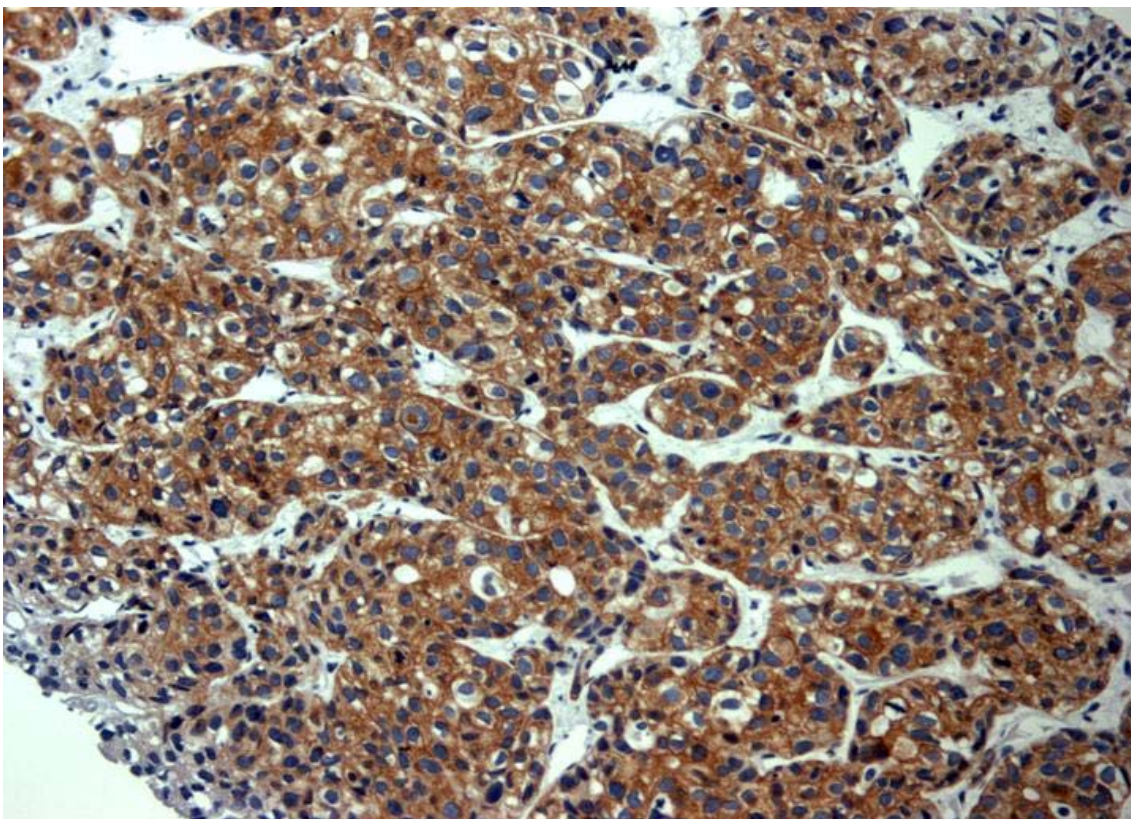


**ISSN: 1970-5492**

# **Capsula Eburnea**



**A multidisciplinary biomedical Journal for young doctors**

**Vol. 2, 2007**

**Capsula Eburnea**  
**Vol. 2, 2007**  
**Index**

1. A GLANCE TO THE FUTURE...  
Francesco Cappello, Walter Mazzucco, Giuseppe Puccio
2. CYTOKERATINS, AN ANCIENT BUT PRECIOUS TOOL TO STUDY NORMAL AND PATHOLOGICAL TISSUES  
Giancarlo Pompei, Andrea Di Bernardo and Ilenia Forbice
3. DESFLURANE OR SEVOFLURANE ADMINISTRATION WITH LARINGEAL MASK AIRWAY (LMA®) DURING MEDICALLY ASSISTED FECUNDATION IN "DAY SURGERY ANESTHESIA"  
Salvatore Pirri
4. PRE-OPERATIVE RADIOCHEMOTHERAPY IN THE TREATMENT OF ADVANCED RECTAL CANCER: A NEW PROTOCOL  
Gianluca Mortellaro
5. REHABILITATION OF PELVIC FLOOR IN A WOMAN AFTER UROGYNECOLOGICAL SURGERY FAILURE: FOLLOW-UP AFTER RETRIEVAL WITH PHYSIOKINESY BIOFEEDBACK  
Antonio Martorana and Claudio Di Gangi
6. MAY HSP60 AND HSP10 EXPRESSION DURING LUNG CARCINOGENESIS CONFIRM THE "HIPPOCRATES PARADOX"?  
Francesco Cappello and Antonino Di Stefano (IN ENGLISH)
7. CIGARETTE SMOKE DAMAGES THE BRONCHIAL EPITHELIUM: MOLECULAR CONFIRMS  
Anna Ribbene
8. VERY LONG-CHAIN ACYL-COA DEHYDROGENASE DEFICIENCY IN A CHILD  
Luciana Iapichino, Marina Caserta, Cinzia Castana and Maria Antonietta Calamia (IN ENGLISH)
9. CROHN'S DISEASE IN PEDIATRICS: FROM THE ETIOPATHOLOGY TO THE NEW NUTRITIONAL THERAPY  
Stefania Salafia
10. REHABILITATIVE PELVIC FLOOR TREATMENT OF URINARY URGE AND URINARY INCONTINENCE DURING ORGASM IN WOMEN WITH NORMAL PELVIC MUSCLES  
Claudio Di Gangi and Antonio Martorana (IN ENGLISH)
11. DISTAL RADIAL EPIPHYSEAL FRACTURES IN SCHOOL-AGED CHILDREN  
Vito Pavone, Fabio Colantonio, Valerio Gargano, Antonino Rossetto and Giorgia Martina Costanzo
12. LANGUAGE AND FOOTBALL: TEXTUAL ELEMENTS BETWEEN STORY-TELLING AND SPORTS REPORTING  
Marianna Lya Zummo
13. GAP JUNCTIONS: FROM BIOLOGY TO THERAPEUTICAL APPLICATIONS  
Francesco La Delia

(continued to the next page)

(continued from the previous page)

14. CARDIAC INVOLVEMENT IN A PATIENT WITH MEVALONIC ACIDURIA

Luciana Iapichino, Marina Caserta, Cinzia Castana, Maria Antonietta Calamia and Carlo Dionisi-Vici (IN ENGLISH)

15. MEDICAL MANAGEMENT DURING RADIOLOGICAL AND NUCLEAR CALAMITIES

Lidia Proietti, Salvatore D'Asero, Gianluca Bonanno, Luca La Manna and Nunziatina Vasta

16. COMPUTED TOMOGRAPHY AND CORONARY ARTERY ANOMALIES: TOWARDS THE FUTURE

Edvige Di Giovanna and Ivana Basile

17. RISKS AND SAFETY PROCEDURES IN THE MANUAL HANDLING OF DISABLED PATIENTS

Lidia Proietti, Luca La Manna, Angela Giallongo, Gianluca Bonanno and Nunziatina Vasta

18. EXTRA WORKING FACTORS IN DYSPHONIA PATHOGENESIS OF TEACHERS

Carlo Sciacchitano, Luca La Manna, Salvatore Biondi and Maria Zappalà

19. EVALUATION OF THE EFFICACY OF CALENDULA OFFICINALIS TINCTURE IN SURGICAL WOUND CARE TREATMENT: A FACTORIAL MONOCENTRIC RANDOMIZED PHASE III SINGLE-BLIND CLINICAL STUDY

Edoardo Raposio, Ilaria Balzelli, Luca Boni, Alessandro Caielli, Eleonora Canini, Claudia Porzio, Fiammetta Ugolini and PierLuigi Santi

**Cover image from:**

2. CYTOKERATINS, AN ANCIENT BUT PRECIOUS TOOL TO STUDY NORMAL AND PATHOLOGICAL TISSUES

Giancarlo Pompei, Andrea Di Bernardo and Ilenia Forbice

**We are grateful to the Reviewers of this Volume:**

Salvatore Accomando, Gianluca Albanese, Rita Anzalone, Fabio Bucchieri, Emanuele Cannizzaro, Marina Caserta, Anna M. Czarnecka, Silvestro Ennio D'Anna, Sabrina David, Valentina Di Felice, Antonino Di Stefano, Alessandro Geraci, Pierluigi Ingrassia, Giam-piero La Rocca, Giovanni Li Volti, Anna Martorana, Consolato Sergi, Manlio Vinciguerra.

## **A GLANCE TO THE FUTURE... UNO SGUARDO AL FUTURO...**

**Francesco Cappello, Walter Mazzucco & Giuseppe Puccio**

CAPSULA EBURNEA, 2,1:1-2, 2007.

One year from the first issue of Capsula Eburnea, we wanted to put together a short note for our readers. To start with, we would like to express our satisfaction for the effort shown by everyone in the Editorial Committee that accordingly to what was decided during the II S.I.M.S. National Congress in Catania last July, has proceeded to the evaluation of the earliest works presented by our younger colleagues.

Beside these works we have also had the pleasure to publish papers by more experienced colleagues, which have both enhanced our journal and offered an example to those who are still in the beginning of their scientific careers.

The evaluation of this material has never been simple or easy and it has been object of intense information exchanges between the reviewers and the submitters.

In the end we have accepted and published a dozen articles which for the most part have been modernised revisions of already acknowledged issues or original case studies.

We are currently in the process of evaluating the first articles received for publication in 2007, which will be required to include not only the titles and keywords, but also the abstract, written in English, and we also intend to publish some articles, by Italian and foreign colleagues, entirely in English. Why this choice?

We certainly do not want to stray away from our initial intention which was to offer a scientific journal that would be the ideal place for young researchers to publish their first research papers; instead we also want to provide them with the possibility to start confronting themselves with the reality of the international research world. For the same reason, this Editorial is offered in two languages.

Among the goals we are counting on reaching as soon as possible during 2007, we also want to improve the Journal by adding blog and forum functionalities to it, which will, along with other benefits, allow the readers to get involved more actively, by commenting on the published articles.

Ad un anno circa dal lancio della Rivista "Capsula Eburnea" è doveroso da parte nostra formulare una breve nota di commento. E lo facciamo esprimendo inizialmente molta soddisfazione per il lavoro svolto da tutti i componenti del Comitato Editoriale che, in ottemperanza ai dettami espressi durante il II Congresso Nazionale S.I.M.S., tenutosi a Catania nel luglio scorso, ha proceduto alla valutazione dei lavori proposti, per lo più, da giovani Colleghi laureati in discipline biomediche che per la prima volta si sono cimentati nella stesura di un lavoro scientifico.

Accanto a questi abbiamo anche avuto il piacere di ospitare qualche contributo da parte di Colleghi più esperti, che oltre a qualificare maggiormente la Rivista, possono essere un modello per i Colleghi alle prime armi.

La valutazione di questi lavori non è stata mai semplice e banale ma sempre oggetto di un intenso dialogo tra il revisore-tutore e il proponente-discente del lavoro scientifico.

Alla fine, abbiamo accettato e pubblicato una dozzina di lavori, nessuno dei quali privo di originalità, per lo più revisioni in chiave moderna di problematiche note o articoli originali su casistiche in possesso degli Autori.

Abbiamo già ricevuto e sono in corso di valutazione i primi lavori che contiamo di pubblicare nel 2007, per i quali sarà reso obbligatorio non solo il titolo e le keywords, ma anche l'abstract in lingua inglese, nonché contiamo di pubblicare alcuni lavori interamente in lingua inglese sottoposti da Colleghi italiani o stranieri. Perché quest'ultima scelta?

Non vogliamo certo tradire le nostre iniziali intenzioni, ossia offrire una rivista scientifica che sia la prima palestra per ottenere una pubblicazione scientifica per un giovane ricercatore; vogliamo invece fornire al primo anche un momento di confronto con una realtà (pubblicazione in lingua inglese) che dovrà per lui rappresentare un "secondo step" nel suo percorso di crescita scientifica. Per la stessa ragione, questo editoriale è proposto in due lingue.

This aspect of an interactive relationship has always been an important part of our project, and now that the basic structure of the Journal is completed and operational, we feel it is the right moment to enhance it with new contents.

We conclude with a wish that 2007 will give the readers of this Journal the chance to move forward in their careers but will also bring new cultural, professional and humane exchange opportunities!

Fra gli obiettivi che contiamo di raggiungere al più presto nel corso del nuovo anno, c'è anche quello di aggiungere alla Rivista nuove funzionalità di blog e di forum, che permettano fra l'altro ai lettori di intervenire attivamente, sia con commenti agli articoli pubblicati che con interventi di carattere più generale. Questo aspetto di rapporto interattivo è sempre stato parte integrante del nostro progetto, e adesso che la struttura di base della Rivista è completa e funzionale, riteniamo che sia giunto il momento di arricchirla dei nuovi contenuti.

Concludiamo con l'augurio che il 2007 porti numerose opportunità di crescita e di scambi culturali, professionali e umani a tutti i fruitori di questa Rivista!

## CYTOKERATINS, AN ANCIENT BUT PRECIOUS TOOL TO STUDY NORMAL AND PATHOLOGICAL TISSUES

### LE CITOCHERATINE, UN ANTICO MA SEMPRE PREZIOSO STRUMENTO DI STUDIO DEI TESSUTI NORMALI E PATOLOGICI

Giancarlo Pompei, Andrea Di Bernardo, Ilenia Forbice

Dipartimento di Patologia Umana, Università degli Studi di Palermo, Via del Vespro 129, Palermo, Italy.

Correspondence: giancarlo\_pompei@hotmail.com

**CAPSULA EBURNEA, 2,2:1-10, 2007.**

Received: 26th September 2006, Revised: 19th January 2007, Accepted: 3rd February 2007

**Abstract:** Immunohistochemistry derives from the cross-talk between immunology and histology. It allows to identify the expression of several antigens expressed in normal and pathological tissues by the use of specific mono- or polyclonal antibodies. Among the different types of antibodies available, the ones specific for cytokeratins represent a valid tool for immunohistochemical investigations in a wide range of neoplastic or non-neoplastic conditions. Cytokeratins are important cytoskeletal components present in a great variety of tissues. These molecules are currently distinguished on the basis of their molecular weight and there is a close correlation between a cytotype and the expression of specific cytokeratins. The expression of some cytokeratins in many pathological tissues is of remarkable help in interpreting particularly complex cases and in cases with similar histological pictures, and this may lead to better defined and detailed diagnoses and then to design more specific targeted therapies. Given the significant implications of the use of these molecules, with regard either to histopathological diagnosis or clinics, their knowledge and correct interpretation should not be an exclusive barrier between pathologists and clinicians, but a common shared matter of dialogue, in order to obtain improved results in terms of prognosis and therapeutical approaches.

On this purpose, we defined the principal morphofunctional characteristics of the most commonly employed cytokeratins in histological examinations, in order to supply clinicians with a clear and simple key element to interpret the diagnoses that need of their use.

**Keywords:** Cytokeratins, Immunohistochemistry, Neoplasms.

**Riassunto:** L'immunoistochimica nasce dall'unione di due tecniche, l'immunologia ed l'istochimica, e permette di rivelare la presenza degli antigeni espressi dagli elementi cellulari sia nei tessuti normali che in quelli patologici, mediante l'utilizzazione di specifici anticorpi. A tal riguardo, fra i vari tipi di anticorpi utilizzati, spicca l'impiego delle citocheratine, che trovano una vasta applicazione sia in ambito di patologia neoplastica che di altro genere. Queste molecole, infatti, essendo proteine costituenti il citoscheletro cellulare, sono riscontrabili in tutti i tessuti e quindi si è potuta mettere in luce una stretta correlazione tra un determinato tipo di cellule e l'espressione di specifiche citocheratine, in base al loro peso molecolare. Anche i tessuti patologici risultano positivi a determinate citocheratine, agevolando il riconoscimento di quadri particolarmente complessi o patologie che istologicamente possono somigliarsi, con un netto miglioramento sia nella qualità delle diagnosi che nella possibilità di fornire al clinico dati sempre più precisi sui quali basare una terapia mirata. L'utilizzazione, quindi, di queste molecole non deve essere appannaggio esclusivo del patologo ma deve rappresentare un ponte di collegamento tra chi formula una diagnosi istopatologica e chi attua una terapia, con notevoli ripercussioni pratiche in ambito prognostico e terapeutico. A tal fine abbiamo cercato di evidenziare le principali caratteristiche morfofunzionali di quelle citocheratine che vengono maggiormente utilizzate in ambito diagnostico, in maniera da fornire al medico una chiave di lettura univoca per le diagnosi che ne richiedono il loro utilizzo.

**Parole chiave:** Citocheratine, Immunoistochimica, Neoplasie.

## Introduzione

Lo studio delle strutture che sottendono alla costituzione del citoscheletro ha rappresentato e rappresenta tutt'oggi un importante filone di ricerca per la caratterizzazione morfologica e biochimica della cellula normale e neoplastica. Il citoscheletro è composto da una complessa rete di filamenti, morfologicamente distinti tra loro, che organizza il contenuto del citoplasma. Le cellule eucariotiche contengono essenzialmente tre tipi di strutture filamentose: i microfilamenti, i microtubuli ed i filamenti intermedi. Questi ultimi, così denominati in rapporto alla loro dimensione, che si colloca tra quella dei microtubuli e dei microfilamenti, comprendono una serie di strutture tessuto-specifiche, che possono essere suddivise in cinque gruppi principali, e tra questi il gruppo dei filamenti cheratinici dei tessuti epiteliali (citocheratine). Le citocheratine costituiscono una componente importante della struttura citoscheletrica presente nelle cellule normali e tumorali e sono variamente distribuite nei diversi tessuti: polipeptidi relativamente grandi, tipici di molti epitelii stratificati (citocheratine 1-6); polipeptidi di dimensioni e carica elettrica intermedi presenti in differenti epitelii semplici, quali il respiratorio, di transizione delle vie urinarie e di alcune ghiandole composte (citocheratine 7, 8); polipeptidi relativamente grandi o di dimensioni intermedie presenti nell'epidermide (citocheratine 9-11); polipeptidi con dimensioni simile al polipeptide 8 (citocheratina 18); polipeptidi presenti in una grande varietà di tessuti epiteliali (citocheratina 19); polipeptidi presenti nell'epitelio gastrointestinale e, di nuovo, in quello transizionale (citocheratina 20). Le citocheratine solitamente vengono classificate sulla base delle loro caratteristiche biochimiche. In questo senso, possiamo distinguerle in:

I Tipo: Citocheratine Acide (che vanno dalla CK9 alla CK20).

II Tipo Citocheratine Basiche (che vanno dalla CK1 alla CK8).

Ogni citocheratina di Tipo I si organizza a formare una "coppia" con una citocheratina di Tipo II e tutte le cellule epiteliali contengono almeno due tipi di citocheratine così organizzate. L'unica eccezione è data dalla citocheratina 19 che, solitamente, si riscontra in forma "singola".

Generalmente, le citocheratine di Tipo I

formano coppie con citocheratine di Tipo II (con un peso molecolare dai 7 ai 9 kD più elevato).

Un altro tipo di classificazione si basa sulle dimensioni e sul peso molecolare delle citocheratine. In relazione a quest'ultimo parametro possiamo distinguere citocheratine a basso peso molecolare (CK8, CK18 e CK19) e citocheratine ad alto peso molecolare (CK1, CK5, CK10 e CK14).

Poiché la distribuzione delle differenti citocheratine è caratteristica per i diversi tipi di tessuti, è possibile distinguere e classificare le cellule epiteliali in base al loro contenuto in tali molecole. Così, per esempio, l'epitelio di rivestimento del tratto gastroenterico e delle ghiandole annesse è caratterizzato da una composizione in citocheratine molto semplice in cui sono invariabilmente presenti le componenti 8 e 18.

L'analisi biochimica del citoscheletro di carcinomi umani mostra che i tumori derivati da differenti epitelii presentano una diversa composizione in citocheratine, che è la stessa sia nel tumore primario che nelle metastasi. Questa osservazione costituisce il presupposto per un nuovo approccio alla caratterizzazione delle neoplasie, utilizzando le citocheratine come markers di differenziazione tumorale. La conservazione di alcune di queste strutture durante il processo di trasformazione e la loro associazione con alcune forme di malattia neoplastica ha fatto sì che le citocheratine siano state oggetto di molti studi sul loro potenziale ruolo di indicatori biologici di neoplasia. Le citocheratine infatti possono diventare dei marcatori circolanti in quanto i processi di proliferazione e necrosi delle neoplasie maligne sono in grado di liberare frammenti di citoscheletro negli spazi extra-cellulari, e tali componenti possono raggiungere elevate concentrazioni nel sangue ed in altri liquidi biologici. Conferme a queste ipotesi in clinica si sono avute con il dosaggio delle citocheratine 8, 18 e 19 (componenti del cosiddetto Antigene Polipeptidico Tissutale - TPA) quale supporto per la diagnosi ed il monitoraggio di una serie di neoplasie.

## Le citocheratine negli epitelii normali

Gli epitelii vengono classificati sia in base alla morfologia delle cellule che li compongono (e in questo senso li distinguiamo in epitelii piatti; isoprismatici e batiprismatici) che in base agli strati cellulari (epitelii sem-



plici e composti). Accanto ad essi, possiamo includere nella classificazione due tipi di epitelii particolari, nei quali i caratteri sopramenzionati non sono ben riscontrabili, ovvero l'epitelio pseudostratificato (es. epitelio delle vie aeree) e quello di transizione (urotelio).

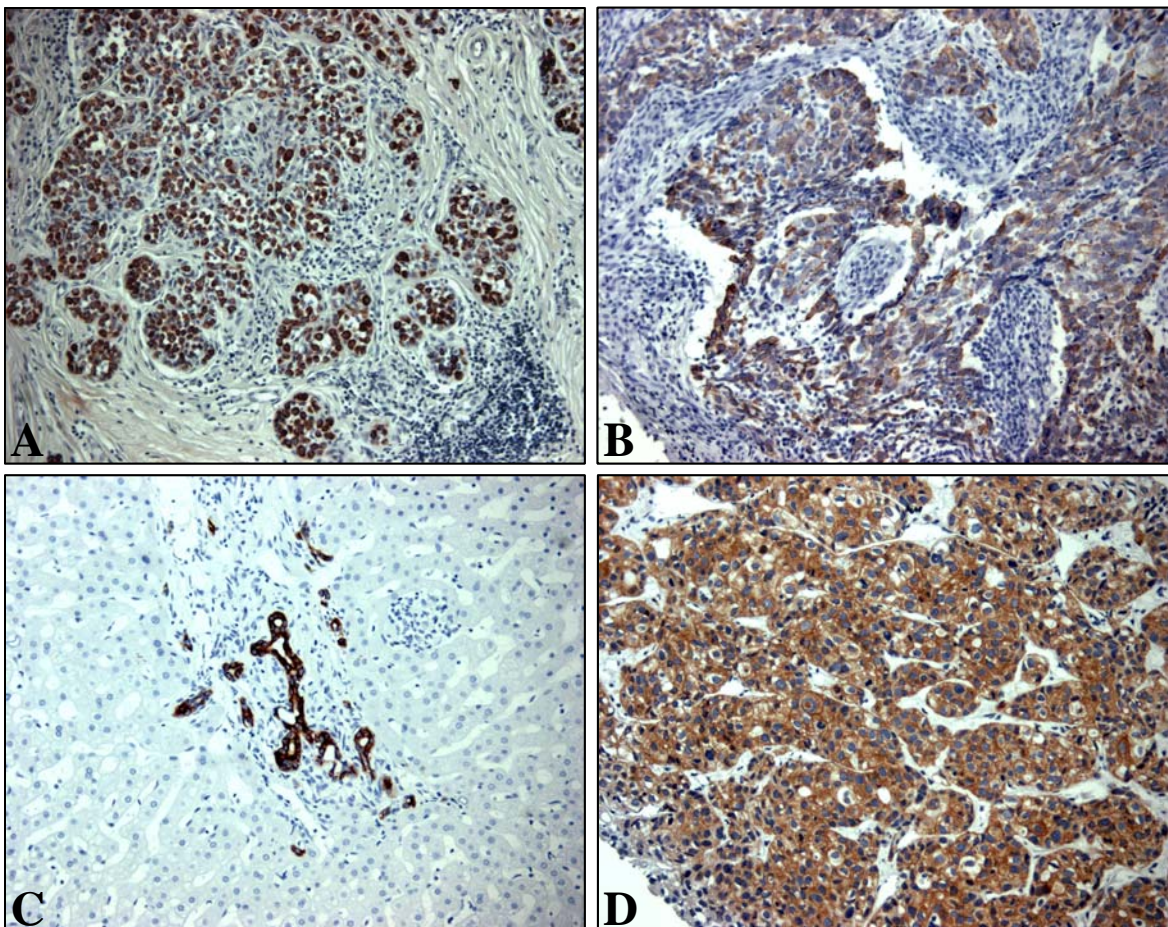
Tutti gli epitelii semplici esprimono la CK8 e CK18, mentre gli epitelii stratificati ne perdono l'espressione (3) in quanto le "cheratine stratificate" sono rappresentate da quel gruppo di citocheratine che vanno dalla CK1 alla CK6 e dalla CK10 alla

CK17. L'epitelio stratificato squamoso di alcune strutture interne, quali lingua ed esofago, esprime la CK4 ed la CK13.

La CK5 e la CK 14/15 vengono espresse dagli elementi epiteliali basali a differenza delle altre che vengono invece espresse dalle cellule sovra-basali, come evidenziato dall'analisi dei vari istotipi tissutali. La corneificazione è associata con l'espressione della CK1/2 e della CK10. L'iperproliferazione (sia fisiologica che patologica) dell'epitelio squamoso stratificato corneificato è messa in evidenza

**Figura 1** : positività a diverse CK in tessuti normali e patologici

- A) *AE1/AE3 in parenchima mammario (iperplasia duttale)*: la colorazione (rosso mattone), espressiva di questa CK, mette in evidenza gli elementi epiteliali che formano i "dotti ghiandolari", aumentati in numero in questa tipica forma di displasia.
- B) *CK5/6 in cute (carcinoma squamoso)*: questa ck evidenziabile nei cheratinociti neoplastici, permette di poter identificare il "fronte di avanzamento" del carcinoma, oltre che la presenza di "isolotti neoplastici" apparentemente separati dalla massa principale.
- C) *CK19 in parenchima epatico (spazio portale)*: gli elementi endoteliali ben colorati dal cromogeno, che è espressivo della presenza di questa CK, delimitano in modo netto lo spazio portale.
- D) *CK8 in parenchima epatico (carcinoma epatocellulare)*: nella neoplasia, osserviamo una vera e propria invasione disordinata di elementi tumorali che causano la totale scomparsa della normale istoarchitettura dell'organo.





dall'espressione delle CK6 e CK16 (3).

### Utilità diagnostica

L'utilità diagnostica delle citocheratine è mirata essenzialmente, in ambito neoplastico, alla caratterizzazione dei carcinomi e dei tumori di origine mesenchimale.

L'espressione del tipico assetto citocheratinico dei tessuti normali si modifica nel momento in cui questi vanno incontro a trasformazione maligna (1). Per quanto attiene ai carcinomi, l'utilizzo delle citocheratine si è dimostrato di basilare importanza per poterne differenziare le varie forme anche in relazione al fatto che queste molecole sono i principali markers che identificano la natura epiteliale della neoplasia.

Le citocheratine hanno mostrato espressività nei seguenti numerosi tessuti di origine mesenchimale, ovvero le cellule muscolari lisce dell'utero e dei vasi e quelle dei tessuti costituenti lo stroma del cordone ombelicale, del miocardio fetale e del connettivo sottosieroso mentre ulteriori studi dovranno dimostrarne la positività negli altri tessuti di analoga origine (2).

La variabilità nella colorazione dei sarcomi ci permette di porre diagnosi di mesotelioma, melanoma, leiomiomasarcoma o tumore a cellule endoteliali, che usualmente presentano una diffusa positività per le citocheratine 8 e 18. La colorazione perinucleare "dot-like" può essere osservata nei carcino-

mi a piccole cellule (tumore a cellule di Merkel), nei sarcomi e nelle neoplasie mieloidi manifestandosi sotto forma di un'anomala immuno-reattività. È stata anche dimostrata la positività alle citocheratine in molti tumori dell'età infantile come il sarcoma di Ewing, il rabdomiosarcoma e il tumore di Wilms.

Le tabelle 1 e 2 ci mostrano la stretta correlazione esistente tra i vari tipi di citocheratine e i diversi tessuti, normali e patologici, che le esprimono.

In aggiunta a quanto viene esposto nelle suddette tabelle, possiamo fare alcune brevi considerazioni riguardanti nel dettaglio alcune delle citocheratine esaminate.

### 34βE12

**POLMONE:** lieve colorazione delle cellule mioepiteliali e di quelle colonnari dei dotti bronchiali (7). Le cellule basali bronchiolari vengono altresì colorate mentre non lo sono le cellule di Clara e gli pneumoniti di tipo I e II (6). Ci permette di escludere una differenziazione neuroendocrina nei tumori del polmone.

**PROSTATA:** reagisce con gli elementi basali degli acini prostatici benigni (Fig 2 A). È ugualmente positiva nell'iperplasia a cellule basali (8) e nell'iperplasia adenomatosa atipica, ma non lo è nel carcinoma prostatico (9, 10) (Fig 2 B).

**TIROIDE:** reagisce con il carcinoma papil-

### **Figura 2 : 34βE12**

A) *Epitelio prostatico normale:* gli elementi mioepiteliali, costituenti lo strato basale del dotto ghiandolare, vengono ben rilevati dall'utilizzo di questa ck, potendosi delineare con precisione il "perimetro" del dotto.

B) *Epitelio prostatico normale e tumorale:* a differenza della struttura ghiandolare normale (sinistra), nella condizione tumorale osserviamo la presenza di "abbozzi ghiandolari", alcuni privi di lume, che connotano il disordine strutturale, proprio della patologia (destra).

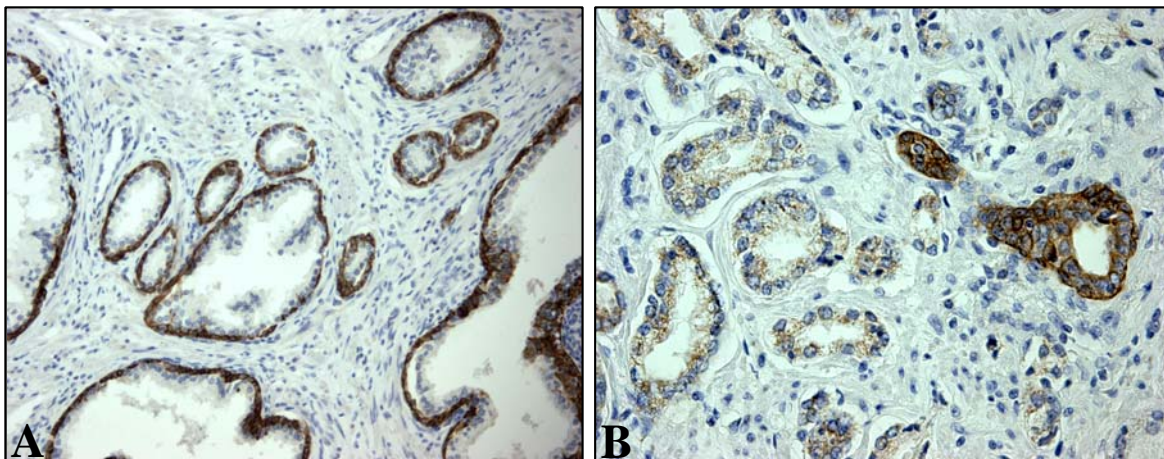


Tabella 1: Descrizione delle principali citocheratine utilizzate in diagnostica, distinte per clone anticorpale, con indicazione della loro classica positività nei tessuti normali e loro utilità nella diagnostica istopatologica routinaria.

<b>Anticorpo (clone)</b>	<b>Citocheratina</b>	<b>Espressione nei Tessuti Normali</b>	<b>Utilità Diagnostica</b>
<b><i>AE1/AE3</i></b>	CK con P.M. che va dai 40 ai 60 KDa	-Strato corneo dell'epidermide -Ep. squamoso stratificato degli organi interni -Cheratinociti iperproliferanti	-Adenocarcinomi -Carcinomi a cellule transizionali -Adenoma pleomorfo (componenti epiteliali) -Mesotelioma
<b><i>Cam 5.2</i></b>	CK8 CK18 (studi in corso) (3)	-Muscolo liscio	-Adenocarcinomi -Carcinoma a cellule renali -Carcinoma epatocellulare -Colangiocarcinoma -Mesotelioma -Meningioma
<b><i>MNF 116</i></b>	CK5 CK6 CK8 CK17 CK19 (studi in corso)	-Epitelio squamoso stratificato -Epitelio ghiandolare -Muscolo liscio -Cellule dendritiche dei linfonodi -Sinciziotrofoblasto	-Carcinomi: squamoso; nasofaringeo; sarcomatoide; a cellule fusiformi; adenocarcinoma -Mesoteliomi (epiteliali e sarcomatoidi) -Tumori vascolari (emangioepitelioma, angiosarcoma epitelioidi) -Cordoma -Tumori del muscolo liscio
<b><i>34βE12</i></b>	CK1 CK5 CK10 CK14 (studi in corso) (7)	-Epitelio squamoso -Epitelio duttale -Cellule bronchiali basali e parabasali -Elementi basali degli acini prostatici	-Varianti "basalioidi" del Carcinoma squamoso del polmone, compreso il Carcinoma a cellule basali p.d. -Carcinoma duttale della mammella; del pancreas; dei dotti biliari e delle ghiandole salivari -Carcinoma a cellule transizionali della vescica -Timoma -Carcinoma a cellule squamose della cute e della mammella
<b><i>CK 5/6</i></b>	CK5 CK6	-Cellule basali dell'epitelio bronchiale; delle ghiandole prostatiche e della tonsilla -Mesotelio	-Mesoteliomi epitelioidi -Adenocarcinomi (a bassi livelli). (È utile nella distinzione tra questi due tipi di tumore)

Tabella 2: Descrizione delle principali citocheratine utilizzate in diagnostica, distinte per fenotipo, con indicazione della loro clone anticorpale e della loro classica positività nei tessuti normali e patologici.

