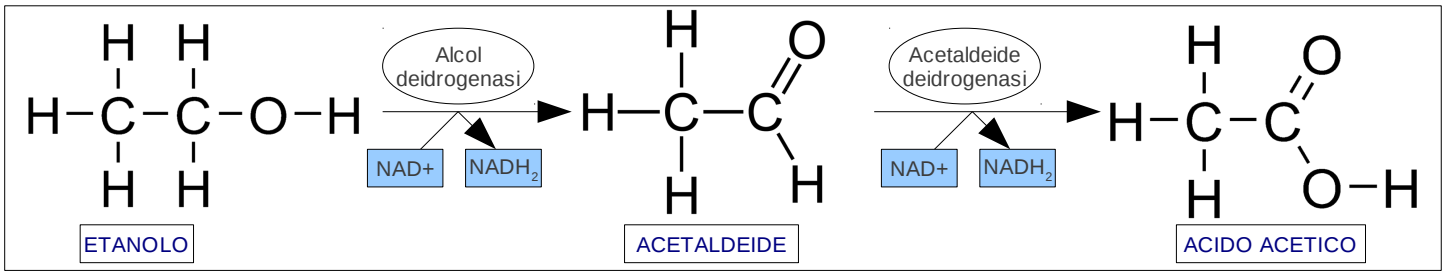
- Allattamento.
- età avanzata.
- Età infantile e adolescenziale, fino ai 15 anni.

Il consumo di alcol dovrebbe essere estremamente controllato se non nullo.

METABOLISMO DELL'ALCOL:

il metabolismo dell'alcol procede fondamentalmente attraverso tre composti chimici differenti:

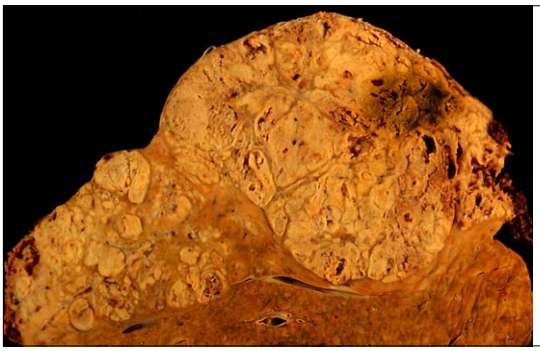
- etanolo.
- Acetaldeide.
- Acetato che viene poi utilizzato dal mitocondrio per fornire energia all'organismo o condensato a formare acidi grassi.



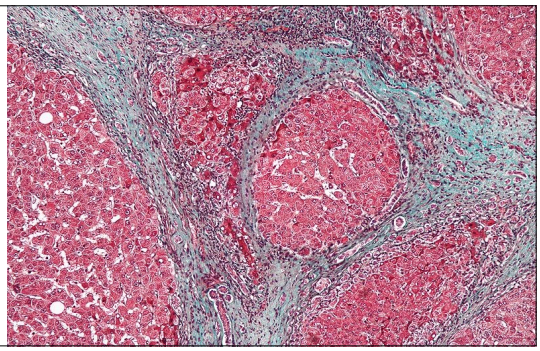
la acetaldeide ha un effetto EPATOTOSSICO MOLTO FORTE e di fatto è la principale responsabile del danno epatico da alcol.

LA CIRROSI EPATICA:

con il tempo il fegato va incontro a danni sempre maggiori e diviene prima STEATOSICO e quindi CIRROTICO: con l'avvento della cirrosi si hanno delle conseguenze cliniche molto forti a partire da difetti della coagulazione fino a difetti del metabolismo idrico salino, ma sicuramente tra i segni caratteristici ricordiamo L'ITTERO.



Cirrosi epatica: dal punto di vista macroscopico si apprezza molto bene la alterazione, dal punto di vista microscopico risulta molto ben visibile la alterazione della citoarchitettonica.
immagine tratta da wikipedia
immagine tratta da wikipedia



DIFFERENZE DI GENERE:

è noto che uomini e donne, generalmente, presentano una capacità di smaltimento dell'alcol molto differente, la causa di tale differenza è stata scoperta di fatto solo da poco tempo. Oggi sappiamo che oltre che dal fegato, l'alcol viene metabolizzato anche dallo stomaco da un apposito enzima presente a livello della mucosa gastrica, tale enzima:

- lavora a kM molto elevate, a concentrazioni di alcol cioè molto alte, caratteristiche dello stomaco.
- la sua attività è inibita dalla presenza di estrogeni: tale enzima risulta

CC BY NC SA

quindi inibito in particolare nell'organismo femminile. Tale differenza tende ad appianarsi con la menopausa.

ITTERO POSTEPATICO:

l'ITTERO POSTEPATICO è fondamentalmente UN ITTERO DI COMPETENZA CHIRURGICA, si tratta infatti generalmente di un ITTERO OSTRUTTIVO causato cioè dalla presenza di UN OSTACOLO A LIVELLO DELLE GROSSE VIE BILIARI. Le aree di competenza chirurgica sono fondamentalmente:

- dotti epatici di grosse dimensioni.
- Dotti cistico e coledoco.

L'ittero in questione è dovuto ad UN DIFETTO DELLA ESCREZIONE DI BILIRUBINA, di conseguenza:

- aumenta al bilirubina CONIUGATA principalmente che, non potendo esser emessa, viene riversata nel sangue, di conseguenza:
  - le feci saranno:
    - acoliche per la mancanza dei pigmenti biliari.
    - Steatorroiche per la presenza di lipidi non digeriti e non assorbiti a livello intestinale.
  - le urine saranno color marsala per il netto incremento dell'urobilina in esse contenuta.
- Una sindrome emorragica da carenza di vitamina K: la vitamina k è una vitamina liposolubile e in assenza di bile non viene digerita e assorbita.
- Prurito legato probabilmente alla azione irritante dei sali biliari.

Su base unicamente biochimica, cioè basandosi su dati laboratoristici, non è possibile determinare la posizione dell'ostacolo. Ricordiamo inoltre che la riserva funzionale epatica è molto consistente: la occlusione di uno dei due dotti epatici principali, in assenza di danno epatocellulare diretto, non da ittero.

CONSEGUENZE DELLA OSTRUZIONE:

la presenza di un ostacolo a livello delle vie biliari provoca:

- stasi biliare per cui sono molto probabili:
  - ittero.
  - Infezione delle vie biliari.
- Ipertensione delle vie biliari cui consegue chiaramente una dilatazione sia dei dotti interessati sia della colecisti.
- Eventuale ostruzione del dotto pancreatico e quindi PANCREATITE ACUTA: in alcuni casi la patologia può interessare direttamente il pancreas.

ITTERO DA MALFORMAZIONE DELLE VIE BILIARI:

la malformazione delle vie biliari può essere dovuta a:

- ATRESIA che provoca chiaramente una ostruzione diretta della via biliare, può interessare:
  - IL DOTTO EPATICO
  - IL DOTTO COLEDOCO
  - TUTTE LE VIE BILIARI EXTRA EPATICHE.

  In questo caso l'ittero compare qualche giorno dopo la nascita: la bilirubina coniugata oltrepassa la placenta e viene smaltita tramite le urine e le feci della madre.
- DILATAZIONE CISTICA che interessa principalmente il dotto COLEDOCO, di fatto si manifesta con:

CC BY NC SA

- ittero o subittero.
- Febbre.
- Dolore tipo colica.

L'ostacolo che si viene a creare è progressivo e la patologia è generalmente ingravescente.

ITTERO DA CALCOLOSI DELLE VIE BILIARI:

la stragrande maggioranza dei calcoli si forma nella colecisti, i calcoli formatisi in tale sede possono però passare nelle vie biliari e generare delle patologie piuttosto gravi. La frequenza di questa complicazione della colelitiasi è molto elevata: il 10-20% dei pazienti che presentano un calcolo della colecisti, presentano anche un calcolo delle vie biliari che può essere asintomatico, ma molto spesso si associa a:

- spasmo della via biliare.
- Edema della mucosa della via biliare.

Chiaramente una ostruzione della colecisti o del dotto cistico NON DANNO FENOMENI DI ITTERO: la bile passa semplicemente attraverso i dotti epatici per riversarsi nel coledoco e quindi nel duodeno.

<u>QUADRO CLINICO DELL'ITTERO DA CALCOLOSI DELLE VIE BILIARI:</u>

la ostruzione delle vie biliari dovuta alla presenza di un calcolo generalmente si manifesta con:

- ittero CAPRICCIOSO: l'ostacolo non è fisso nella sua sede ma può muoversi per le cause più diverse lasciando passare provvisoriamente una certa quantità di bile.
- COLANGITE responsabile di una febbre molto importante, detta febbre BILIOSETTICA, caratterizzata dal passaggio di germi nel sangue.
- PANCREATITE BILIARE.
- CIRROSI BILIARE SECONDARIA.

<u>SINTOMATOLOGIA:</u>

- dolore epigastrico simile a quello della colica, si presenta però:
  - generalmente mediano.
  - irradiato a livello della colonna vertebrale.
- Ittero.
- Prurito.
- Febbre.

LA SINTOMATOLOGIA risulta BEN INQUADRATA NELLA STRAGRANDE MAGGIORANZA DEI CASI DALLA TRIADE DI CHARCOT VILLARD caratterizzata da:

- ITTERO.
- DOLORE.
- FEBBRE BILIOSETTICA.

Nel 70% dei casi un paziente che presenta questa sintomatologia presenta un CALCOLO DELLA VIA BILIARE

Nei casi più gravi la patologia può aggravarsi e può subentrare quella che viene definita la pentade di REYNAUD CIOÈ:

- bilirubina maggiore a 4mg/dl.
- Azotemia elevata.
- Globuli bianchi superiori a 13.000/mm^3.

BY NC SA

- Linfopenia.
- Materiale purulento nelle vie biliari.

all'esame obiettivo dell'addome possiamo riscontrare la presenza di:

- dolore al punto cistico.
- Manovra di murphy positiva anche se non sempre.

GENERALMENTE LA COLECISTI NON RISULTA PALPABILE IN QUANTO ALLE SPALLE DELLA CALCOLOSI C'È QUASI SEMPRE UNA COLECISTITE CRONICA: la colecisti risulta fibrotica e non è possibile la espansione.

ITTERO DA PAPILLITI O ODDITI:

quasi sempre associata ad una CALCOLOSI DEL COLEDOCO e raramente presente in forma primitiva, È UNA STENOSI INFIAMMATORIA DELLA PAPILLA DI VATER associata quasi sempre ad UN RESTRINGIMENTO CICATRIZIALE DELLO SFINTERE DI ODDÌ. Si caratterizza per:

- ittero progressivo.
- Netto incremento del rischio di infezione.

ITTERO DA NEOPLASIE:

neoplasie che possono causare un ittero sono fondamentalmente:

- NEOPLASIE DELLA COLECISTI ad ingravescenza rapida, possono provocare danni molto seri.
- NEOPLASIE DELLA TESTA DEL PANCREAS.

In linea generale l'ostacolo al deflusso È LENTO E PROGRESSIVO, molto differente quindi da quello rapido caratteristico della calcolosi delle vie biliari: in questo caso i recettori della parete del coledoco hanno il tempo di adattarsi e il dolore non è particolarmente forte.

- Le infezioni sono rare in quanto la stasi è intermittente generalmente.
- ITTERO NUDO: ittero ad insorgenza lenta, senza febbre, senza dolore, spesso il paziente si accorge della patologia proprio osservando un ingiallimento delle sclere.

Alla PALPAZIONE RISULTA SPESSO UNA COLECISTI ALLARGATA rigonfia a causa della ostruzione del coledoco, si parla di segno di Courvoisier-Terrier.

NEOPLASIE DELLE PAPILLE:

si tratta di NEOPLASIE MALIGNE che spesso VANNO INCONTRO A FENOMENI NECROTICI: l'ittero risulta in questi casi GENERALMENTE CAPRICCIOSO proprio in quanto l'ostruzione varia in termini di volume a causa dei fenomeni di necrosi.

ITTERO DA PANCREATITE CRONICA:

si tratta di un ittero derivato dalla espansione della testa del pancreas causata da una flogosi CRONICA della testa del pancreas, generalmente dovuta ad abuso di alcol, che OSTRUISCE LE VIE BILIARI, possiamo dire che:

- si sviluppa in ¼ delle pancreatiti croniche.
- Si associa spesso a calcolosi biliari o pancreatiche.

ITTERO IATROGENO:

ittero provocato cioè da terapie mediche o da interventi chirurgici: si tratta di fenomeni abbastanza comuni soprattutto con l'avvento della colecistitectomia laparascopica. Generalmente queste forme di ittero DIPENDONO DA ANOMALIE ANATOMICHE DELLA VIA BILIARE PER CUI IL DOTTO CISTICO PUÒ ESSERE ORGANIZZATO IN MODO DIFFERENTE: più del 50% delle lesioni si verifica nel

tentativo di determinare la posizione del dotto cistico e nel tentativo di separare la colecisti dalla via biliare principale. La causa è generalmente:

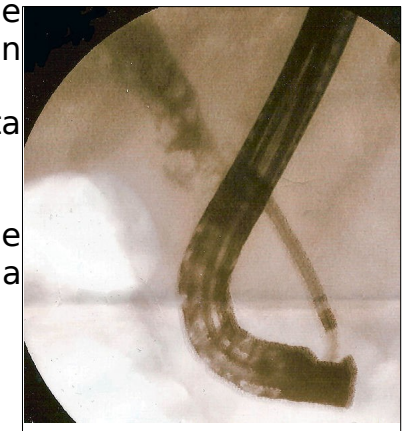
- una lacerazione.
- Una clip posizionata in modo errato.

APPROCCIO CLINICO AL PAZIENTE ITTERICO:

è indispensabile in un paziente itterico:

- SE L'ITTERO È DI TIPO OSTRUTTIVO NON OSTRUTTIVO, in questo caso risulta fondamentale anche se non sempre sufficiente L'ESAME DELLE URINE E DELLE FECI.
  - LE URINE sono IPERCROMICHE color marsala in caso di ittero ostruttivo: la bilirubina coniugata si riversa nelle urine.
  - LE FECI SONO ACOLICHE per la mancanza di pigmenti biliari che non vengono riversati nel tratto intestinale.
- Se si tratta di un ittero ostruttivo È FONDAMENTALE DETERMINARE LA POSIZIONE DELL'OSTACOLO che può essere:
  - intraepatico.
  - Extraepatico.

  L'anamensi può essere in questo caso molto utile:
  - ittero con triade di charcot-villard è indice di una ostruzione da calcolo.
  - ittero nudo è molto suggestivo di fenomeni neoplastici.
- ESAME OBIETTIVO:
  - a livello cutaneo possiamo individuare:
    - ERUZIONI CUTANEE tipicamente associate alla reattività a farmaci.
    - TELENGECTASIE ED ECTASIE VENOSE con cirrosi ed escoriazioni da prurito eventualmente.
- DIAGNOSTICA PER IMMAGINI può essere molto utile, si possono utilizzare:
  - ECOGRAFIA essenziale nella valutazione dello stato delle vie biliari.
  - TAC utile nel determinare la presenza di un ingrossamento della testa del pancreas.
  - COLANGIO RMN: si tratta della indagine diagnostica maggiormente utile nella individuazione del calcolo.
  - ERCP: gastroscopia che raggiunge la papilla e consente di iniettare nelle vie biliari un LIQUIDO DI CONTRASTO.
    - l'esame ha una definizione altissima, risulta diagnostico nel 95% dei casi.
    - Risulta molto invasivo.
    - In caso di ostruzione della papilla è possibile eseguire con l'endoscopio una PAPILLOTOMIA.



ERCP: risulta evidente la ostruzione delle vie biliari con conseguente congestione a monte della ostruzione stessa.
immagine tratta da wikipedia

CC BY NC SA

LA FEBBRE

come sappiamo le temperatura corporea rientra tra I SEGNI VITALI, e risulta fondamentale in prima battuta ricordare che, in quanto animali omeotermi, tendiamo a mantenere una temperatura costante nel tempo caratterizzata, fisiologicamente, da variazioni di minima entità e cicliche nelle 24 ore tanto che la nostra temperatura risulta:

- di 36° al mattino di media.
- Di 37° alla sera di media.

L'andamento circadiano della temperatura viene poi in alcuni casi mantenuta anche in presenza di episodi di natura FEBBRILE nelle PATOLOGIE VIRALI LA ESCURSIONE TERMICA DIVIENE ADDIRITTURA SUPERIORE rispetto alla norma. Nelle donne inoltre si registrano variazioni della temperatura associate al ciclo mestruale: nelle due settimane prima della ovulazione la temperatura corporea risulta minore della media mentre successivamente all'ovulazione incrementa di circa 0,6°e tale permane fino al periodo mestruale.

MANTENIMENTO E REGOLAZIONE DELLA TEMPERATURA CORPOREA:

fondamentalmente possiamo dire che i fenomeni sono due:

- LA PRODUZIONE DI CALORE è il risultato della attività metabolica legato nello specifico alla attività:
  - a riposo di fegato e tessuto cardiaco.
  - durante lo sforzo dalla attività dei muscoli scheletrici.
- LA DISPERSIONE DEL CALORE dipende fondamentalmente da due fattori:
  - CUTE che disperde il 90% del calore eccessivo prodotto, nello specifico:
    - per il 70% la dispersione del calore avviene per irraggiamento.
    - Per il 30% la dispersione del calore avviene per perspiratio insensibilis.
  - SUPERFICIE ALVEOLO POLMONARE che disperde circa il 10% del calore.

il mantenimento della temperatura è legato alla attività DEL CENTRO REGOLATORE DELL'IPOTALAMO ANTERIORE, il termostato del nostro organismo, possiamo dire che la sua attività si svolge sulle seguenti basi:

- al centro IPOTALAMICO giungono informazioni provenienti:
  - dal sangue in arrivo all'ipotalamo stesso.
  - Dai termorecettori cutanei.
- dal centro IPOTALAMICO partono stimoli diretti alla periferia e fondamentali per il controllo della termodispersione e della termoconservazione.

LA FEBBRE:

la febbre è un aumento al di sopra della norma della temperatura corporea dalla cute o dalle mucose facilmente raggiungibili. Possiamo distinguere tra due tipologie di aumento della temperatura corporea:

- IPERTERMIA caratterizzata dall'incremento delle temperatura per:
  - incremento della produzione di calore.
  - calo della attività di dispersione.