<b>Citocheratina</b>	<b>Anticorpo</b>	<b>Tessuti Normali</b>	<b>Espressione Neoplastica</b>
<b>CK1</b>	34βE4	-Epitelio squamoso cheratinizzato (coespressa con CK10) -Componente del complesso multiproteico del recettore del chininogeno sulle cellule endoteliali	-Sempre in associazione con la CK10, manifesta la sua positività in molti epitelii squamosi neoplastici
<b>CK7</b>	Anti CK7	-Molti tipi di epitelii duttali e ghiandolari -Epitelio di transizione -Epitelio biliare	-Carcinoma a cellule transizionali della vescica -Adenocarcinoma della mammella -Tumori sierosi ed endometrioidi dell'ovaio -Tumori della cervice uterina -Colangiocarcinoma -Adenocarcinoma del polmone
<b>CK8</b>	-Anti CK8	Tutti gli epitelii non squamosi	-Adenocarcinoma dell'ovaio, del tratto gastrointestinale, della tiroide e della maggior parte dei carcinomi duttali -Adenomi delle ghiandole endocrine -Carcinoma del fegato, dell'endometrio e del rene -Tumori neuroendocrini
<b>CK10</b>	Anti CK10	Epitelii stratificati cheratinizzati e non	-Aree di maggior differenziazione di alcuni carcinomi a cellule squamose -Si riscontra positività in alcune patologie cutanee quali <i>l'ipercheratosi epidermolitica e il cheratoderma diffuso palmo-plantare non epidermolitico</i> (16)
<b>CK14</b>	Anti CK14	-Cellule mioepiteliali (dotti della ghiandole mammarie; acini e dotti delle ghiandole salivari) -Cellule basali degli epitelii squamosi cheratinizzati (epidermide e mucose)	-Tumori a cellule oncocitarie (adenomi a cellule di Hurtle della tiroide; Tumori di Wartin delle ghiandole salivari e adenomi ossifili delle paratiroidi)
<b>CK17</b>	Anti CK17	-Strato basale degli epitelii complessi (come quello dell'epitelio pseudostratificato della laringe, trachea e bronchi)	-Carcinoma squamoso del polmone, della cervice e della cavità orale

lare e, soltanto localmente, con i noduli iperplastici tiroidei o con il carcinoma follicolare (9).

**MAMMELLA:** ci dà indicazioni sulla differenziazione delle varianti duttali e lobulari delle neoplasie mammarie.

#### CK1

**EPITELIO SQUAMOSO STRATIFICATO:** positività espressa in associazione con la CK10. Quest'ultima è co-espressa sia nell'epitelio squamoso normale che in quello neoplastico ma non lo è nell'endotelio neoplastico né in nessuno dei tumori molli CK1 positivi.

#### CK7 e CK20

Le CK 7 e 20 sono utili in associazione per identificare il sito primario dei carcinomi.

#### CK14

**CARCINOMI SQUAMOSI:** la positività a questa CK è indipendente dal grado di differenziazione della neoplasia.

**TUMORI A CELLULE ONCOCITARIE:** gli Adenomi a cellule di Hurtle della tiroide, i Tumori di Wartin delle ghiandole salivari e gli Adenomi Ossifili delle paratiroidi sono espressivi di questa citocheratina. In quest'ultimo caso, la positività ci è utile per distinguere gli Adenomi Ossifili dai

carcinomi delle paratiroidi.

**CARCINOMI DELLE GHIANDOLE SALIVARI:** differenziazione delle forme intraduttali da quelle invasive per mezzo della positività espressa dalle cellule basali.

**PROSTATA:** distinzione delle ghiandole prostatiche benigne da quelle in corso di trasformazione maligna per mezzo della colorazione intermittente, e a volte assente, delle prime mentre le varianti maligne assumono una spiccata colorazione.

#### CK19

**TUMORI TIROIDEI:** la positività indica la presenza di un carcinoma papillare e può essere utilizzata nell'evidenziare le sue varianti follicolari. Al contrario, l'assenza di immunoreattività a questa citocheratina in aree di iperplasia papillare può aiutarci a correggere le errate diagnosi di carcinoma papillare (20)

**FEGATO:** differenziazione del carcinoma epatocellulare dal colangiocarcinoma e dal carcinoma metastatico. La forte colorazione dell'epitelio duttale biliare nel fegato cirrotico può aiutarci a distinguere la cirrosi p.d. dalla neoplasia epatica.

**PANCREAS:** la variabile intensità cromatica ci dà indicazioni circa la predittività del comportamento dei tumori pancreatici endocrini.

**POLMONE:** a causa dell'abbondanza di

Tab. 2: Continua da pag. 6

<b>CK18</b>	Anti CK18	-Molti tipi di epiteli semplici, inclusi molti epiteli duttali e ghiandolari	-Mostra espressività nella maggior parte degli adenocarcinomi e dei carcinomi a cellule basali, mentre risulta negativa in molti carcinomi a cellule squamose
<b>CK19</b>	Anti CK19	-Tutti gli epiteli fetali dalla dodicesima alla sedicesima settimana di gestazione -Miocardio fetale -Dotti pancreatici -Dotti biliari	-Carcinoma papillare della tiroide (minor espressività negli altri istotipi di carcinoma tiroideo e negli adenomi follicolari) -Carcinoma del colon e della mammella -Variabilmente espressa nei tumori del pancreas endocrino -Colangiocarcinoma (negativa nel carcinoma epatocellulare)
<b>CK20</b>	Anti CK20	-Epitelio gastrointestinale -Urotelio	-Carcinomi gastrointestinali -Carcinoma a cellule transizionali (solitamente CK7/CK20 +) -Adenocarcinomi del colon -Tumori ovarici mucinosi -Carcinoma a cellule di Merkel -Adenocarcinomi dello stomaco, dell'albero biliare e del pancreas



questa citocheratina nel tessuto polmonare, il suo dosaggio in questa sede rappresenta un buon indicatore di neoplasia nei carcinomi a cellule squamose. Ad ogni modo, è giusto precisare che, siccome sono stati rilevati valori sierici di CK19 anche in altre neoplasie (mammella, utero, stomaco e colon-retto), la positività nei confronti di questi tumori polmonari non può avere carattere di specificità.

#### CK20

**CARCINOMI A PICCOLE CELLULE:** è utilizzata per porre in diagnosi differenziali queste varianti neoplastiche.

#### **Conclusioni**

Da quanto è stato esposto, si può dedurre l'utilità svolta dall'utilizzo in immunohistochimica delle citocheratine quale valido ausilio nell'orientare una diagnosi.

Grazie al loro utilizzo, infatti, si sono potuti identificare con maggior accuratezza molti quadri istopatologici e, in ambito neoplastico, è stato possibile evidenziare non solo le classiche forme tumorali, ma anche le loro diverse varianti morfologiche con indubbia ripercussione sui più specifici protocolli terapeutici da adottare e con indubbio miglioramento nella prognosi dei pazienti.

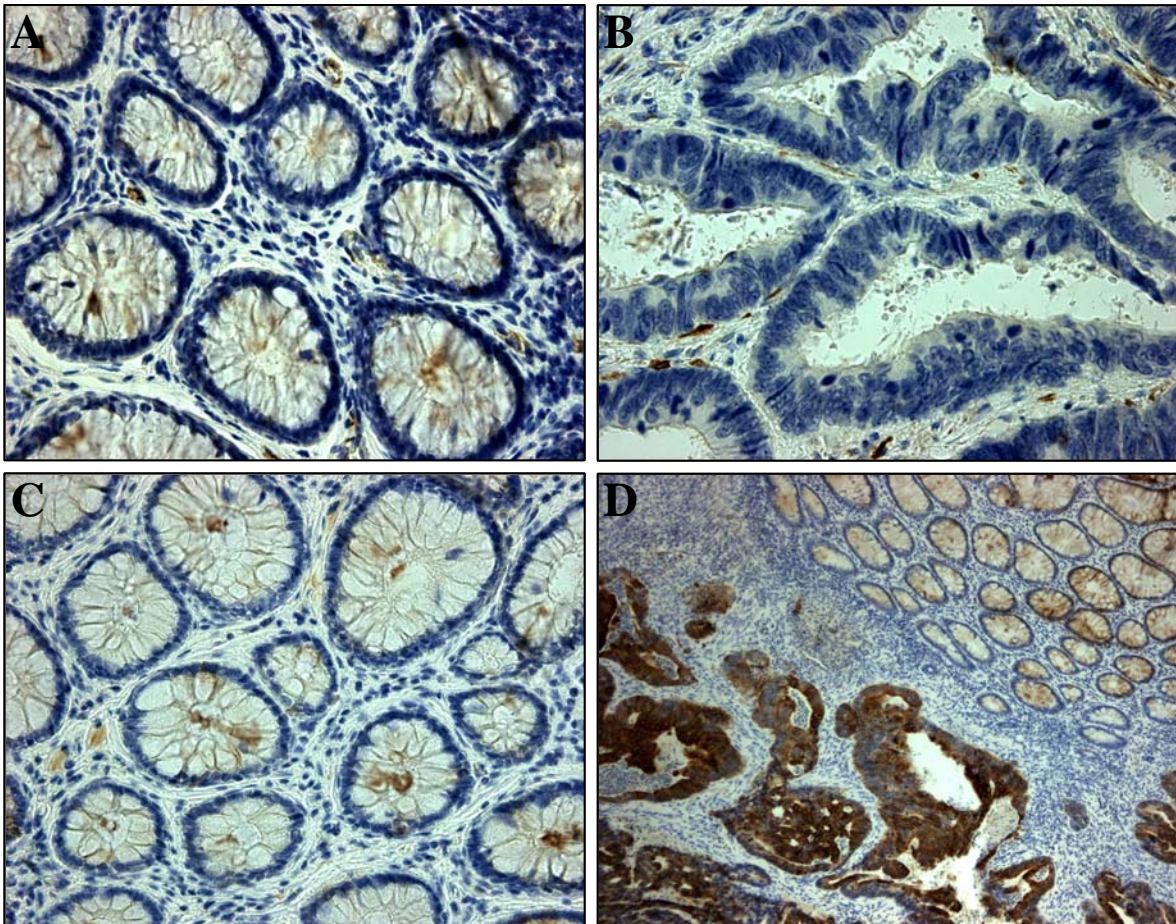
#### **Figura 3**

A) *CK7 in epitelio intestinale normale:* si evidenzia la tipica morfologia delle ghiandole intestinali ben colorata dal cromogeno.

B) *CK7 in adenocarcinoma intestinale:* analogamente a quanto detto per l'epitelio prostatico, anche a livello intestinale osserviamo la disorganizzazione architettónica della ghiandole che si presentano più oblunghe.

C) *CK20 in epitelio intestinale normale (negativo):* questa CK non si evidenzia nel normale epitelio intestinale come si può dedurre dall'assente colorazione.

D) *CK20 in epitelio intestinale normale e tumorale:* si nota nettamente la differenza tra un'architettura ghiandolare normale (in basso) e la disorganizzazione strutturale ben rilevata dalla colorazione (in alto).





In questo senso, abbiamo potuto fare numerosi esempi ricordando in particolare l'utilizzo delle CK7e CK20 nell'evidenziare i vari istotipi di carcinoma renale o della 3-4βE12 che ci consente di differenziare le patologie prostatiche benigne da quelle maligne; o, ancora, l'importante ruolo svolto dalla CK19 nel mettere in evidenza le differenze, a volte davvero minime da un punto di vista prettamente morfologico, che distinguono una iperplasia papillare tiroidea da un carcinoma papillare propriamente detto e le varianti follicolari di quest'ultimo.

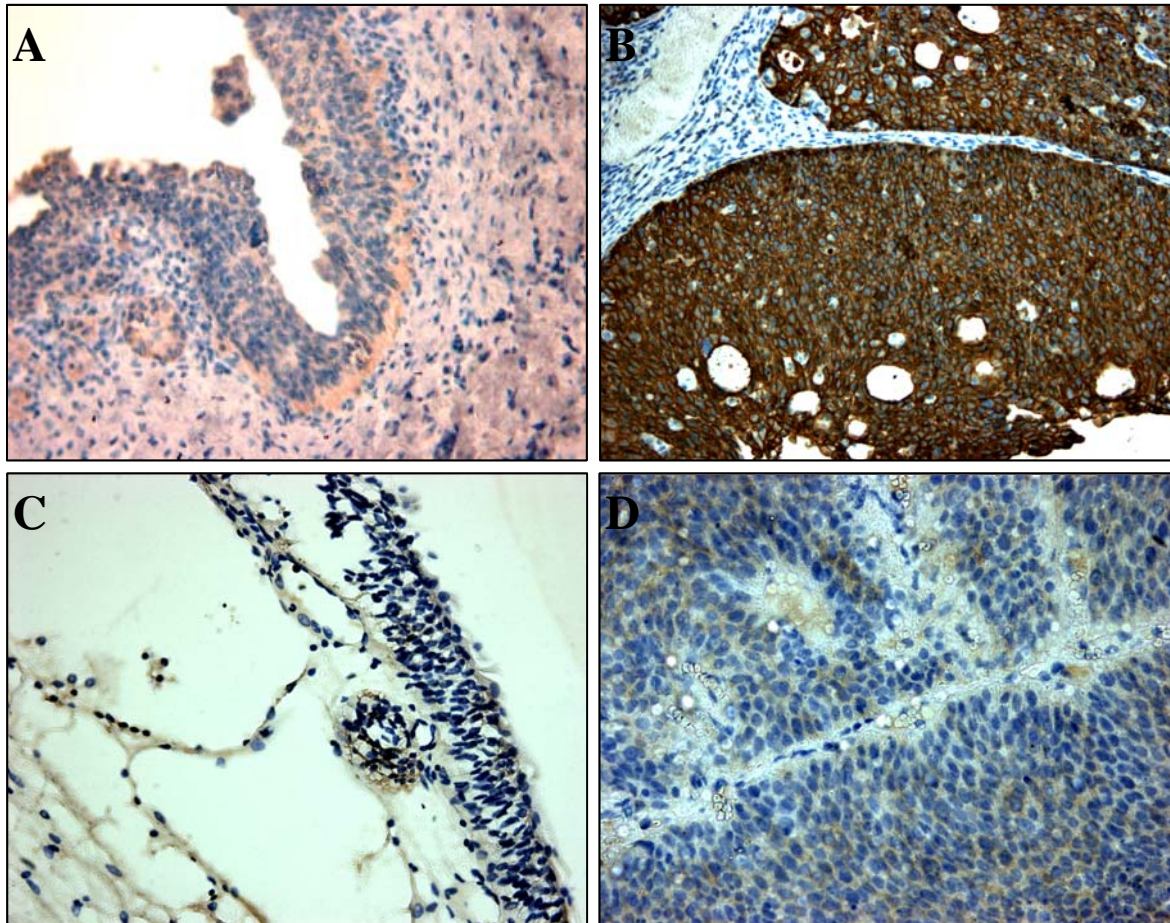
Qui sta il punto: l'utilizzo delle citocheratine e, in generale, l'utilizzo della stessa metodica immunohistochimica non deve essere

considerato come un sostituto delle colorazioni istologiche tradizionali (Ematossilina/Eosina), bensì come un valido supporto ad esse, in quanto, laddove la morfologia classica risulti poco specifica nell'identificazione di un determinato quadro istopatologico, si abbia la possibilità di disporre di un'ulteriore "arma" che ci permetta di evidenziare i costituenti specifici della cellula (nel nostro caso, le proteine del citoscheletro, di cui le citocheratine fanno parte) che vengono espressi in modo estremamente vario nei diversi quadri patologici.

Dunque le nostre considerazioni ci portano a ritenere l'immunohistochimica una metodica di ausilio che, assieme ad altre sem-

#### Figura 4

- A) *CK7 in urotelio normale*: la struttura transizionale dell'urotelio normale non risulta espressiva della CK7 come si può evidenziare dall'assenza della tipica colorazione  
 B) *CK7 in urotelioma*: al contrario, l'ingombro cellulare caratterizzante la neoplasia risulta particolarmente espressivo di essa, com'è evidenziabile dalla spiccata colorazione.  
 C) *CK20 in urotelio normale*: condizione opposta per quanto concerne l'espressione della CK20 che è evidenziabile nella condizione di normalità  
 D) *CK20 in urotelioma*: gli elementi cellulari neoplastici, anche in questo caso costituenti "masse amorfe", invece, ne risultano esenti.



pre più innovative (come le sofisticate tecniche di biologia molecolare), svolge un ruolo spesso determinante in ambito diagnostico, e risulta tanto più importante quanto meglio viene conosciuta e valutata dal clinico ospedaliero che potrà sfruttarla a fini prognostici e terapeutici.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Southgate J, Harnden P, Trejdosiewicz LK: Cytokeratin expression patterns in normal and malignant urothelium: a review of the biological and diagnostic implications. *Histol Histopathol* 1999; 14:657-664.
2. Dargent J, Jochmans L, De Waele K, Schots M, Bourgain R: Cytokeratin expression by CD34 positive blasts in a case of refractory anaemia with excess of blasts in transformation (RAEB-t). *J Clin Pathol* 2001; 54:735.
3. Chu P, Weiss LM: Keratin expression in human tissues and neoplasms. *Histopathology* 2002; 40:403-439.
4. Lerwill MF: Current practical applications of diagnostic immunohistochemistry in breast pathology. *Am J Surg Pathol* 2004; 28:1076-1091.
5. Dejmek A, Brockstedt U, Hjerpe AM: Optimization of a battery using nine immunocytochemical variables for distinguishing between epithelial mesothelioma and adenocarcinoma. *APMIS* 1997; 105:889-894.
6. Sturm N, Rossi G, Lantuejoul S, Laverriere MH, Papotti M, Brichon PY, Brambilla C, Brambilla E : 34betaE12 expression along the whole spectrum of neuroendocrine proliferations of the lung, from neuroendocrine cell hyperplasia to small cell carcinoma. *Histopathology* 2003; 42:156-166.
7. Sturm N, Lantuejoul S, Laverriere M H, Papotti M, Brichon P Y, Brambilla C, Brambilla E: Thyroid transcription factor 1 and cytokeratins 1, 5, 10, 14 (34betaE12) expression in basaloid and large-cell neuroendocrine carcinomas of the lung. *Hum Pathol* 2001; 32:918-925.
8. Yang XJ, Wu CL: Expression of alpha-Methylacyl-CoA racemase (P504S) in atypical adenomatous hyperplasia of the prostate. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 921-925.
9. Leong A S-Y, Cooper K, Leong FJ W-M: Manual of diagnostic antibodies for immunohistology. Oxford University Press. 1999.
10. Wojno K, Epstein JI: The utility of basal cell-specific anti-cytokeratin antibody (34 beta E12) in the diagnosis of prostate cancer. A review of 228 cases. *Am J Surg Pathol*; 1995; 19:251-260.
11. Abrahams N A, Ormsby A.H, Brainard J: Validation of cytokeratin 5/6 as an effective substitute for keratin 903 in the differentiation of benign from malignant glands in prostate needle biopsies. *Histopathology* 2002; 41:35-41.
12. Ordonez N: Value of cytokeratin 5/6 immunostaining in distinguishing epithelial mesothelioma of the pleura from lung adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 1998; 22:1215-1221.
13. Freeman A, Treurnicht K: A comparison of basal cell markers used in the prostate. *Histopathology* 2002; 40:492-494.
14. Marson JV, Mazieres J: Expression of TTF-1 and cytokeratins in primary and secondary epithelial lung tumours: correlation with histological type and grade. *Histopathology* 2004; 45:125-134.
15. Chu PG, Weiss LM: Keratin expression in human tissues and neoplasms. *Histopathology* 2002; 40: 403-439.
16. Erickson LA, Jin L, Papotti M, Lloyd R: Oxyphil parathyroid carcinomas: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 10 cases. *Am J Surg Pathol* 2002; 26:344-349.
17. Chu PG, Weiss LM: Keratin expression in human tissues and neoplasms. *Histopathology* 2002; 40:403-439.
18. Deshpande V, Fernandez-del Castillo C: Cytokeratin 19 is a powerful predictor of survival in pancreatic endocrine tumors. *Am J Surg Pathol* 2004; 28:1145-1153.
19. Beesley MF, McLaren KM: Cytokeratin 19 and galectin-3 immunohistochemistry in the differential diagnosis of solitary thyroid nodules. *Histopathology* 2002; 41:236-243.
20. Miettinen M: Keratin 20: immunohistochemical marker for gastrointestinal, urothelial and Merkel cell carcinomas. *Mod Pathol* 1995; 8:384-388.
21. Garcia-Prats M, Ballestin C: A comparative evaluation of immunohistochemical markers for the differential diagnosis of malignant pleural tumours. *Histopathology* 1998; 32:462-472.
22. Harnden P, Southgate J: Cytokeratin 14 as a marker of squamous differentiation in transitional cell carcinomas. *J Clin Pathol* 1997; 50:1032-1033.

## DESFLURANE OR SEVOFLURANE ADMINISTRATION WITH LARINGEAL MASK AIRWAY (LMA®) DURING MEDICALLY ASSISTED FECUNDATION IN "DAY SURGERY ANESTHESIA".

## SOMMINISTRAZIONE DI DESFLURANE O SEVOFLURANE IN "DAY SURGERY ANESTHESIA" CON LARINGEAL MASK AIRWAY (LMA®) DURANTE FECONDAZIONE MEDICAMENTE ASSISTITA.

Salvatore Pirri

Dipartimento di Scienze Anestesiologiche, Rianimatorie e delle Emergenze (D.A.R.E.) – AOUP "P. Giaccone".

Correspondence: salvo.pirri@libero.it

**CAPSULA EBURNEA, 2(3):1-7, 2007.**

Received: 20th January 2007, Revised: 3rd February 2007, Accepted: 14th February 2007

**Abstract.** Aims: To evaluate desflurane and sevoflurane effects on recovery-discharge times of patients ventilated by laryngeal mask during day surgery anesthesia. Methods: 40 patients, ASA physical status I, candidate to medically assisted fecundation, were randomly assigned to group D or S, to receive desflurane or sevoflurane in a O<sub>2</sub>/air 50% mixture in closed circuit 4L/min respectively. After intubation, inhaled agents administration started at 6% and 2% concentration for desflurane and sevoflurane respectively. Then inhaled agents were titrated to achieve a Narcotrend Index score of D0-1, indicating adequate level of anesthesia. At the end of surgery patients were transported into recovery room where following parameters were registered: time to eyes opening, time to orientating. Results: Mean end tidal concentration to 5 and 10 min after induction was 4.4% for group D and 1.8% for group S. Hemodynamic variables were similar in both groups. Airway adverse events occurred (hiccup/coughing: 8/6 cases group D, 6/3 cases group S) but any case of laryngospasm was observed. Times of recovery resulted faster in group D ( $p < 0.001$ ) but no differences were observed for time of discharge from the hospital. Conclusions: Our data suggest that desflurane could be considered a good choice and a safe agent for this kind of surgical procedure for the reduction of recovery-discharge times, patients comfort and hemodynamic stability, even if it is responsible of more airway adverse event than sevoflurane. More investigations are required to validate the use of desflurane in such anesthesiological practice.

**Abstract.** Obiettivo: valutare gli effetti della somministrazione di desflurane o sevoflurane sui tempi di recupero-risveglio e dimissibilità di pazienti ventilate con maschera laringea in regime di day surgery anestesia. Metodi: 40 pazienti di classe ASA I, candidate ad interventi di fecondazione medicalmente assistita, sono state arruolate e suddivise con modalità random in due gruppi (D e S) da 20 pazienti ciascuno che ricevevano rispettivamente una miscela di desflurane o sevoflurane in O<sub>2</sub>/aria 50% in circuito chiuso 4L/min. Dopo l'intubazione gli agenti inalatori venivano somministrati ad una concentrazione iniziale di 6% per il desflurane e 2% per il sevoflurane. Quindi gli anestetici inalatori venivano titolati per ottenere un Indice Narcotrend di D0-1, indicante un adeguato livello di anestesia. Alla fine del tempo chirurgico le pazienti venivano trasportate in recovery room dove venivano registrati i seguenti parametri: tempo di apertura occhi, tempo di orientamento. Risultati: la concentrazione end-tidal media dopo 5 e 10 minuti dall'induzione è risultata 4.4% per il gruppo D e 1.8% per il gruppo S. Le variabili emodinamiche sono risultate similari in entrambi i gruppi. Si sono verificati eventi avversi alle vie aeree (singhiozzo/tosse: 8/6 casi nel gruppo D, 6/3 casi nel gruppo S) ma non si è verificato nessun episodio di laringospasmo. I tempi di risveglio sono risultati più brevi nel gruppo D ( $p < 0.001$ ), ma non si sono osservate differenze nei tempi di dimissibilità dalla struttura ospedaliera. Conclusioni: i nostri dati suggeriscono che il desflurane può essere considerato un agente sicuro e può costituire una buona scelta in questo tipo di procedura chirurgica per la riduzione dei tempi di risveglio-dimissibilità, per il comfort intraoperatorio e la stabilità emodinamica del paziente, sebbene sia maggiormente responsabile, rispetto al sevoflurane, del verificarsi di eventi avversi alle vie aeree. Ulteriori studi sono però necessari per validare tale agente in questa pratica anesthesiologica.

### KEYWORDS

Day surgery anesthesia, laryngeal mask airway, desflurane, sevoflurane, Narcotrend.

### PAROLE CHIAVE

Anestesia in day surgery, maschera laringea, desflurane, sevoflurane, Narcotrend.

## Introduzione

L'utilizzo di agenti anestetici inalatori con basso coefficiente di solubilità durante gli interventi di fecondazione medicalmente assistita (FMA) in regime di "day-surgery anaesthesia" permette di ottenere più rapidi risvegli oltre a ridurre i tempi di dimissibilità delle pazienti.

La FMA è generalmente un intervento di breve durata con conseguente necessità di rapido risveglio considerando che, spesso, si tratta di interventi effettuati in "one day surgery": ciò comporta una riduzione dei tempi di degenza e della spesa sanitaria; da queste considerazioni risulta evidente il dilemma che sempre si è posto in ambito anestesilogico riguardo all'eventualità di ventilare le pazienti mediante intubazione endotracheale o piuttosto mediante maschera laringea: oggi si aprono nuove prospettive grazie all'introduzione nella pratica clinica anestesilogica della maschera laringea (LMA) (1-5).

Diversi studi, riguardanti farmacocinetica e farmacodinamica degli agenti alogenati, dimostrano tempi di recupero-dimissibilità più rapidi a favore del desflurane rispetto al sevoflurane (6-8). In letteratura numerosi autori hanno individuato nel sevoflurane l'agente anestetico di scelta da utilizzare in "day surgery anaesthesia", sebbene recenti studi comparativi con il desflurane abbiano dimostrato tempi di risveglio maggiormente favorevoli di quest'ultimo, legati alla migliore farmacocinetica (9,10).

Studi in letteratura dimostrano che il de-

sflurane può essere utilizzato con LMA in pazienti in respiro spontaneo (11). Eshima ha confrontato in maniera specifica l'incidenza delle irritazioni alle vie respiratorie fra desflurane e sevoflurane in 127 pazienti in respiro spontaneo con LMA dimostrando l'analoga incidenza di eventi avversi alle vie respiratorie nei due gruppi, nonostante la nota maggiore irritabilità alle vie aeree del desflurane (8,12).

In questo lavoro, ci siamo proposti di comparare gli effetti del desflurane e del sevoflurane sui tempi di recupero-dimissibilità ed il relativo vantaggio di tali agenti anestetici su pazienti ventilate utilizzando LMA (fig. 1), in regime di "day-surgery anaesthesia".

## Materiali e Metodi

### Pazienti

Dopo avere ottenuto il consenso informato e l'approvazione del comitato bioetico, 40 pazienti (tab. 1) di classe ASA I sono state suddivise con modalità random in 2 gruppi che ricevevano rispettivamente sevoflurane (gruppo S) e desflurane (gruppo D) e sottoposte a monitoraggio della profondità della narcosi con il monitor Narcotrend (Schiller) (fig. 2).

Il monitoraggio intraoperatorio prevedeva l'osservazione e la registrazione dei seguenti parametri: ECG, F.C., SpO<sub>2</sub>, NIBP, end-tidal CO<sub>2</sub> (fig. 3 a, b). La narcosi veniva indotta in entrambi i gruppi con propofol in bolo (2 mg/kg) e remifentanil in infusione continua mediante pompa siringa (0.25 mcg/kg/min). Quindi le pazienti ricevevano rispettivamente sevoflurane o desflurane e venivano ventilate tramite LMA con una miscela di O<sub>2</sub>/aria 50% in circuito chiuso 4 L/min, mantenendo una concentrazione end-tidal CO<sub>2</sub> di 35-45 mmHg.

La concentrazione iniziale di gas erogata era 6% per il desflurane e 2% per il sevoflurane.

**Tabella 1:** Dati antropometrici (età e peso espressi come media  $\pm$  DS), durata anestesia (Media  $\pm$  DS).

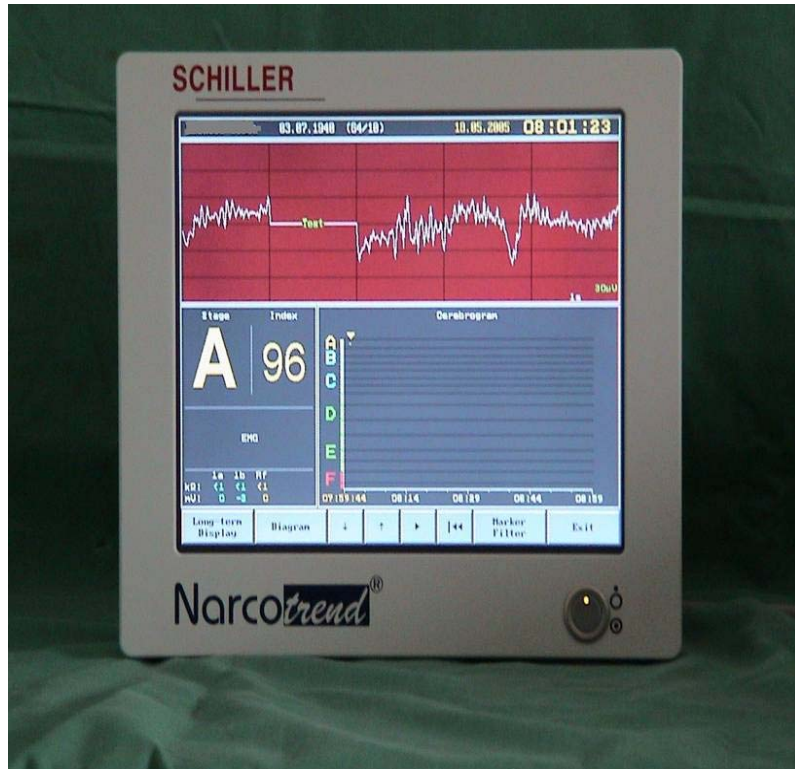
**Figura 1:** Esempio di maschera laringea (Laringeal mask proseal) (<http://www.geocities.com/mascheralaringea/lma.htm>).



	Gruppo D	Gruppo S
Numero pazienti	20	20
Età (anni)	31 $\pm$ 2	33 $\pm$ 2
Peso (kg)	66 $\pm$ 8.3	68 $\pm$ 5.9
Durata anestesia (min)	18 $\pm$ 4.4	18 $\pm$ 4.9



**Figura 2:** Monitor Narcotrend: nel rettangolo in alto vengono visualizzati nome, cognome e data di nascita del paziente, data e ora in cui avviene il monitoraggio. Il rettangolo rosso, subito sotto, mostra l'attività elettrica corticale del paziente: essa viene processata ogni 5 secondi dal software della macchina e viene mostrata sottoforma di un indice alfa numerico (Narcotrend Index) da A ad F con 14 sottostadi e da 0 a 100 inversamente correlati allo stadio di narcosi del paziente. L'indice Narcotrend viene mostrato nella parte sinistra dello schermo: A96 indica uno stato di veglia del paziente. Al di sotto di esso è presente una zona in cui viene mostrata l'impedenza degli elettrodi di registrazione che, in numero di tre vengono posizionati sulla fronte del paziente ad 8 cm di distanza i primi due, mentre il terzo a livello temporale. Nella parte destra è mostrato il cerebrogramma: andamento dell'attività cerebrale del paziente, espressa in termini di Indice Narcotrend, nel tempo. Nella parte bassa del monitor sono invece presenti dei tasti funzione che permettono di inserire dei filtri, di richiamare esami pregressi, di modificare determinati parametri etc. (Immagine acquisita durante il monitoraggio di una paziente in seduta operatoria di routine nella sala operatoria della Clinica Ostetrica dell'AOUP "P. Giaccone" Palermo).



Gli agenti inalatori venivano successivamente titolati in modo da ottenere un indice Narcotrend di "D0-1" (Fig. 4) indicante un congruo livello di narcosi (13). Alla fine del tempo chirurgico veniva arrestata l'erogazione dei gas e le pazienti venivano trasferite, con LMA ancora posizionata, in recovery room, dove un operatore, non a conoscenza del protocollo somministrato, registrava i seguenti parametri: apertura occhi e orientamento temporo-spaziale (tab. 2). In relazione ai tempi di recupero

**Tabella 2:** Parametri registrati in recovery room: tempi di apertura occhi, tempi di orientamento.

	Apertura occhi (min)	Orientamento (min)
Gruppo D	3.35	4.5
Gruppo S	7.9	9.45
p	<0.001	<0.001

veniva dato il giudizio di dimissibilità dalla RR e dalla struttura sanitaria (tab. 3). Il giorno successivo alla dimissione lo stesso operatore intervistava telefonicamente le pazienti mediante un questionario che saggiava: pieno recupero delle normali attività lavorative, presenza di dolore ed eventuale assunzione di analgesico supplementare, cenestesi, disturbi del sonno, eventuale "recall" intraoperatorio.

Analisi statistica

E' stata effettuata un'analisi statistica multiparametrica sull'intero campione e

**Tabella 3:** Tempi di dimissibilità dalla recovery room e dalla struttura sanitaria.

	Dimissibilità recovery room (min)	Dimissibilità struttura sanitaria (ore)
Gruppo D	15.95	3.37
Gruppo S	25.1	3.47
p	<0.001	N.S.



successivamente sulle singole variabili. Per l'intero campione (40 pazienti) è stata eseguita una regressione lineare multipla a più variabili (età, peso in kg, durata anestesia in min, F.C. e PAM a 10 min, Et gas a 10 min in rapporto al tempo di recupero valutato come apertura occhi). La stessa metodica è stata riproposta singolarmente per i due gruppi. Le stesse variabili sono state inoltre valutate con ANOVA. Successivamente si sono valutate le due variabili più significative con regressione lineare in tutti i gruppi, e si sono valutati con test T le variabili di recupero (apertura occhi, orientamento, dimissione RR, dimissione dalla struttura ospedaliera) (Fig. 5 a, b). Si è applicato il test X<sup>2</sup> per valutare la ripresa delle normali attività lavorative nel giorno successivo (fig. 6).