CC BY NC SA

Si tratta di EVENTI PERTURBANTI CHE NON VENGONO CORRETTAMENTE BILANCIATI DALLE STRUTTURE CORPOREE. Dal punto di vista pratico possiamo distinguere:

- IPERTERMIE DA AUMENTO DELLA PRODUZIONE DI CALORE:
  - sforzo fisico soprattutto in condizioni di temperatura elevata e umidità che rendono maggiormente difficoltosa la dispersione.
  - Tireotossicosi.
  - Feocromocitoma: patologia neoplastica della midollare del surrene che porta ad una iperproduzione di adrenalina.
- IPERTERMIE DA FARMACI
  - Ipertermia maligna da anestetici.
  - Ipertermia da succinilcolina.
  - Numerose droghe tra cui anfetamine, cocaina, ecstasy.
  - Alcuni antidepressivi.
  - Inibitori del reuptake o potenzianti della sinapsi serotoninergica.
- IPERTERMIE DA DIMINUITA DISPERSIONE DI CALORE:
  - disidratazione.
  - Colpo di calore.
- IPERTERMIE DA LESIONE IPOTALAMICA:
  - traumi.
  - Infezioni.
  - Danno vascolare soprattutto emorragia.
  - Tumori.

- FEBBRE che, al contrario della ipertermia, è un incremento del SET POINT ipotalamico di regolazione provocato dalla attività di CITOCHINE o di FATTORI DI NATURA BATTERICA e da altri fattori.

MISURAZIONE DELLA TEMPERATURA CORPOREA:

possiamo distinguere diverse modalità di misurazione, sicuramente ricordiamo che anzitutto il termometro va sempre portato, ove possibile, sotto i 35°C prima di cominciare la misurazione; la misurazione può essere poi eseguita in maniera differente:

- TEMPERATURA ASCELLARE O INGUINALE per cui si ottengono valori oscillanti tra 36 e 37 gradi in situazioni fisiologiche.
- RETTALE che prevede l'inserzione di un termometro per un minuto circa nell'ano, si ottengono valori di 0,3-0,5° maggiori rispetto alla misurazione ascellare. Ricordiamo che:
  - risulta spesso causa di emorragie rettali per lo scorretto uso del termometro o per l'invasività della misurazione.
  - La misurazione della temperatura rettale risulta ottimale in relazione alla diagnosi di INFIAMMAZIONI DELLA PELVI dove INFIAMMAZIONE E VASODILATAZIONE possono portare ad un incremento precoce della temperatura in questa sede.
- ORALE che prevede l'inserzione di un termometro per un minuto circa sotto la lingua, si ottengono valori di 0,3-0,5° maggiori rispetto alla misurazione ascellare. Nei pazienti in stato di coma è indispensabile prestare attenzione al fatto che il paziente, per contrazione riflessa,

CC BY NC SA

potrebbe mordere e rompere il termometro.
- AURICOLARE che prevede l'utilizzo di una apposita sonda nel canale auricolare a contatto con il timpano, il risultato è immediato e può essere espresso:
  - in valore assoluto, direttamente misurato.
  - In valore relativo a misurazioni statisticamente eseguite a livello clinico per la temperatura corporea reale, risulta generalmente lievemente maggiore della precedente.

  È fondamentale controllare, prima di eseguire la misurazione, che il meato sia LIBERO da materiale.

Generalmente la misurazione si esegue due volte a conferma della validità della prima valutazione.
Il vantaggio delle misurazioni rettale e orale è legato al fatto che tali misurazioni consentono una maggiore adesione tra bulbo e mucosa, d'altro canto si pongono dei problemi relativi a:
- necessità di antisepsi del termometro dopo la misurazione.
- Disagio nell'impiego del termometro nei diversi pazienti.
- Alterazioni legate alla assunzione di bevande calde o fredde.
- Alterazioni legate a movimento della lingua o della muscolatura anale.

CARATTERISTICHE DELLA FEBBRE:
la febbre si distingue sulla base di alcune sue caratteristiche:
- ESORDIO
- ENTITÀ
- CURVA TERMICA relativa alla VARIAZIONE NEL TEMPO.
- RISOLUZIONE.

ESORDIO DELLA FEBBRE:
le diverse febbri si possono quindi distinguere in febbri:
- ad INSORGENZA SUBDOLA per cui il paziente riferisce un progressivo incremento della sensazione di calore.
- Ad INSORGENZA BRUSCA O DRAMMATICA per cui si distinguono due fasi:
  - inizialmente nei primi 10-30minuti si ha una sensazione di FREDDO accompagnata da BRIVIDI.
  - La sensazione di freddo si attenua e si assiste a:
    - cute che da pallida diviene rosea e quindi rossa.
    - La cute diviene calda.
    - Sudorazione.

DIVERSI TIPI DI FEBBRE:
l'entità della febbre, misurata a livello ascellare, consente di individuare:
1. FEBBRE DI LIEVE ENTITÀ o FEBBRICOLA inferiore ai 38°.
2. FEBBRE DI MEDIA ENTITÀ tra 38 e 39°.
3. FEBBRE ALTA tra 39 e 40°.
4. FEBBRE ALTISSIMA o IPERPIRESSIA superiore ai 40°: in caso di incremento della temperatura al di sopra dei 41 gradi si possono avere convulsioni ed eventualmente coma.

ANDAMENTO DELLA FEBBRE NEL TEMPO e CURVA TERMICA:
possiamo dire che a seconda del suo andamento nel corso del tempo la febbre risulta classificabile in diverse categorie; per poter tracciare una curva termica

CC BY NC SA

completa è necessario eseguire una misurazione della temperatura ogni 3-4 ore durante il di e durante la notte.
ANDAMENTO GIORNALIERO:
A seconda del diverso quadro individuato possiamo identificare diversi tipi di febbre:

- FEBBRE CONTINUA si tratta di una febbre stabile durante il giorno con oscillazioni:
  - che avvengono comunque al di sopra di 38°.
  - che non superano gli 0,5°.
- FEBBRE SUBCONTINUA che si presenta simile alla precedente ma presenta variazioni fino al grado centigrado.
- FEBBRE REMITTENTE che presenta:
  - variazioni notevoli nelle 24 ore, superiori al grado centigrado.
  - Non discende mai a valori normali.
- FEBBRE INTERMITTENTE per cui la temperatura scende anche al di sotto dei 37 gradi in alcuni casi: le variazioni della temperatura sono associate a BRIVIDI e sono INDICI DI SEPSI molto spesso.

ANDAMENTO PER PIÙ GIORNI O SETTIMANE:
si possono distinguere in questo caso:

- febbri fugaci di durata non superiore a 15-20 giorni.
- febbri persistenti che superano in durata le due-tre settimane, possono poi essere distinte in febbri:
  - QUOTIDIANE
  - PERIODICHE o cicliche o ricorrenti a loro volta definibili come REGOLARI O IRREGOLARI.

Per quanto riguarda le febbri persistenti regolati possiamo indiviuare:

1. RICORRENTE che si caratterizza per:
   1. periodi di febbre di 3-4 giorni a rapido esordio e rapida scomparsa.
   2. Periodi di apiressia di 3-4 giorni.

   Tipica della FEBBRE RICORRENTE o SPIROCHETOSI: si tratta di una patologia causata dalla spirocheta borrelia ricorrentis e legata a variazioni antigeniche continue che questo microorganismo presenta.
2. FEBBRI INTERMITTENTI sono febbri che salgono e scendono in entità con differente intermittenza di tipo
   1. BIQUOTIDIANO presenta due accessi febbrili e due cadute della temperatura nelle 24 ore, si riscontrano in SEPSI GONOCOCCICHE e LEISHMANIOSI VISCERALI.
   2. TERZANARIO caratterizzata da accessi febbrili a giorni alterni, tipico della malaria da PLASMODIUM VIVAX.
   3. QUARTANARIO con accessi febbrili seguiti da due giorni di apiressia, tipica della malaria dal PLASMODIUM MALARIAE.
   4. QUINTANARIO caratterizzata da accessi febbrili di 5 giorni cui seguono tre giorni di apiressia, si tratta di una febbre da rickettsiae.
   5. ERRATICO con accessi febbrili di circa 24 ore o poco più ad insorgenza imprevedibile, si osserva in focolai settici bronchiali o cistopieliti croniche.
3. ONDULANTE caratterizzata da progressivo incremento della temperatura seguita da progressivo decremento fino alla apiressia in cicli anche

settimanali, si osserva tipicamente in caso di:
1. brucellosi.
2. Morbo di Hodgkin, un linfoma maligno.

COMPORTAMENTO DELLA CURVA TERMICA NELLE DIVERSE PATOLOGIE:
possiamo distinguere andamenti specifici per alcune malattie:

- ILEOTIFO per cui la febbre di fatto segue i quattro settenari della malattia.
- LEPTOSPIROSI la febbre si presenta:
  - continua inizialmente.
  - Cala con la comparsa dell'ittero e quindi della insufficienza epatica.
  - Riprende cinque-sei giorni dopo.
- MORBILLO: cade con la comparsa dell'esantema per riprendere con la fase di pustolazione.
- SCARLATTINA si intensifica con la comparsa dell'esantema.
- MALATTIE VIRALI si sviluppa in fasi di accesso e risoluzione sulla base del tempo di replicazione virale all'interno della cellula.

<u>MODALITÀ DI RISOLUZIONE:</u>
le modalità di risoluzione della febbre possono essere fondamentalmente due:

- PER CRISI con brusca caduta della temperatura che segue per esempio a seguito della assunzione di antipiretici.
- PER LISI cioè per lenta e progressiva diminuzione.

SINTOMI DI ACCOMPAGNAMENTO:
generalmente con la febbre compaiono altri sintomi caratteristici la cui entità aiuta nel definire l'eziologia della patologia:

- brivido che risulta in entità relativo alla rapidità di incremento della temperatura, risulta molto marcato in caso di SEPSI, PROCESSI SUPPURATIVI (accumulo di materiale purulento flogistico), MALARIA ED EMOLISI ACUTE.
- Sudorazione che consente di disperdere calore, nello specifico si accompagna in maniera MOLTO EVIDENTE a:
  - brucellosi.
  - Tubercolosi florida.
  - Setticemie.

  Al contrario nell'ILEOTIFO risulta praticamente assente.
- tachicardia che subisce un incremento notevole, le variazioni sono corrispondenti a circa 8-10 battiti per ogni grado di temperatura. Analogamente ai casi precedenti distinguamo patologie che danno manifestazioni differenti:
  - ILEOTIFO ED INFLUENZA portano ad incrementi della frequenza relativamente ridotti rispetto a quanto ci si aspetterebbe.
  - SEPSI PUERPERALI e FLEBITI portano ad un incremento della frequenza:
    - PRECOCE.
    - MOLTO SUPERIORE ALLA NORMA.
  - MIOCARDITI in cui si assiste a dissociazione di POLSO e TEMPERATURA dove il polso incrementa in modo considerevole rispetto alla temperatura.

CC BY NC SA

- CEFALEA molto comune.
- DELIRIO soprattutto nelle piressie di bambini e alcolisti ma anche in caso di meningiti ed encefaliti.
- CONVULSIONI FEBBRILI che sono tipiche invece dei bambini.

CONSEGUENZE CLINICHE DELLA FEBBRE:
oltre ai sintomi di accompagnamento, molto importanti, è sicuramente fondamentale ricordare che la febbre provoca:

- un aumento della attività metabolica circa del 12% per ogni grado.
- Una perdita di liquidi considerevole in misura di 300-400ml/m^2/grado di incremento soprattutto tramite traspiratio insensibilis.

EZIOLOGIA DELLA FEBBRE:
a seconda dell'ambito preso in considerazione possiamo individuare tre tipi di febbre che in frequenza sono:

- FEBBRE INFETTIVA.
- FEBBRE CHIRURGICA
- FEBBRE INDETERMINATA, si definisce in questo modo una febbre:
  - superiore ai 38-38,5° centigradi.
  - Di cui non si conosca la causa.

  La causa di questa febbre può essere eventualmente determinata a posteriore e si ritiene ad oggi che sotto questo nome si possano nascondere anche 200 cause differenti.

APPROCCIO AL PAZIENTE:
l'approccio clinico prevede sempre e comunque UN ESAME OBIETTIVO ATTENTO e UNA ANAMNESI PRECISA che soprattutto in certi casi può risultare fondamentale. Rispetto a quello che può essere un sintomo febbrile bisogna prestare attenzione ad alcuni aspetti particolari nello specifico relativi ad anamensi e esame obiettivo.

ANAMNESI FAMILIARE FISIOLOGICA:
è importatne prendere in ocnsiderazione:

- ETNIA: patologie febbrili quali la febbre mediterranea sono specifiche di date etnie, quantomeno in frequenza.
- MESTRUAZIONI che possono portare ad un incremento della temperatura.
- PROFESSIONE soprattutto rispetto a:
  - sanità.
  - manipolazione si sostanze tossiche.
- ANIMALI DOMESTICI E DI LABORATORIO.
- ALIMENTAZIONE come frutti di mare, formaggi, bevande.
- VIAGGI RECENTI soprattutto in relazione a:
  - febbre del viaggiatore che si accompagna di solito a diarrea.
  - patologie infettive provenienti dall'estero.
- TOSSICODIPENDENZA.
- POSSIBILITÀ DI CONTAGI soprattutto ambienti promiscui quali famiglie numerose, collegi, carceri.
- TRASFUSIONI RECENTI.
- VACCINAZIONI.
- FARMACI: molto importanti da questo punto di vista, essendo soprattutto

CC BY NC SA

di uso comune, spesso non vengono citati dal paziente.

ANAMNESI PATOLOGICA REMOTA:

tutta una serie di patologie può giustificare una febbre a lungo termine:

- PATOLOGIE CARDIACHE soprattutto valvulopatie, malformazioni e protesi valvolari che sono sede per la proliferazione di agenti infettivi.
- PATOLOGIE POLMONARI sopratutto COPD, tubercolosi, fibrosi cistica e bronchetasie.
- DIABETE MELLITO che come tutte le malattie croniche predispone alle patologie infettive.
- MALATTIE CRONICHE DEL FEGATO.
- NEOPLASIE.
- EMOPATIE.
- TRAPIANTI.
- ACCIDENTI TROMBOEMBOLICI.
- ACCESSI VENOSI PERMANENTI che possono essere molto pericolosi da questo punto di vista.
- CHIRURGIA AMBULATORIALE O DAY SURGERY.
- MANOVRE UROLOGICHE.
- PROBLEMI GINECOLOGICI.
- TRAUMI soprattutto di grossa entità.

ESAME OBIETTIVO

la presenza di un incremento della temperatura corporea richiama dal punto di vista dell'esame obiettivo una analisi di:

- INTESTINO, VIE BILIARI E MILZA.
- RENI.
- APPARATO RESPIRATORIO.
- GOLA E DENTI.
- STAZIONI LINFONODALI molto importati soprattutto nelle forme CRONICHE di febbre.
- CUORE la comparsa di un soffio o la alterazione di un soffio precedentemente diagnosticato può associare l'incremento della temperatura a patologie cardiache.
- ESPLORAZIONE RETTALE.

FEBBRE CHIRURGICA:

molte malattie chirurgiche si traducono in un incremento della temperatura corporea, è importante ricordare che molte febbri non sono legate a patologie infettive ma che possono invece, e in chirurgia avviene spesso, essere associate a:

- TRAUMI è normale.
- NEOPLASIE MALIGNE.
- REAZIONI A FARMACI.
- MALATTIE EMATOLOGICHE.
- MALATTIE IMMUNITARIE.

FEBBRE CHIRURGICA

la febbre chirurgica si divide convenzionalmente in febbre PREOPERATORIA E POSTOPERATORIA.

cc BY NC SA

FEBBRI PREOPERATORIE:
sono febbri AD EZIOLOGIA INFETTIVA per cui generalmente non serve un intervento chirurgico vero e proprio.
FEBBRI DI COMPETENZA CHIRURGICA:
a volte l'intervento effettivo risulta necessario, soprattutto in caso di:

- ASCESSI che devono sempre essere evacuati.
- FISTOLE INTESTINALI per cui dal colon diversi germi possono riversarsi a livello intestinale.

In ogni caso l'uso dell'antibiotico risulta indispensabile per patologie batteriche.
ricordiamo anzitutto che il DRENAGGIO DEL PUS è FONDAMENTALE nella risoluzione di FEBBRI DERIVATE DA ASCESSI: UBI PUS IBI EVACUA, in questi casi il trattamento antibiotico non è mai risolutivo. Febbri di competenza chirurgica possono essere:

- febbre associata a dolore addominale che si associa ad una COLANGITE provocata spesso da CALCOLOSI DEL COLEDOCO.
- un ascesso può essere più o meno evidente all'esame obiettivo, soprattutto può passare inosservato in caso di patologie endoaddomiali quali:
  - DIVERTICOLITI del SIGMA.
  - POSTOPERATORIE per formazione di ascessi sotto il diaframma.

  Soprattutto ove il pus non risulti visibile a seguito di un intervento chirurgico è indispensabile ricercarlo AL DI SOTTO DEL DIAFRAMMA.

FEBBRE POST OPERATORIA:
distinguiamo:

- febbre normale che generalmente non supera i 38 gradi, in genere è provocata dal trauma operatorio.
- Una febbre ELEVATA che fa invece PENSARE AD UNA INFEZIONE LOCALE O SISTEMICA: le cause infettive sono molto importanti in chirurgia e sono le maggiori cause di morte post operatoria. Risultano indispensabili a questo proposito:
  - una accurata profilassi preoperatoria.
  - Un accurato controllo dell'ambiente.

DIVERSI TIPI DI FEBBRE POST OPERATORIA:
A seguito di interventi chirurgici si possono riscontrare febbri caratterizzate da entità e modalità differenti:

- UNA FEBBRE INTORNO AI 38° NELLE 24 ORE può essere legata a:
  - atelettesia polmonare cioè mancata distensione del polmone.
  - grave complicanza postoperatoria come una peritonite spesso causata dalla apertura di una delle anse intestinali nel peritoneo.
- UNA FEBBRE che si presenti TRA 24 E 48 ORE dopo l'operazione presenta generalmente una eziologia di questo tipo:
  - infezione del sito di acceso venoso o arterioso: molto importante si tratta di cause molto frequenti sia per accessi giugulari che per accessi a livello del braccio.
  - Infezione urinaria.
  - Polmonite.
  - trombosi venosa profonda.

CC BY NC SA

    - infezione della incisione chirurgica.
- FEBBRE DELLA TERZA GIORNATA causata caratteristicamente da infezione di accesso venoso.
- FEBBRE ALLA QUARTA DECIMA GIORNATA che risulta statisticamente associata ad una INFEZIONE DELLA FERITA CHIRURGICA per cui:
    - la ascoltazione della superficie è fondamentale.
    - L'intervento deve essere immediato per eliminare il materiale purulento formatosi.