### Risultati

I due gruppi sono risultati sovrapponibili per caratteristiche antropometriche e durata dell'anestesia. La concentrazione End-tidal media dei gas è risultata 4.4% per il desflurane e 1.6% per il sevoflurane dopo 5 e 10 minuti rispettivamente dall'induzione (Fig. 7 a, b). Le modificazioni delle variabili emodinamiche

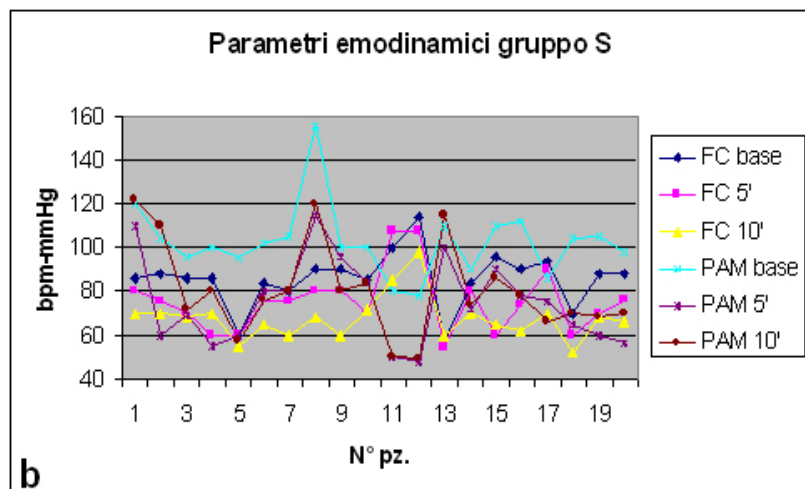
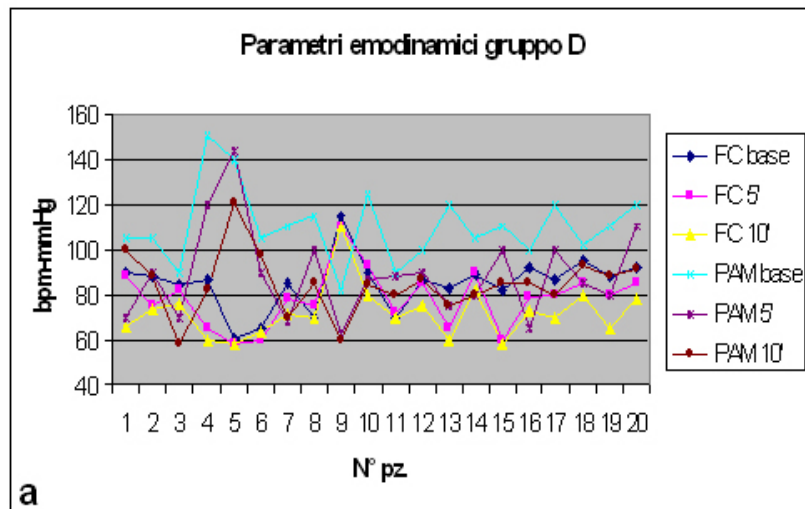
**Figura 3:** a) Parametri emodinamici gruppo D; b) Parametri emodinamici gruppo S. Nell'asse delle ascisse viene mostrato il numero delle pazienti, in quello delle ordinate invece, in scala da 40 a 160, i battiti per minuto o i mmHg relativi alla frequenza cardiaca o alla pressione arteriosa. FC base: frequenza cardiaca precedente l'intervento, FC 5, 10: frequenza cardiaca dopo 5 e 10 minuti rispettivamente dall'induzione della narcosi, PAM base: pressione arteriosa media precedente l'intervento, PAM 5, 10: pressione arteriosa media dopo 5 e 10 minuti dall'induzione della narcosi.

risultavano simili nei due gruppi. In entrambi i gruppi si sono verificati eventi avversi alle vie respiratorie: singhiozzo/tosse: 8/6 casi (gruppo D); 6/3 casi (gruppo S), mentre non si sono osservati casi di laringospasmo. I tempi di recupero (apertura occhi/orientamento gruppo D: 3.35/4.5min; gruppo S: 7.9/9.45min) e dimissibilità dalla RR (gruppo D/S: 1-5.95/25.1min), analizzati entrambi con T-test, sono risultati più brevi nel gruppo D ( $p < 0.001$ ).

I tempi di dimissibilità dalla struttura sanitaria per i 2 gruppi in esame, non sono risultati statisticamente significativi ( $p > 0.05$ ). L'analisi con il test X<sup>2</sup> ha dimostrato una significatività statistica a favore del gruppo D ( $p = 0.028$ ).

### Discussione

Il desflurane possiede il più basso coefficiente di ripartizione tessuti/sangue di tutti gli alogenati e risponde bene alle esigenze della chirurgia ambulatoriale che impone necessità differenti rispetto alla



chirurgia in regime di ricovero. La bassa solubilità nel sangue e nei tessuti viene incontro alle istanze del paziente e dell'anestesiolego che si aspetta un rapido recupero dall'anestesia con minimi effetti collaterali (14,15). Da solo è in grado di produrre una miorsoluzione profonda e di potenziare l'azione dei miirilassanti (16). Diminuendo la necessità di miirilassanti, ci sarà minor preoccupazione riguardo ad una paralisi residua dopo l'intervento (15,16). Infatti la chirurgia ambulatoriale può richiedere una miorsoluzione profonda per un breve periodo di tempo (es. laparoscopia, endoscopia, alcuni interventi ortopedici) (17). In questo ambito gli effetti del propofol e desflurane possano essere complementari. Il propofol fornisce un'induzione semplice, che non compromette il risveglio, ed inoltre può migliorare le fasi di recupero, possedendo un effetto antiemetico. L'utilizzo del propofol come agente induttore e la miscela desflurane-ossigeno per il mantenimento, causano un minor numero di episodi di nausea e vomito postoperatori, rispetto alla miscela contenete anche protossido d'azoto. Poichè il desflurane ed il protossido d'azoto possiedono una farmacocinetica simile, la sostituzione del protossido di azoto con de-

sflurane non prolunga i tempi di risveglio (18). Per evitare l'irritabilità delle vie aeree è previsto l'utilizzo per l'induzione di un agente come il propofol (19). La potenziale attività depressiva cardiocircolatoria viene controllata con un'adeguata modificazione dei piani di anestesia. In base alla nostra presente esperienza, il desflurane, ben tollerato dalle pazienti quando somministrato mediante LMA, ha garantito tempi di risveglio e dimissibilità più brevi rispetto al sevoflurane, sebbene abbia determinato maggiormente il verificarsi di eventi avversi alle vie respiratorie.

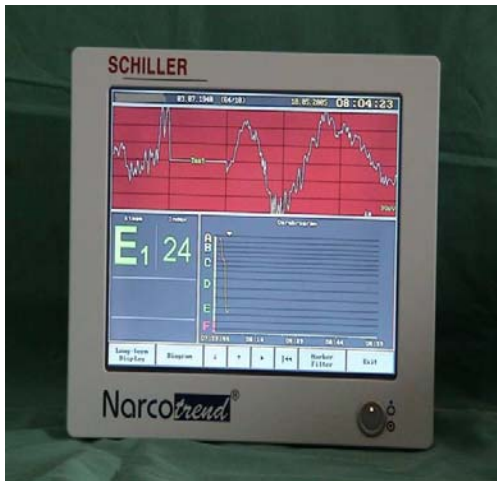


Figura 4: Monitor Narcotrend: E1 24: esempio di congruo livello di narcosi. Un Indice Narcotrend compreso tra D ed E indica un adeguato livello di anestesia. (Immagine acquisita durante il monitoraggio di una paziente in seduta operatoria di routine nella sala operatoria della Clinica Ostetrica dell'AOUP "P. Giaccone" Palermo).

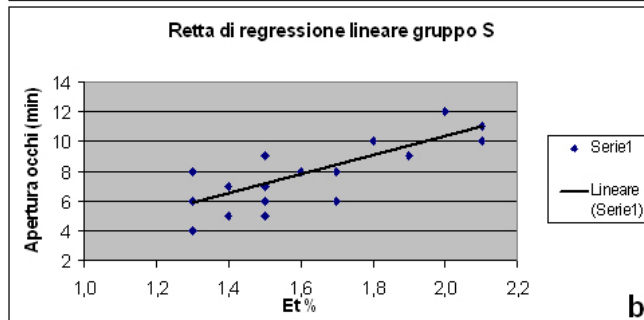
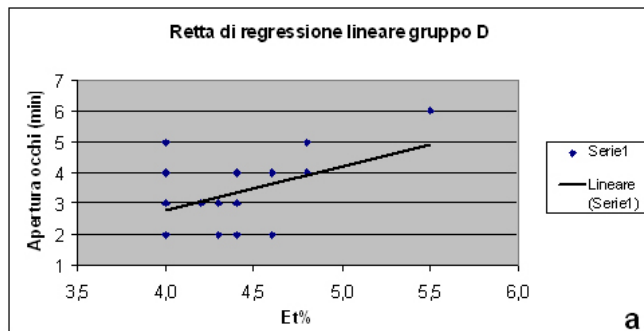


Figura 5: a) Retta di regressione lineare gruppo D; b) Retta di regressione lineare gruppo S.

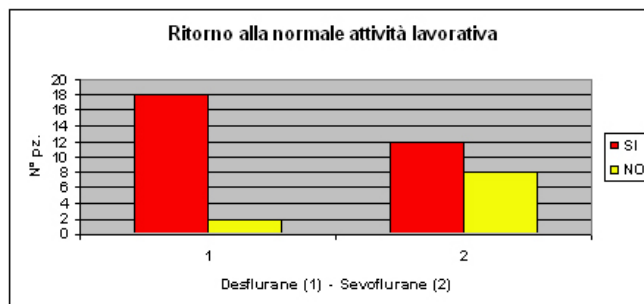
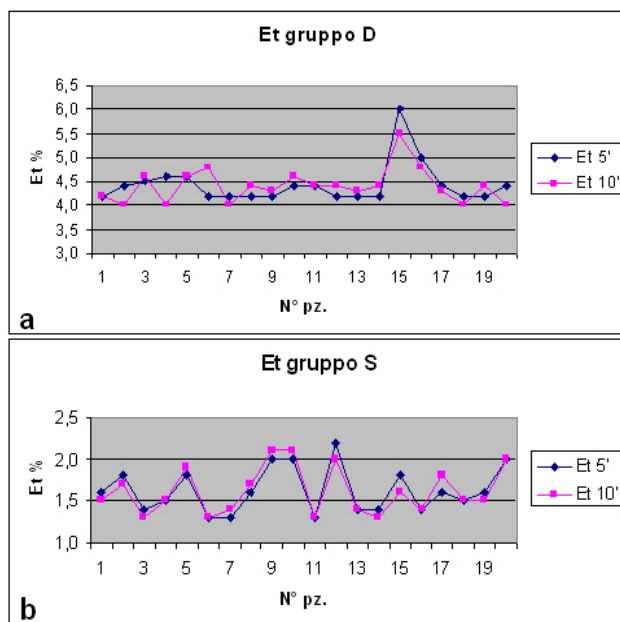


Figura 6: Ritorno alla normale attività lavorativa: il grafico è stato ottenuto dopo analisi dei campioni relativi al gruppo D ed S mediante test X2, che valutava il ritorno alla normale attività lavorativa delle pazienti il giorno seguente l'intervento. Tale indagine veniva effettuata mediante colloquio telefonico tra il personale medico e le pazienti.



**Figura 7:** a) End tidal gruppo D; b) End tidal gruppo S. End-tidal relativo al desflurane o sevoflurane registrato, per tutte le pazienti, dopo 5 (rombi) e 10 (quadrati) minuti dalla somministrazione del gas. Entrambi i gas possiedono una rapida cinetica di distribuzione dovuta principalmente al basso coefficiente di solubilità che permette di ottenere rapidi tempi di induzione e di risveglio.

Tuttavia il basso numero di tali eventi, comparato alla stabilità emodinamica ed al comfort intra e postoperatorio delle pazienti rende il desflurane un sicuro agente anestetico negli interventi di FMA in regime di day-surgery. Ulteriori studi sono però necessari per validarne l'utilizzo in tale pratica anestesiológica.

**Ringraziamenti:** Si ringrazia il Dott. G. Puccio (U.O. Neonatologia – Policlinico Universitario “P. Giaccone” Palermo) per la collaborazione nell'analisi statistica dei dati.

#### Bibliografia:

1. Brain AIJ, McGhee TD, McAteer EJ, Thomas A, Abu-Saad MAW, Bushman JA: The laryngeal mask airway: development and preliminary trials of a new type of airway. *Anaesthesia* 1985;40:356-361.
2. Brodrick PM, Webster NR, Nunn JF: The laryngeal mask airway: A study of 100 patients during spontaneous breathing. *Anaesthesia* 1989;44:238-241.
3. Maltby JR, Loken RG, Watson NC: The laryngeal mask airway: Clinical appraisal in 250 patients. *Can J Anaesth* 1990;37:509-513.
4. Coyne BJ: The use of the laryngeal mask airway in day case and short stay surgery. *Ir J Med Sci* 1990;159:185-186.
5. Sarma VJ: The use of a laryngeal mask airway in spontaneously breathing patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 1990;34:669-672.
6. MH Nathanson, B Fredman, I Smith and PF White: Sevoflurane versus desflu-

rane for outpatient anesthesia: a comparison of maintenance and recovery profiles. *Anesthesia & Analgesia* 1995;81:1186-1190.

7. Dupont J et al: Recovery after anaesthesia for pulmonary surgery: desflurane, sevoflurane and isoflurane. *Br J Anaesth* 1999;82:355-359.

8. Mahmoud NA et al: Desflurane or sevoflurane for gynaecological day-case anaesthesia with spontaneous respiration? *Anaesthesia* 2001;56:171-174.

9. Eger EI et al: Recovery and kinetic characteristics of desflurane and sevoflurane. *Anesthesiology* 1997;87:517-526.

10. Eger EI et al: The effect of anesthetic duration on kinetic and recovery characteristics of desflurane versus sevoflurane, and on the kinetic characteristics of compound A, in volunteers. *Anesth Analg* 1998;86:414-421.

11. Tang J et al: Fast-track office-based anesthesia: a comparison of propofol versus desflurane with antiemetic prophylaxis in spontaneously breathing patients. *Anesth Analg* 2001;92:95-99.

12. Eshima RW et al: A comparison of airway responses during desflurane and sevoflurane administration via a laryngeal mask airway for maintenance of anesthesia. *Anaesth Analg* 2003;96:701-705.

13. Schultz B, Kreuer S, Wilhelm W, Grouven U, Schultz A: The Narcotrend monitor. Development and interpretation algorithms. *Anaesthesist* 2003;52:1143-1148.

14. Smith I: New anaesthetics & techniques for day case surgery. *Minerva Anesthesiol* 1999;65:405-409

15. Darvas K, Janecsko M, Vimlati L, Borsodi M: Anesthesia ambulatory one-day surgery. *Orv Hetil* 1999;140:2035-2040.

16. Caldwell JE, Laster MJ, Magorian T et al: The neuromuscular effects of desflura-

ne, alone and combined with pancuronium or succinylcholine in humans. *Anesthesiology* 1991;74:412-418.

17. Song D, White PF: Remifentanyl as an adjuvant during desflurane anesthesia facilitates early recovery after ambulatory surgery. *J Clin Anesth* 1999;11:364-367.

18. Van Hemelrijck J, Smith I, White PF: Use of desflurane for outpatient Anesthesia. *Anesthesiology* 1991;75:197-203.

19. White PF: Studies of desflurane in outpatient anesthesia. *Anesth Analg* 1992;75:S47-53.

## PRE-OPERATIVE RADIOCHEMOTHERAPY IN THE TREATMENT OF ADVANCED RECTAL CANCER: A NEW PROTOCOL

### RADIO-CHEMIOTERAPIA NEOADIUVANTE NEL CARCINOMA DEL RETTO LOCALMENTE AVANZATO: UN NUOVO PROTOCOLLO

Gianluca Mortellaro

Unità Operativa di Radioterapia, Ospedale Oncologico M. Ascoli, ARNAS Ospedale "Civico", Palermo

Correspondence: gianlucamortellaro@virgilio.it

**CAPSULA EBURNEA, 2(4):1-7, 2007.**

Received: 5th October 2006, Revised: 17th January 2007, Accepted: 26th February 2007

**Abstract:** The recent neoadjuvant treatments by combined use of chemotherapy, radiotherapy or a combination of both before surgical treatment, has changed the histologic features of the surgical specimens. Therefore, the neoadjuvant therapies may affect the natural history of a tumour, by decreasing the volume of the tumour, reducing the percentage of compromised lymph nodes, sterilizing the area where the tumour should be surgically treated, and cleaning any neoplastic residue. The concept of "down staging" is emerged, meaning an improvement of the behaviour of the tumour at the surgical time. In the present work, we show the efficacy and the toxicity of new radiosensitive drugs, specifically oral fluoropyrimidines (capecitabine), in a group of 47 patients studied in our unit.

#### KEYWORDS

Colorectal cancer, radiochemotherapy neoadjuvant, preservazione dello sfintere anale.

#### Introduzione

Nei Paesi occidentali, cosiddetti sviluppati, il cancro del colon-retto (CCR) si colloca al terzo posto per incidenza tra le malattie neoplastiche e costituisce la seconda causa di morte per cancro dopo i tumori del polmone nell'uomo e della mammella nella donna [1]. In Italia nel 2000 sono stati diagnosticati 24000 nuovi casi. I dati ISTAT mostrano come nel nostro Paese, nel corso degli ultimi anni, ci sia stato un lieve decremento della mortalità per cancro rettale che, comunque, continua a mantenersi alta. L'incidenza in Italia sarebbe di 44,5 per 100000 soggetti nel sesso femminile e

**Abstract:** L'introduzione delle nuove terapie neoadiuvanti, che prevedono l'utilizzazione di trattamenti chemio, radioterapici o la combinazione di entrambi prima del trattamento chirurgico, ha modificato la valenza del dato anatomicopatologico del pezzo operatorio. Le terapie neoadiuvanti si sono dimostrate in grado di influire sulla storia naturale di una neoplasia, inducendo una riduzione di volume, abbassando la percentuale di compromissione linfonodale, arrivando in alcuni casi a "sterilizzare" del tutto il resecato chirurgico che non presenta più alcun residuo neoplastico. E' nato in questo modo il concetto di "down staging", ovvero un cambiamento dello stadio inizialmente attribuito ad una neoplasia con il passaggio, al momento dell'intervento chirurgico, ad uno più favorevole. Nel presente lavoro mostriamo l'efficacia e la tossicità di nuovi farmaci radiosensibilizzanti, come le fluoropirimidine orali (capecitabine), in un gruppo di 47 pazienti studiati nel nostro reparto.

#### PAROLE CHIAVE

carcinoma del retto, radiochemioterapia neoadiuvante, preservazione dello sfintere anale.

di 48,5 per 100000 nel maschile. Dal punto di vista anatomico il retto viene generalmente diviso, in base a delle pieghe trasversali (valvole di Houston), in tre porzioni: il retto basso a 3-5 cm dall'orificio anale, il retto medio a 5-9 cm e il retto superiore a 9-13 cm. Questo perché l'ubicazione di un tumore rettale viene di solito indicata in base alla distanza dal limite anale.

Nel trattamento del carcinoma del retto gli obiettivi sono il controllo locale della malattia e la guarigione clinica, con il mantenimento di una qualità di vita accettabile.



L'atto chirurgico costituisce il momento fondamentale per il trattamento di tutti i tumori primitivi del grosso intestino. L'obiettivo è l'eradicazione di tutta la malattia macroscopicamente individuabile. Altre modalità terapeutiche sono poi necessarie per eliminare residui microscopici di malattia tanto a livello locale quanto a livello sistemico (radioterapia e chemioterapia). L'integrazione di queste tre modalità terapeutiche avviene tuttavia in modo diverso per i tumori del colon fino al retto superiore rispetto a quanto avviene per i tumori del retto extraperitoneale. Questi ultimi sono infatti caratterizzati da una diversa storia naturale, in particolare da una incidenza nettamente superiore di recidive locali rispetto ai tumori dei distretti intestinali più a monte.

I tumori del retto extraperitoneale richiedono un approccio multidisciplinare con una valutazione collegiale da parte del chirurgo, del radioterapista e dell'oncologo medico, possibilmente supportata dal gastroenterologo e dal radiologo, prima dell'atto chirurgico. Vista la maggiore incidenza di recidive locali, il rischio di sacrificio dello sfintere anale e la peggior prognosi globale è infatti generalmente necessario un trattamento radiante o chemioradiante complementare che può seguire e/o precedere l'intervento chirurgico.

La scelta delle modalità terapeutiche da impiegare (chirurgia, radioterapia, chemioterapia) e del timing per la loro integrazione dipende dallo stadio.

La terapia radiante neoadiuvata, ovvero prima dell'intervento chirurgico, ha una serie di potenziali vantaggi:

1. Downstaging della neoplasia
2. Riduzione della ipoperfusione e dell'ipossia tumorale e quindi migliore risposta alla radioterapia
3. Miglioramento della reseccabilità
4. Diminuzione della percentuale di recidive locali

La sola radioterapia pre-operatoria ha dimostrato di migliorare il controllo locale ma non la sopravvivenza in pazienti con neoplasie rettali reseccabili allo stadio II e III. Numerosi studi di fase 2, invece, mostrano incoraggianti risultati nell'utilizzo della combinazione radio-chemioterapia in pazienti con neoplasie reseccabili o non reseccabili.

Lo scopo di questo lavoro è quello di valutare l'efficacia e la tossicità di nuovi farma-

ci radiosensibilizzanti, come le fluoropirimidine orali (capacitabine).

### Materiali e metodi

Da Gennaio 2002 a Marzo 2005 sono stati trattati, presso l'U.O. di Radioterapia dell'Ospedale Oncologico M. Ascoli di Palermo, 47 pazienti (27 M e 10 F, età media 63.5 anni) con diagnosi istologicamente dimostrata di adenocarcinoma del retto, di questi 26 con una lesione del retto basso (< 5 cm dal margine anale) e 21 con un tumore T3. Tutti i pazienti sono stati sottoposti alla simulazione TC in posizione prona senza alcun sistema di immobilizzazione. Il trattamento integrato radio-chemioterapico prevedeva una dose di 1.8 Gy/die per 5 frazioni settimanali fino al raggiungimento di 45 Gy erogati da un acceleratore lineare di 15 MV di energia con MLC (collimatore multi lamellare). Sono stati associati alla radioterapia due differenti regimi di chemioterapia: a 38 pz (gruppo A) si somministrarono in infusione continua 225 mg/m<sup>2</sup> di 5-FU per tutto il periodo del trattamento, mentre 9 pz (gruppo B) assunsero giornalmente per os 800 mg/m<sup>2</sup> di capacitabina (profarmaco del 5-FU) per 5 giorni a settimana. I pazienti di entrambi i gruppi eseguirono una TC di rivalutazione 4 settimane dopo la fine del trattamento integrato e si sottoposero all'intervento chirurgico dopo 6 settimane.

Questa è una radioterapia di tipo conformazionale 3D in cui (secondo la raccomandazione ICRU) l'isodose del 95% dovrebbe racchiudere con il minor margine possibile il volume del PTV (planning target volume) qualunque forma esso abbia. E' una forma di radioterapia ad alta precisione basata sulla definizione volumetrica, tridimensionale, del tumore e dell'anatomia degli organi critici. Sulla base dei dati iconografici ottenuti dai moderni apparecchi (TC, RMN) è possibile simulare, ancora in realtà totalmente virtuale, qualsiasi orientamento dei fasci di radiazione, ponendosi in una situazione che consente all'operatore di "vedere" il paziente ed il bersaglio in modo coincidente con la sorgente radiogena e lungo l'asse del fascio che da essa origina. In questo modo è possibile ottimizzare la geometria del trattamento, scegliere il numero e l'angolo di incidenza di ogni singolo campo, conformare in modo preciso la dimensione dello stesso in rapporto alla for-

ma del bersaglio. Questo tipo di Radioterapia trova quindi oggi applicazione in particolari situazioni, nelle quali, per ottenere un buon risultato terapeutico, è necessario somministrare dosi più elevate, anche del 20-30%, di quelle possibili con tecnica convenzionale, riducendo così il rischio a carico degli organi sani.

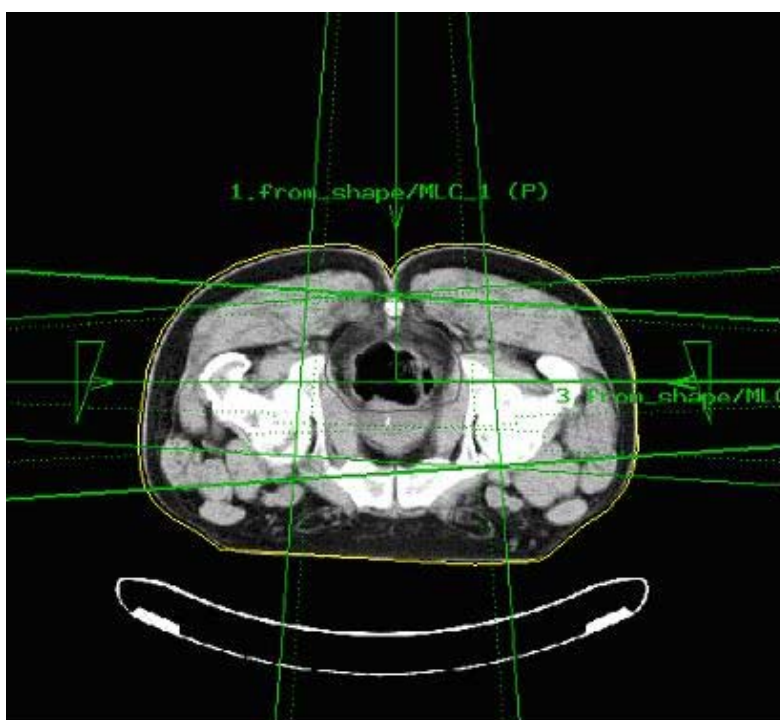
Il trattamento radioterapico si compone essenzialmente di tre fasi: simulazione TC, il Planning sistem e l'erogazione delle radiazioni. La simulazione consiste in un sistema dedicato alla Radioterapia che consente di eseguire delle immagini TC del paziente. L'aggettivo "dedicata" è riferito al fatto che, al contrario delle macchine diagnostiche ha un lettino rigido a superficie piatta così da permettere di sistemare il paziente nella identica posizione di trattamento. Queste immagini TC (fig.1) vengono trasferite ad un complesso sistema di calcolo (treatment planning system) attraverso il quale si stabilirà il trattamento ottimale da eseguire (numero di campi, porte d'ingresso dei fasci di radiazione ecc) nonché la dose che sarà erogata al tumore e quella captata dagli organi vicini (organi a rischio) che non sono target. Nel cancro del retto il trattamento standard è ormai quello a tre campi (uno postero-anteriore e due latero-laterali), che esclude gravose complicanze a carico degli organi a rischio e garantisce una dose omogenea al volume

tumorale. Il trattamento a 4 campi, che prevede l'aggiunta di un campo antero-posteriore, dovrebbe essere utilizzato nei casi in cui vi fosse un coinvolgimento neoplastico della vescica e/o della parete addominale anteriore. La figura 1 ottenuta al Plato Planning, mostra i tre fasci, la loro direzione e angolazione. Nella figura 2 è rappresentata l'elaborazione tridimensionale del target e l'area irradiata. Il volume target si estende dall'apice del sacro (1,5 cm sopra il promontorio sacrale) fino a 5 cm sotto il tumore primario; ai lati include le pareti laterali della pelvi ed i linfonodi iliaci interni, il margine posteriore del campo è critico perché il retto ed il tessuto peri-rettale sono situati appena anteriormente al sacro e al coccige di conseguenza il margine posteriore dovrebbe essere posto almeno ad 1,5-2 cm davanti al margine sacrale osseo anteriore. Nell'istogramma dose-volume (DVH) figura 3, ottenuto nel paziente con l'uso di 3 campi di irradiazione, si visualizza la curva di isodose per il target e inoltre si mette in evidenza la dose, trascurabile e tollerabile, presa dalle teste femorali considerate organi a rischio. A 45 Gy del target corrisponde un volume 0 delle teste femorali.

## Risultati

Nessun trattamento fu interrotto a causa delle reazioni avverse, mentre i dati relativi alla tossicità acuta di grado G1 nel tratto intestinale basso riguardarono 25 pz, 20 (52,6%) del gruppo A e 5 (55,5%) del gruppo B; altri 21 pz manifestarono una tossicità acuta G2, 17 (44,7%) nel gruppo A e 4 (44,4%) nel gruppo B e infine solo 1 singolo caso (2,3%) nel gruppo A con una tossicità G3 rivelatasi la prima settimana dopo il trattamento RT-CT.

Sulla base dei campioni



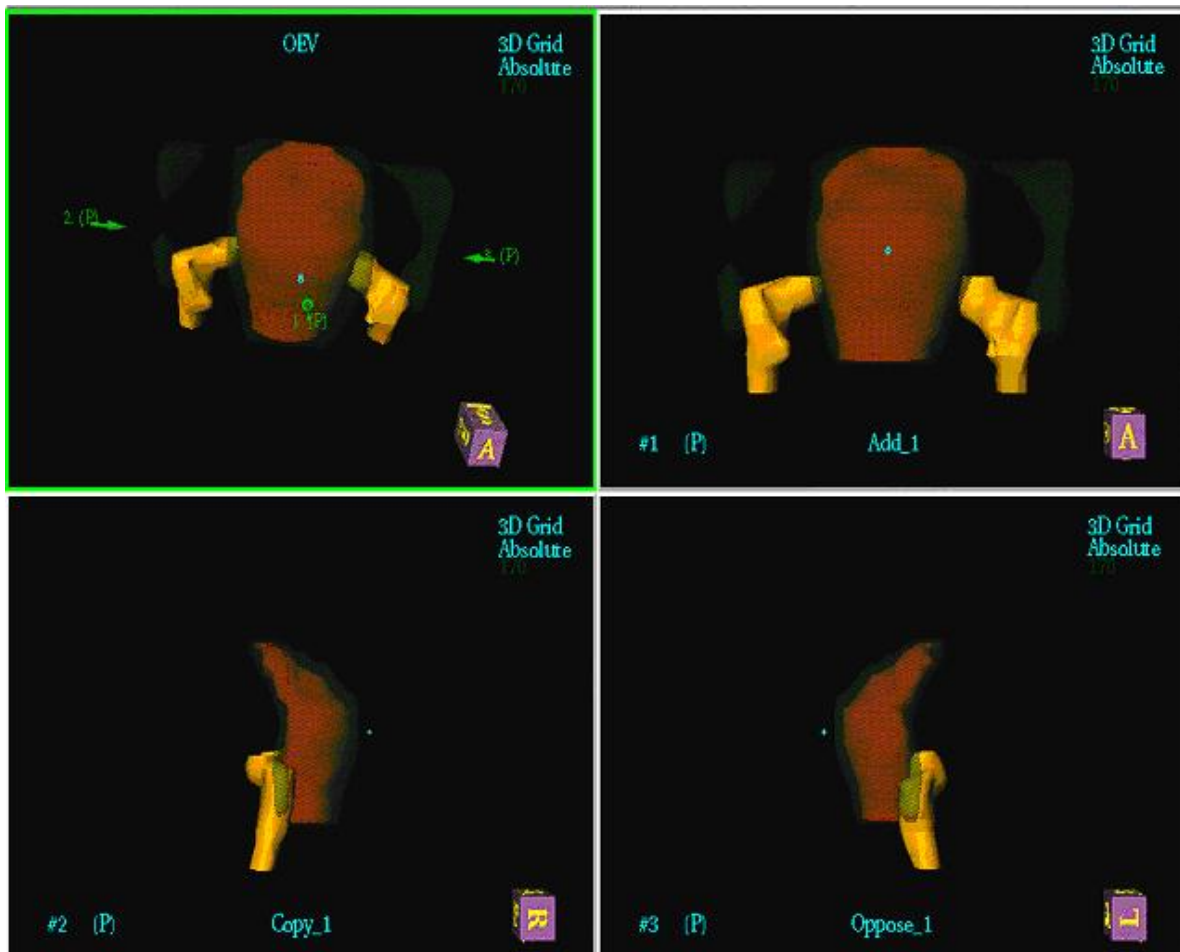
**Figura 1:** L'immagine rappresenta una sezione TC a livello della neoplasia e inoltre sono rappresentati graficamente i 3 fasci di radiazioni utilizzati nel trattamento (PA e LL).

istologici esaminati e della TC di rivalutazione, si osservarono 12 risposte patologiche complete, 10 del gruppo A (26,3%) e 2 del gruppo B (22,2%); 30 risposte patologiche parziali, 24 (63,1%) del gruppo A e 6 (66,6%) del gruppo B; 5 pazienti ebbero delle lesioni stabilizzate o senza progressione di malattia, 4 (1,05%) del gruppo A e (1,1%) del gruppo B. Attualmente, a causa di un follow-up troppo breve, non siamo in grado di fornire i dati riguardanti tassi di recidiva locale, DFS e OS. Dai dati di questo studio non si ricavano differenze significative, nei due piani di trattamento con le capacitabine o 5-FU in infusione continua, in termini di tossicità acuta o retrostadiatione della malattia; in ogni modo le inconvenienze legate all'uso del catetere intravenoso per l'infusione continua del 5-FU vengono superate dalla somministrazione orale della capacitabina, la quale inoltre rende possibile un trattamento terapeutico domiciliare, ovviamente preferito dal paziente.

## Discussione

La chirurgia radicale rimane il trattamento principale nella maggior parte dei pazienti con carcinoma del retto non disseminato e la competenza, l'esperienza del chirurgo sono sicuramente fattori che possono condizionare il risultato finale. Le più basse percentuali di recidive loco-regionali e la migliore conservazione della funzionalità sfinterica sono state ottenute da quei chirurghi che hanno eseguito la escissione totale del mesoretto (struttura celluloadipolinfatica che circonda il retto sottoperitoneale per 270° e nel suo contesto decorrono i vasi terminali dell'Arteria Mesenterica Inferiore). Il concetto di mesoretto fu portato alla ribalta nel 1982 quando Heald, Husbands e Ryall presentarono un primo lavoro in cui veniva descritta la tecnica di escissione del mesoretto, eseguita su 5 pazienti affetti da cancro del retto distale (T. E.M.)[2]. Heald, alla luce della sua esperienza, propose di eseguire l'asportazione in blocco di tale struttura nella terapia chi-

**Figura 2:** Elaborazione tridimensionale del target tramite programma PLATO: visione panoramica e BEV (beams eyes view) dei 3 fasci previsti (PA e LL) e distribuzione dell'isodose 95% (in verde).



chirurgica del cancro del retto medio e distale, in ragione del fatto che, dopo tale trattamento la percentuale di recidive locali riscontrate si attestavano solo al 5%[3]. Retto e mesoretto costituiscono una entità linfovaskolare ben precisa che deve essere asportata *en bloc* senza creare discontinuità nella fascia mesoretale, al fine di eseguire una exeresi oncologicamente radicale.