Nella valutazione della febbre chirurgica quindi la curva termica è fondamentale e generalmente si prende in considerazione un decorso di 5-7 giorni[1] per costruire una curva termica basata su:

- due misurazioni al giorno per stati non febbrili.
- quattro misurazioni almeno al giorno per persone febbricitanti.

DIVERSE CATEGORIE DI FEBBRI CHIRURGICHE:

le febbri chirurgiche significative dal punto di vista dell'entità sono le seguenti:

- FEBBRICOLA, cioè incremento della temperatura generalmente sotto i 38° per un tempo relativamente lungo. Le cause più importanti possono essere:
    - colecistite cronica accompagnata da altri sintomi quali:
        - DOLORE NELL'IPOCONDRIO DI DESTRA.
        - spesso CALCOLOSI visibile tramite ecografia.
    - infezioni urinarie.
    - appendicite cronica.
    - infezioni della sfera ginecologica.
    - neoplasie avanzate.
- SUPPURATIVA febbre che compare in caso di presenza di PUS, si tratta di FEBBRE FORTEMENTE REMITTENTE SE NON INTERMITTENTE che:
    - compare QUOTIDIANAMENTE NEL POMERIGGIO.
    - HA UN INNALZAMENTO LENTO ACCOMPAGNATO DA BRIVIDI.
    - DURA ALCUNE ORE.
    - CADE PER LISI.

  una febbre di questo tipo è causata dall'accumulo di pus.

  La febbre SUPPURATIVA è legata alla presenza di sostanze pirogene in circolo e assenza di germi, l'emocultura risulta quindi negativa, e indirizza alla ricerca di:
    - ascessi dentali.
    - ascessi anali e paranali.
    - ascessi epatici.
    - ascessi a livello della colecisti o empiema.

  a volte si manifestano dal punto di vista clinico, a volte no e spesso sono diagnosticati tramite TAC o ecografia.
- FEBBRE BILIO O URO SETTICA: febbre REMITTENTE INTERMITTENTE caratterizzata da:
    - assenza di ritmo preciso.
    - esordio brusco e improvviso
    - ascesa con brivido squassante.

1 Spesso in medicina interna il periodo di osservazione è più lungo.

    - caduta per crisi.

    la causa in questo caso è legata a GERMI CHE NON SONO IN GRADO DI MOLTIPLICARSI NEL SANGUE E CHE CICLICAMENTE GIUNGONO IN CIRCOLO: l'emocoltura è positiva nel momento del brivido nei momenti successivi ad esso. Molto spesso l'infezione è da ricercarsi a livello:
    - RENALE in associazione spesso a calcolosi: dalla ostruzione legata al calcolo l'agente infettivo si porta al rene e dal rene al circolo ematico.
    - EPATICO dove per la presenza di calcolosi delle colecisti batteri possono:
        - risalire i dotti della colecisti.
        - arrivare a livello del lobulo.
        - raggiungere la vena epatica.
        - Raggiungere il circolo ematico.
- FEBBRE SETTICA elevata di tipo continuo o remittente caratterizzata da puntate anche molto alte precedute da brivido, si tratta di una febbre generata da germi che sono capaci in questo caso di MOLTIPLICARSI IN CIRCOLO.

FEBBRE DA INFEZIONI DELLE VIE URINARIE:

le febbri infettive sono circa il 30-40% delle febbri totali e rappresentano la prima causa di incremento della temperatura corporea in assoluto; sicuramente tra le febbri più significative, soprattutto in una certa età, ricordiamo le FEBBRI DOVUTE A INFEZIONI DELLE VIE URINARIE.

EPIDEMIOLOGIA:

dal punto di vista epidemiologico si registra che queste infezioni:

- POSSONO COMPLICARSI IN SEPSI in modo molto rapido.
- POSSONO AVERE UNA LETALITÀ MOLTO SIGNIFICATIVA.

Canonicamente si distinguono due tipi di infezioni delle vie urinarie:

- INFEZIONE DELLA BASSE VIE URINARIE soprattutto infezione della vescica, si parla soprattutto di CISTITE. L'uretrite non è una vera e propria infezione delle vie urinarie in quanto presenta una trasmissione generalmente venerea così come non rientrano in questa categoria prostatiti e vaginiti.
- INFEZIONI DELLA ALTE VIE URINARIE che sono sostanzialmente PIELONEFRITI acute e croniche, un processo infiammatorio che coinvolge anche il parenchima renale.

ALTRA CLASSIFICAZIONE maggiormente moderna ma significativa dal punto di vista della terapia, INDIVIDUA INFEZIONI URINARIE:

- NON COMPLICATE cioè infezioni delle BASSE VIE URINARIE in:
    - donne giovani o adulte non gravide.
    - senza alterazioni anatomo funzionali o disfunzioni neurologiche delle vie urinarie.
- COMPLICATE che di fatto comprende tutte le infezioni urinarie non complicate:
    - soprattutto infezioni del bambino: nello specifico ricordiamo la HUS hemolitic uremic syndrome[2].

2 Si tratta di una patologia infettiva delle vie urinarie causata da escherichia coli di tipo O157:H7 che se non trattata ha una letalità discreta. Presenta delle complicanze notevoli legate soprattutto a: insufficienza renale cronica,

- Infezioni delle basse e alte vie urinarie nell'uomo che ne è meno soggetto.
- Nelle donne gravide dove possono divenire molto pericolose: patogeni infettivi delle vie urinarie possono portarsi al cavo uterino e provocare problemi legati, per esempio, ad un prematuro distacco delle membrane e quindi un parto pretermine.
- Negli individui trapiantati che hanno subito plastica della vescica.
- Infezioni da batteri antibiotico resistenti.

QUADRI CLINICI:

dal punto di vista clinico una infezione delle vie urinarie si associa a:

- POLLACCHIURIA.
- STRANGURIA dolore e bruciore durante la minzione.
- DISURIA.
- DOLORE ALL'ANGOLO COSTO VERTEBRALE
- DOLORE O TENSIONE SOVRAPUBICHE
- FEBBRE SOPRATTUTTO IN RELAZIONE ALLE INFEZIONI ALTE.

CISTITE:

Un tipico esempio di infezione non complicata è la cistite, una infezione delle basse vie urinarie che generalmente non ha sintomi sistemici, nello specifico possiamo riconoscere:

- stranguria, disuria e pollacchiuria.
- dolore tensione sovrapubici

all'esame obiettivo si possono registrare:

- esame obiettivo negativo, eventualmente una lieve febbricola.
- Dolore sovrapubico evocato.

PIELONEFRITE:

un tipico esempio di infezione SEMPRE complicata è la PIELONEFRITE, si tratta di una patologia che si manifesta tipicamente con:

- febbre spesso elevata con brividi scuotenti.
- Dolore lombare spontaneo.
- Segno di Giordano: dolore evocato dalla percussione dell'angolo costovertebrale.
- Spesso accompagnato nelle 24-48 ore precedenti da sintomi associati alla cistite.
- Nausea, vomito, diarrea, stipsi.

INDAGINI DI LABORATORIO:

l'indagine laboratoristica può essere estremamente utile in questo contesto, nello specifico:

- ESAME DELLE URINE che presenta eventualmente PIURIA con un numero di globuli bianchi superiore alle 10 cellule per mm^3.
- URINOCULTURA che risulta valutata generalmente nel mitto intermedio:
  - maggiore di 10^2 UFC/ml nelle femmine.
  - Maggiore di 10^3UFC/ml nel maschio.

  Questi valori incrementano in caso di CATETERE FISSO a 10^5 UFC/ml.

BATTERIURIA ASINTOMATICA:

Una batteriuria si definisce asintomatica per mancanza di sintomi associati a:

incremento della pressione arteriosa, problemi di natura neurologica.

CC BY NC SA

- due urinoculture con più di 100.000 UFC/ml.
- Una urinocultra con più di 100 UFC/ml.

si tratta di una condizione che va curata unicamente IN CONDIZIONI A RISCHIO dove cioè la batteriuria asintomatica può divenire pericolosa, per esempio nelle DONNE GRAVIDE o prima di INTERVENTI UROLOGICI, E NON SI RICORRE AD ANTIBIOTICI GENERALMENTE. Manifestazioni di questo tipo tendono ad aumentare in frequenza con l'età, nello specifico:

- prima nella donna.
- poi nell'uomo per il fisiologico ingrossamento prostatico.

MANIFESTAZIONI FEBBRILI NON INFETTIVE E NON CHIRURGICHE:

il 17-18% delle malattie febbrili di origine non infettiva a causa non nota sono di origine CONNETTIVITICA: si tratta di febbri molto lunghe la cui cui durata è strettamente associata AI MECCANISMI PATOGENETICI AUTOIMMUNI.
Per quanto riguarda le manifestazioni febbrili ignote possiamo dire che in frequenza molto probabilmente sono causate da:

- SINDROMI INFIAMMATORIE di varia eziologia ma non infettive e non chirurgiche.
- SINDROMI DI CARATTERE AUTOINFIAMMATORIO rare.

Dal punto di vista eziologico queste febbri possono dipendere dalla attività della risposta immunitaria:

- umorale.
- cellulo mediata.