Nelle neoplasie in stadio avanzato (II-III) l'integrazione della radioterapia è stata suggerita dalla elevata percentuale di recidive locoregionali, che seguivano il trattamento chirurgico curativo. Queste percentuali risultavano più alte quando i margini di resezione erano anch'essi infiltrati dal tumore. E' stato dimostrato che la percentuale di fallimento locoregionale dopo trattamento chirurgico è fortemente dipendente dal grado di invasione della parete intestinale, dal coinvolgimento linfonodale e dai margini di resezione, fattori predittivi

anche di metastasi a distanza [4].

L'associazione della radioterapia pre-operatoria con la chemioterapia, è stata impiegata esclusivamente in neoplasie localmente avanzate alla valutazione clinica o all'imaging transrettale. Gli esiti riportati, sono risultati nettamente i migliori rispetto alla radioterapia da sola, malgrado un certo incremento della tossicità acuta, ma senza conseguenze sulla morbilità perioperatoria.

Il Swedish Rectal Cancer trial (SCRT), fu il primo trial randomizzato condotto tra il 1-1987 e il 1990, sulla RT neoadiuvante che dimostrò vantaggi nella sopravvivenza quando paragonato alla chirurgia da sola [5]. Molti trials di fase II sulla radiochemioterapia in neoadiuvante confermano un tasso di reseccabilità tra il 79% e il 100% e una sopravvivenza globale del 69% a tre anni e del 51% a cinque anni [6].

L'approccio pre-operatorio (neoadiuvante) ha un rischio di sequele pressochè nullo,

EVAL 3: DVH

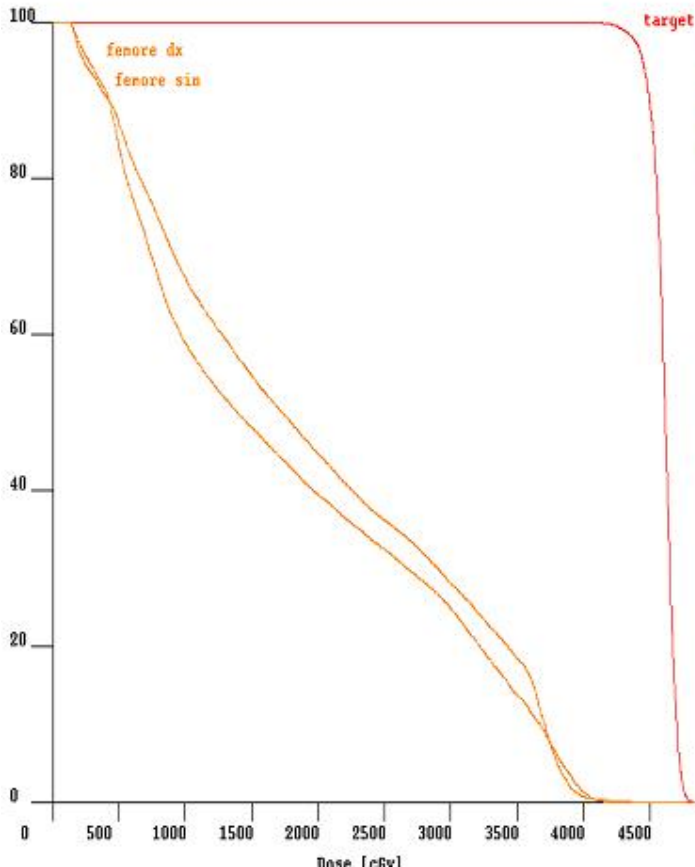
P16c08  
Dose Volume Histogram  
(Integral)

06/17/2003, 10:52:37

Dose displayed:  
Ext.Bean total dose as in RTS

Brachytherapy:Not loaded  
External Beam:1 plan loaded  
Transformation:Not calculated

Volume [%]      # of points: 100000  
Max. Dose [cGy]: 4881



VOI	Vol. (cc)	Area (%)	Dose (cGy)		
			Max	Min	Avg.
target	877.9	94	4817	3362	4604
femore	113.2	39	4355	126	1929
femore	122.5	36	4150	129	1764

**Figura 3:** Nell'istogramma dose-volume (DVH) si visualizza la curva di isodose per il target e inoltre si mette in evidenza la dose, trascurabile e tollerabile, presa dalle teste femorali considerate organi a rischio. A 45 Gy del target corrisponde un volume 0 delle teste femorali.

ma per la difficoltà di definire clinicamente il grado di penetrazione parietale della malattia è stato a lungo impiegato in maniera non selettiva su tutti i pazienti giudicati clinicamente operabili, anche se per una parte di questi, con malattia intraparietale (T1-T2), aveva scarse prospettive di utilità. Attualmente, questo svantaggio è superato dalle tecniche di imaging transrettale (Eco e RMN), che devono essere impiegate nei tumori esplorabili con queste metodiche, per porre l'indicazione al trattamento. La radioterapia preoperatoria ha anche il vantaggio di agire su tessuti meglio ossigenati e quindi più radiosensibili.

Le opzioni di radioterapia pre-operatoria sono in realtà due: la prima, detta "short course" che consiste nella somministrazione di una dose di 15-25 Gy con frazioni singole di 5 Gy ripetute per 3-5 giorni consecutivi, con chirurgia immediata; la seconda, la più utilizzata, prevede un frazionamento convenzionale di 1.8-2.0 Gy per seduta, 5 sedute settimanali per una dose totale che varia nei diversi studi da 35 a 45 Gy, con la chirurgia effettuata dopo 4-8 settimane. La seconda modalità, lasciando al tumore il tempo di regredire (down-staging), può anche consentire la conversione ad una chirurgia conservativa. Nel 70% dei casi si verifica una riduzione delle dimensioni della massa tumorale e dell'infiltrazione parietale con conseguente down-staging; nel 15-25% dei casi l'esame anatomico patologico del pezzo operatorio dimostra la completa scomparsa del tumore. La remissione patologica completa rappresenta un elemento prognostico rilevante ed è seguita dal controllo definitivo della malattia in oltre il 90% dei casi.

Quindi gli obiettivi della radio-chemioterapia neo-adiuvante sono principalmente due:

- 1) Controllo locale e conseguente guarigione clinica.
- 2) Conservazione della funzionalità sfinterica nei tumori del retto basso e ultrabasso.

Nel primo caso, diversi studi hanno dimostrato come la radio-chemioterapia neo-adiuvante sia in grado di migliorare il controllo locale, la sopravvivenza libera da malattia e la sopravvivenza globale, garantendo in una buona percentuale di casi la completa guarigione clinica. In termini numerici la terapia neoadiuvante combinata (radio-chemio) può ridurre la percentua-

le di recidiva dal 27% all'11% e migliorare la sopravvivenza libera da malattia dal 45% al 58%. Quando viene applicata in associazione all'escissione totale del mesoretto (T.E.M.), la terapia preoperatoria può ridurre l'incidenza di recidiva locale al 2-3% [7, 8].

Il secondo obiettivo, di primaria importanza, dipende principalmente dalla risposta al trattamento radio-chemioterapico, cioè dall'entità del down staging. Esso, infatti, si associa ad una riduzione volumetrica della massa tumorale e potrebbe permettere ai pazienti con neoplasie del retto basso, destinati ad un intervento di Miles, di diventare candidati ad un intervento di conservazione dello sfintere anale.

L'evoluzione delle tecniche radioterapiche e l'impiego di chemioterapici più idonei hanno migliorato e sicuramente miglioreranno il livello di tossicità della terapia combinata garantendo risultati sempre più soddisfacenti. Attualmente la capecitabina, ovvero la fluropirimidina orale, precursore inattivo del 5-FU, rappresenta una valida alternativa all'infusione continua del 5-FU, con uguale attività e buona tolleranza.

#### **bibliografia**

1. Howe HL, Wingo PA, Thun MJ: Annual report to the nation on the status of cancer (1973 through 1998), featuring cancers with recent increasing trends. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:824-42
2. Heald RJ, Husband EM, Ryall RD: The mesorectum in rectal cancer surgery--the clue to pelvic recurrence?. *Br J Surg* 1982; 69:613-6
3. Heald RJ, Moran BJ, Ryall RD, Sexton R, MacFarlane JK; Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997. *Arch Surg* 1998;133:894-9
4. Mendenhall WM, Million RR, Pfaff WW; Patterns of recurrence in adenocarcinoma of the rectum and rectosigmoid treated with surgery alone: implications in treatment planning with adjuvant radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1983;9:977-85.
5. Swedish rectal cancer trial: improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *New England Journal of Medicine*.1997;336:980-987
6. Chan A, Wong A, Lamgevin J, Khoo R, preoperative concurrent 5-FU infusion, mitomycin C and pelvic radiation therapy in



tethered and fixed rectal carcinoma.  
IROBP 1993;25:791-9

7. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer: Swedish Rectal Cancer Trial. N Engl J Med. 1997;336:980-7.

8. Kapiteijn E, Marijnen CA, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for respectable rectal cancer. N Engl J Med 2001; 345:368.

# Case Report

CAPSULA EBURNEA, 2(5), 2007 p.1

## REHABILITATION OF PELVIC FLOOR IN A WOMAN AFTER UROGYNECOLOGICAL SURGERY FAILURE: FOLLOW-UP AFTER RETRIEVAL WITH PHYSIOKINESY-BIOFEEDBACK

## RIABILITAZIONE DEL PAVIMENTO PELVICO NELLA DONNA DOPO INSUCCESSO CHIRURGICO UROGINECOLOGICO: FOLLOW-UP DOPO RECUPERO CON FISIOCHINESI-BIOFEEDBACK

Antonio Martorana and Claudio Di Gangi

\* Istituto di Ostetricia e Ginecologia, Università degli Studi di Palermo, Via del Vespro 129, Palermo, Italy

Correspondence: claudiodigangi@hotmail.it

**CAPSULA EBURNEA, 2(5):1-3, 2007.**

Received: 2nd March 2007, Revised: 10 March 2007, Accepted: 14th March 2007

**Abstract:** The Authors report a case of a woman affected by recidivant urinary incontinence after conservative surgery with Tension-free Vaginal Tape (TVT), and subsequent severe pelvic aches. The empirical rehabilitative approach of pelvic floor muscles determined improvement of symptoms for many years before and after oestrogen menopausal deprivation.

**KEYWORDS:** Rehabilitation, urinary incontinence, biofeedback.

### Introduzione

Oggi si impone la possibilità di offrire alla donna con insufficienza lieve, media e talvolta anche grave della muscolatura del pavimento pelvico una o più metodiche di riabilitazione del piano muscolo-aponeurotico pelvico.

La necessità di tale esigenza deriva oltre che da motivi etici legati all'opportunità di offrire alle pazienti gli approcci terapeutici meno invasivi che mantengono però buone possibilità di risolvere la lesione primaria o almeno i sintomi, anche dalle esigenze cautelative per il medico che oggi rivestono un'importanza non secondaria.

È su questa base che la riabilitazione perineale, proposta già all'incirca 60 anni fa, viene presa in considerazione ed applicata sempre di più in questi ultimi anni.

Infatti recentemente la riabilitazione si è rivolta al trattamento di molteplici fasce di età e di patologie uscendo dall'alveo dell'uroginecologia per rivolgersi anche alla cura di incontinenza urinaria da stress in gravidanza, in epoca sia pre-partum che post-natale. La riabilitazione effettuata in

**Abstract:** Gli autori riportano il caso di una donna affetta da incontinenza urinaria persistente in seguito ad intervento chirurgico conservativo con applicazione di Tension-free Vaginal Tape (TVT), cui è seguita anche la comparsa di algie pelviche. L'approccio riabilitativo dei muscoli del pavimento pelvico ha dato benefici per molti anni prima e dopo la deprivazione estrogenica menopausale.

**PAROLE CHIAVE:** Riabilitazione, incontinenza urinaria, biofeedback.

epoca prenatale è risultata infatti in grado di ridurre la frequenza della comparsa di insufficienze del pavimento pelvico in epoca post-partum (1).

Nell'incontinenza urinaria da stress con ipermobilità del collo vescicale, studi recenti hanno dimostrato che la riabilitazione muscolare pelvica è in grado di indurre maggiore tonicità del muscolo elevatore dell'ano nella sua componente pubococcigea. Questi effetti hanno determinato una riduzione della dislocazione del collo vescicale alla manovra di Valsalva (escursione rotazionale) ed un netto miglioramento della anatomia funzionale vescicale (ultrasonografia trans-perineale) e della capacità contrattile dei muscoli del pavimento pelvico (2).

Anche in casi di urgenza o di forme di incontinenza urinaria mista, la riabilitazione è risultata efficace tanto che alcuni autori la suggeriscono come trattamento conservativo di prima linea, nonostante molti aspetti della questione debbano essere ulteriormente approfonditi (3).

Diversi possibili effetti positivi sono stati

inoltre osservati con l'elettrostimolazione seguita da biofeedback e chinesiterapia in gravi casi di incontinenza post chirurgica (4).

In questo studio abbiamo valutato il caso di una donna seguita per oltre sette anni monitorando i risultati clinico-strumentali e la qualità di vita della paziente dopo la terapia riabilitativa, al fine di verificare che i risultati raggiunti venissero mantenuti nel tempo.

### **Caso Clinico**

Paziente G.A. 52 anni, operata all'età di 45 anni per uretrocistocele con incontinenza urinaria da sforzo. Era stato applicato un TVT (Tension-free Vaginal Tape) in altro nosocomio. In seguito a tale intervento la paziente ha presentato ritenzione urinaria ed algie in sede vaginoperineale e di conseguenza è stata effettuata la rimozione del TVT. Pur diminuendo la sintomatologia algica persiste l'incontinenza urinaria da sforzo per cui la paziente è stata rivalutata dopo sei mesi e trattata con elettrostimolazione, biofeedback e chinesiterapia domiciliare (5).

La rivalutazione ha messo in evidenza una ridotta contrattilità dell'elevatore, soprattutto delle due componenti pubococcigee.

La disfunzione muscolare del pavimento pelvico è stata rilevata mediante visita ginecologica al fine di valutare l'attività volontaria dei muscoli al comando.

La ridotta attività contrattile è stata valutata clinicamente nella fase follicolare del ciclo (9° giorno) con il "test del pubococcigeo": si è così percepita una riduzione della forza contrattile con tenuta modesta e dissinergia muscolare. In seguito è stata effettuata la valutazione strumentale mediante elettromiografia perineale che ha obiettivamente la disfunzione muscolare presente, per la quale è stata proposta la terapia riabilitativa.

Essa è stata inizialmente praticata con il sistema Spettral Sereme, con il programma di stimolazione elettrica funzionale ed il programma di biofeedback; dopo avere ottenuto il recupero funzionale, con la chinesiterapia domiciliare.

Per la stimolazione elettrica funzionale è stata utilizzata una sonda vaginale con cinque elettrodi ad anello ad attivazione variabile, onde selezionare i punti di migliore stimolazione ed ottimizzare l'effetto di contrazione riflessa (frequenza di stimo-

lazione: 50 Hz; ampiezza di impulso: 1 m/sec; potenza: 5 x 10 minuti durante la prima seduta e 5 x 20 minuti nelle sedute successive); per il biofeedback si è utilizzato il programma apposito (5).

Il numero di sedute è stato di tre alla settimana per due settimane e quindi di due alla settimana per le successive due settimane. La chinesiterapia domiciliare è stata eseguita giornalmente interrompendo il flusso urinario durante la prima minzione del mattino facendo eseguire tre serie di venti contrazioni rapide del pubococcigeo (della durata di almeno 4 secondi ciascuna) con un intervallo di 8 secondi le une dalle altre; sono stati inoltre consigliati l'automatizzazione dell'attività muscolare durante gli atti della vita quotidiana ed esercizi di mobilizzazione e di stretching (6). Gli esercizi di mobilizzazione prevedevano l'esecuzione per 4-8 volte di una intra- ed extra-rotazione degli arti inferiori in posizione supina ed il basculamento del bacino in posizione prona ed in posizione seduta. Gli esercizi di stretching erano rappresentati dalla rotazione destra e sinistra degli arti inferiori in posizione supina e dalla flessione del tronco a destra e a sinistra in posizione seduta, che la paziente eseguiva per 4-8 volte.

I primi due controlli dopo il mese di riabilitazione sono stati eseguiti ogni 3 mesi; i successivi ogni 6 mesi fino ad oggi. Le sedute, ciascuna della durata di 40 min. effettive di terapia riabilitativa, sono state dieci e dopo 6 mesi il ciclo è stato ripetuto. La paziente non presentava patologie mediche generali (bronchite cronica, stipsi cronica, patologie del rachide).

L'effetto della terapia riabilitativa ha permesso il recupero dell'attività volontaria dei muscoli del pavimento pelvico, con risultati buoni durante il primo anno e discreti negli anni successivi. Infatti dopo il 2° ciclo di terapia riabilitativa si è avuta la stabilità del recupero funzionale fino ad oggi. Negli ultimi anni la paziente è ulteriormente migliorata, pur non essendo perfettamente continente, soprattutto in seguito al crollo esponenziale della produzione estradiolica ovarica per la sopravvenuta menopausa.

### **Conclusioni**

Il caso appena descritto è emblematico poiché rientra tra i numerosi casi di insuccesso chirurgico nell'incontinenza urinaria

da sforzo.

Tale sindrome infatti è complessa e di eziopatogenesi non sempre precisabile esattamente soltanto con la clinica e con la diagnostica strumentale.

Va sottolineato infatti che ancora oggi molti approcci chirurgici, soprattutto quelli ritenuti semplici (come l'applicazione di TVT), vengono effettuati senza il necessario studio clinico e urodinamico.

Ancor più, data la proposta e la propaganda della semplicità del metodo da parte del produttore, l'intervento viene spesso effettuato senza gli accorgimenti diagnostici necessari e con aumentate possibilità di insuccesso.

Talvolta, come nel nostro caso, oltre alla persistenza della sintomatologia originale compare anche una sintomatologia algica che peggiora di gran lunga la qualità di vita della donna non soltanto dal punto di vista strettamente urinario ma coinvolgendo anche la sfera sessuale.

La fisioterapia dei muscoli del pavimento pelvico è stata proposta da diverso tempo e numerosi studi hanno confermato la sua validità nell'incontinenza urinaria da sforzo nella donna in tutte le fasce d'età considerate e in condizioni fisiopatologiche diverse (2).

Un aspetto particolarmente importante è rappresentato dal recupero funzionale che è possibile ottenere anche per quelle pazienti per le quali un intervento chirurgico non è stato in grado di risolvere il problema.

L'idea di potere impiegare le metodiche sopra citate (fisioterapia, elettrostimolazione, biofeedback), singolarmente o associate tra loro, soprattutto in presenza di muscolatura pelvica insufficiente, ipotonica e rilasciata, è oggi suffragata dall'evidenza che anche muscoli trattati chirurgicamente possono rispondere in maniera adeguata con netto miglioramento della qualità di vita della donna.

Il caso che abbiamo studiato e di cui riportiamo la nostra testimonianza, rappresenta una dimostrazione di questa possibilità.

### **Bibliografia**

1. Letouzey V, de Tayrac R, Paradis N, Mares P: Antenatal perineal rehabilitation in patients with stress urinary incontinence during pregnancy: preliminary study. *J.Gynecol.Obstetric Biol. Reprod.* (Paris) 2006; 35:773-777.

2. Balmforth JR, Mantle J, Bidmead J, Cardoso L: A prospective observational trial of pelvic floor muscle training for female stress urinary incontinence. *BJU Int.* 2006; 98:811-817.

3. Hay-Smith EJ, Dumoulin C: Pelvic floor muscle training versus no treatment, or inactive control treatments, for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 E\_pub Jan 25.

4. Hagen S, Stark D, Maher C, Adams E: Conservative management of pelvic prolapse in women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 E\_pub 18.

5. Tagliavia A: The rehabilitative treatment of asymptomatic muscular perineal dysfunction in urogynecology. *Urogynecologia I J* 1995; 2:67-80.

6. Bourcier A, Juras J: Kinesiterapie pelvi-perineale. *Urodynamique et readaptation en urogynecologie.* Vigot, Paris 1986;209-235.



## MAY HSP60 AND HSP10 EXPRESSION DURING LUNG CARCINOGENESIS CONFIRM THE "HIPPOCRATES PARADOX"?

## PUÒ L'ESPRESSIONE DELL'HSP60 E DELL'HSP10 DURANTE LA CANCEROGENESI BRONCHIALE CONFERMARE IL "PARADOSSO DI IPPOCRATE"?

Francesco Cappello<sup>1</sup> and Antonino Di Stefano<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Experimental Medicine, University of Palermo, and <sup>2</sup>"S. Maugeri" Foundation, Heart and Lung Cytoimmunopathology of Veruno (NO), Italy.

Correspondence: francapp@hotmail.com

**CAPSULA EBURNEA, 2(6):1-3, 2007.**

Received: 9th March 2007, Accepted: 15th March 2007

**Abstract:** Hsp60 and Hsp10 expression alteration may be directly or indirectly related to arise and/or progression of lung diseases. Indeed, we already demonstrated that the loss of their protective effects may drive bronchial epithelium towards cancer. We now hypothesise that a similar alteration may contribute to impairment of immunological responses in the more severe forms of chronic obstructive lung diseases, having thus a role in the progression of this disease.

**KEY WORDS:** Chaperonins, chronic inflammatory lung disease, bronchial cancer.

**Abstract:** Una alterazione della regolazione dell'espressione dell'Hsp60 e dell'Hsp10 può direttamente o indirettamente essere alla base dell'insorgenza e della progressione di patologie polmonari. Abbiamo già mostrato infatti che la perdita della loro funzione protettiva può condurre l'epitelio bronchiale normale a divenire tumorale. Ipotizziamo ora che una medesima alterazione può contribuire ad alterare la risposta immunologica nelle forme più severe di broncopneumopatia cronica ostruttiva, avendo quindi un ruolo nella progressione della malattia.

**PAROLE CHIAVE:** Chaperonine, malattie infiammatorie croniche del polmone, carcinoma broncogeno.

Recently Wheeler and Wong (W&W) described how the expression of Heat Shock Proteins (Hsps) may grow in response to a variety of stressors. In particular, they focused on the fact that the expression of some Hsps, like Hsp27, Hsp32, Hsp60 and Hsp70, may be upregulated possibly as a cytoprotective response stimulated by danger signals during acute lung disease [1]. Concerning Hsp60, the Authors report that many factors induce the overexpression of this gene, like ozone and heavy metals exposure, concluding that Hsp60 confers stress tolerance in the lung, like in other organs. Concerning this hypothesis, we here report some our recent clinical studies which extend the notions presented by W&W, demonstrating a wider spectrum of actions for these chaperonins. Hsp60 and its co-chaperonin Hsp10 work closely together in mitochondria and other cellular compartments to confer the three-

dimensional structure to proteins and to stabilize cytoskeletal and cytoplasmic proteins. Both are overexpressed during carcinogenesis of large bowel [2,3,4], uterine exocervix [4,5], prostate [6], oesophagus [7] and ovary [8], while their expression did not change significantly in myelodysplasia and during breast cancer development (our unpublished data). By contrast, in at least two anatomical districts, specifically urinary bladder [9,10] and airway [11,12], they may be downregulated.

In particular, in a recent work [12], we found that the development and progression of bronchial cancer in smokers with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is related to the loss of Hsp60 and Hsp10 immunopositivity. It is known that COPD patients develop a chronic inflammatory response involving peripheral and central airways [13]. As W&W reported, Hsp60 may activate the immunitary re-

sponse during inflammation, resulting in dendritic cell (DC) activation and maturation, and release of proinflammatory cytokines. DCs are reported to be decreased in tobacco smoke exposed mice [14] and neutrophil elastase from COPD patients sputa inhibited DC maturation and functions impairing the normal immune response in these patients [15]. It is also well known that DCs activation may contribute to limit tumoral progression in breast [16], oesophagus [17], and other organs. We already postulated that a clinical positive response can be recognised during COPD progression until the immunitary system remains responsive and capable to orchestrate a cellular mediated response devoted to lung repair [13]. It has been also previously reported a downregulation of CD3+ cells coexpressing CCR5 receptor (mainly expressed on T cells producing IFN $\gamma$ ) in severe COPD patients compared to mild COPD and control smoking subjects [18]. Moreover, Hsp60 may induce CCR5 overexpression by CD3+ cells, while oral administration of human Hsp60 recombinant DNA vaccine was associated with a decreased expression of CCR5+ Th1 and with a better control of clinical manifestations in patients with Behcet's disease [19] and adjuvant arthritis [20].

So that, Hsp60 stimulation of DCs and orchestration of a Tc1 positive response in smokers with COPD or other diseases having a prominent Tc1 inflammatory response, can be considered part of the cellular and molecular control for an adequate and effective immunological response, while in contrast, its dysregulation may promote disease progression. Unfortunately, at present Hsp60 and Hsp10 have not yet been investigated in the progression of COPD, but we are working on that. Nevertheless, we have already observed that alterations of some of these mechanisms, such as downregulation of Hsp60 and Hsp10 at epithelial level, may start the imbalance conducting to a dysregulation of the immunitary response and ultimately to lung cancer development in patients suffering from COPD [12].

We then conclude postulating that dysregulation of Hsp60 and Hsp10 proteins could be (directly or indirectly) related to manifestations or to progression of lung diseases. In fact, the loss of their protective effects may drive bronchial epithelium

towards cancer. Moreover, we hypothesise that it may contribute to impairment of immunological responses in the more severe forms of COPD playing a role in the progression of this disease. Nevertheless, further investigations are necessary to better address the role of these Hsps in both acute and chronic lung injuries. Paraphrasing the phrase of Hippocrates that W&W reported at the beginning of their review, "That which drug and scalpels cannot cure, *heat shock proteins* (Nature?) may cure, alternatively it must be determined to be incurable".

### References

1. Wheeler DS, Wong HR. Heat shock response and acute lung injury. *Free Radic Biol Med* 2007; 42:1-14.
2. Cappello F, Bellafiore M, Palma A, David S, Marcianò V, Bartolotta T, Sciume C, Modica G, Farina F, Zummo G, Bucchieri F. 60KDa chaperonin (HSP60) is overexpressed during colorectal carcinogenesis. *Eur J Histochem* 2003; 47:105-110.
3. Cappello F, David S, Rappa F, Bucchieri F, Marasà L, Bartolotta TE, Farina F, Zummo G. The expression of HSP60 and HSP10 in large bowel carcinomas with lymph node metastase. *BMC Cancer*. 2005; 28:139.
4. Cappello F, Bellafiore M, David S, Anzalone R, Zummo G. Ten kilodalton heat shock protein (HSP10) is overexpressed during carcinogenesis of large bowel and uterine exocervix. *Cancer Lett*. 2003; 196:35-41.
5. Cappello F, Bellafiore M, Palma A, Marcianò V, Martorana G, Belfiore P, Martorana A, Farina F, Zummo G, Bucchieri F. Expression of 60-kD heat shock protein increases during carcinogenesis in the uterine exocervix. *Pathobiology* 2002; 70:83-88.
6. Cappello F, Rappa F, David S, Anzalone R, Zummo G. Immunohistochemical evaluation of PCNA, p53, HSP60, HSP10 and MUC-2 presence and expression in prostate carcinogenesis. *Anticancer Res*. 2003; 23(2B):1325-1331.
7. Faried A, Sohda M, Nakajima M, Miyazaki T, Kato H, Kuwano H. Expression of heat shock protein Hsp60 correlated with the apoptotic index and patient prognosis in human oesophageal squamous cell carcinoma. *Eur J Cancer* 2004; 40:2804-2811.

8. Schneider J, Jimenez E, Marenbach K, Romero H, Marx D, Meden H. Immunohistochemical detection of HSP60-expression in human ovarian cancer. Correlation with survival in a series of 247 patients. *Anti-cancer Res.* 1999; 19(3A):2141-2146.
9. Leuret T, Watson RW, Molinie V, O'Neill A, Gabriel C, Fitzpatrick JM, Botto H. Heat shock proteins HSP27, HSP60, HSP70, and HSP90: expression in bladder carcinoma. *Cancer* 2003; 98 (5):970-977.
10. Cappello F, David S, Ardizzone N, Rappa F, Marasà L, Bucchieri F, Zummo G. Expression of Heat Shock Proteins Hsp10, Hsp27, Hsp60, Hsp70 and Hsp90 in urothelial carcinoma of urinary bladder. *J. Cancer Molec.* 2006; 2:73-77.
11. Cappello F, Di Stefano A, D'Anna SE, Donner CF, Zummo G. HSP60 immunopositivity as a novel biomarker of bronchial carcinogenesis. *Lancet Oncol.* 2005; 6:816.
12. Cappello F, Di Stefano A, David S, Rappa F, Anzalone R, La Rocca G, D'Anna SE, Magno F, Donner CF, Balbi B, Zummo G. Hsp60 and Hsp10 down-regulation predicts bronchial epithelial carcinogenesis in smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Cancer* 2006; 107:2417-2424.
13. Di Stefano A, Caramori G, Ricciardolo FLM, Capelli A, Adcock IM, Donner CF. Cellular and molecular mechanisms in chronic obstructive pulmonary disease: an overview. *Clin Exp Allergy* 2004; 34:1156-1167.
14. Robbins CS, Dawe DE, Goncharova SI, Pouladi MA, Drannik AG, Swirski FK, Cox G, Stampali MR. Cigarette smoke decreases pulmonary dendritic cells and impacts antiviral immune responsiveness. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2004; 30:202-211.
15. Roghanian A, Drost EM, MacNee W, Howie SE, Sallenave JM. Inflammatory lung secretions inhibit dendritic cell maturation and function via neutrophil elastase. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 174:1189-1198.
16. Coventry BJ, Morton J. CD1a-positive infiltrating-dendritic cell density and 5-year survival from human breast cancer. *Br J Cancer* 2003; 89:533-538.
17. Cappello F, Rappa F, Bucchieri F, Zummo G. CD1a: a novel biomarker for Barrett's metaplasia? *Lancet Oncol.* 2003; 4:497.
18. Di Stefano A, Capelli A, Lusuardi M, Caramori G, Balbo P, Ioli F, Balbi B, Chung KF, Adcock IM, Barnes PJ, Donner CF. Decreased T-lymphocyte infiltration in bronchial biopsies of subjects with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Exp Allergy* 2001; 31:893-902.
19. Stanford M, Whittall T, Bergmeier LA, Lindblad M, Lundin S, Shinnick T, Mizushima Y, Holmgren J, Lehner T. Oral tolerization with peptide 336-351 linked to cholera toxin B subunit in preventing relapses of uveitis in Behcet's disease. *Clin Exp Immunol* 2004; 137:201-208.
20. Quintana FJ, Carmi P, Mor F, Cohen IR. DNA fragments of the human 60-kDa heat shock protein (HSP60) vaccinate against adjuvant arthritis: identification of a regulatory HSP60 peptide. *J Immunol.* 2003; 171:3533-3541.

## **CIGARETTE SMOKE DAMAGES THE BRONCHIAL EPITHELIUM: MOLECULAR CONFIRMS.**

## **IL FUMO DI SIGARETTA DANNEGGIA L'EPITELIO BRONCHIALE: CONFERME MOLECOLARI.**

Anna Ribbene

Dipartimento di Medicina Sperimentale, University of Palermo, Italy, and Division of Infection, Inflammation and Repair, University of Southampton, U.K.

Correspondence: anna.r1978@libero.it

### **CAPSULA EBURNEA, 2(7):1-4, 2007.**

Received: 8th March 2007, Revised: 8th April 2007, Accepted: 12th April 2007

**Abstract:** The bronchial epithelium is exposed to oxidants from external environment. The main sources of exogenous oxidants is the cigarette smoke (CS). Aldehydes and oxidants are main components of CS and induce apoptosis on lung cells. In asthmatic disease, the bronchial epithelium is susceptible to oxidants that cause apoptosis also in primary bronchial epithelial cultures. Caspases play a key role in apoptotic pathway and in particular Caspase-3 is involved in apoptotic pathway. Then, it is possible that caspases are implicated in oxidants induced apoptosis of the bronchial epithelial cells? In the present review, we discuss the most recent molecular studies on this topic; their results can be also useful for therapeutic purpose.

**KEYWORDS:** Bronchial Epithelium, Cigarette Smoke, Asthma, Caspases.

### **Introduzione**

L'epitelio bronchiale umano agisce come una barriera fisica proteggendo l'ambiente delle vie aeree attraverso l'attività ciliare, ed in casi patologici, anche attraverso la secrezione di molecole citoprotettrici, quali fattori di crescita EGF, TGF-beta, citochine ed altri mediatori autacoidi. E' un epitelio sottoposto a varie sostanze ossidanti presenti nell'ambiente, quali ossido di azoto, ozono, gas di scarico e fumo di sigaretta (fig 1).

Le specie reattive dell'ossigeno, contenute anche nel fumo di sigaretta, inducono stress ossidativi o processi flogistici con conseguente attivazione del processo di morte cellulare programmata, ed inoltre sono capaci di ridurre la funzione di clearance mucociliare dell'epitelio respiratorio

**Abstract:** L'epitelio bronchiale è continuamente soggetto all'azione di ossidanti inalati dall'ambiente. Una delle principali fonti di ossidanti esogeni è rappresentata dal fumo di sigaretta. Aldeidi ed ossidanti, due dei maggiori costituenti del fumo di sigaretta, sono in grado di indurre apoptosi di cellule polmonari. Nella patologia asmatica l'epitelio bronchiale è suscettibile all'azione degli ossidanti che determinano un aumento dei livelli di apoptosi in colture primarie di epitelio bronchiale. Le caspasi giocano un ruolo fondamentale nei processi apoptotici ed è che la Caspasi-3 è maggiormente coinvolta nelle fasi finali della cascata apoptotica. E' possibile, dunque, che nell'apoptosi indotta dagli ossidanti nelle cellule epiteliali bronchiali sia attivato il pathway delle caspasi? Questo eventuale studio molecolare potrebbe servire per scopi terapeutici nell'asma.

**PAROLE CHIAVE:** Epitelio Bronchiale, Fumo di Sigaretta, Asma, Caspasi.

(1).

L'epitelio bronchiale danneggiato diventa una fonte importante di mediatori autacoidi, citochine e fattori di crescita, che concorrono nel cronicizzare l'infiammazione e nell'indurre un aumento del numero di miofibroblasti, avvenimenti che conducono al cosiddetto rimodellamento tissutale (2, 3, 4). Inoltre, un danno epiteliale bronchiale può essere dovuto anche a fenomeni apoptotici indotti in risposta a determinati stimoli. Infatti, recenti studi dimostrano che nella patologia asmatica l'epitelio bronchiale è esposto all'azione degli ossidanti che determinano un aumento dei livelli di apoptosi in colture primarie epiteliali bronchiali (5).