È molto importante sottolineare che la perdita di tolleranza caratteristica dell'età lascia libera di agire una CITOTOSSICITÀ GENERALIZZATA che può essere innescata da antigeni molto diversi percepiti soprattutto da TOLL LIKE RECEPTORS e i frammenti antigenici pirogeni sono spesso liberati da cellule in fase di morte per fenomeni di natura autoimmune. la reazione infiammatoria innesca soprattutto alcune citochine quali:

- TNF ALFA.
- IL6.
- IL1.

Soprattutto il TNF alfa presenta una azione di natura sistemica, ma tutte le citochine citate possono contribuire in modo significativo, è inoltre importante ricordare il fatto che le citochine si attivano in maniera maggiormente considerevole con l'incremento della temperatura.

FEBBRI E NEOPLASIE:

tre sono le cause che possono provocare una attivazione dei processi di incremento della temperatura corporea:

- comparsa di antigeni superficiali che portano ad una stimolazione di una risposta infiammatoria.
- necrosi tissutale legata a mancata vascolarizzazione di parte della massa tumorale.
- ostruzione di strutture o alterazioni tissutali che portano indirettamente ad accumulo di batteri e formazione di colonie che, seppur non infettive, possono stimolare un incremento della temperatura.

FEBBRI ASSOCIATE A FARMACI:

CC BY NC SA

farmaci diversi su diversi pazienti possono provocare reazioni di natura infiammatoria che, seppur non significativi per la compromissione generale, possono incrementare la temperatura corporea.

FARMACI UTILI PER LA RIDUZIONE DELLA TEMPERATURA CORPOREA:

l'uso di farmaci per la riduzione della temperatura è consigliato:

- SEMPRE NEL PAZIENTE CARDIOPATICO dove lo stress vascolare può provocare seri problemi.
- SEMPRE NEL PAZIENTE PEDIATRICO per evitare l'insorgenza di convulsioni.
- IN CASO DI DISIDRATAZIONE soprattutto negli anziani e nei bambini.

PATOLOGIE NON FEBBRILI:

esistono delle condizioni in cui ci si potrebbe aspettare una condizione febbrile, ma questa non si presenta.

MALATTIE INFETTIVE NON FEBBRILI:

la febbre risulta uno dei sintomi più significati per patologia infettive, ma può in casi molto particolari non presentarsi:

- pazienti compromessi per immunodepressione.
- Pazienti compromessi per chemioterapia.
- Pazienti immunodepressi per impedire fenomeni di rigetto.

in situazioni di questo tipo, per mancanza di fattori di infiammazione, si possono avere delle polmoniti:

- senza febbre.
- Prive di INFILTRATO, non sono presenti infatti granulociti sufficienti a generare una risposta.

MALATTIE CHIRURGICHE NON FEBBRILI:

soprattutto persone anziane ma anche in generale pazienti immunocompromessi, possono, anche in corso di processi suppurativi, non presentare incremento della temperatura corporea.

CC BY NC SA

I MARKERS TUMORALI

i markers tumorali sono sostanze espresse dai tessuti neoplastici e dai tessuti normali ma prodotti dai tessuti tumorali in quantità decisamente maggiore. A causa della loro scarsa specificità quindi, possono essere quindi utilizzati come indicatori QUANTITATIVI piuttosto che QUALITATIVI:

- sono presenti nel sangue in quantità proporzionale alla massa del tumore generalmente.
- sono valutabili le concentrazioni ematiche di questi markers anche nelle persone sane.

Sono degli ottimi indicatori se posti nel contesto adeguato.

CLASSIFICAZIONE BIOLOGICA:

i marcatori tumorali possono essere distinti sulla base delle loro caratteristiche biologiche, fondamentalmente possiamo distinguere:

- MOLECOLE A STRUTTURA CHIMICA NOTA che possono essere fondamentalmente:
  - enzimi e isoenzimi.
  - ormoni.
  - molecole di adesione.
  - molecole di trasporto.
  - altre molecole.
- GLICOPROTEINE DI CUI SONO NOTI SOLO ALCUNI EPITOPI che vengono ricercati anche se non è nota la struttura complessiva della proteina e il suo significato biologico.
- AUTOANTICORPI CIRCOLANTI GENERATI CONTRO MOLECOLE CARATTERISTICHE DI UN FENOTIPO TUMORALE, in particolare si ricercano spesso anticorpi:
  - anti p53.
  - anti p185/neu.
- CELLULE TUMORALI IN MATERIALI BIOLOGICI; si valuta generalmente la presenza di un RNA codificante per una data proteina:
  - è possibile valutare la presenza di proteine mutate, in particolare:
    - p53.
    - k ras.
  - si possono valutare i livelli di espressione di date proteine anticipando la sensibilità di un test per uno specifico marcatore.

<u>LA p53:</u>

questa molecola fa parte di una ampia famiglia di proteine e presenta una fondamentale capacità di garantire L'INTEGRITÀ DEL DNA. Nella cellula tumorale numerose diverse mutazioni possono provocare difetti molto differenti e pericolosi del patrimonio genetico, tale proteina CONTROLLA CHE IL DNA SIA INTEGRO e:

- consente entro certi limiti la riparazione del DNA e la ripresa della proliferazione.
- induce la apoptosi cellulare nel caso in cui il danno non sia reparabile.

Mutazioni che interferiscono con la proteina p53 generano nella cellula:

CC BY NC SA

- LA PERDITA DEL CONTROLLO DEI MECCANISMI DI RIPARAZIONE DEL DNA.
- L'INCREMENTO DEI PROCESSI DI MOLTIPLICAZIONE CELLULARE.

IL DANNO AL DNA:
la percezione di un danno del DNA attiva la proteina p53 che di fatto:

- attiva la trascrizione di p21, proteina tramite importantissima.
- p21 interagisce con le CICLINE del ciclo cellulare: si tratta delle proteine CHE REGOLANO LA PROLIFERAZIONE CELLULARE.
- la cellula BLOCCA I SUOI PROCESSI DI PROLIFERAZIONE.

A questo punto risulta possibile la riparazione del DNA, la cellula si blocca ed esegue la riparazione, se invece il patrimonio genetico risulta eccessivamente compromesso, la cellula va incontro a processi di apoptosi.
TUMORI UMANI:

CLASSIFICAZIONE CLINICA DEI MARKERS TUMORALI:

sulla base dei costi e dei benefici clinici, possono essere individuati fondamentalmente markers di tre categorie:

- MARKERS SICURAMENTE UTILI o DI PRIMA SCELTA in ordine allo studio della malattia o della terapia, si tratta di markers la cui utilità è confermata sia a livello clinico che a livello laboratoristico.
- MARKERS PROBABILMENTE UTILI o di SECONDA SCELTA: si tratta di markers il cui valore clinico è ancora non coprovato o il cui costo beneficio non è favorevole.
- MARKERS AFFINI che di fatto sono dei biomarcatori appartenenti a famiglie simili e che danno informazioni simili relativamente ad una patologia.

UTILIZZO CLINICO:

l'utilizzo clinico è fondamentalmente rivolto a:

- SCREENING, in questo caso l'impiego dei markers è limitato dalla scarsa sensibilità e specificità, la presenza di un marker nel sangue può essere utile, ma non è praticamente mai diagnostica per un tumore. Si possono utilizzare in questo senso:
  - PSA prostate specific antigen: soprattutto dopo i 60 anni l'incremento di questo marker risulta significativo. I rapporti costo beneficio sono ancora in fase di valutazione.
  - AFP alfa fetoprotein utile nella epatopatia cronica evolutiva.
- DIAGNOSI TUMORALI PRECOCI per cui alcuni markers possono presentare una specificità sufficiente, tuttavia non hanno un grande rilievo clinico. Una eccezione è rappresentata di fatto dalla alta specificità tissutale che alcuni markers possono presentare:
  - cancro a piccole cellule del polmone.
  - Cancro del testicolo
  - cancro midollare della tiroide
  - cancro dell'ovaio.
  - Coriocarcinoma.
  - ormoni specifici in caso di neoplasie secernenti.
- RICERCA DELLA SEDE DI ORIGINE DI METASTASI A PARTENZA IGNOTA, asportata una massa primitiva, si possono eventualmente registrare aumenti dei livelli di markers tessuto specifici a causa di:

CC BY NC SA

  - metastasi che continuano a produrre il marker.
  - recidive che producono il marker in questione.
- TUMORE PRIMITIVO GIÀ DIAGNOSTICATO, in questo caso il marker tumorale può essere utile per:
  - determinare un valore basale su cui impostare la terapia.
  - avere indicazioni dirette sulla estensione della malattia.
  - individuare i diversi isotipi tumorali.
  - avere indicazioni prognostiche aggiuntive.

  Fondamentalmente aiutano nel seguire l'andamento della patologia nel tempo e la funzionalità della terapia.

MARKERS TUMORALI SPECIFICI:

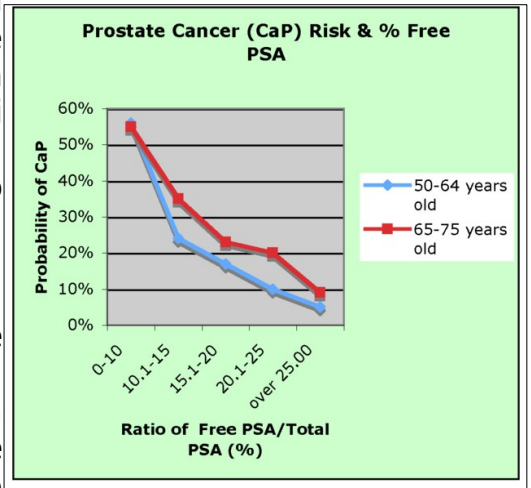
ad oggi i markers tumorali, più o meno specifici, noti sono molto numerosi.