Lo scopo di questa review è di illustrare brevemente i più recenti studi delle altera-



zioni dei meccanismi molecolari che si verificano nell'unità epitelio-mesenchimale delle vie aeree quando viene esposto al fumo di sigaretta.

### Fumo di sigaretta ed interazione con l'apparato respiratorio

Il fumo di sigaretta è una delle prime sostanze alle quali l'epitelio bronchiale è esposto. E' costituito da un miscuglio gassoso contenente minute particelle liquide e solide in sospensione e può quindi essere definito un aerosol concentrato, nel quale si trova disperso materiale corpuscolato di piccolissime dimensioni. La composizione chimica del fumo di sigaretta è complessa e variabile e dipende dalla qualità del tabacco, dalle lavorazioni cui è sottoposto, dal modo in cui viene fumato (6). Nel fumo di sigaretta, inoltre, si distingue una componente volatile ed una non volatile, entrambe contenenti sostanze citotossiche (7), e secondo alcuni studi, gli effetti citotossici degli estratti del fumo di sigaretta sono dovuti alla componente volatile. Composti come aldeidi ed ossidanti, facenti parte del fumo di sigaretta, è già stato dimostrato inducono apoptosi di cellule polmonari (8, 9).

### L'apoptosi

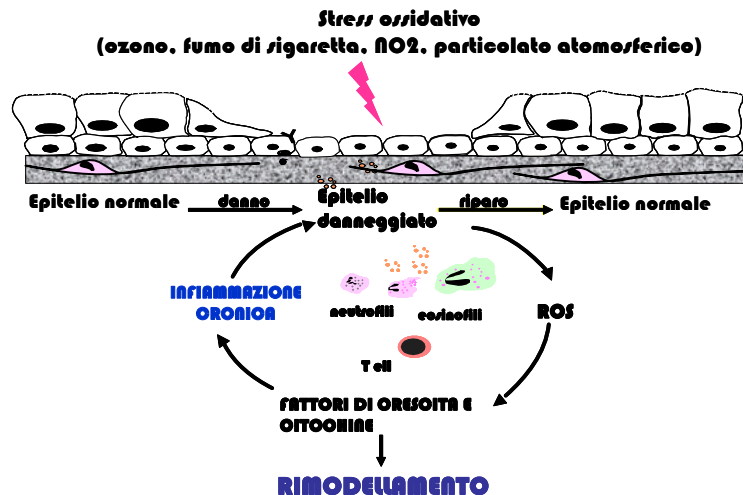
Il processo apoptotico riveste un'importanza fondamentale per il mantenimento dell'omeostasi tissutale in quanto favorisce l'eliminazione di cellule che hanno subito un danno genetico o che sono sfuggite ad altri sistemi di controllo (10). In seguito al danno tissutale, i meccanismi che sono alla base dell'apoptosi consentono l'eliminazione delle cellule che devono morire senza che si inneschi un processo flogistico che avviene invece in seguito a necrosi (11). Uno di questi meccanismi di eliminazione consiste nel riconoscimento della fosfatidilserina da parte di specifici recettori dei macrofagi (12).

Figura 1: Le cellule epiteliali danneggiate dagli ossidanti rilasciano specie reattive dell'ossigeno (ROS) che inducono la produzione di citochine e fattori di crescita responsabili della cronicizzazione dell'infiammazione e del rimodellamento.

Quest'ultimi, una volta avvenuto il riconoscimento e l'eliminazione delle cellule apoptotiche rilasciano TGF-beta (13) in modo da ridurre l'infiammazione. Il TGF-beta, a sua volta, determina il differenziamento di fibroblasti in miofibroblasti con conseguente azione profibrogenica. L'aumento dei processi apoptotici a livello epiteliale, come quelli indotti da stress ossidativi, potrebbero concorrere nell'insorgenza di una fibrosi sotto-epiteliale, tipica del rimodellamento delle vie aeree dei soggetti asmatici, causata dalla deposizione di collagene interstiziale ad opera dei miofibroblasti (14), con conseguente innesco di fenomeni infiammatori cronici.

Il principale pathway che si verifica durante l'apoptosi è l'attivazione di una famiglia di enzimi proteolitici denominati caspasi (fig 2).

E' stato dimostrato che le caspasi hanno un ruolo essenziale nell'apoptosi in base a tre osservazioni: la prima è che, utilizzando inibitori naturali o sintetici di tali enzimi, non si ha attivazione del processo apoptotico dopo diversi stimoli proapoptotici; la seconda osservazione deriva dal fatto che animali privi di alcune caspasi mostrano profondi difetti nell'apoptosi infine, le caspasi sono responsabili di molti clivaggi proteolitici che favoriscono la cascata apoptotica. Questi enzimi vengono sintetizzati come precursori latenti, o procaspasi, che verranno attivati a seguito di tagli proteolitici derivanti da altre caspasi, ottenendo una vera e propria cascata proteolitica. Quest'ultima è regolata da stimoli pro ed anti-apoptotici, ed ha inizio da una prima caspasi definita caspasi induttrice che a sua volta è attivata da una molecola adattatrice. La caspasi induttrice, in seguito,



attiva una o più caspasi effettrici che a loro volta clivano varie proteine, inducendo la morte cellulare per apoptosi. Dopo l'attivazione delle caspasi effettrici, il processo apoptotico è irreversibile. Tra le caspasi effettrici maggiormente conosciute vi sono le caspasi-3, 6, 7, 9 e 10.

### Meccanismi di induzione dell'apoptosi nell'epitelio bronchiale

L'epitelio bronchiale rappresenta la prima barriera alle sostanze dannose inalate, come ad esempio le specie reattive dell'ossigeno (ROS) e il fumo di sigaretta; queste sostanze inducono stress ossidativi o processi flogistici con conseguente attivazione del processo di morte cellulare programmata. Proteine come Bcl2 o Fas ed il suo ligando Fas-ligando (FasL) sono dei regolatori nell'apoptosi a livello dell'epitelio bronchiale (15). L'incremento dell'espressione di Fas e FasL è stata osservata anche nell'epitelio bronchiale asmatico (5). Ed inoltre analizzando, sempre l'epitelio bronchiale, si è messa in evidenza nell'apoptosi precoce, la presenza di p85, un frammento peptidico che è generato da caspasi-3.

L'evento apoptosi ha un significato fondamentale nella risoluzione della risposta infiammatoria: infatti nell'epitelio dei soggetti asmatici si è osservato lo sfaldamento delle cellule epiteliali colonnari con conseguente morte delle stesse. Nell'asma, caratterizzata anche da un'infiammazione cronica della sottomucosa bronchiale, si è visto che eosinofili e linfociti T giocano un ruolo importante. Nello specifico, le cellule CD8+ T intervengono nella patogenesi delle malattie polmonari in maniera ancora non del tutto chiara. Effettuando delle analisi in vitro, si è visto che la loro attività citolitica è sufficiente per la lisi delle cellule infettate dal virus. Inoltre utilizzano due meccanismi molecolari per indurre il processo apoptotico: la cascata delle caspasi ed il pathway di FasL-Fas.

Un enzima che può essere coinvolto nell'induzione del processo apoptotico è l'ossido nitrico sintetasi (NOS), che catalizza la sintesi di ossido nitrico (NO) (16, 17). At-

tualmente esistono tre isoforme di NOS, e si ipotizza che sia proprio la forma inducibile (iNOS) a causare la produzione talmente abbondante di NO da potere determinare un danno tissutale.

E' stato dimostrato che la produzione di NO ha un ruolo importante in alcuni tipi di danni tissutali associati a processi infiammatori cronici quali l'asma (18, 19).

### Conclusioni

L'epitelio bronchiale è sottoposto a varie fonti di stress ambientali, quali l'inquinamento atmosferico e il fumo di sigaretta. Quest'ultimo è ormai una sorgente riconosciuta di specie reattive dell'ossigeno, come O<sub>2</sub> e H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, e contiene una serie di composti irritanti la mucosa e capaci di ridurre la funzione di clearance mucociliare dell'epitelio respiratorio. Alcuni ricercatori hanno già dimostrato che trattando linee cellulari bronchiali con concentrazioni crescenti di H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, si ha un aumento degli eventi apoptotici (5, 20) ed, in particolare, dell'espressione di Fas.

Studi ancora più recenti condotti su cellule epiteliali gastriche umane, sottoposte al trattamento con estratti di fumo di sigaretta, hanno messo in evidenza risultati analoghi. (21).

Ulteriori studi potranno chiarire quale pathway apoptotico viene attivato nelle cellule di epitelio bronchiale quando sono esposte al fumo di sigaretta, con lo scopo di trovare una cura per alcune malattie dell'apparato respiratorio quali l'asma dove è noto che lo stress ossidativo induce aumento degli eventi apoptotici.

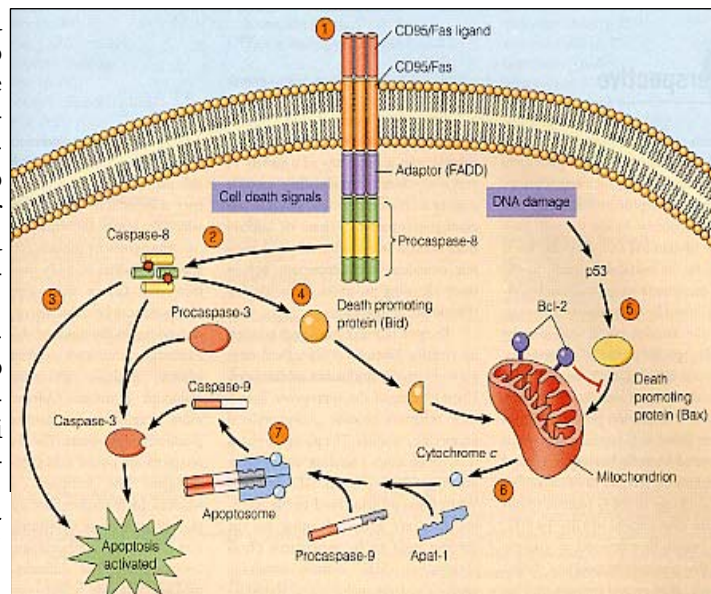


Figura 2: Principali pathway apoptotici (<http://people.bath.ac.uk/pr1cemb/Apoptosis.htm>).

**BIBLIOGRAFIA**

1. Kazzaz JA, Wu J, Palaia TA, Mantell L, Fein AM and Horowitz S. Cellular oxygen toxicity. Oxidant injury without apoptosis. *J Biol Chem* 1996;271:15182-15186.
2. Chung KF and Barnes PJ. Cytokines in asthma. *Thorax* 1999;54:825-857.
3. Holgate ST, Davies DE, Lackie PM, Wilson SJ, Puddicombe SM and Lordan JL. Epithelial-mesenchymal interactions in the pathogenesis of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:193-204.
4. Knobil L and Jacoby DB. Mediator functions of epithelial cells. In inflammatory mechanisms in asthma. S.T. Holgate and Busse W.W. editors. Marcell Dekker. New York 1998;469-495.
5. Bucchieri F, Puddicombe SM, Lordan J, Richter A, Buchanan D, Wilson SJ, Zummo G, Howarth PH, Djukanovic R, Holgate ST and Davies DE: Asthmatic bronchial epithelium is more susceptible to oxidant-induced apoptosis. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2002;27(2):179-85.
6. Burns DM. Cigarettes and cigarette smoking. *Clin Chest Med* 1991;12:631-642.
7. Deliconstantinos G, Villitou V and Stavrides JC. Scavenging effects of hemoglobin and related heme containing compounds on nitric oxide, reactive oxidants and carcinogenic volatile nitrosocompounds of cigarette smoke. A new method for protection against the dangerous cigarette constituents. *Anticancer Res* 1994;14:2717-2726.
8. Kazzaz JA, Wu J, Palaia TA, Mantell L, Fein AM and Horowitz S. Cellular oxygen toxicity. Oxidant injury without apoptosis. *J Biol Chem* 1996;271:15182-15 186.
9. Li L, Hamilton RF Jr, Taylor DE and Holian A. Acrolein-induced cell death in human alveolar macrophages. *Toxicol Appl Pharmacol* 1997;145:331-339.
10. Majno G and Joris I. An Overview of Cell Death. *Am J Pathol* 1995;146:3-15.
11. Fiers W, Beyaert R, Declercq W and Vandenamele P. More than one way to die: apoptosis, necrosis and reactive oxygen damage. *Oncogene* 1999;18:7719-7730.
12. Fadok VA, Bratton DL, Rose DM, Pearson A, Ezekewitz RA and Henson PM. A receptor for phosphatidylserine-specific clearance of apoptotic cells. *Nature* 2000;405:85-90.
13. McDonald PP, Fadok VA, Bratton D and Henson PM. Transcriptional and translation regulation of inflammatory mediator production by endogenous TGF-beta in macrophages that have ingested apoptotic cells. *J Immunol* 1999;163:6164-6172.
14. Roche WR, Beasley R, Williams JH, and Holgate ST. Subepithelial fibrosis in the bronchi of asthmatics. *Lancet* 1989;1:520-524.
15. Druille A, Wallaert B, Tsicopoulos A, Lapa JR, Tillie-Leblond I, Tonnel AB, Pretolani M. Apoptosis, Proliferation, and Expression of Bcl-2, Fas and Fas Ligand in Bronchial Biopsies from Asthmatics. *Am. J. Respir Cell Mol Biol* 1998;19 :747-757.
16. Dugas B and Kolb JP. Nitric oxide production in human inflammatory processes. *Res Immunol*. 1995;146(9):661-3.
17. Mannick JB, Miao XQ, Stamler JS. Nitric oxide inhibits Fas-induced apoptosis. *J Biol Chem*. 1997 Sep 26;272(39):24125-8.
18. Ashutosh K. Nitric oxide and asthma: a review. *Curr Opin Pulm Med*. 2000;6(1):21-5.
19. Polak J. Induction of nitric oxide synthase in asthma. *Lancet* 1993;342:1510-1513.
20. Fujita T, Maruyama M, Araya J, Sassa K, Kawagishi Y, Hayashi R, Matsui S, Kashii T, Yamashita N, Sugiyama E And Kobayashi M. Hydrogen peroxide induces upregulation of Fas in human airway epithelial cells via the activation of PARP-p53 pathway. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* 2002;27:542-552.
21. Wang HY, Shin VY, Leung SY, Yuen ST, Cho CH : Involvement of bcl-2 and caspase-3 in apoptosis induced by cigarette smoke extract in the gastric epithelial cell. *Toxicol Pathol*. 2003;31(2):220-6.

# Case Report

CAPSULA EBURNEA, 2(8), 2007 p.1

## VERY LONG-CHAIN ACYL-COA DEHYDROGENASE DEFICIENCY IN A CHILD

### DEFICIT DI ACIL-COA DEIDROGENASI A CATENA MOLTO LUNGA IN UN BAMBINO

Luciana Iapichino, Marina Caserta, Cinzia Castana, Maria Antonietta Calamia  
U.O. II Pediatria, Sezione malattie metaboliche, ARNAS Ospedale dei Bambini, Palermo.

Correspondence: marinacaserta@hotmail.com

#### CAPSULA EBURNEA, 2(8):1-3, 2007.

Received: 10th March 2007, Revised: 10th April 2007, Accepted: 12th April 2007

**Abstract:** This report concerns a patient affected by Very Long-Chain Acyl-CoA Dehydrogenase (VLCAD) deficiency, a rare inherited metabolic disease with different severity levels that can arise at all ages. VLCAD is involved in metabolic pathway of  $\beta$ -oxidation regarding energy production during prolonged fast.

A 18-months old boy experienced a febrile crisis, during which a severe hypoketotic hypoglycaemia emerged, leading him to a multi organ failure that ultimately caused death.

Immediate administration of a therapy, even during diagnostic phase, is crucial in this kind of metabolic inherited diseases.

**KEYWORDS:** VLCAD, Fatty acid, Beta oxidation.

#### Introduction

Very long-chain Acyl-CoA dehydrogenase (VLCAD) deficiency is the rarest inborn error of mitochondrial fatty acid beta-oxidation, with an autosomal recessive mode of inheritance. Mitochondrial  $\beta$ -oxidation is involved in energy production, especially during prolonged fast when fatty acids are mobilized from adipose tissue and then oxidated in liver, skeletal muscle and cardiac muscle. Moreover, liver  $\beta$ -oxidation of fatty acid produces ketones which are utilized by brain. Metabolic pathways include: cellular uptake of fatty acid, their activation to Acyl CoA esters, transesterification to acylcarnitines, translocation across the inner mitochondrial membrane, re-esterification to Acyl-CoA esters and then  $\beta$ -oxidation that generates electrons and acetyl CoA which is transformed in ketones.

VLCAD is present in the mitochondrial in-

**Abstract:** Presentiamo il caso di un paziente con deficit di Acil-CoA deidrogenasi a catena molto lunga (VLCAD), un raro errore congenito del metabolismo con diversi gradi di severità, che può esordire a ogni età. L'enzima VLCAD è coinvolto nella via metabolica della  $\beta$ -ossidazione degli acidi grassi che interviene nella produzione di energia durante il digiuno prolungato. Il paziente all'età di 18 mesi durante una crisi febbrile presentò un episodio di ipoglicemia severa ipochetotica, con deficit di produzione energetica, che lo portò a deficit multi organo e successivamente all'exitus. In questo tipo di errore congenito del metabolismo è necessario che la terapia venga iniziata immediatamente, anche solo in fase di sospetto diagnostico non ancora confermato.

**PAROLE CHIAVE:** VLCAD, Beta ossidazione, Acidi grassi.

ner membrane and catalyzes the first reaction in  $\beta$ -oxidation of Acyl-CoA chains ranging in length from 14 carbons up to 20 carbons. Therefore, this enzyme deficiency would have important effects on other metabolic pathways, not only regarding energy production during a prolonged fast, but also for toxic effects of long chain intermediates accumulating within mitochondria.

VLCAD deficiency can be classified clinically into 3 forms: a severe early-onset form with high incidence of cardiomyopathy and high mortality; an intermediate form with childhood onset, usually with hypoketotic hypoglycaemia and more favourable outcome; and an adult-onset, myopathic form with isolated skeletal muscle involvement, rhabdomyolysis, and myoglobinuria after exercise or fasting (1). In neonatal period the most common clinical picture can be hypoglycaemia, accom-



panied with irritability and lethargy, rapidly responding to glucose infusion. The presence of VLCAD may not be noticed until severe events occur (hypoketotic hypoglycaemia, heart failure, rhabdomyolysis). Diagnosis is made by analysis of acylcarnitines in plasma and urine by tandem mass spectrometry that shows high level of C14:2, C14:1, C16:1 and C18:1 acylcarnitine species and by urinary organic acid assay, that could show excretion of dicarboxylic acids. To confirm the biochemical diagnosis, molecular analysis can be performed.

VLCAD long term management is based on avoiding prolonged fast, frequent feeding, high carbohydrate intake and low fat diet. Intravenous (I.V.) glucose, medium chain triglyceride and carnitine administration is generally effective during acute episodes of stress (illness, hyporexia).

### Case Report

The patient was 18 months old, born after a normal pregnancy from unrelated parents; he had two healthy siblings and familiar history was negative for hypoglycaemia, cardiomyopathy, muscle weakness or other important diseases. He was a healthy child that never experienced febrile episodes or acute illness. Two days before admission, he had cough and he was inspected by a physician, who diagnosed a pharyngitis. The day after, cough was still present, and hyporexia, pallor and weakness appeared. The night after, his condition aggravated, with higher sense of weakness, seizures and rapid loss of consciousness.

He entered in another hospital where I.V. glucose 5% solution infusion started and blood tests showed low levels of glucose (<50 mg/dl). Finally, he was admitted in our hospital. The patient was nondysmorphic and well-nourished, his physical examination showed hypotony, hyporeflexia and hepatomegaly and he was unconscious. He had fever (39°C). His blood tests showed a very low level of glucose (24 mg/dl), despite of infusion with glucose solution started some hours before, GOT was 145 UI/L (vn 5-45), GPT 220 UI/L (vn 5-45), CPK was 2341 UI/L (vn 25-185), lactate 85 mg/dl (vn 20 mg/dl) associated with metabolic acidosis. No ketones were found in urine.

I.V. glucose 10% solution infusion started

and we provided high caloric intake with carbohydrate administration via nasal-gastric tube. ECG was normal, but echocardiogram demonstrated left ventricular hypertrophy with reduction of ejection fraction. A brain TC and NMR were performed for the occurrence of coma and they showed cerebral oedema. Clinical clues suggested us a  $\beta$ -oxidation defect, therefore we carried out the relevant tests. Urine organic acid analysis showed a dicarboxylic aciduria, which is a clue to a mitochondrial fatty acid oxidation problem. Also, plasma acylcarnitine profile revealed that the C14:1 acylcarnitine levels were high. He died for multiorgan failure three days after admission despite of high caloric intake provided from carbohydrate and medium chain triglyceride and carnitine administration. The patient's parents did not give their consent to perimortem tests, therefore neither enzymatic nor molecular analyses were possible. Post-mortem examination performed three days later revealed diffuse lipid accumulation in liver.

### Conclusions

Discovery of fatty acid oxidation is relatively recent. The first disorder was described in the early 1970s in patients with skeletal muscle weakness or exercise induced rhabdomyolysis associated with decreased muscle carnitine or carnitine palmitoyltransferase (2). Discovery of VLCAD deficiency dates back to 1992, but since then, our knowledge of this disease has greatly improved.

The phenotype of the disease ranges from hypoketotic hypoglycaemia to metabolic and cardiac failure or to rhabdomyolysis in adults (3-7), so it can show up at any age. It would be possible to prevent metabolic insufficiency, liver and cardiac failure and death only performing I.V. glucose and high carbohydrate intake, easy and life-saving therapies, since the early hours of acute illness. This case demonstrates that, although VLCAD deficiency is the rarest among the  $\beta$ -oxidation enzyme deficiencies, we should be able to diagnose it on time and carry out rapidly the necessary therapy.

### References

1. Letouzey V, de Tayrac R, Paradis N, Mares P: Antenatal perineal rehabilitation

- in patients with stress urinary incontinence during pregnancy: preliminary study. *J.Gynecol.Obstetric Biol. Reprod.* (Paris) 2006; 35:773-7.
2. Balmforth JR, Mantle J, Bidmead J, Cardoso L: A prospective observational trial of pelvic floor muscle training for female stress urinary incontinence. *BJU Int.* 2006; 98:811-7.
  3. Hay-Smith EJ, Dumoulin C: Pelvic floor muscle training versus no treatment, or inactive control treatments, for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Jan 25.
  4. Hagen S, Stark D, Maher C, Adams E: Conservative management of pelvic prolapse in women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Oct 18.
  5. Tagliavia A: The rehabilitative treatment of asymptomatic muscular perineal dysfunction in urogynecology. *Urogynaecologia I J* 1995; 2:67-80.
  6. Bourcier A, Juras J: Kinesiterapie pelvi-perineale. *Urodynamique et readaptation en urogynecologie.* Vigot, Paris 1986; 209-235.

## IL MORBO DI CROHN IN ETÀ PEDIATRICA: DALL'EZIOPATOGENESI ALLE NUOVE STRATEGIE TERAPEUTICHE NUTRIZIONALI

### CROHN'S DISEASE IN PEDIATRICS: FROM THE ETIOPATHOLOGY TO THE NEW NUTRITIONAL THERAPY

Stefania Salafia

Dipartimento di Pediatria - Università di Catania. U.O. Clinica Pediatrica

Correspondence: stesala@msn.com

**CAPSULA EBURNEA, 2(9):1-12, 2007.**

Received: 26th March 2007, Revised: 10th April 2007, Accepted: 14th April 2007.

**Abstract:** Crohn disease is a pathology of the adulthood although, in the last twenty years, has interested also childhood. The study of the risk factors, correlated to this pathology, inclines to believe that this disease has a multifactorial genesis, in which the immune system, genetic factors and environment play important roles. The clinical pictures of Crohn's disease, in many cases, are nonspecific, above all in pediatrics; this fact imposes to the pediatrician to correlate the Crohn's disease even to common clinical pictures like development deficiency and/or anorexia. The diagnosis can be completed by several methods, some invasive but necessary to reaching a certain diagnosis. We will give, at last, a short excursus on the therapeutic strategies although these are in progressive evolution in correlation to the continuous discoveries and innovations.

#### KEYWORDS

Chronic inflammatory bowel disease, autoimmunity, childhood.

#### Introduzione

Il Morbo di Crohn rientra tra le cosiddette MICI (malattie infiammatorie croniche intestinali) o IBD (Inflammatory bowel diseases) che comprendono anche la Rettocolite Ulcerosa (RCU) e, in un 10% dei casi, delle forme di Coliti Indeterminate, termine proposto da Hodgson per definire le forme in cui non sia possibile giungere ad una diagnosi di certezza [1].

Sono malattie caratterizzate da una sintomatologia in cui prevalgono diarrea e dolori addominali e accomunate da un'eziopatogenesi non ancora del tutto chiara ma sicuramente associata a fattori genetici, immunologici ed ambientali.

In questa review vengono riportate le prin-

**Abstract:** Il Morbo di Crohn è una malattia del giovane adulto che, nel corso degli ultimi vent'anni, ha interessato sempre più casi pediatrici. Lo studio dei fattori di rischio correlati a questa patologia ci porta ad inquadrarla come una malattia a patogenesi multifattoriale, in cui un ruolo importante è svolto dal sistema immunitario, da fattori genetici e da fattori ambientali. La clinica del Morbo di Crohn è, in molti casi, aspecifica, specie in età pediatrica; questo impone al pediatra di riuscire a correlarla anche a quadri di comune riscontro come deficit dell'accrescimento e/o anoressia. La diagnosi può essere completata attraverso varie indagini, ivi comprese alcune metodiche che, seppur invasive, forniscono una diagnosi di certezza. Forniremo, infine, un breve excursus sulle strategie terapeutiche sebbene la terapia di questa malattia sia in continua evoluzione viste le continue scoperte e innovazioni.

#### PAROLE CHIAVE

Malattie infiammatorie croniche dell'intestino, autoimmunità, età pediatrica.

cipali ipotesi patogenetiche, i quadri clinici, l'iter diagnostico nonché le nuove strategie terapeutiche di questa malattia in progressivo aumento in età pediatrica.

#### Epidemiologia

La prima descrizione del Morbo di Crohn risale al 1806 e si deve a Combe e Saunders del Royal College of Physicians di Londra ma è a Ginzberg, Oppenheimer e allo stesso Crohn a cui dobbiamo la definizione di "ileite terminale", termine ancora oggi usato, nonché il riconoscimento di questa malattia come un processo granulomatoso di tale porzione intestinale che si verifica per lo più in giovani adulti, con caratteristiche di flogosi cicatriziale subacuta

o cronica [2].

Già nei primi anni '80 tale sindrome non era più considerata una patologia solo del giovane adulto. Infatti, in uno studio pubblicato dal British Medical Journal venivano riportati ben 81 bambini affetti da IBD di cui 54 affetti da Morbo di Crohn descritti tra il 1972 e il 1981 presso il St. Bartholomew's Hospital di Londra [3].

In questi ultimi vent'anni la malattia ha presentato un progressivo incremento di incidenza che, secondo Desai e coll. [4], non sarebbe da ascrivere soltanto ad un miglioramento delle conoscenze cliniche e delle tecniche diagnostiche ma anche ad un aumento vero e proprio del numero annuo di casi da mettere in relazione al cambiamento delle condizioni igienico-sanitarie (teoria dell'igiene).

Oggi la reale incidenza dell'ileite terminale in età pediatrica in tutto il mondo è sconosciuta; diversi studi la collocherebbero tra 0,2-8 casi su 100.000 [5].

I paesi più colpiti sono: USA, UK e Scandinavia [6] sebbene, recentemente, siano stati descritti casi anche in Africa, Cina e Giappone, paesi fino a qualche tempo fa considerati indenni da tale patologia [7].

Risulta, comunque, chiaro che il Morbo di Crohn abbia una maggiore incidenza nell'emisfero boreale e, all'interno di esso, nelle regioni settentrionali (7/100.000 casi/anno negli USA contro i 15/100.000 casi/anno in Canada) [8].

In Italia, nell'ultimo decennio, l'incidenza dei casi pediatrici è praticamente raddoppiata da 3 a 6 casi/100.000 in soggetti di età < a 16 anni [9].

Circa il 25-40% dei soggetti affetti hanno un'età inferiore ai 20 anni, il 10% si verifica ad un'età < a 10 anni; mentre l'età media di insorgenza, nell'ambito delle manifestazioni pediatriche è 12,1 anni [10, 11].

### **Eziopatogenesi**

L'eziologia del Morbo di Crohn è sicuramente multifattoriale. Tre sono i principali gruppi di fattori da prendere in considerazione: genetici, immunologici ed ambientali.

Circa il 25% dei pazienti presenta un'anamnesi familiare positiva per malattia di Crohn [12]. Tale predisposizione familiare è dimostrata da un rischio di circa il 4% dei familiari di I° grado di ammalarsi della stessa malattia; tale rischio aumenta notevolmente per i parenti di I° grado di

individui affetti da forme precoci (diagnosticate prima dei 5 anni d'età), arrivando al 56% [13].

Il maggiore grado di concordanza tra gemelli omozigoti rispetto ai dizigoti è un altro dato che ci dimostra l'esistenza del fattore genetico [14].

Un'ulteriore conferma è la dimostrazione di un'associazione tra IBD e particolari polimorfismi dei geni codificanti per le proteine costituenti il complesso HLA. In particolare, la più forte concordanza si ha con l'aplotipo HLA DRB1\*07 sito sul cromosoma 6 (6p21.3). La frequenza di tale allele nella popolazione generale è del 5-25% in Europa e nel Nord America ma inferiore all'1% in Giappone [15]. Diversi studi, inoltre, hanno correlato tale polimorfismo con il coinvolgimento ileale [16-18].

Sebbene con minore forza, altri polimorfismi dell'HLA correlati all'eziopatogenesi del Morbo di Crohn sono l'aplotipo HLA DRB1\*0103 (per lo più presente all'interno delle piccole comunità ebraiche), l'aplotipo HLA DRB3\*0301 e DRB1\*1302 che determinerebbero una predisposizione allo sviluppo di tale malattia, mentre gli aplotipi HLA DRB1\*1501 e DRB1\*1502, invece, costituirebbero un fattore di protezione [15].

Oltre al cromosoma 6 anche i cromosomi 2 (2q), 3(3q), 16 (regione NOD2/CARD15), 17 (17q), 19 (19p), 5 (5q31) e 7 (7p14.3, regione NOD1/CARD4) [19-21] sembrano in qualche modo essere correlati al Morbo di Crohn e, tra questi, importanti ed approfonditi studi sono stati effettuati sul ruolo della proteina derivante dalla regione NOD2/CARD15. Il gene CARD15 codifica per una proteina caratterizzata da due domini nella regione NH<sub>2</sub>-terminale capaci di legare le caspasi (CARDs, amino terminal caspase recruitment domains), un dominio legante nucleotidi (NBD, nucleotid binding domain) e dieci domini nella regione COOH-terminale ricchi di leucine ripetute (LRR, leucin rich repeat). Tale proteina rientra nella superfamiglia del CD4 e, come tale, è coinvolta nel riconoscimento dell'LPS batterico da parte dei monociti, nel cui citoplasma è particolarmente espressa, determinando l'induzione del gene NF-κβ [22, 23].

Sono state identificate più di 60 varianti del gene CARD15 e, di queste, tre sono state associate a suscettibilità verso il Morbo di Crohn. Si tratta di mutazioni dei domini LRR denominate R702W, G908R e

1007fs [24, 25]. In particolare, quest'ultima variante (mutazione di tipo frameshift che porta alla formazione di una proteina tronca) presenta una frequenza del 10% tra le forme familiari di ileite terminale ed, inoltre, allo stato di omozigosi si determinerebbero alcune caratteristiche fenotipiche specifiche quali insorgenza prima dei 20 anni, interessamento ileale ed evoluzione verso alcune complicanze quali la formazione di stenosi [26].

La mutazione della proteina CARD15, oltre a poter essere inserita tra i fattori genetici, rappresenta anche un possibile fattore immunologico per la ripercussione che la sua alterazione funzionale ha sull'attivazione del sistema immunitario. Studi mediante immunofluorescenza dimostrerebbero che tale proteina sarebbe espressa, anche nell'intestino di persone sane, nel citoplasma di macrofagi siti a livello della lamina propria mentre negli individui affetti da Morbo di Crohn il numero di tali cellule sarebbe fortemente aumentato e queste si collocherebbero, oltre che nella lamina propria, anche nei pressi dei vasi sanguigni e nelle zone più profonde del colon. Inoltre, i monociti, una volta arrivati a livello intestinale dal circolo ematico, si differenzierebbero in macrofagi, cellule giganti e cellule epitelioidi anch'essi esprimenti la proteina CARD15. La loro presenza, organizzata in formazioni granulomatose, porterebbe ad una attivazione incontrollata del gene NF- $\kappa$ B con eccessivo rilascio di citochine quali il TNF $\alpha$  che amplificherebbe ancor di più il processo infiammatorio, venendosi così a creare un processo capace di autoalimentarsi [22].

L'espressione abnorme del CARD15 nell'intestino degli individui affetti dal Morbo di Crohn sarebbe, quindi, alla base dell'attivazione cronica del sistema immunitario ed, inoltre, correlerebbe con la gravità delle lesioni tissutali.

Il coinvolgimento del sistema immunitario è sicuramente accertato ma non è chiaro il meccanismo di inizio. Diversi studi considerano un possibile legame con episodi infettivi quali morbillo [27, 28], infezioni elmintiche [29], infezione da *H. pylori* [30], da alcuni ceppi di micobatteri [31] e da *E. coli* [32].

Le opinioni in merito a tale correlazione tra infezioni e Morbo di Crohn sono, ad oggi, molto discordanti in quanto, mentre per alcuni Autori il ruolo della flora saprofitica

o patologica è la chiave per lo sviluppo di questo perpetuo stato infiammatorio in individui geneticamente predisposti [33-37], secondo altri tale correlazione sarebbe da accantonare [28].

In perfetta contrapposizione con i primi, infine, altri Autori sosterrrebbero la "teoria dell'igiene" secondo la quale bambini esposti a patogeni enterici sarebbero protetti dallo sviluppare il Morbo di Crohn, mentre individui cresciuti in condizioni igienico-sanitarie migliori sarebbero più a rischio [38].

In ultimo meritano un accenno i fattori ambientali: fumo attivo e passivo, alimentazione, stress, igiene e molti altri sembrerebbero anch'essi implicati nella genesi di tale affezione e persino delle sue complicanze. In particolare uno studio condotto da Yamamoto e coll. [39] ha dimostrato che bambini esposti a fumo passivo presentano un rischio attribuibile di 5,32, mentre un altro studio ha preso in considerazione il fumo durante la gravidanza arrivando ad un valore di 2,09 [40].

Alla luce di quanto fino ad ora esposto appare chiaro come, ancora oggi, pur avendo fatto notevoli passi avanti, si sia lontani dal chiarire l'eziopatogenesi del Morbo di Crohn anche se ormai tutti gli studiosi sono concordi sul fatto che si tratti di una patologia su base multifattoriale dove l'intervento di fattori esterni all'organismo (quali infezioni, fumo, alimentazione, ecc.) e la presenza di una predisposizione genetica siano capaci di determinare un'attivazione abnorme del sistema immunitario a livello intestinale causando un quadro infiammatorio cronico e le lesioni correlate.

### **Quadri clinici**

La possibilità di poter interessare qualsiasi tratto del canale gastrointestinale è alla base dell'estrema variabilità della clinica del Morbo di Crohn.

In un 30% delle forme pediatriche la patologia può rimanere a lungo asintomatica o manifestarsi in modo subdolo e aspecifico con un quadro dominato da ritardo o arresto della crescita corporea. Tale manifestazione è da ascrivere a diversi fattori tra cui l'anoressia causata dal notevole rilascio di citochine pro-infiammatorie, dalla comparsa di dolore addominale post-prandiale e sensazione di sazietà precoce che portano il bambino a diminuire progressivamente



l'apporto calorico e al malassorbimento che si verifica per anomalie di trasporto della mucosa interessata, per aumento della flora intestinale e, più tardivamente, per la presenza di tramiti fistolosi [41]. Nel quadro clinico da coinvolgimento ileale il deficit accrescitivo è più evidente per la crescita staturale rispetto a quella ponderale.

A questo quadro clinico, ma a volte anche in assenza di questo, fanno poi seguito tutta una serie di segni e sintomi che possiamo distinguere in intestinali ed extra-intestinali. L'analisi della sintomatologia intestinale può aiutarci ad inquadrare quale tratto del canale può essere coinvolto.

Nel 50-70% dei casi la patologia interessa il tratto terminale dell'ileo e nel 50% di questi anche il colon ascendente [13]. Si tratta sicuramente della localizzazione di più frequente riscontro e la sintomatologia comprende dolore post-prandiale localizzato in regione peri-ombelicale ed a carico della fossa iliaca destra. L'obiettività addominale è caratterizzata da dolore evocato sia dalla palpazione superficiale che profonda ed, inoltre, da una sensazione di "impastamento" o di massa palpabile da ascrivere alla presenza di anse adese. Il quadro clinico rimane, comunque, abbastanza sfumato per lungo tempo e ciò può portare a notevole ritardo della diagnosi.

In un 10-20% dei casi vi è un interessamento isolato del colon [13]. In questo caso, la sintomatologia mima molto il quadro della RCU con diarrea mucosanguinolenta, crampi addominali, soprattutto in sede ipogastrica, che aumentano durante la defecazione, ed evacuazioni notturne.

Un interessamento diffuso del piccolo intestino si verifica nel 10-15% dei casi [13] e determina la comparsa di dolenzia addominale diffusa, anoressia, diarrea, perdita di peso, malassorbimento del lattosio e steatorrea. Tra i sintomi extra-intestinali, tipico di questa localizzazione è l'ippocratismo digitale.

Il tratto gastro-duodenale è interessato in una buona percentuale di pazienti, cioè circa il 30-40%, ma tale numero scende sotto il 5% se ci riferiamo ad un coinvolgimento isolato [13]. La sintomatologia, in questo caso, è quella tipica delle patologie con interessamento gastrico: anoressia, nausea, vomito, dolore epigastrico, disfagia

ed anemia.

Altra possibile localizzazione è quella anale e peri-rettale: in questo caso la diagnosi è facilitata da una precoce comparsa della sintomatologia nonché dagli importanti fastidi che ne conseguono e che ben presto spingono i genitori a ricorrere al pediatra. Se tale interessamento coesiste con quello di altri tratti, tenesmo, rettoraggia e dolore a livello della regione anale possono anche precedere gli altri sintomi gastrointestinali [1].

Infine, anche se con una frequenza molto bassa, si può avere un interessamento del canale esofageo. Il quadro è quello di un'esofagite non responsiva alla somministrazione dei comuni farmaci utilizzati nella terapia della malattia da reflusso gastroesofageo, principale causa dell'insorgenza di tale sintomatologia.

Qualsiasi sia la localizzazione, la clinica del Morbo di Crohn si articola in fasi di quiescenza e fasi di recrudescenza che, a lungo tempo, possono determinare il verificarsi di alcune complicanze delle quali la più frequente è la formazione di fistole tra due segmenti intestinali o tra intestino e un altro organo (vescica per esempio) o la cute.

Altre complicanze sono la stenosi, che può portare a sub-occlusione con importante decadimento delle condizioni cliniche generali, e il megacolon tossico, evenienza rara o, per lo meno, molto più frequente nella RCU.

A rendere ancora più difficoltosa la diagnosi partecipa una complessa rosa di sintomi extra-intestinali.

Febbre, generalmente lieve ma cronica, calo ponderale, ritardo della crescita e dello sviluppo puberale (con comparsa di amenorrea primaria o secondaria nel sesso femminile) sono, in genere, tra i sintomi sistemici più frequenti.

Praticamente tutti gli apparati, poi, possono avere manifestazioni da mettere in correlazione con il Morbo di Crohn.

Artralgie o vere e proprie forme artriche, se presenti, tendono a precedere la sintomatologia gastro-intestinale. Possiamo distinguere forme periferiche, pauciarticolari ed interessanti le grandi articolazioni, e forme assiali, con una frequenza maggiore di spondilite anchilosante tra i soggetti HLA B27 positivi.

Lesioni mucocutanee comprendono afte orali, eritema nodoso e pioderma gangrenoso.

noso che, di norma, si verificano in parallelo con l'avanzamento del quadro intestinale.

A livello oculare possono essere presenti: episcleriti, iriti ed uveiti della camera anteriore; la sintomatologia in questo caso sarà caratterizzata da dolore, cefalea, visione sfuocata.

L'interessamento epato-biliare comprende la possibile comparsa di colangite sclerosante primitiva (più comune però nella RCU), epatite autoimmune e steatosi epatica, mentre quello renale include nefrolitiasi (da ossalati), amiloidosi, anche se rara, ed ostruzione ureterale da compressione intestinale [12].

Interessante il possibile riscontro di anomalie ossee: oltre a diversi casi di osteopenia e necrosi asettiche descritti nei piccoli pazienti in corso di terapia corticosteroidica, vi sono in letteratura dei casi di osteoporosi in bambini non ancora sottoposti a tale trattamento che anzi avrebbero giovato della terapia steroidea. Si sarebbe, infatti, descritta una regolare ripresa della crescita corporea e un recupero della densità minerale ossea. [42].

Seppur raramente, sono stati evidenziati casi di interessamento polmonare comprendenti formazioni granulomatose non-caseose diffuse [43], bronchioliti obliteranti [43] e polmoniti interstiziali [44].

Infine, in qualche caso, si sono verificati fenomeni trombotici, pericarditi e pancreatiti [12].

La diagnosi differenziale del Morbo di Crohn comprende tutte le cause di dolore addominale in età pediatrica. Le più frequenti sono: stipsi, reflusso gastroesofageo, ulcera peptica, colelitiasi, cisti ovarica e torsione, infezioni delle vie urinarie, gastroenteriti e, soprattutto, appendicite.

Nel caso di localizzazione rettale devono essere prese in considerazione tutte le cause di rettoraggia quali invaginazione, coliti infettive, diverticolo di Meckel, poliposi intestinale, emorroidi e ragadi anali [14].

### Diagnosi

Nel corso degli ultimi decenni le possibilità diagnostiche del Morbo di Crohn hanno subito un progressivo miglioramento.

Uno studio condotto da Dyer e Dawson [45] prende in considerazione 161 casi, tutti diagnosticati in seguito come Morbo di Crohn, valutati presso il St. Bartholomew's Hospital di Londra tra il 1955 e il 1967 dei quali solo in 9 (6%) si arrivò ad un'esatta diagnosi dopo esami di primo livello.

A quei tempi, infatti, la clinica e gli studi contrastografici erano l'unico mezzo che i pediatri possedevano per tentare una diagnosi che era poi, nella maggior parte dei casi, posta tramite metodiche estremamente invasive quali la laparotomia o valutazione in corso di intervento chirurgico. Oggi l'iter diagnostico si è arricchito di metodiche di diagnostica per immagini e studi endoscopici capaci di guidare il medico ad una diagnosi che poi viene accertata dalla valutazione istologica (Tab. I).

Nonostante questo, però, è giusto cominciare l'iter diagnostico dalla valutazione della clinica, senza la quale non saremmo in grado di scegliere gli esami strumentali più accurati.

Lo studio del piccolo paziente deve cominciare dalla raccolta di un'attenta anamnesi: infezioni recenti, uso di antibiotici e particolari vaccinazioni sono un esempio di dati che potremmo riscontrare all'anamnesi patologica mentre, come già accennato, non è infrequente il riscontro di altri casi di IBD all'interno della famiglia.

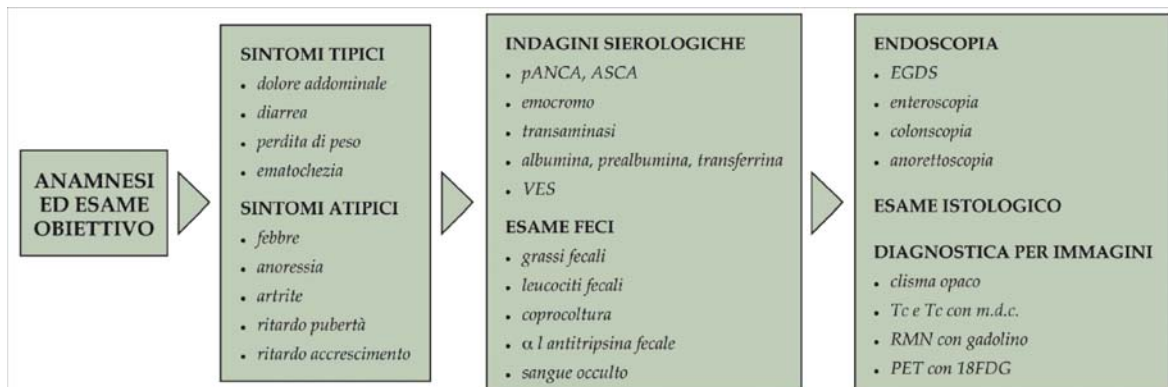


Tabella 1: Valutazione diagnostica del Morbo di Crohn in età pediatrica.

Bisognerà porre delle domande sulle modalità di crescita e, se possibile, ricreare in appositi grafici la velocità di crescita del bambino, in modo da apprezzare eventuali decrementi di tale andamento.

Importante è l'esame obiettivo generale, e non solo addominale, viste le varie manifestazioni extra-intestinali di possibile riscontro: interessamento cutaneo, afte orali, alopecia, fragilità ungueale, ecchimosi, colorito pallido a carico della cute e delle mucose visibili, sono tutti segni da ricercare, seppur riconoscendone l'aspecificità diagnostica. L'esame obiettivo dell'addome può in molti casi risultare negativo ma, nei casi più tipici, di frequente riscontro è la dolorabilità alla palpazione superficiale e profonda soprattutto a livello della fossa iliaca destra. Si dovrebbe, infine, operare un'attenta esplorazione rettale [14].

Passando poi agli esami ematologici, occorre ricercare l'eventuale presenza di anemia microcitica, leucocitosi ed, in particolare, di forme immature di neutrofili [46], trombocitosi, aumento degli indici di flogosi (VES, PCR,  $\alpha$ 1-glicoproteina), ipoalbuminemia, diminuzione di sideremia e transferrinemia, aumento delle transaminasi [12].

In uno studio condotto da Cabrera-Abreu e coll. [47] sono stati presi in considerazione i seguenti parametri: emoglobina, piastrine, VES, PCR e albumina, con particolare attenzione ai primi due dati. Il riscontro contemporaneo di anemia e trombocitosi in 153 bambini affetti da possibile IBD presentava una sensibilità del 90,8%, una specificità dell'80%, un valore predittivo positivo del 90% e negativo dell'81%.

Un altro valore che è stato dimostrato essere associato al Morbo di Crohn è quello dell' $\alpha$ 1 antitripsina fecale. Circa il 99% dei bambini sani di età inferiore ad 1 anno presentano un valore inferiore a 3,4 mg/g di feci mentre uno studio condotto da Thomas e Sinatra [46] ha messo in evidenza in 21 bambini su 24 affetti da Morbo di Crohn, valori compresi tra 4,2 e 20,4 mg/g di feci; in un bambino il valore era borderline (3,2 mg/g di feci). Due bambini presentavano valori iniziali bassi che, successivamente, sono andati progressivamente aumentando.

Le indagini di laboratorio possono poi comprendere la ricerca del sangue occulto nelle feci [46], indagini colturali e, soprattutto, indagini sierologiche.

Lo studio degli autoanticorpi è in grado di fornire validi indizi non solo per giungere ad una giusta diagnosi ma anche per fornire informazioni in merito alla possibile evoluzione della patologia.

Gli autoanticorpi chiamati in causa sono principalmente gli ASCA e gli ANCA.

Gli ASCA (Ab anti-Saccharomyces cerevisiae) sono positivi nel 54% dei casi di Crohn e possiedono una specificità dell'89-97% [48]; la specificità degli ASCA si accresce fino al 100% se ritrovassimo contemporaneamente positivi sia le IgG ASCA che le IgA ASCA [48, 49].

Correlerebbero, inoltre, con una precoce comparsa della patologia e con la comparsa di complicanze quali fistole e stenosi [50].

Sendid e coll. [51] attribuiscono la formazione di tali autoanticorpi al riconoscimento del fosfopeptidomannosio presente sulla parete cellulare dei batteri intestinali.

Gli ANCA (anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili) correlano molto più significativamente con la RCU ma sono positivi anche in un 14-19% dei casi di Crohn ed, in particolare, quando è presente un coinvolgimento del colon di sinistra o del colon in toto [48,49]. L'importanza del riscontro di tale positività è nell'associazione con quella degli ASCA perché porta al raggiungimento di una specificità del 95% e di un valore predittivo positivo del 96% [48].

Sebbene oggi meno studiati, altri autoanticorpi da correlare al Crohn sono gli Ab anti-pancreas e gli Ab anti-cellule caliciformi mucipare intestinali [1].

Passando alle analisi strumentali è importante fare una distinzione tra esami radiologici e sonoro grafici rispetto a quelli endoscopici. Se i primi, infatti, possono guidare alla diagnosi ed essere utili come diagnostica di secondo livello non invasiva nonché in caso di complicanze extra-luminali, sono, però, solo i secondi a fornirci la diagnosi di certezza.

La metodica radiologica più utilizzata è il clisma opaco che può mettere in evidenza appiattimenti, ispessimenti, distorsioni o restringimenti delle valvole conniventi nonché il tipico aspetto "a ciottolato" delle lesioni mucose a salto (skip lesions). Segni simili con l'aggiunta del possibile riscontro di pseudopolipi sono, invece, segni riscontrabili nel grosso intestino [52]. Il limite principale di tale metodica è la possibilità, nei casi più gravi, di portare all'insorgenza

di complicanze quali megacolon tossico, ostruzioni o perforazioni [14].

Altre metodiche di diagnostica per immagini sono la TC con o senza contrasto con Tc99 [53], RMN con Gadolinio, eco addome [7] e PET con 18F-FDG [54].

Queste metodiche, come accennato, risultano di importante utilità soprattutto nel caso di massa palpabile nella fossa iliaca destra, in questi casi bisogna porre diagnosi differenziale con patologie quali appendicite e linfomi [53].

Infine, abbiamo le metodiche endoscopiche. La principale limitazione al loro utilizzo è la loro invasività cui comunque si è cercato di fare fronte mediante l'utilizzo di strumenti di tipo flessibile e, recentemente, con le capsule endoscopiche [55]; il loro principale vantaggio è quello di poter eseguire prelievi biotici.

L'aspetto endoscopico del Morbo di Crohn è quello di un processo discontinuo che nel più dei casi interessa la porzione terminale dell'ileo, caratterizzato da iperemia della mucosa, friabilità e lesioni quali ulcerazioni, fissurazioni, fistole e stenosi. La valutazione dei prelievi biotici può mettere in evidenza un interessamento transmurale, granulomi non caseosi, ulcerazioni profonde fino alla muscolaris propria, aggregati linfocitari con centri germinativi ed, inoltre, infarcimento di cellule infiammatorie anche nei segmenti microscopicamente indenni [7].

La diagnosi di Morbo di Crohn può essere raggiunta in uno dei seguenti casi:

presenza nel prelievo biotico di granulomi non caseosi;

evidenza endoscopica di ulcerazioni a livello dell'ileo terminale, ileite diagnosticata istologicamente e tipico aspetto radiologico;

presenza di caratteristiche istologiche specifiche dopo resezione intestinale (granulomi non caseosi o ulcerazioni profonde) [12].

Una volta accertata la diagnosi, è possibile calcolare il PCDAI (Pediatric Crohn's Disease Activity Index) che, prendendo in considerazione parametri clinici e laboratoristici quali dolore addominale, pattern fecale, stato clinico generale, manifestazioni extra-intestinali, ematocrito, VES, ecc., crea un punteggio correlato alla possibilità di remissione o evoluzione della patologia.

Altre metodiche necessarie sono quelle mirate ad individuare eventuali complicanze

o coinvolgimenti extra-intestinali: tra tutte, un esempio, è la mineralometria ossea computerizzata (MOC) che ci consentirà di valutare il possibile deficit della componente minerale delle ossa soprattutto in corso di terapia con cortisonici.

## Terapia

Numerose sono le strategie terapeutiche attuabili nel management del Morbo di Crohn (Tab. II) sebbene un ruolo primario sia svolto, ancora oggi, dai trattamenti medici in quanto non esistono ancora evidenze mediche che questi possano essere sostituiti dalla terapia nutrizionale che, comunque, sta sempre più sollevando consensi.

In ultimo, quando se ne pongano le indicazioni, la terapia del Morbo di Crohn è chirurgica. Le indicazioni coincidono sostanzialmente con le complicanze di tale patologia e cioè stenosi, fistole, perforazioni, ascessi, megacolon tossico e in caso di grave patologia perianale.

La principale complicanza della chirurgia del Crohn è la recidiva. Diversi studi hanno cercato di mettere in correlazione la probabilità di recidiva post-operatoria con specifici aspetti clinici ma, tra i tanti presi in considerazione, margini di resezione coinvolti da patologia, precoce età di insorgenza, importante estensione ed interessamento perianale, sono quelli con un'associazione più significativa.

Tratteremo ora, brevemente, le due principali strategie terapeutiche: quella farmaco-

### PRINCIPALE TRATTAMENTO DELLA PATOLOGIA ILEOCECALE IN FASE ATTIVA:

- *Terapie generali:*  
spiegazioni, appoggio multidisciplinare  
supporto nutrizionale  
farmaci (antidiarroici, antianemici e altre terapie non steroidee)
- *Terapia farmacologica specifica*  
Cortosteroidi ev o per os  
Mesalazina  
AZA e 6MPU (paz. non risp. ai corticosteroidi)  
MTX (paz. non risp. AZA e 6-MPU)  
Infliximab (paz. non risp. AZA e 6-MPU)
- *Terapia nutrizionale*  
dieta in forma liquida
- *Trattamento endoscopico*  
dilatazione con palloncino delle occlusioni
- *Terapia chirurgica*  
resezione intestinale e plastica dei tratti stenotici

Tabella 2: Principali strategie terapeutiche del Morbo di Crohn in età pediatrica

logica e quella nutrizionale.

### **Terapia farmacologica**

La terapia del Morbo di Crohn oggi è per lo più farmacologica, visti i notevoli progressi operati dalla ricerca clinica che ha portato all'uso di farmaci in grado non solo di fermare il processo infiammatorio ma, anche, di determinare una regressione della patologia.

Nel caso di malattia lieve i farmaci più utilizzati sono i salicilati [56]. La sulfasalazina (40-60 mg/kg/die per os, in 3-6 dosi) e la mesalazina (30-50 mg/kg/die per os, in 2-3 dosi) sono i principali esponenti di questa categoria di farmaci ma, mentre la prima è per lo più utilizzata nell'interessamento ileo-colico o esclusivamente colico, la seconda, ed in particolar modo un nuovo preparato (pentase), può essere utilizzata anche nell'interessamento del piccolo intestino [12].

Il principale effetto collaterale è la cefalea mentre effetti avversi possono essere l'anemia emolitica e le dermatiti pruriginose.

Nelle forme moderate vengono ancora preferiti i corticosteroidi sebbene non siano in grado di determinare una remissione della patologia e non si prestino a terapie a lungo termine per gli importanti effetti collaterali (osteopenia, diminuzione della crescita corporea, inestetismi) [12]. I più utilizzati sono il prednisone (1-2 mg/kg/die per os) e il metilprednisone (2 mg/kg/die ev) tra i cortisonici sistemici, e la budesonide (6-9 mg/kg/die per os) tra quelli a rilascio ileale, e il beclometasone (5000-10000µ/dose) tra le forme topiche rettali.

Farmaci che possono sostituire o affiancare i corticosteroidi nella terapia del Crohn sono molteplici. Tra gli antibiotici, la ciprofloxacina (20-30 mg/kg/die per os, in 3 dosi o 15-20 mg/kg/die ev, in 2 dosi) e il metronidazolo (15-20 mg/kg/die ev o per os, in 3 dosi) sono efficaci soprattutto nella patologia perianale e nelle complicanze infettive.

Il loro utilizzo a lungo termine è però associato all'insorgenza di neuropatia sensitiva [12].

La terapia immunosoppressiva comprende l'utilizzo di 6-mercaptopurina (6-MP) (1-1,5 mg/kg/die per os) e azatioprina (AZA) (1-3 mg/kg/die per os), indicate quando si determina assuefazione alla terapia steroidea o nelle estese localizzazioni al piccolo inte-

stino. L'82% dei pazienti sembra tollerare bene questa terapia e nell'87% si ottiene una diminuzione nel dosaggio della terapia cortisonica [57]. Effetti avversi sono: ipersensibilità e complicanze infettive.

Una nuova e promettente categoria di farmaci è quella dei farmaci biologici, capaci di andare ad antagonizzare l'azione proinfiammatoria del TNF $\alpha$ .

L'infliximab (5 mg/kg/dose ev) è un anticorpo monoclonale chimerico contro il TNF $\alpha$ , capace di determinare un miglioramento delle condizioni cliniche nell'81% dei casi ed una remissione nel 48%, accanto, poi, a lievi effetti avversi quali edema, neuropatia periferica e dermatiti [12].

Il methotrexate (MTX) (15-25 mg/settimana im), antimetabolita analogo dell'acido folico, è anch'esso utilizzato nei casi non responsivi alla terapia corticosteroidea [14].

Infine, nelle forme gravi risulta indicata anche la ciclosporina (4-6 mg/kg/die ev o 7,5 mg/kg/die per os), un inibitore della calcineurina e potente immunosoppressore da usare, comunque, con estrema cautela [56].

### **Interventi terapeutici nutrizionali**

La terapia di questi piccoli pazienti deve essere anche nutrizionale. Il dibattito su questo argomento è ancora fonte di discussione e tre sono i principali nodi da svolgere: la terapia nutrizionale può sostituire quella farmacologica? Che tipo di metodica deve essere scelta? Quali alimenti bisogna garantire e preferire?

Per quanto riguarda il primo quesito la risposta è abbastanza semplice perché la maggior parte degli studi giunge allo stesso risultato: la terapia nutrizionale non ha la stessa efficacia della terapia corticosteroidea nel determinare la remissione della clinica né, tantomeno, dell'infiammazione intestinale. Questo vale per tutte le forme di terapia nutrizionale, sia parenterale che enterale parziale e totale.

Nonostante questo possiamo comunque affermare che la nutrizione enterale è comunque in grado da sola di determinare la remissione della patologia nel 60% dei pazienti costituendo una valida alternativa alla terapia steroidea quando questa non viene ben tollerata o risultasse controindicata.

Inoltre l'affiancamento della terapia nutrizionale a quella farmacologica permette di



ridurne i dosaggi e quindi gli effetti avversi e il numero di casi di assuefazione.

Il secondo quesito è quello che ancora oggi suscita maggiori dibattiti.

Possiamo distinguere tre tipi di possibili metodiche nutrizionali: quella parenterale, quella enterale totale e quella enterale parziale. In effetti la prima metodica è, per lo più utilizzata in regime di acuzie come nel caso di complicanze o nel periodo perioperatorio, riuscendo ad accelerare il miglioramento del quadro clinico e la guarigione del piccolo paziente, ma non può essere proposta come metodica di mantenimento per evidenti motivi.

La scelta deve, quindi, ricadere su una delle due metodiche di nutrizione enterale. Possono entrambe essere effettuate o con sondino naso-gastrico o naso-digunale o mediante gastrostomia (PEG, percutaneous endoscopic gastrostomy) nei trattamenti a lungo-termine.

La nutrizione enterale totale si effettua somministrando gli alimenti, in forma liquida, ogni giorno per almeno sei settimane. In questo modo, come si usa dire, mettiamo l'intestino "a riposo" e questo determina la remissione della patologia in una percentuale tra il 42% e il 60% dei pazienti. Il principale limite di questa metodica è, comprensibilmente, l'alto numero di bambini che non riesce ad accettarla.

Nella nutrizione enterale parziale, invece, il numero totale di calorie da somministrare viene diviso in una quota per via enterale ed una per via orale: in questo modo si ha il vantaggio di aumentare la compliance dei pazienti e quindi la possibilità di adesione alla terapia. Purtroppo tale metodica non sembra avere la stessa capacità nel determinare la remissione dell'infiammazione intestinale al pari di quella totale ma è in grado, esclusivamente, di dare dei benefici clinici e, comunque, in un minor numero di casi (circa il 15%). Al contrario della prima, però, si ha un minor rischio di sviluppare deficit nutrizionali soprattutto di microelementi.

Alla luce di quanto detto possiamo affermare che ad oggi la scelta ricade, generalmente, sulle metodiche di tipo enterale, mentre la scelta tra le due metodiche totale e parziale, è ancora a discrezione del medico e in relazione alle caratteristiche del paziente [58, 59].

Infine è doveroso fornire un accenno sugli alimenti da evitare e quelli da garantire in

tali pazienti.

Già negli anni '70 si è messo in evidenza un miglioramento del quadro clinico nel Morbo di Crohn sostituendo gli alimenti proteici con aminoacidi purificati o oligoproteine. La spiegazione di tale fenomeno sarebbe da correlare a determinati epitopi antigenici derivanti dalle proteine alimentari che sosterrrebbero l'infiammazione intestinale. Questo dato avrebbe spinto numerosi studiosi a proporre la sostituzione delle proteine alimentari con tali derivati e ciò avrebbe effettivamente migliorato la sintomatologia in un certo numero di casi. Recentemente si è visto, però, che anche proteine polimeriche sarebbero in grado di produrre lo stesso effetto, il che sarebbe in contraddizione con la teoria degli antigeni proteici.

Comunque sia fornito, l'apporto proteico dovrebbe aggirarsi sui 1,5-1,7 g/kg/die.

Anche lo studio dei grassi alimentari ha portato ad importanti conclusioni: in particolare, si è visto che gli acidi grassi polinsaturi omega-3 (omega-3 PUFA), contenuti nell'olio di pesce, sarebbero da preferire, sicuramente ai monoinsaturi, ma anche agli omega-6 in quanto i loro rispettivi derivati metabolici (l'acido arachidonico per gli omega-6) competerebbero per il legame con la lipossigenasi: tale legame, nel caso degli omega-6 porterebbe alla formazione dei leucotrieni che amplificherebbero l'infiammazione. Per tale motivo, nella dieta di tali pazienti, deve essere mantenuto un basso rapporto omega-6/omega-3.

Altro accorgimento dietetico deve riguardare le fibre: frutta e verdura saranno da evitare perché possono creare dei problemi di transito in caso di stenosi o tratti substenotici ma, tra i cereali, i pazienti possono trarre beneficio dalla crusca, dotata di un certo potere emolliente.

In alcuni casi, non solo in regime di acuzie, possono instaurarsi quadri di disidratazione o di deficit elettrolitici: le soluzioni reidratanti orali si prestano bene nel risolvere tali situazioni e la loro composizione dovrebbe essere all'incirca la seguente: glucosio 90mmol/L, cloruro di sodio 45mmol/L, citrato di sodio 45 mmol/L e cloruro di potassio 20 mmol/L.

Infine per contrastare eventuali deficit di microelementi si può integrare all'alimentazione normale ferro solfato o gluconato (da 300 mg/die fino a tre somministrazioni al giorno), calcio carbonato

(1000-1500 mg/die in dosi divise), acido folico (1 mg/die) e complessi di oligoelementi contenenti magnesio, zinco, vitamine del complesso B e vitamina C. Nei soggetti trattati con corticosteroidi un supplemento di vitamina D (50.000 UI ad intervalli di 2-4 settimane) può prevenire l'insorgenza di osteopenia ed osteoporosi [60].

### Conclusioni

Il Morbo di Crohn è una malattia del giovane adulto diventata progressivamente anche di interesse in ambito pediatrico. Il pediatra, pertanto, deve conoscerla e sospettarla anche di fronte a quadri clinici fortemente aspecifici quali deficit d'accrescimento e dolore addominale diffuso.

Riuscire a porre diagnosi di Crohn è importante non solo per le diverse e valide strategie terapeutiche oggi disponibili, ma anche per le gravi ripercussioni che tale patologia ha sulla quotidianità e sulla qualità di vita dei piccoli pazienti il cui stato di salute è compito del pediatra tutelare e, se possibile, migliorare.