PSA

enzima idrolasico prodotto dalla prostata, ha la funzione fisiologica di rendere il liquido seminale fluido e di favorire il movimento degli spermatozoi in esso. Viene dosato ed è presente nel sangue a concentrazioni in termini di ng/mL, i valori generalmente riscontrati sono:

- sotto i 4ng/mL viene considerato normale.
- tra 4 e 10ng/mL incrementa il rischio di avere una neoplasia della prostata ma i livelli di PSA non sono direttamente proporzionali al livello della stessa.
- Sopra i 10ng/mL il risultato è abbastanza suggestivo, tuttavia la maggior parte degli uomini con PSA elevato non hanno un tumore ma per esempio:
  - una ipertrofia prostatica benigna.
  - Una prostatite.

  A volte persone affette da neoplasie prostatiche non hanno livelli elevati di PSA.



Questo grafico mosta la associazione statistica tra livelli di PSA e cancro alla prostata.
immagine tratta da wikipedia

CA-15.3:

proteina espressa normalmente da cellule normali e neoplastiche dei dotti e degli alveoli della ghiandola mammaria. L'uso di questo marcatore è utile per:

- controlli post terapeutici.
- valutazione della estensione della malattia.

Può aumentare in termini di concentrazione anche in caso di:

- epatopatie croniche.
- infezioni dell'apparato respiratorio.

MCA:

mucin like associated antigen: si tratta di un altro antigene associato al carcinoma mammario, si tratta di un marker affine a CA-15.3.

TPA:

antigene polipeptidico tissutale è un indice di proliferazione cellulare generico: LA SUA CONCENTRAZIONE È CORRELATA ALLA VELOCITÀ DI ACCRESCIMENTO TUMORALE piuttosto che ALLA MASSA TUMORALE VERA E PROPRIA. Questo

CC BY NC SA

antigene:

- È ESTREMAMENTE UTILE NEL FOLLOW UP DI NEOPLASIE GIÀ DIAGNOSTICATE.
- È valutabile sia nelle urine che nel sangue.
- può essere presente in corso di malattie non neoplastiche soprattutto di pertinenza epatica e biliare o dell'apparato respiratorio.

CYFRA 21-1:

individua la presenza di CITOCHERATINA 19 NEL SIERO, proteina componente del citoscheletro cellulare, viene iperespressa in tumori:

- epiteliali.
- Dell'albero bronchiale.

Nello specifico ha una discreta specificità per tumori polmonari di tipo non small cells.

NSE:

enolasi neuro specifica, si tratta di un enzima prodotto da cellule NERVOSE E NEUROENDOCRINE, di fatto è molto utile per:

- stadiazione.
- Monitoraggio.
- Individuazione delle recidive.

In tumori quali CARCINOMA POLMONARE A PICCOLE CELLULE e NEUROBLASTOMA, viene a volte prodotto da tumori MIDOLLARI DELLA TIROIDE.

CA125:

cancer antigen 125, si tratta di una glicorproteina prodotta da:

- apparato genitale femminile nel suo insieme.
- Cellule delle vie respiratorie.
- Cellule dell'addome.

Risulta utile principalmente nei periodi POST DIAGNOSTICI PER DONNE CON CANCRO DELL'OVAIO, è molto utile infatti nella valutazione della efficacia della terapia e nella valutazione delle eventuali recidivizzazioni. Di fatto incrementi di questo fattore possono essere legati a gravidanze, patologie epatiche, endometriosi.

CEA:

antigene carcino embrionario, si tratta di una proteina di adesione prodotta nelle fasi precedenti la nascita, incrementa la sua espressione in caso di:

- carcinoma del colon-retto.
- Carcinoma gastrico.
- Carcinoma pancraetico.
- Carcinoma del polmone.
- Carcinoma della mammella.

Risulta molto utile nella valutazione del follow up e delle recidive.

Anche questo indicatore risulta incrementato in assenza di condizioni neoplastiche come in caso di:

- Cirrosi epatica.
- Pancreatite.
- colite ulcerosa.

AFP:

altra proteina prodotta durante determinate fasi dello sviluppo fetale, è una

CC BY NC SA

proteina di trasporto degli acidi grassi, i suoi valori di espressione incrementano in caso di:

- carcinoma epatocellulare.
- Neoplasie germinali.
- Cancro del pancreas.

L'emivita di questo fattore è di 5 giorni: SE I LIVELLI EMATICI NON CALANO RAPIDAMENTE MOLTO PROBABILMENTE È PRESENTE UNA RECIDIVA NON ASPORTATA. Condizioni di natura non neoplastica possono provocare aumenti di questo fattore:

- epatopatie acute e croniche.
- Gravidanza.
- Morte fetale.

NUOVE TECNICHE NELLA RICERCA DEI MARKERS TUMORALI:

le nuove e innovative tecniche di ricerca di markers tumorali sono molto utili in termini di TEMPISITICI aiutano infatti ad impostare una diagnosi estremamente precoce per neoplasie altrimenti difficili da diagnosticare. Ricordiamo due tecniche fondamentalmente:

- REAL TIME PCR: PCR realtime consente la rilevazione TRAMITE LA INDIVIDUAZIONE DELL'RNA ESPRESSO DALLA CELLULA NEOPLASTICA NEL SANGUE PERIFERICO, è una tecnica estremamente sensibile in quanto consente di individuare anche una singola cellula tumorale teoricamente. È utile soprattutto nella ricerca di metastasi:
  - linfonodali.
  - Del midollo osseo.

MARKERS RICERCATI TRAMITE PCR RT NEL SANGUE PERIFERICO			
MARCATORE	NEOPLASIA	MATERIALE UTILIZZATO	APPLICAZIONE
tirosinasi	melanoma	sangue, linfonodi	stadiazione, metastasi, prognosi
PSA/PSMA	prostata	sangue, midollo, linfonodi	stadiazione, metastasi, prognosi
CEA	colon, stomaco, mamella, polmone	sangue, midollo, linfonodi	stadiazione, metastasi, prognosi
CK19/CK20	mammella, vescica, colon	sangue, midollo, linfonodi	stadiazione, metastasi, prognosi
AFP	epatocarcinoma	sangue, midollo, linfonodi	metastasi
tireoglobulina	tiroide	sangue	metastasi

- MICRO ARREY si tratta di una tecnica che consente di analizzare L'INTERO GENOMA DI UNA CELLULA NEOPLASTICA e di confrontarlo eventualmente con quello di una cellula NON NEOPLASTICA, fondamentalmente ne mappa il patrimonio genetico.

IL MICRO ARREY:

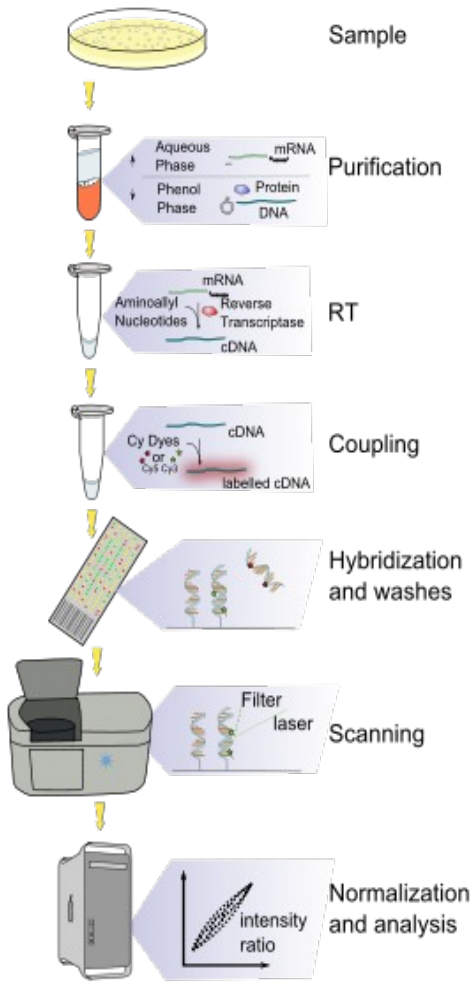
con questa tecnica è possibile eseguire delle analisi multiple di campioni di RNA e DNA e, anche se con maggiore difficoltà, PROTEINE. Con una tecnica di questo tipo è possibile:

- eseguire un confronto tra il FENOTIPO DI UNA CELLULA NEOPLASTICA E QUELLO DI UNA CELLULA NORMALE.
- Eseguire un confronto tra il FENOTIPO DI UNA CELLULA DI UN TUMORE ASPORTATO E DI UNA RECIDIVA O DI UNA METASTASI.
- Eseguire un confronto tra una cellula PRELEVATA PRIMA DI UNA TERAPIA

CC BY NC SA

CHEMIOTERAPICA e una PRELEVATA DOPO DI ESSA.
Di fatto rappresenta una RISORSA POTENZIALMENTE ESTREMAMENTE UTILE: potrebbe aiutare in modo molto significativo a determinare la sensibilità di un dato tumore ad una data terapia e soprattutto potrebbe aiutare a prevenire la sensibilizzazione delle cellule tumorali ai chemioterapici.
ESECUZIONE:

- SI ESTRAGGONO DUE CAMPIONI DI RNA CELLULARI e si amplificano formano del cDNA tramite PCR.
  - L'RNA viene raccolto:
    - chiaramente dopo aver isolato le cellule in fase di analisi.
    - Grazie ad una soluzione capace di provocarne la solubilizzazione in liquido.
  - L'RNA viene replicato in cDNA tramite tecniche di POLIMERASE CHAIN REACTION:
    - si sfruttano dei primers di POLI T compatibili con le code di POLI A caratteristiche di tutti gli RNA MESSAGGERI PRODOTTI DAL NOSTRO ORGANISMO.
    - Si esegue un certo numero di cicli di modo da ottenere una discreta quantità di materiale: i due campioni vengono sottoposti, ovviamente, al medesimo numero di cicli.
  - Grazie a coloranti specifici SI COLORANO DIFFERENTEMENTE I CAMPIONI PROVENIENTI DALL'UNA E DALL'ALTRA CELLULA, generalmente si utilizzano dei fluorocromi associati a sostanze che si intercalano nella doppia elica del DNA neoformatosi.



- Si pone il campione preparato sul CHIP DI ANALISI, tale chip risulta ricoperto di una serie di oligonucleotidi fissati e compatibili in modo univoco con SEQUENZE DI DNA PROVENIENTI DA SPECIFICI GENI: per ciascun gene sono poste a distanza ravvicinata sul chip da 3 a 10 sequenze oligonucleotidiche identiche.
- Una volta posto il campione sul chip si lava il chip stesso eliminando tutte le sequenze colorate che non siano risultate compatibili o che, per ragioni di competizione, non si siano associate agli oligonucleotidi fissati.
- La lettura del campione viene eseguita quindi in questo modo:
  - prima viene valutata la presenza di sequenze di DNA associate al colorante della cellula sana.

CC BY NC SA

- Quindi viene valutata la presenza di sequenze di DNA associate al colorante della cellula neoplastica.

Le due letture vengono quindi sovrapposte per fornire il risultato.
Generalmente si utilizzano:

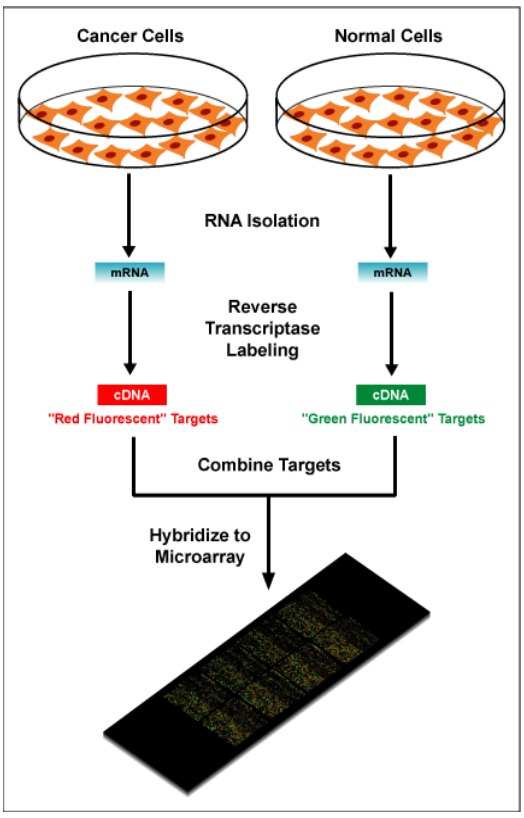
- un fluorocromo VERDE per la cellula sana.
- Un fluorocromo ROSSO per la cellula malata.

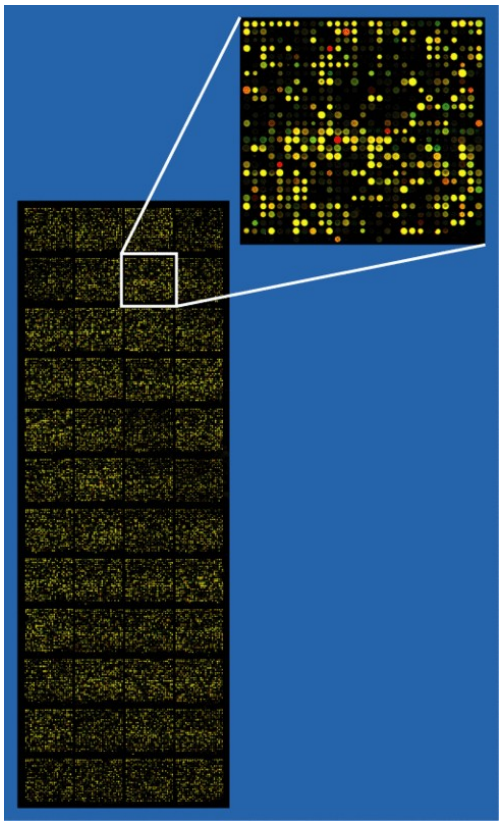
Le possibilità sono quindi tre sulla base della diversa concentrazione dei DNA di pertinenza delle due cellule:

- se il gene è espresso solo o principalmente dalla cellula sana, le sequenze compatibili con esso saranno di colore verde.
- Se il gene è espresso solo o principalmente dalla cellula tumorale, le sequenze compatibili con esso saranno di colore rosso.
- Se l'espressione del gene è invece uguale o simile tra le due cellule, le sequenze compatibili con esso saranno di colore giallo.

Quanto rilevato:

- viene rappresentato su un grafico sul quale si possono ritrovare distribuite le diverse colorazioni rossa verde e gialla.
- A distanza di tempo è possibile eseguire nuovamente l'analisi in questione e determinare se vi siano state delle modifiche: per esempio una cellula è tanto più aggressiva tanto meno il suo fenotipo viene influenzato dalla attività di un farmaco chemioterapico.
- Tutto si valuta in ogni caso su GENI DI RIFERIMENTO CHE SONO CONSIDERATI STABILI.





CC BY NC SA

POSSIBILI APPLICAZIONI CLINICHE:

- sarebbe teoricamente possibile determinare quale genotipo ha portato alla formazione di un fenotipo particolarmente aggressivo.
- È possibile valutare la variazione del genotipo nel tempo, questo può risultare:
  - IN PEGGIORAMENTO.
  - IN EVOLUZIONE IN SENSO POSITIVO per esempio in conseguenza ad una terapia.
- Potrebbe essere possibile valutare DIRETTAMENTE LE PROTEINE PRESENTI NELLA CELLULA: la presenza o assenza di una proteina nel fenotipo della cellula non è sempre strettamente correlata alla presenza o assenza dell'RNA per essa codificante, l'emivita delle due molecole e la loro stabilità può infatti essere molto differente. Al momento non è possibile eseguire una tipizzazione delle proteine presenti nel campione: la tecnica in fase di elaborazione basa la sua efficacia fondamentalmente sull'utilizzo di anticorpi diretti contro epitopi specifici di date molecole proteiche e presenta dei costi piuttosto elevati.

Questa tecnica inoltre può essere utilizzata anche in altri campi, non solo nella ricerca di markers tumorali.

MARKERS NELLA CLINICA CHIRURGICA:

nella diagnosi tumorale i MARKERS TUMORALI SONO FONDAMENTALMENTE INUTILI, possono però essere estremamente utili nell'inquadrare in modo corretto una patologia che si manifesti primariamente a livello clinico: SICURAMENTE È IL MARKERS PIÙ UTILE è il CEA antigene carcino embrionario, che, come accennato, si applica alla analisi di malattie tumorali di diversi organi addominali e toracici. Nello specifico possiamo dire che:

- in caso di DOLORE ADDOMINALE non meglio specificato, la presenza ematica di elevati livelli di CEA INDIPENDENTEMENTE DA QUALSIASI ALTRO FATTORE DETERMINA UN PEGGIORAMENTO DELLA PROGNOSI.
- Pazienti affetti da neoplasie tipicamente associate al CEA d'altro canto possono non presentare incrementi ematici di questo marker.
- può essere utile nella valutazione delle recidive della malattia: IN QUESTI CASI ANCHE AUMENTI LIMITATI DEI VALORI EMATICI POSSONO ESSERE SIGNIFICATIVI.

Ricordiamo inoltre che mentre sulla carta è possibile che un determinato marker NON VENGA PIÙ ESPRESSO DA UNA CELLULA TUMORALE NEL CORSO DELLO SVILUPPO DEL TUMORE, in pratica QUESTO NON HA RILEVANZA CLINICA.

CC BY NC SA

Il materiale pubblicato è posto sotto licenza creative commons



Leggi le note legali.
Trovi una raccolta dei miei appunti e molto altro su
www.sonofgreatmatrix.altervista.org
nella sezione “I MIEI APPUNTI”.
Tutte le immagini non prodotte da me (e di conseguenza poste sotto la medesima licenza sopra descritta) sono tratte:

- DA WIKIPEDIA e sono quindi poste sotto licenza, nello specifico le licenze possono essere:
  - Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License.
  - GNU Free Documentation License.

  Ogni immagine riporta uno specifico link alla pagina di riferimento su wikipedia dove sono indicate le specifiche licenze.
- DA UNA VECCHIA EDIZIONE DEL GRAY'S ANATOMY del 1918 che ha perso il diritto d'autore, tali immagini sono completamente opensource e le trovate qui.

Nonostante le mie attenzioni e le attenzioni delle persone che mi aiutano (e che ringrazio) sicuramente possono essere presenti degli errori o delle imprecisioni che vi invito, se possibile, a segnalarmi. Per qualsiasi problema, errori, consigli, informazioni mandami una mail a:
figliodibuonamatrix@gmail.com