### BIBLIOGRAFIA

1. Surani R, Zanella D, Orso Giacone G, Ceretta M, Caruso M: Le malattie infiammatorie croniche intestinali (IBD): eziopatogenesi e diagnostica sierologia. *Caleidoscopio* 2002; 20(154);
2. Crohn BB, Ginzburg L, Oppenheimer GD: Region Ileitis. A pathologic and clinical entity. *JAMA* 1932; 19: 1323-1329;
3. Chong SK, Bartram C, Campbell CA, Williams CB, BlackshawAJ, Walker-Smith JA: Chronic Inflammatory Bowel Disease in childhood *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 284(6309): 101-103;
4. Desai HG, Gupte PA: Increasing incidence of Crohn's Disease in India. Is it related to improved sanitation? *Indian J Gastroenterol* 2005; 24(1): 23-24;
5. Murch SH, Baldassano R, Buller H, Chin S, Griffiths AM, Hildebrand H, Jasin-sky C, Kong T, Moore D, Orsi M: Inflammatory Bowel Disease: Working Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39(2): 647-654;
6. Kirsner JB, Shorter RG: Recent developments in "non specific inflammatory bowel diseases. *N Engl J Med* 1982; 306(13): 775-785;
7. Sathiyasekan M, Shivbalan S: Crohn's Disease. *Indian J Pediatr* 2006; 73(8): 723-729;
8. Sonnenberg A, McCarty DJ, Jacobsen SJ: Geographic variation of inflammatory bowel disease within the United States. *Gastroenterology* 1991; 100(1): 143-149;
9. Tragnone A, Corrao G, Miglio F, Caprilli R, Lanfranchi GA: Incidence of Inflammatory Bowel Disease in Italy: a Nationwide population based study. *Int J Epidemiol* 1997; 26(4): 904-906;
10. Mamula P, Markowitz JE, Baldassano RN: Inflammatory Bowel Disease in early childhood and adolescence: special consideration. *Gastroenterol Clin North Am* 2003; 32(3): 967-995;
11. Cosgrove M, Al-Atia RF, Jenkins HR: The epidemiology of pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Arch Dis Child* 1996; 74(5): 460-461;
12. Hendrickson BA, Gokhale R, Cho JH: Clinical aspects and Pathophysiology of Inflammatory Bowel Disease. *Clin Microbiol Rev* 2002 ; 15(1): 79-94;
13. Baldassano RN, Piccoli DA: Inflammatory Bowel Disease in pediatric and adolescent patients. *Gastroenterol Clin North Am* 1999; 28(2): 445-458;
14. Diefenbach KA, Breuer CK: Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *World J Gastroenterol* 2006; 12(20): 3204-3212;
15. Ahmad T, Marshall SE, Jewell D: Genetics of Inflammatory Bowel Disease: the role of the HLA complex. *World J Gastroenterol* 2006; 12(23): 3628-3635;
16. Ahmad T, Armuzzi A, Bunce M, Mulcahy-Hawes K, Marshall SE, Orchard TR, Crawshaw J, Large O, de Silva A, Cook JT, Barnardo M, Cullen S, Welsh KI, Jewell DP: The molecular classification of the clinical manifestations of Crohn's Disease. *Gastroenterology* 2002; 122(4): 854-866;
17. Newman B, Silverberg MS, Gu X, Zhang Q, Lazaro A, Steihart HA, Greenberg GR, Griffiths AM, McLeod RS, Cohen Z, Fernandez-Vina M, Amos CI, Siminovitich K: CARD15 and HLA DRB1 alleles influence susceptibility and disease localization in Crohn's Disease. *Am J Gastroenterol* 2004; 99(2): 306-315;
18. Fernandez L, Mendoza JL, Martinez A, Urcelay E, Fernandez-Arquero M, Garcia-Paredes J, Pena AS, Diaz-Rubio M, de la Concha EG: IBD1 and IBD3 determine localization in Crohn's disease in the Spanish population. *Inflamm Bowel Dis* 2004;

- 10(6): 715-722;
19. Van Heel DA, Fisher SA, Kirby A, Daly MJ, Rioux JD, Lewis CM, Genome Scan Meta-Analysis Group of the IBD International Genetics Consortium: Inflammatory Bowel Disease susceptibility loci defined by genome scan meta-analysis of 1952 affected relative pairs. *Hum Mol Genet* 2004; 13(7): 763-770;
20. Armuzzi A, Ahmad T, Ling K-L, de Silva A, Cullen S, van Heel D, Orchard TR, Welsh KI, Marshall SE, Jewell DP: Genotype-phenotype analysis of the Crohn's disease susceptibility haplotype on chromosome 5q31. *Gut* 2003; 52(8): 1133-1139;
21. McGovern DPB, Hysi P, Ahmad T, van Heel DA, Moffatt MF, Carey A, Cookson WOC, Jewell DP: Association between a complex insertion/deletion polymorphism in NOD1 (CARD4) and susceptibility to inflammatory bowel disease. *Hum Mol Genet* 2005; 14(10): 1245-1250;
22. Berrebbi D, Maudime R, Hugot J-P, Chammaillard M, Chareyre F, De Lagausie P, Yang C, Desreumaux P, Giovannini M, Cézard J-P, Zouali H, Emilie D, Peuchmaur M: CARD gene over-expression in mononuclear and epithelial cells of the inflamed Crohn's disease colon. *Gut* 2003; 52: 840-846;
23. Ogura Y, Inohara N, Benito A, Chen FF, Yamaoka S, Nunez G: Nod2, a Nod1/Apaf-1 family member that is restricted to monocytes and activates NF- $\kappa$ B. *J Biol Chem* 2001; 276(7): 4812-4818;
24. Lesage S, Zouali H, Cézard J-P, EPWG-IBD group, Colombel J-F, EPIMAD group, Belaiche J, GETAID group, Almer S, Tysk C, O'Morain C, Gassull M, Binder V, Finkel Y, Modigliani R, Gower-Rousseau C, Macry J, Merlin F, Chammaillard M, Jannot A-S, Thomas G, Hugot J-P: CARD15/NOD2 Mutational Analysis and Genotype-Phenotype correlation in 612 Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Am J Hum Genet* 2002; 70(4): 845-857;
25. Hampe J, Cuthbert A, Croucher PJ, Mirza MM, Mascheretti S, Fisher S, Frenzel H, King K, Hasselmeyer A, MacPherson AJ, Bridger S, van Devert S, Forbes A, Nikolaus S, Lennard-Jones JE, Foelsch UR, Krawczak M, Lewis C, Schreiber S, Mathew CG: Association between insertion in NOD2 gene and Crohn's disease in German and British population. *Lancet* 2001; 357(9272): 1925-1928;
26. Cuthbert AP, Fisher SA, Mirza MM, King K, Hampe J, Croucher PJ, Mascheretti S, Sanderson J, Forbes A, Mansfield J, Schreiber S, Lewis CM, Mathew CG: The contribution of NOD2 gene mutations to the risk and site of disease in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2002; 122(4): 1161-1162;
27. Iizuka M, Chiba M, Yukawa M, Nakagomi T, Fukushima T, Watanabe S, Nakagomi O: Immunohistochemical analysis of the distribution of measles related antigen in the intestinal mucosa in Inflammatory Bowel Disease. *Gut* 2000; 46(2): 163-169;
28. Miller E, Waight P: Measles, measles vaccination, and Crohn's disease. Second immunisation has not affected incidence in England. *BMJ* 1998; 316(7164): 1745;
29. Elliott DE, Urban JF, Argo CK, Weinstock JV: Does the failure to acquire helminthic parasites predispose to Crohn's disease? *The FASEB Journal* 2000; 14(12): 1848-1855;
30. Duggan AE, Usmani L, Neal KR, Logan RFA: Appendicectomy, childhood hygiene, Helicobacter pylori status, and risk of Inflammatory Bowel Disease: a case control study. *Gut* 1998; 43(4): 494-498;
31. Wayne LG, Hollander D: Immunoglobulin A (IgA) and IgG serum Antibodies to Mycobacterial Antigens in Crohn's Disease Patients and Their Relatives. *J Clin Microbiol* 1992; 30(8): 2013-2018;
32. Barnich N, Darfeuille-Michaud A: Adherent-invasive Escherichia coli and Crohn's Disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2007; 23(1): 16-20;
33. Elson CO, Brandwein S, Brandwein S, Weaver CT, McCabe RP, Mahler M, Sundberg JP, Leiter EH: Experimental models to study molecular mechanisms underlying intestinal inflammation. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 859: 85-95;
34. Rutgeerts P, Geboes K, Peeters M, Hiele M, Penninckx F, Aerts R, Kerremans R, Vantrappen G: Effect of faecal stream diversion on recurrence of Crohn's disease in the neoterminal ileum. *Lancet* 1991; 338(8770): 771-774;
35. Podolsky DK: Inflammatory Bowel Disease. *N Engl J Med* 2002; 347(6): 417-429;
36. Amre DK, Lambrette P, Law L, Krupoves A, Chotard V, Costea F, Grimard G, Israel D, Mack D, Seidman EG: Investigating the Hygiene Hypothesis as a Risk Factor in Pediatric Onset Crohn's disease: A case-control study. *Am J Gastroenterol*

- 2006; 101(5): 1005-1011;
37. Guarner F, Bourdet-Sicard R, Brandtzaeg P, Gill HS, McGuirk P, van Eden W, Versalovic J, Weinstock JV, Rook GA: Mechanisms of disease: the hygiene hypothesis revisited. *Nat Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 3(5): 275-284;
38. Lashner BA, Loftus EV: True or False? The Hygiene Hypothesis for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(5): 1003-1004;
39. Yamamoto T, Allan RM, Keighley MRV: Smoking is a predictive factor for outcome after colectomy and ileorectal anastomosis in patients with Crohn's disease. *Br J Surg* 1999; 86(1): 1069-1070;
40. Lashner BA, Shaheen NJ, Hanauer SB, Kirsner BS: Passive smoking's associated with an increased risk of developing Inflammatory Bowel Disease in children. *Am J Gastroenterol* 1993; 88(3): 356-359;
41. Wine E, Reif SS, Leshinsky-Silver E, Weiss B, Shaoul RR, Shamir R, Wasserman D, Lerner A, Boaz M, Levine A: Pediatric Crohn's disease and Growth Retardation: the Role of Genotype, Phenotype, and Disease Severity. *Pediatrics* 2004; 114(5): 1281-1286;
42. Thearle M, Horlick M, Bilezikian JP, Levy J, Gertner JM, Levine LS, Harbison M, Berdon W, Oberfield SE: Osteoporosis: An Unusual presentation of childhood Crohn's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(6): 2122-2126;
43. Bentur L, Lachter J: Severe pulmonary disease in association with Crohn's disease in a 13-year-old girl. *Pediatr Pulmonol* 2000; 29: 151-154;
44. Teague WG, Sutphen JL, Fechner RE: Desquamative interstitial pneumonitis complicating Inflammatory Bowel Disease of childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1985; 4(4): 663-667;
45. Dyer NH, Dawson AM: Diagnosis of Crohn's disease. A continuing source of error. *Br Med J* 1970; 1(5698): 735-737;
46. Thomas DW, Sinatra FR: Screening laboratory tests for Crohn's disease. *West J Med* 1989; 150(2): 163-164;
47. Cabrera-Abreu JC, Davies P: Performance of blood tests in diagnosis of Inflammatory Bowel Disease in a specialist clinic. *Arch Dis Child* 2004; 89(1): 69-71;
48. Ruemmele FM, Targan SR, Levy G, Dubinsky M, Braun J, Seidman EG: Diagnostic accuracy of serological assays in pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 1998; 115(4): 822-829;
49. Hyams JS, Markowitz JF: Can we alter the natural history of Crohn's disease in children? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40(3): 262-272;
50. Visiliasukas EA, Kam LY, Karp LC, Gaiennie J, Yang H, Targan SR: Marker antibody expression stratifies Crohn's disease into immunologically homogeneous subgroups with distinct clinical characteristics. *Gut* 2000; 47(4): 487-496;
51. Sendid B, Colombel JF, Jacquinet PM, Faille C, Fruit J, Cortot A, Lucidarme D, Camus D, Poulain D: Specific antibody response to oligomannosidic epitopes in Crohn's disease. *Clin Diagn Lab Immunol* 1996; 3(2): 219-226;
52. Zheng JJ, Shi XH, Chu XQ, Jia Lm, Wang FM: Clinical Features and management of Crohn's disease in Chinese Patients. *Chi Med J* 2004; 117(2): 183-188;
53. Stringer MD, Randall T, Rutter DP, Picton SV, Puntis JW: Appropriate Investigation of Inflammatory Bowel Disease in children. *J R Soc Med* 1998; 91: 589-591;
54. Loeffler M, Weckesser M et al. High diagnostic value of 18F-FDG-PET in Pediatric Patients with chronic Inflammatory Bowel Disease. *J R Soc Med* 1998; 91(11): 589-591;
55. Reddy DN, Kaffes AJ, Sriram PVJ, Rao GV: Capsule endoscopic features of Crohn's disease. *Digestive Endoscopy* 2004; 16: 138;
56. Rufo PA, Bousvaros A: Current Therapy of Inflammatory Bowel Disease in children. *Pediatr Drugs* 2006; 8(5): 279-302;
57. Kirschner BS: Safety of Azathioprine and 6-Mercapto-purine in pediatric patients with Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 1998; 115(4): 813-821;
58. Lochs H: To feed or not to feed? Are nutritional supplements worthwhile in active Crohn's disease? *Gut* 2006; 55: 306-307;
59. Johnson T, Macdonald S, Hill SM, Thomas A, Murphy MS: Treatment of active Crohn's disease in children using partial enteral nutrition with liquid formula: a randomised controlled trial. *Gut* 2006; 55: 356-361;
60. Jeejeebhoy KN: Clinical nutrition:6. Management of nutritional problems of patients with Crohn's disease. *CMAJ* 2002; 166(7): 913-918.

# Case Report

CAPSULA EBURNEA, 2(10), 2007 p.1

## REHABILITATIVE PELVIC FLOOR TREATMENT OF URINARY URGE AND URINARY INCONTINENCE DURING ORGASM IN WOMEN WITH NORMAL PELVIC MUSCLES.

## RIABILITAZIONE DEL PAVIMENTO PELVICO NELL'URGENZA E NELL'INCONTINENZA URINARIA DURANTE L'ORGASMO IN DONNE CON MUSCOLATURA PELVICA INTEGRA.

Claudio Di Gangi e Antonio Martorana

\* Istituto di Ostetricia e Ginecologia, Università degli Studi di Palermo

Correspondence: claudiodigangi@hotmail.it

**CAPSULA EBURNEA, 2(10):1-3, 2007.**

Received: 24th March 2007, Revised: 24th April 2007, Accepted: 27th April 2007

**Abstract:** The authors report three cases of young girls with severe urge during orgasmic phase of the coital intercourse without anatomical dysfunctional causes. The empirical rehabilitative treatment of pelvic floor muscles was curative for two girls and gave a moderate response in the third.

This article demonstrates the importance of resolving this syndrome in order to avoid reduced quality of life, limited sexual activity, poor self esteem and relationship problems.

**KEYWORDS:** Urinary incontinence, bladder disfunction, sexual activity, coital incontinence, performance anxiety, penetration, orgasm, rehabilitative therapy.

### Introduction

Urinary urge during sexual intercourse may have an adverse effect on almost every aspect of woman life including relations with her partner (1). Female sexuality concerns not only her sexual activity but also the perception of her own image and the formation of relationships with other people (2). Almost 50% of women with incontinence frequency or urgency report feeling different from other people because of their bladder problems and 40% feel less attractive (3).

It is well know that poor self-esteem is a frequent problem and difficulties with personal relationships may contribute to depression and social isolation often felt by women with bladder dysfunction (4). A relevant feature is finding urgency and/or urinary incontinence in young girls during intercourse because all the above mentioned adverse effects can be seen and affect the quality of life. This is especially

**Abstract:** Gli autori riportano il caso di tre giovani donne con urgenza grave durante la fase orgasmica del rapporto sessuale in assenza di cause anatomiche disfunzionali. Il trattamento riabilitativo empirico dei muscoli del pavimento pelvico è stato risolutivo per due di loro e ha dato risultati discreti per la terza. Questo lavoro dimostra l'importanza di risolvere tale sindrome in funzione della ridotta qualità di vita, della limitata attività sessuale, della scarsa autostima e dei problemi di relazione che essa determina.

**PAROLE CHIAVE:** Incontinenza urinaria, disfunzione vescicale, attività sessuale, incontinenza coitale, ansia della performance, penetrazione, orgasmo, terapia riabilitativa.

true when medical therapy reveals inadequate.

Because of the inconclusive results of medical (anticholinergic) treatment we present our results in three cases treated with pelvic floor exercises, electrical stimulation and biofeedback.

### Methods

We studied three girls (18, 25 and 28 years old) with urge and urinary escape during the orgasmic phase of sexual intercourse. The personal history regarding urinary function shows no evidence of incontinence, urge or frequency (except in coital phases). All three women were nulliparous and without symptoms of urinary tract infections. In all of them coital incontinence caused sexual problems for their partners. After informed consent the patients were treated with rehabilitative therapy. The protocol has been published previously (5). Participants were taught the anatomy of



uterus, vagina, pelvic floor and lower urinary tract and physiology, and continence mechanisms. The patients strongly contracted their pelvic floor muscles (pubo-coccygeal tract) and this was assessed by vaginal palpation. The pelvic floor evolution in the follicular phase of the menstrual cycle (day 8-10) was controlled clinically with pubo-coccygeal test (6).

The instrumental evaluation was carried-out with superficial perineal electromyography. Pelvic floor muscle training: the three girls were asked to do 8-12 high intensity (close to maximum) contractions three times a day at home with additional training in group once a week for 45 minutes with a physical therapist. The patients were taught to contract the elevator ani muscles for five seconds, five-ten times as though they wanted to withhold a pressing micturing stimulus and avoid contracting other muscles. All diagnostic tests were always normal.

The pelvic floor muscle therapy in the follicular phase of the menstrual cycle was performed initially with Sereme Spectral System using the functional electrical stimulation programme and the biofeedback programme and later with kinesitherapy at home the above described procedure. The electrical stimulation was performed three times a month. In two patients the coital incontinence suddenly disappeared during and after therapy (follow up for 15 months). In the third case, the treatment was ineffective after therapy and only reduced for amount of urinary escape.

### Results and Discussion

The prevalence of coital incontinence is very difficult to evaluate. For example in a survey of 400 incontinent women: 324 of whom were sexually active, only two women mentioned the problem except in response to direct enquiry (7).

In our three patients the symptomatology was the main and only reason for consultation after ineffective pharmacology therapy with anticholinergic drugs. Also a psychiatric consultation was ineffective. The necessity for immediate treatment was the negative impact on the patients relationship with their partner. Our proposal for rehabilitative pelvic floor treatment is based on pathophysiology of coital incontinence. With ultrasonography, it was

shown that penetrative intercourse in humans is associated with considerable displacement of the female pelvic anatomy. A high degree of relaxation and stretching of the anterior vaginal wall and bladder base occur in both the missionary and female superior positions and illustrate how the lower urinary tract may become traumatized during intercourse and cause post-coital urinary symptoms (8).

The presence of the erect penis in the vagina may therefore displace the bladder neck and disturbs the continence mechanism (9). Urodynamic studies in literature and also our (not presented) have failed to show that women who leak during penetration have lower urethral pressures than continent women (10). Penile stimulation of the trigone and bladder base may provoke abnormal detrusor contractions during intercourse, resulting in increased intravesical pressure and incontinence. A similar effect may also occur at orgasm (11).

Despite the importance of the condition and the prevalence in women of between 24 and 34% (Hilton, Korda, Vierhout), it is very difficult to be precise but it is very important to discover because the condition may lead to many sexual dysfunctions for reduced sexuality (depression, poor self-esteem, decreased libido, reduced spontaneity) performance anxiety (fear of leakage during penetration or at orgasm) adverse reaction from partner (reduced attraction, erectile dysfunction). In our patients single measures such as emptying the bladder before sex or a change of position were ineffective in reducing the risk of coital leakage. Analogous results were obtained with anticholinergic therapy.

In conclusion, our results with rehabilitative pelvic muscle therapy can probably be explained, in the absence of urogenital abnormality, by augmented local elevator ani strength with the raising of uretroblander neck and reduction of contractions during penetration and/or at the moment of orgasm. To test this hypothesis further studies are necessary.

### References

1. Kelleher CJ, Cardozo LD, Wise BG: The impact of urinary incontinence on sexual function. *Neurourol. Urodyn.* 1992; 11:359.
2. Wheeler V: A new kind of loving? The

- effect of continence problems on sexuality. *Professional Nurse* 1990; 492-496.
3. Norton PA, Mc Donald LD: Distress and associated with urinary incontinence frequency and urgency in women. *Med J.* 1988; 297:1187-1189.
  4. Macauley AJ, Stern RS, Holmes DM: Micturition and the mind: psychological factors in the treatment of urinary symptoms in women. *Br Med. J.* 1987; 294:540-543.
  5. Tagliavia A: The rehabilitative treatment of asymptomatic muscular perineal dysfunction in urogynecology. *Urogynaecol. Inter. J.* 1995; 2:67-80.
  6. Cotellet O: Guide pratique de reeducation urogynecologique. Ed. fillipses, Paris, 1988.
  7. Hilton P: Urinary incontinence during sexual intercourse: a common, but rarely volunteered, symptom. *Br J.Obstet. Gynecol.* 1988; 95:377.
  8. Kelleher CJ, Cardozo LD: Sex and the bladder. 1993; 8:231-234.
  9. Vierhout MD, Taylor S: Psychosexual study of women with detrusor instability. *Obstet. Gynecol.* 1990; 75:22-26.
  10. Korda A, Cooper M: Coital incontinence in an Australian population. *Asia Oceania J Obstet. Gynecol.* 1989; 15:313.
  11. Khan Z, Bhola A, Starer P: Urinary incontinence during orgasm. *Urology* 1988; 31:279-282.

## DISTAL RADIAL EPIPHYSEAL FRACTURES IN SCHOOL-AGED CHILDREN

### I DISTACCHI EPIFISARI DISTALI DEL RADIO IN ETA' SCOLARE

Vito Pavone, Fabio Colantonio, Valerio Gargano, Antonino Rossitto, Giorgia Martina Costanzo

Dipartimento delle Specialità medico-chirurgiche, Università degli studi di Catania

Correspondence: [valeriogargano@hotmail.it](mailto:valeriogargano@hotmail.it)

**CAPSULA EBURNEA, 2(11):1-6, 2007.**

Received: 18th May 2007, Revised: 29th May 2007, Accepted: 16th June 2007

**Abstract.** Distal radial epiphyseal fractures represent about 6% of fracture in school aged children and happen mostly in boys. Several therapeutic solutions have been proposed; both conservative and surgical approaches showed good results. The aim of the present study was to evaluate clinically and radiographically patients affected by distal radial epiphyseal fractures treated with Kirschner wires and cast immobilization in order to verify its validity.

#### KEYWORDS

Epiphysis, Fractures, Radium.

#### Introduzione

Per distacco epifisario si intende la separazione traumatica dell'epifisi di un osso dalla metafisi alla quale aderisce per l'interposizione della cartilagine di accrescimento. Interessa l'età infantile ed adolescenziale ed è dovuta alla minore resistenza della cartilagine di coniugazione a quelle sollecitazioni traumatiche che nell'adulto causano frattura.

Il nucleo di accrescimento dell'estremità distale del radio è particolarmente esposto ai traumi e costituisce il 46% di tutti i distacchi epifisari. Circa il 6-20% delle fratture delle ossa lunghe dei ragazzi, al di sotto dei 16 anni, interessano questo distretto anatomico (l'incidenza sembra aumentare con il crescere dell'età). La maggior parte di esse avviene nei soggetti di sesso maschile, di età compresa fra 5 e 10 anni.

I distacchi epifisari vengono comunemente classificati in 5 tipi secondo la classificazione eseguita da Salter ed Harris:

1° tipo: distacco puro e completo della epifisi dalla metafisi.

2° tipo: distacco completo con frammento metafisario.

**Abstract.** I distacchi epifisari dell'estremità distale del radio, in età scolare, rappresentano circa il 6% dei traumi scheletrici, interessando maggiormente i soggetti di sesso maschile. Sono stati proposti diversi approcci terapeutici, incruenti e chirurgici, più o meno invasivi, che hanno dimostrato buoni risultati. Scopo del lavoro è stato valutare clinicamente e con l'ausilio della radiologia convenzionale i pazienti, in età scolare, affetti da questa lesione traumatica, trattati con sintesi con fili di Kirschner e apparecchio gessato.

#### KEYWORDS

Epifisi, Fratture, Radio.

3° tipo: distacco completo con frammento epifisario.

4° tipo: distacco completo con frammento metafisario ed epifisario.

5° tipo: schiacciamento dello strato basale.

Il distacco epifisario di II tipo di Salter-Harris è il più frequente, rappresentando il 58% delle fratture dell'epifisi distale del radio. Seguono, in ordine di frequenza, i distacchi di I tipo che si osservano nel 22% dei casi. I distacchi epifisari di III, IV e V tipo sono invece rari, riscontrandosi solo nel 5% dei casi. Il 55% delle lesioni epifisarie radiali distali presenta una frattura associata dell'ulna distale, più frequentemente della stiloide ulnare. Si possono presentare anche fratture a legno verde o complete o deformazioni plastiche dell'estremità distale dell'ulna.

I distacchi epifisari possono essere provocati da diversi tipi di sollecitazioni: le forze tangenziali o avulsive sono responsabili di circa l'80% delle lesioni, mentre il restante 20% è causato da sollecitazioni di tipo compressivo o da strappamento. La causa più comune è una caduta su una superficie piana o dall'alto sulla mano in esten-

sione. I vari tipi di incidenti stradali sono la seconda causa e le attività sportive e ricreative costituiscono la terza.[1,2,3]

Si distinguono lesioni acute, a seguito di un singolo episodio traumatico o croniche, per sollecitazioni continuate nel tempo.

Gli studi di meta-analisi evidenziano che un'attenta pianificazione del trattamento dei distacchi epifisari, unitamente alla precocità e qualità del trattamento, è fondamentale per evitare le complicanze che potrebbero essere altamente invalidanti, come per esempio l'epifisiodesi (fusione prematura della epifisi di un osso lungo e della sua diafisi), l'accorciamento dell'osso e l'accrescimento asimmetrico (per compromissione totale o parziale della cartilagine).

Esistono svariate metodiche di trattamento, conservative e chirurgiche e l'accurata e corretta scelta di queste è fondamentale per il raggiungimento della restituito ad integrum.

### Casistica

Nel periodo compreso tra il mese di Gennaio del 2001 e il mese di Dicembre del 2004, sono stati trattati, presso l'Istituto di Clinica Ortopedica dell'Università degli Studi di Catania, 20 distacchi epifisari distali del radio, con riduzione e sintesi con fili di Kirschner e confezionamento di apparecchio gessato brachio-antibrachio-mano. L'età dei pazienti era compresa tra i 5 ed i 12 anni, con una età media di 8 anni; si trattava in 13 casi di soggetti di sesso maschile e in 7 casi di sesso femminile. Tutte le lesioni conseguivano a traumi, sportivi (70%) o stradali (30%), ad alta energia, interessando maggiormente l'arto superiore dx (75%).

In 8 soggetti si associava a traumi contusivi del gomito e fratture concomitanti a livello della gamba omolaterale.

Sono stati riscontrati, secondo la classificazione di *Salter e Harris*, 11 distacchi epifisari di II tipo, 7 casi di III tipo, 2 casi di IV tipo (*fig. 1*), trattati con riduzione e sintesi con fili di Kirschner e confezionamento di apparecchio gessato tipo brachio-antibrachio-mano. Non sono stati invece considerati i distacchi epifisari di I e V tipo, perché non sottoposti a questo tipo di trattamento.

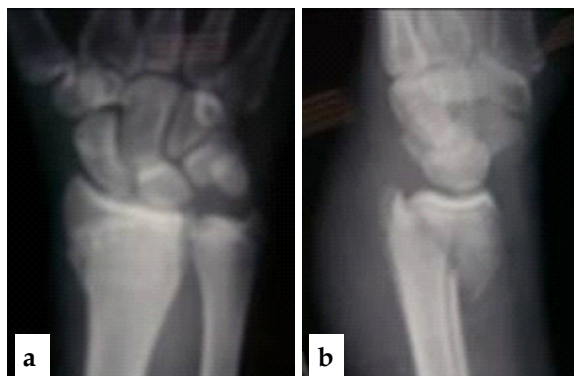
**Figura 1:** Visione rx-grafica in A.P. (a) e L.L. (b) di un distacco epifisario di IV tipo dell'estremità distale del radio dx in un paziente di 13 anni.

Tutti i soggetti sono stati ricoverati in regime di urgenza ed eseguito accurato esame clinico che evidenziava tumefazione (85%), ecchimosi (40%), dolore spontaneo ed alla digitopressione (100%), impotenza funzionale assoluta (85%) e deformità assiali (60%). L'esame radiografico confermava la diagnosi effettuata mediante l'esame clinico; sono state eseguite almeno una proiezione in antero-posteriore ed una in latero-laterale, comprendenti inoltre le articolazioni prossimali e distali alla sede anatomica interessata, e una proiezione comparativa del lato sano.

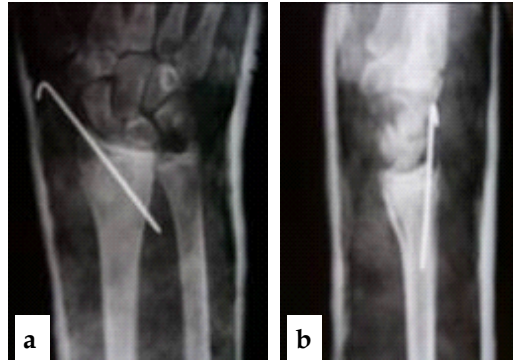
Dal punto di vista funzionale, ogni soggetto è stato valutato secondo la scala *POSNA (Pediatric Orthopaedic Society of North America)* che tiene conto di diversi parametri, in particolare valuta la funzionalità dell'arto superiore, la componente algica, la soddisfazione e le aspettative del paziente, attribuendo un punteggio complessivo che varia da 0 a 100.

Tutti i nostri soggetti sono stati sottoposti ad intervento chirurgico, entro le 6 ore dall'evento traumatico, in anestesia generale; con l'ausilio dell'amplificatore di brillantezza, è stata effettuata la riduzione incruenta della lesione e sintesi con fili di Kirschner per cutanei e confezionamento di apparecchio gessato tipo brachio-antibrachio-mano. La tecnica chirurgica adoperata ha previsto in 15 pazienti l'introduzione, dal processo stiloideo del radio, di un filo di Kirschner di 1,5 di diametro, (*fig. 2*) mentre in 5 la sintesi è stata ottenuta con l'impiego di due fili di Kirschner (del medesimo diametro) introdotti sia dal processo stiloideo del radio che dalla stiloide ulnare, e posizionati ad "incrocio" lungo la diafisi radiale (senza coinvolgere il nucleo di accrescimento).

In accordo con le linee guida internazionali non è stata praticata alcuna terapia con eparina a basso peso molecolare, mentre



**Figura 2:** Visione rx-grafica post-operatoria in A.P. (a) e L.L. (b) che evidenzia la riduzione e la sintesi della lesione epifisaria con un filo di Kirschner introdotto dalla stiloide radiale e immobilizzata in apparecchio gessato.



mosso il mezzo di sintesi (in anestesia loco-regionale) e la rimanente parte antibrachio-metacarpale del tutore gessato.

Il protocollo terapeutico prevedeva l'esecuzione di mobilizzazione graduale attiva assistita e passiva dell'articolazione radio-ulnare

tutti i soggetti sono stati sottoposti ad antibiotico-profilassi con cefalosporine di III generazione per tre giorni. Dopo l'intervento chirurgico, il tempo medio di degenza è stato di 24 ore.

I pazienti sono stati controllati a distanza di tempo ad intervalli periodici (1,3,6,12 mesi) mediante l'esecuzione di una accurata visita clinica (*fig. 3*) e di un esame radiografico nelle due proiezioni standard, per constatare il processo di consolidazione ossea (*fig. 4*).

In particolare, durante il primo follow-up (effettuato dopo 21 giorni dall'intervento chirurgico) il paziente, dopo il controllo clinico, è stato sottoposto alla rimozione della componente brachiale dell'apparecchio gessato, per liberare il gomito dall'immobilizzazione. Trascorsi ulteriori 15 giorni, durante un nuovo controllo clinico e radiografico, al paziente veniva ri-

distale, esercizi di potenziamento muscolare, esercizi di recupero della propriocettività della mano e terapia fisica strumentale.

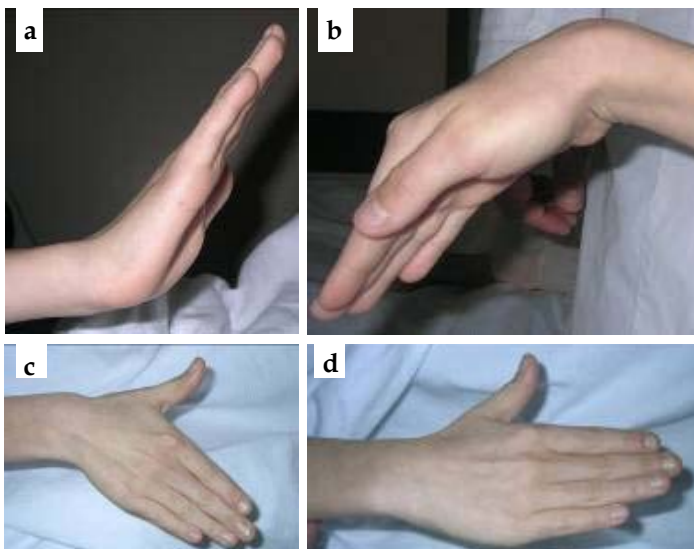
### Risultati

Il follow-up medio è stato di 12 mesi, invece il tempo medio del primo controllo clinico e radiografico, dopo l'intervento chirurgico, è stato di 35 giorni.

Secondo la scala di valutazione POSNA, il punteggio medio ottenuto è stato di 92.34 (range 90-95). Si è riscontrato un solo caso di deformità ossea, un caso di piaga da decubito e un'infezione superficiale in corrispondenza del foro d'ingresso del filo di Kirschner, trattata con medicazioni e antibiotico-terapia previo esame colturale con antibiogramma. Non s'è rilevato, ad oggi, invece, crescita asimmetrica, osteonecrosi ed infezioni profonde.

I risultati da noi ottenuti a distanza di 1 anno sono stati per il 95% dei pazienti caratterizzati da una ripresa totale della funzionalità del polso sia in flessione-estensione che nei movimenti di lateralità e prono-

**Figura 3:** Controllo clinico dopo 12 mesi dall'intervento chirurgico che evidenzia una buona escursione articolare nei movimenti di flessione-estensione (a,b) e ulnarizzazione (c) del polso, nonché l'assenza di deformità anatomiche (d).



**Figura 4:** Immagine rx-grafica in A.P. (a) ed L.L. (b) a distanza di 12 mesi dall'intervento chirurgico che evidenzia l'avvenuto processo di consolidazione ossea della lesione epifisaria.

supinazione, mentre nel 5% da una riduzione del *range of movement* (R.O.M.) attivo in prono-supinazione. Dal punto di vista radiografico, si evidenziava la consolidazione del focolo di frattura e la formazione del callo osseo già al trentesimo giorno (tab. 1).

### Discussione

L'articolazione del polso è costituita funzionalmente da tre articolazioni diverse: radio-carpica, medio-carpica e radio-ulnare distale che interagendo tra loro permettono l'esecuzione di movimenti di flessione-estensione, prono-supinazione, inclinazione radiale ed ulnare. L'articolazione radio-ulnare distale entra in gioco, insieme con quella prossimale, nei movimenti di pronazione e di supinazione dell'avambraccio. Le articolazioni radio-carpica e medio-carpica consentono invece una diversa escursione flessione-estensoria; la prima ha la massima libertà nel movimento di flessione, la seconda nel movimento di estensione. Per quanto riguarda i movimenti di inclinazione laterale, l'articolazione radio-carpica presenta una maggiore escursione ulnare e quella medio-carpica, una maggiore escursione radiale.

L'ossificazione endcondrale e pericondrile del radio e dell'ulna inizia nel secondo mese embrionale. Il centro d'ossificazione dell'estremità distale del radio si forma all'età di un anno, mentre quello distale dell'ulna compare intorno al settimo anno di vita. Entrambi si fondono con la diafisi dopo il ventesimo anno d'età. È frequente, nel bambino, il riscontro di un punto d'ossificazione accessorio per il processo stiloideo.

Lo scheletro in età scolare è in costante stato di cambiamento in conseguenza del processo di crescita e maturazione. La crescita ossea interessa tutte le componenti del tessuto osseo ed è il risultato di un equilibrio bio-elasto-meccanico che avvie-

ne tra di esse.

Durante il distacco epifisario può avvenire una lesione della componente ossea epifisaria e/o metafisaria; in questo caso il tessuto osseo giovane, in fisiologica crescita, dovrà subire anche il processo riparativo.

Nel processo di guarigione di un distacco epifisario di alto grado, la presenza di uno spesso strato di periostio, molto attivo biologicamente, svolge un significativo ruolo nella produzione di nuovo osso mediante ossificazione membranosa. Questa caratteristica del periostio può rappresentare sia un ostacolo che un aiuto nell'ottenere e mantenere una riduzione, ed, inoltre, può contribuire allo sviluppo di una deformità. Infatti, il danno cospicuo arrecato pure al periostio altera l'equilibrio tra crescita e riparazione ossea modificando il naturale procedere della crescita dell'osso giovane.

Mentre l'accrescimento longitudinale prosegue seguendo la via segnata dal nucleo di ossificazione, il periostio si ripara, cresce e si allunga; di conseguenza, nel periostio si viene a creare una certa tensione meccanica, che può avere un effetto ritardante sull'accrescimento longitudinale dell'osso. Quando avviene un distacco epifisario di basso grado, spesso il periostio è solo lacerato parzialmente. La lesione allenta in parte la tensione del periostio e, perciò, riduce l'effetto di ritardo dell'accrescimento. In questa particolare condizione si ha un accrescimento asimmetrico con conseguente deformità. Una lacerazione completa del periostio può invece contribuire al fenomeno di "iperaccrescimento".

Clinicamente il rimodellamento osseo rappresenta un processo di massima utilità nei distacchi epifisari di alto grado, nel quale esiste un accrescimento asimmetrico nella fisi, con conseguente riallineamento della stessa in una posizione perpendicolare alle forze di reazione articolari che attraversano la fisi. Friberg [4] ha dimostrato

**Tabella 1:** Casistica, valutazione POSNA, complicanze e risultati dei pazienti trattati c/o la Clinica Ortopedica durante il periodo compreso tra il mese di Gennaio del 2001 e quello di Dicembre del 2004.

	5-10 anni (n° di casi)	10-15 anni (n° di casi)	15-20 anni (n° di casi)	Complicanze	P.O.S.N.A.	Risultati
Distacco di II tipo	4	5	2	Infezione superficiale	95	Eccellente
Distacco di III tipo	3	4	0	Deformità ossea	92	Buono
Distacco di IV tipo	1	1	0	Piaga da decubito	90	Buono



che una deformità angolare nell'estremità distale del radio in un bambino si corregge ad una velocità di circa 0,9 gradi al mese o di 10 gradi all'anno.

I distacchi epifisari sono stati classificati da Weber e coll., Poland, Ogden e Peterson [5]. Per quanto siano stati proposti più sistemi di classificazione, viene maggiormente applicato quello di Salter e Harris, che individua cinque diversi tipi di lesione, in rapporto all'aspetto radiografico. Questa classificazione tiene conto dell'entità dell'interessamento dell'epifisi e del nucleo d'accrescimento.

La gravità di tali lesioni risiede nelle ripercussioni più o meno importanti sulla crescita. Infatti, la cartilagine di coniugazione è una zona molto vascolarizzata, sede di un'attività cellulare intensa con moltiplicazione e trasformazione delle cellule cartilaginee in cellule ossee, e la struttura ossea si presenta meno densa e più porosa rispetto a quella di un adulto.

Le lesioni di tipo I-II-III hanno una discreta prognosi; per il tipo IV, il giudizio prognostico risulta mediocre, mentre per il tipo V peggiore, a causa del diverso interessamento delle strutture anatomiche. Nei distacchi di tipo I, lo spostamento solitamente si verifica in direzione dorsale e l'incidenza di complicanze è molto bassa. In quelli di II tipo, l'incidenza di un arresto dell'accrescimento aumenta proporzionalmente all'area in sezione trasversa della fisi. Nei distacchi epifisari di terzo tipo, le conseguenze di un arresto di crescita sono irrilevanti se la lesione si verifica in una cartilagine parzialmente chiusa. La questione è del tutto differente se la lesione interessa la cartilagine di accrescimento completamente aperta. Il tipo IV, presenta un'incidenza relativamente alta di arresto di crescita o mancata consolidazione, con possibilità di una lenta e progressiva migrazione prossimale del frammento e conseguente deformità angolare. Il tipo V è una frattura da compressione che può condurre ad un danno permanente poiché frequentemente si diagnostica solamente attraverso un'indagine retrospettiva una volta manifestatosi un arresto di crescita. Questo distacco, apparentemente minore può causare una fibrosi, un imbrigliamento e un arresto della periferia della fisi, che rappresenta l'area più cruciale per lo sviluppo di una eventuale deformità angolare. Qualsiasi lesione della fisi può determinare

un disturbo dell'accrescimento, sebbene sia più comune nei distacchi epifisari di III, IV e V tipo di Salter-Harris.

Le sequele tardive comprendono una crescita asimmetrica, un'alterazione dell'accrescimento osseo delle parti interessate, una fusione prematura del piatto di accrescimento, malposizione epifisaria, [6,7] osteonecrosi ed artrosi post-traumatica. Il mancato trattamento di tali complicanze determina un danno estetico e funzionale, con limitazione soprattutto della flessione-estensione e della pronosupinazione.

Lee et al. hanno riportato una chiusura prematura della cartilagine di coniugazione distale del radio in 10 pazienti in seguito a traumi in compressione (tipo V di Salter-Harris) o a ripetuti tentativi di riduzione: in 8 casi si trattava di distacchi di tipo II, in 1 di tipo IV ed in 1 di tipo V. Tali autori ritengono che, se la riduzione iniziale permette di affrontare almeno il 50% della superficie dei frammenti, si deve evitare di compiere ulteriori manovre riduttive. Golz et al. hanno controllato a distanza 18 pazienti con lesioni dell'epifisi distale del radio, riscontrando con maggior frequenza distacchi di tipo I. La chiusura prematura della cartilagine di accrescimento con accorciamento del radio si era verificata nel 25% dei casi.

La complicanza più grave è l'epifisiodesi che determina un'asimmetria nella lunghezza degli arti per arresto della crescita. Circa il 25-30% dei pazienti con lesioni del nucleo cartilagineo sviluppa un certo tipo di deformità d'accrescimento e nel 10% dei pazienti si presenta in maniera significativa. L'entità di questa dipende dall'età del soggetto al momento del trauma poiché il potenziale di riparazione e dicrescita ossea è inversamente proporzionale all'età biologica, e strettamente correlato al livello di attività osteogenica nel periostio e nell'endostio. La gravità della disuguaglianza dipende anche dalla localizzazione anatomica per il differente potenziale di crescita di ogni metafisi.

Nella nostra casistica abbiamo rilevato un'incidenza nettamente inferiore delle suddette complicanze, rispetto a quella descritta dagli altri autori (20%), con il riscontro nel 13% dei casi di un arresto dell'accrescimento e di piaga da decubito e un'infezione superficiale provocata dal filo di Kirschner.

La letteratura internazionale esaminata evidenzia la necessità di stabilizzare le lesioni di II e III tipo con il filo di Kirschner per evitare una successiva perdita della riduzione. I risultati pubblicati nei diversi studi, con follow-up medio di un anno, hanno riportato il completo ripristino del R.O.M. attivo e passivo nell'95% casi e nel restante 5% il recupero funzionale è stato buono, come evidenziato anche nella nostra casistica.

Quindi, il trattamento da noi impiegato per ridurre e stabilizzare questo tipo di fratture, in accordo con la moderna letteratura internazionale e comparato ai risultati ottenuti da diversi autori, è quello del confezionamento di apparecchi gessati e sintesi percutanea con fili di Kirschner. Tale metodica consente un minore "insulto" sul focolaio di frattura ed una ottimale formazione del callo osseo.

Il trattamento a cielo aperto non è stato da noi adottato, come condiviso dai diversi autori per le seguenti possibili complicanze:

- inestetismo cutaneo generato dalla ferita chirurgica;
- aderenze cicatriziali delle strutture anatomiche sezionate per giungere alla corticale ossea;
- alterazione del processo di guarigione del focolaio di frattura che condurrebbe ad un ritardo nella formazione del callo osseo;
- Alterazione dell'accrescimento della regione interessata.

### Conclusioni

I distacchi epifisari dell'estremità distale del radio, in età scolare, costituendo una delle principali cause di deformità angolare, necessitano di un accurato planing diagnostico-terapeutico che ha lo scopo di evitare l'insorgenza delle complicanze. L'accuratezza della diagnosi, la scelta del tipo di trattamento, l'attenta messa in atto della tecnica chirurgica e la riabilitazione post-operatoria sono elementi fondamentali per ottenere la "restituito ad integrum".

Lievi impotenze funzionali sono conseguenze frequenti, specialmente se il distacco è di alto grado.

In accordo con la letteratura internazionale e avendo confrontato i risultati ottenuti dagli altri autori, s'evince che la riduzione delle lesioni di III e IV tipo con i fili di Kirschner ed il confezionamento di apparecchio gessato tipo braccio-antibraccio-

mano, costituisce una valida metodica di trattamento ed inoltre la valutazione clinica e radiografica ha dimostrato una ottima ripresa della funzionalità dell'arto interessato.

### Bibliografia

1. Soprano JV: Musculoskeletal injuries in the pediatric and adolescent athlete. Curr Sports Med Rep 2005 Dec; 4 (6): 329-34.
2. Gladden PB, Wilson CH, Suk M.: Pediatric orthopaedic trauma: principles of management. Semin Pediatr Surg 2004 May; 13 (2): 119-25.
3. Oestern HJ, Reiger G: Fractures in children. Zentralbl Chir 2004 Apr; 129 (2): 18-32.
4. Friberg K: Remodelling after distal forearm fractures in children: the effect of residual angulation on the spatial orientation of the epiphyseal plates. Acta Orthop Scand 1979; 50:537.
5. Peterson HA: Physeal fractures: classification. J Pediatr Orthop 1994; 14: 439.
6. Dagregorio G, Saint-Cast Y: Two-stage treatment of a growth arrest of the distal radius: a case report. Acta Orthop Scand 2004 Dec; 75 (6): 775-778.
7. Vanheest A: Wrist deformities after fracture. Hand Clin 2006 Feb; 22 (1): 113-120.

## LANGUAGE AND FOOTBALL: TEXTUAL ELEMENTS BETWEEN STORY-TELLING AND SPORTS REPORTING

### LINGUAGGIO CALCISTICO: ELEMENTI TESTUALI ENFATICI TRA FAVOLA E CRONACA SPORTIVA

**Marianna Lya Zummo**

**Dipartimento di Scienze Filologiche e Linguistiche, Università di Palermo**

**Correspondence: m.zummo@unipa.it**

**CAPSULA EBURNEA, 2(12):1-6, 2007.**

Received: 4th September 2007, Revised: 13th September 2007, Accepted: 14th September 2007

#### **Abstract.**

Today “sports” means both a physical activity and a social pastime. Sociologists and linguists put their attention on language, which offers a large amount of peculiar expressions. Supporters’ fervour and the big fanzines distribution widen up the vocabulary which is build up from borrowing, neologism and semantic stratifications. The result is not a global language but a glocalized product. On the other hand, rhetoric tends to be the same in any articles no matter its origin. The text becomes a fusion between facts (sport reporting) and story (which is told as a romance) with different narrative techniques melted together to form a new specialized genre. Looking first to the semantic aspects in football articles, we tried to find out what textual tools are used to describe the sports event focusing on textual emphasis.

#### **KEYWORDS**

Specialized discourse, sports linguistics, rhetoric.

#### **Introduzione**

Dal punto di vista linguistico, il mondo sportivo ha sempre sedotto per la fine retorica ad uso descrittivo o argomentativo. I linguaggi giornalistici e il giornalismo sportivo in particolare, sono stati già oggetto di numerose indagini perché, grazie al fervore del tifoso, si sono ampliate le possibilità espressive del linguaggio attraverso la creazione di neologismi e altri fenomeni linguistici. Quello che ne risulta è che l’articolo giornalistico sportivo è quasi una forma di narrazione letteraria, di importante interesse linguistico, un vero e proprio dizionario, un racconto con personaggi che svolgono le funzioni proppiane [2] dalla favola-resoconto: i protagonisti dell’evento sportivo sono gli eroi che vincono per la squadra, aiutati dalle scelte co-

#### **Abstract.**

Oggi per sport si intende sia attività motoria che fatto sociale. Il linguaggio che lo commenta e lo descrive viene studiato da sociologi e linguisti per le peculiarità e le potenzialità espressive offerte dal fervore del tifoso e dalla grande distribuzione dei giornali sportivi che con calchi, prestiti, neologismi e stratificazioni creano un linguaggio non globale ma “glocale” [1]. La retorica tuttavia non muta e in particolare per il calcio si assiste a un nuovo genere narrativo: l’enfasi e il resoconto delle azioni in campo (report) esplicitano tecniche narrative che si fondono a creare il “racconto sportivo”. Individuando gli aspetti semantici negli articoli di calcio, si sono volute individuare gli aspetti testuali che caratterizzano il football reporting, con particolare interesse sull’enfasi linguisticamente espressa.

#### **KEYWORDS**

Linguaggi settoriali, linguistica dello sport, retorica.

raggiose o astute degli allenatori, spesso osteggiati dalle azioni negative dell’arbitro o del caso. Questo più di altro sembra essere la conferma della trasformazione dell’evento “reported” in evento “narrato”. Il testo giornalistico che narra dell’evento sportivo si colora di un ricco repertorio di modelli e formule per mezzo dei quali vengono rappresentate le azioni sul campo da gioco. Tale narrazione non è caratterizzata dalla successione cronologica degli eventi che manterrebbe, anche se a un livello appunto mitico, la funzione d’informazione. Il report si trasforma spesso in un’ode all’eroe della propria squadra o in un lai, lasciando ampio spazio al commento dell’autore. Capita che la stessa tensione narrativa venga acuita da tecniche di scrittura degne della più alta letteratura, con

un ampio plateau di metafore, similitudini, giochi verbali e con l'utilizzo di topoi specifici.

### Linguistica sportiva

Dal punto di vista meramente lessicale, si assiste a una progressione di espressioni tecniche, o all'utilizzo di termini quotidiani che nel linguaggio settoriale assumono significati nuovi (it: "la *condizione* [3] del giocatore", "un passaggio *telefonato*") [4]. Il lemma anche in questo caso viene integrato al contesto, e può essere considerato una variante o un lemma stratificato. Il campo semantico varia a seconda dell'approccio usato dall'autore dell'articolo, ed essendo spesso di tipo favolistico-aneddotico, il campo semantico è quello bellico (si vuole puntare l'attenzione sul fatto che c'è una opposizione di gruppi, di squadre, che seppur civilmente, o quasi, "combatte" per la supremazia).

Sul mercato globale i lessemi (e le intere espressioni) sono da considerarsi varianti linguistiche che nascono a causa di stratificazioni dei campi associativi. Esse cioè, nascono a causa del carattere arbitrario del significato e dal fatto che questo viene attribuito anche in rapporto agli altri significati che concorrono nelle espressioni linguistiche. Il linguaggio settoriale nasce quando si adatta un lessema a un nuovo uso e gli si conferiscono così nuovi significati. In questo processo i nuovi media assumono una grande importanza, essendo diventati compagni preziosi delle nostre attività quotidiane. Il web soprattutto offre una disponibilità di strumenti di uso semplice per ottenere informazioni e notizie, e trasforma il lettore in un tessuto poroso che assorbe il linguaggio e i comportamenti della community del settore specialistico di riferimento. Questo causa da una parte un linguaggio globalizzato, noto a tutti, dall'altro un linguaggio che vuole essere globalizzante. Nel mondo del calcio, per esempio, oggi si fa uso di termini inglesi anche quando esistono dei corrispondenti in italiano come ad esempio nel caso di:

- football > calcio
- goal > rete
- corner > calcio d'angolo

Ma è anche vero che si utilizzano termini con un certo stravolgimento semantico cioè con un significato diverso nella lingua d'origine o che in tale lingua non esistono :

- footing > in inglese indica il piglio del

piede. La traduzione in inglese del termine italiano "footing" sarebbe "roadwork" [5],

- bomber > in italiano indica il cannoneiere, colui che in un campionato di calcio segna più reti. Il termine sembra essere il composto di "bomb"+ "er" (particella enclitica che individua la persona che realizza l'azione del verbo che la precede, nominalizzando il verbo). In realtà tale vocabolo esiste in lingua inglese con il significato di "aereo da bombardamento", "terrorista" e, nello slang, "spinello".

### Lo sport come fatto sociale

Raccontare un evento sportivo, quindi, non può essere un momento di comunicazione globale, sia perché il mezzo stesso della comunicazione, la lingua, offre degli ostacoli oggettivi sia perché la lingua veicola la cultura locale. Cultura locale diventa sinonimo qui di gruppo. Cioè si assiste alla trasformazione dello sport reporting, usato come veicolo di comunicazione tra i popoli (come avvenne nell'antichità per le prime olimpiadi) all'espressione dell'aggressività, legata all'appartenenza ad una tribù [6, 7]. La tribù potrà offrire poi altri argomenti di discussione essendo essa definita o dal punto di vista geografico (appartenenza a una nazione o a un luogo specifico), o dal punto di vista della scelta (il colore della squadra, a prescindere dalla città di provenienza della stessa [8]), o ancora politica (in Italia il derby Roma-Lazio si traduceva nello scontro tra sinistra vs destra politica).

Nel calcio, la tribù sportiva per eccellenza è costituita dagli Hooligans, che conservano caratteristiche sociali e soprattutto caratteristiche linguistiche tipiche dei clan, visibili negli striscioni (a forte carattere iconico), nei saluti e soprattutto nelle canzoni. Forti sono i segni di appartenenza, come l'uso del pronome, il soprannome, la storia della squadra, la contrapposizione linguisticamente espressa dei gruppi diversi, o riferimenti endoforici. Di fatto, si tratta di gruppi che condividono valori basati su tributi e fedeltà. C'è insomma chi vede nello sport il gioco e il divertimento e chi vede invece l'agonismo e la competizione.

Il mondo dello sport è dunque interessante anche come fenomeno sociale perché di fatto si formano e si contrappongono veri e

propri gruppi che sono piccole corporazioni, spesso l'una estranea all'altra (il vocabolario tecnico è incomprensibile tra gruppi che praticano sport differenti). Gruppi differenti che coesistono e convivono in quella che il sociologo Magnane (1964) ha definito una "jungle incohérente" [9].

Lo sport diventa allora oggetto di studio, soprattutto dei sociologi, a causa delle dinamiche peculiari che si evolvono in esso. L'eroe sportivo non è più il messaggero di pace a cui si fa riferimento oggi con teatrali ricordi simbolici (la fiamma olimpica) ma è soprattutto un soldato che lotta per la vittoria della propria squadra e di traverso l'esaltazione di un gruppo su un altro. Il racconto dell'evento sportivo si tinge quindi di metafisico, facendo perno su un substrato che traballa tra il mitologico e il parareligioso (dalla favola mitica al racconto della potenza e del volere divino). Questo risultato si contrappone duramente ad alcune regole giornalistiche che vorrebbero l'articolo come prodotto semplice (il target è molto ampio ed eterogeneo), immediato (si tratta di un testo giornalistico, non un romanzo) e dovrebbe "non" esprimere enfasi (l'autore è responsabile di ciò che scrive e, a causa del carattere fortemente identitario di questo tipo di testo con il lettore, si rischia di causare o fomentare azioni di violenza). Queste peculiarità lasciano il posto ad un'altra caratteristica del linguaggio sportivo moderno, cioè all'accurata descrizione tecnica e tattica. Secondo il vicedirettore di un noto giornale sportivo italiano "il discorso tecnico è necessario per penetrare il discorso agonistico, non bisogna dimenticare che il pubblico ha un grado di conoscenza altissimo della tecnica di gioco e quindi esige una certa precisione e proprietà lessicale; il discorso popolare invece serve per apportare un'emotività estrema e per una mobilitazione di persone maggiore" [10], cioè si evidenzia ancora una volta che il testo che narra un evento sportivo ha in se quelle caratteristiche proprie del reportage tecnico ma soprattutto della narrazione-intrattenimento per i tifosi. L'intrattenimento è costituito quindi dal racconto ma anche dall'enfasi dello stesso, che permette il legame tra l'autore e il lettore.

### **Esprimere l'enfasi**

In inglese, esistono molti modi per esprimere l'enfasi in una frase quando si danno

opinioni positive o negative. L'enfasi linguistica si manifesta attraverso parole o regole sintattiche. Dal punto di vista grammaticale, la frase acquisisce maggiore forza se il soggetto della stessa prende la posizione del predicato o la posizione del complemento.

Le più comuni strutture attraverso le quali è possibile esprimere enfasi sono:

- uso del verbo passivo: l'attenzione è posta sulla persona che subisce l'azione, cioè l'attenzione è posta sull'oggetto dell'azione;
- inversione dell'ordine delle parole attraverso "prepositional phrases" (segnalate dalla presenza di "at no time", "suddenly into", "little", "seldom", "never");
- uso dell'espressioni di tempo quali: "always", "forever", "never";
- cleft sentences: frasi introdotte da "it is" "what are", usate per enfatizzare un soggetto o un oggetto specifico. Quello che si chiama "introductory clause" è poi seguito da un pronome relativo;
- uso di "do" e "did" nelle frasi affermative;
- utilizzo di:
  1. Verbi: to emphasise, to summarise, to focus, to highlight.
  2. Aggettivi: main, crucial, important, significant, essential.
  3. Sostantivi: focus, element, concept, theory, aspect, part, idea, point, argument, discussion, debate.

Tali aggettivi e sostantivi sono elementi grammaticali che possono essere indicati come "boosters". Il *booster* indica una *intensifier word* che ha lo scopo di aggiungere una forza perlocutoria al senso della frase. I più comuni boosters sono: "very, extremely, far, full, never, consistently". Non si tratta di un fenomeno linguistico, essendo queste parole spesso usate in modo inconscio. Tuttavia, esse possono orientare l'opinione del lettore, operando come un invisibile strumento linguistico di dirottamento. I *boosters* infatti sono markers linguistici che propongono il giudizio personale dell'autore. Questo implica un "commitment", un impegno linguisticamente espresso che è stato studiato in linguistica sotto il nome di "overtone" (Halliday) e "maximizers" (Quirk, Greenbaum, Leech, and

Svartvik). Sono comunemente espressi da verbi modali o da “embedded clauses” (i più comuni sono: “will”, “show”, “the fact that”, “actually”, “indeed”, “of course”, “it is evident that”, termini come “absolute” e “recommend” o strutture che puntano l’attenzione sulla veridicità o importanza dell’idea dell’autore, come nel caso dei reinforcers “not only ... also”, “if not better”, “we recommend”). In altre parole, i *boosters* esprimono una forza comunicativa, che nel giornalismo sportivo diventa partecipazione emotiva espressa linguisticamente.

Lo sport reporting è un chiaro esempio di comunicazione veicolata dalla forza persuasiva dell’autore, dove la lingua è la rappresentazione e il mezzo espressivo dell’aggressività, che nasce dalla contrapposizione tra una identità contro un’altra. L’obiettivo principale dello sport reporting è quello di sedurre il lettore, non convincere, perché il lettore è già convinto della giustezza delle affermazioni che trova nell’articolo. Il forte impiego di metafore e delle strutture retoriche è giustificabile se si tiene conto che non si esprimono idee ma si comunicano “moods”, stati d’animo. È chiaro che per lo sport reporting non sarà più valida la formula giornalistica “seek the news and print it”. L’articolo è una vera e propria analisi tattica delle azioni del gioco con il duplice obiettivo di “inform & entertain”. Questo è realizzato anche grazie al personale calore dell’autore che può scegliere la frase frammentata (ad effetto), la frase lunga e ridondante (secondo il modello della narrazione o riecheggiante lo stile radiocronistico) o il sarcasmo. In questo studio si è voluto individuare quali sono le scelte lessicali caratterizzanti della pragmatica testuale di due articoli inglesi con oggetto il calcio, per capire quali sono le costruzioni linguistiche che modellano l’enfasi. L’analisi tiene conto delle espressioni linguistiche della tribù palesemente esplicitata, in questo caso non caratterizzate dalla violenta aggressività linguistica ma da espressioni linguistiche più o meno sarcastiche che evidenziano la matrice identitaria taciuta ma palese.

### **Analisi e discussione**

I due articoli sono commenti sportivi inseriti nelle pagine di due noti giornali inglesi, *The Observer* e *The Times* [11, 12]. Si nota immediatamente che l’attenzione non è

concentrata sulle azioni della partita ma si tratta del più o meno sarcastico o favolistico racconto dell’azione del gioco, consegnato con elementi che perciò non sono propri del report calcistico. Non ci si concentra su un unico giocatore per una ragione particolare: il mito dell’eroe è instabile. Il giocatore è il “soldato”[13] che sceglie di lottare contro un avversario con quei mezzi normalmente proibiti dalla società: la violenza, la brutalità, l’umiliazione verbale che viene espressa nel campo da gioco è giustificabile e anzi aumenta il mito (si leggano, a questo proposito, gli articoli giornalistici che vengono pubblicati a seguito di importanti partite, durante la Championship o la World Cup). Tuttavia il giocatore è anche un mercenario che cambia squadra per motivazioni economiche. Come in tutti gli sport popolari, gli atleti sono condizionati dalla tentazione-miraggio del professionalismo, che si traduce in riscatto sociale ed economico. Il giocatore che arriva alle più alte sfere, quindi, sta attento più al mercato che al legame di fiducia tra se stesso e i tifosi. Il tifoso, dal canto suo, si affeziona al giocatore solo durante il periodo di “militanza” di questi nella squadra. In questi testi è evidente che il calciatore è importante in quanto risolutore di un’azione ma l’attenzione è puntata sulla squadra in un discorso generale, racconto o invettiva, non sull’individuo (vedi tab.1, 2, 3).

I due articoli presi ad esempio non costituiscono certo un corpus eterogeneo o complesso nelle informazioni, tale da permettere uno studio linguisticamente e scientificamente completo. Tuttavia, poiché lo scopo è la semplice illustrazione dei meccanismi che permettono l’enfasi nel report calcistico, ci è sembrato opportuno limitare il numero di samples. I brani sono articoli provenienti da due delle maggiori testate giornalistiche presenti in Inghilterra, *The Observer* e *The Times*, scelti in maniera random, e selezionati per numero totale di parole. I due articoli sono profondamente diversi l’uno dall’altro. L’articolo dell’*Observer* segue il modello più propriamente narrativo, da intrattenimento, usando le tecniche narrative per creare enfasi, identificazione e senso di appartenenza. L’articolo del *Times*, invece, usa la tecnica del commento usando il report e i quoting format ma senza rinunciare all’ironia polemica. Le figure narrative so-



no meno palesi ma più forti, si vede la contrapposizione tra sogno e realtà.

Il verbo modale più usato è risultato “will”, utilizzato come condizionale retorico o come strumento linguistico di previsione. Importanti dal punto di vista dell'enfasi, l'utilizzo dei boosters avverbiali e l'utilizzo di pronomi che non solo definiscono i due gruppi, ma creano una rete di catene, evidenziando la coesione di un testo. I due articoli si sviluppano secondo due modelli diversi: la narrazione favolistica (la squadra vince), il commento amaro (la squadra perde). L'ironia è qui constatazione amara e ruota sul “blowing a fortune”, confondendo l'immagine del gioco del caso del superCasino con il gioco strategico della campagna acquisti nel calcio. L'ironia è ancora più delineata nell'articolo dell'*Observer*, dove l'autore volutamente schernisce l'altra squadra. Caratteristiche dello scherno sono la disattenzione ingenua dell'avversario e l'utilizzo di immagini non proprie (“spy line”, “mystery plot”), comuni ad altri generi. La conclusione utilizza un registro propriamente favolistico: “united fans went home happy”, che ricorda il “vissero felici e contenti”. Le immagini prodotte dal testo del *Times* invece giocano sulla contrapposizione bright-dark, vision-nightmare.

In questo gioco di figure sembra partecipare anche il *Tempo*, che viene descritto come tempo oggettivo ma si sviluppa in modo irrealistico (quando “only last season” diventa “a lifetime”).

L'articolo del *Times* presenta anelli di catene ripetuti (nel caso “Crouch” e “Blanco”). Gli anelli delle catene sono tutti poco distanti, il che aumenta la coesione. Tuttavia il numero considerevole delle persone citate non permette al lettore di concentrarsi su un solo nome, quindi il testo presenta una coesione strutturale ma non tematica. Questo sottolinea il carattere descrittivo del commento, che è basato sul “report” del gioco di una squadra. Nell'articolo dell'*Observer* ci sono diverse catene semplici, le più interessanti sono quelle costituite dal capo anello “Rooney”. Anche in questo caso si può parlare di rete, poiché è presente all'inizio dell'articolo e alla sua fine. Inoltre è l'unica catena che si ripete tra paragrafi. Gli anelli sono di solito pronomi personali o aggettivi possessivi. Il testo appare molto coeso, a causa della rete fitta costituita dai pronomi per-

sonali, gli aggettivi e i casi vuoti o le sostituzioni denominative.

Le frasi sono molto lunghe, riecheggiano lo stile del radiocronista ma l'utilizzo di forme sostitutive nel delineamento dei personaggi, aggettivazioni diverse invece che delle semplici ripetizioni o dell'utilizzo di pronomi personali fa sì che il testo acquisisca densità espressiva propria del testo scritto.

### Conclusioni

La scienza del linguaggio e le sue osservazioni nella sfera della pragmatica rivelano che il testo è una fonte di conoscenza sulle relazioni sociali tra i diversi gruppi e sugli scopi non esplicitati dei testi e di chi li scrive. Il gioco, qui in particolare il calcio, viene considerato un fenomeno sociale universale che non utilizza però un sistema linguistico globale: non si potrà parlare di LSP (Language for specific purposes) nell'indicare il linguaggio sportivo, perché ogni gruppo sportivo ha un suo gergo incomprensibile ad altri gruppi, caratterizzato da forme diverse della sottocultura di appartenenza. Forse in questo caso bisognerebbe utilizzare il termine “glocale” intendendo quel processo che sfrutta i due concetti chiave di locale e globale. E allora si può spiegare sotto questa ottica l'uso costante in italiano del termine “bomber”, lemma esistente con un significato specifico che assume valenza diversa in un altro Paese, dando la parvenza di comunicazione globale qui però ad uso locale. Quello che però vale per la semantica, non è vero per la *genre analysis*: l'articolo giornalistico che si occupa della descrizione delle azioni nel campo di gioco, segue processi universali. C'è stata negli anni una variazione del modello di articolo, che ha mutato la sua funzione da “comunicato per informare” a “comunicazione per intrattenere”. E l'intrattenimento passa attraverso la narrazione enfatica.

L'obiettivo di questo articolo è stato l'individuazione di quei meccanismi dell'enfasi linguistica, esplicitati nei reports degli articoli sportivi, calcistici in particolare. Prendendo in esame due articoli di sport reporting di due noti giornali inglesi, *The Globe* e *The Times*, si sono identificati due modelli diversi: quello che afferisce più al modello di narrazione e quello che si conforma al report. Si evidenzia tuttavia come i testi non hanno

l'obiettivo di informare il lettore ma di intrattenerlo, con un racconto epico, sarcastico o polemico, capace di sedurlo. I tratti testuali riscontrati, i meccanismi della coesione, la struttura, i *quoting format*, i modalità e i *boosters*, sono stati evidenziati come elementi-strumento della forza persuasiva del testo, in quanto modificatori e operatori di una proprietà valutativa dell'aggettivo e della sintassi. Il testo giornalistico acquisisce e integra delle narrazioni assolutamente non oggettive, esercizi di stile di quei commentatori che attraverso l'integrazione della *reported news* e dello *story-telling*, fanno nascere uno stile di sicuro impatto emotivo e catartico che garantisce il successo di distribuzione.

### Note e Bibliografia

[1] Il termine "glocalizzazione" deriva dall'aggettivo "glocale", che nasce dalla fusione dei termini "globale" e "locale". Si tratta di un termine in uso soprattutto nel settore economico, ma viene sfruttato anche in altri campi per indicare l'applicazione dei sistemi del "global system" individuando e esaltando gli aspetti del particolare. Per cui in campo turistico, si può pensare a una struttura alberghiera competitiva nel mercato globale che però esalti il modo di vivere, il cibo o la cultura dell'area in cui sorge.

[2] Vladimir Propp, linguista russo che studiò la struttura e identificò il modello di tutte le narrazioni. Tale modello è composto da 31 sequenze che rappresentano una situazione tipo nel racconto, e dai personaggi (otto personaggi: eroe, antagonista, antieroe, mandante, mentore, aiutante, sovrano, principessa) che svolgono un ruolo preciso all'interno di esso.

[3] Si intende per "condizione" un fatto o una circostanza cui è subordinata il verificarsi di un evento. Un atleta in buona condizione è un atleta il cui stato psicofisico è buono.

[4] Dal verbo "Telefonare", comunicare per via telefonica. Di recente il verbo viene usato dai telecronisti per indicare un passaggio particolarmente lento e facilmente intuibile.

[5] Dizionario dello sport, (1998), Giuseppe Ragazzini, Bologna, Zanichelli, 1998.

[6] Čolović, I., (1999), Campo di calcio, campo di battaglia, Messina, Mesogea, 1999.

[7] Del Lago, A., (1990), Descrizione di una

battaglia – I rituali del calcio, Bologna, Il Mulino, 1990.

[8] Un esempio è la Juventus in Italia, che raccoglie accoliti anche tra in non piemontesi, il Barca in Spagna o il Manchester United in Inghilterra.

[9] Magnane, G., (1964), Sociologie du sport, pag. 10, Bussière, Gallimard, 1964.

[10] Intervista a Franco Arturi, Vicedirettore de La Gazzetta dello Sport, <http://www.idiomaydeporte.com/arturi.htm>.

[11] The Observer, Sunday January 28, 2007, "Rooney answers call to leave James standing", by Paul Wilson at Old Trafford.

[12] The Times, January 31, 2007, "Crouch and Kuyt ensure no end to West Ham worries", by Matt Dickinson, Chief Football Correspondent.

[13] Si noti che esiste la dicitura "warriors" per indicare sia la squadra che i tifosi: Fighters Juventus, Boys Gladiator, Wigan Warriors, Brave Warriors, Red-Blue Warriors, Ajax Warrior Soccer. Navigando su internet, è possibile trovare anche il sito del The Warriors Soccer Club, un'organizzazione indipendente non-profit svedese che si dedica alla promozione del calcio ad alto livello tra bambini di età compresa tra i 7 e i 19 anni.

## GAP JUNCTIONS: FROM BIOLOGY TO THERAPEUTICAL APPLICATIONS

### LE GAP JUNCTIONS: DALLA BIOLOGIA ALLE APPLICAZIONI TERAPEUTICHE

Francesco La Delia

Dipartimento di Scienze Fisiologiche, Università degli Studi di Catania

Correspondence: fladelia@unict.it

**CAPSULA EBURNEA, 2(13):1-5, 2007.**

Received: 16th August 2007, Revised: 3rd September 2007, Accepted: 19th September 2007

**Abstract.** Connexins form a multigene family of polytopic membrane proteins that, in vertebrates, are the constitutive subunits of intercellular channels and provide the structural basis for electrical coupling.

The appearance of electrical coupling in the nervous system is developmentally regulated and restricted to distinct cell types. Electrical coupling between neurons persists after the establishment of chemical transmission, thus suggesting that this form of cell-cell signalling may be functionally interrelated with, rather than alternative to chemical transmission. Furthermore, evidence for the possible role of gap junctions in human neurological diseases is also mounting, raising new questions on the significance of connexin diversity and on their functional role in the nervous system.

#### KEYWORDS

Gap junctions, pannexins, connexins, central nervous system.

#### Introduzione

Le Gap Junctions (GJ) sono degli organuli citoplasmatici specializzati, presenti in tutti gli organismi multicellulari, costituiti da gruppi di canali intercellulari che mettono in comunicazione il citoplasma di cellule adiacenti, permettendo così il passaggio di ioni, piccoli metaboliti e secondi messaggeri. In tal modo esse rappresentano il substrato anatomico della sincronizzazione intercellulare e della cooperazione metabolica. La comunicazione intercellulare attraverso le GJ svolge un ruolo importante in diversi meccanismi fisiologici, come il controllo della crescita e della proliferazione cellulare, del differenziamento e della morfogenesi embrionale, nonché nel mantenimento dell'omeostasi. Infine, esse sono alla base dell'accoppiamento elettronico [1] di fondamentale importanza in tessuti elettricamente eccitabili, quali il muscolo cardia-

**Abstract.** Le connessine formano una famiglia di proteine di membrana che, nei vertebrati, rappresentano le subunità costitutive dei canali intercellulari giocando un ruolo fondamentale nell'accoppiamento elettrico cellulare. Quest'ultimo, nel sistema nervoso centrale, è finemente regolato durante lo sviluppo embrionale ed è caratteristico di alcuni gruppi cellulari. L'accoppiamento elettrico tra neuroni persiste anche dopo lo stabilirsi di sinapsi chimiche, suggerendo che l'accoppiamento cellula-cellula mediante gap junctions rappresenti una forma di comunicazione integrativa piuttosto che alternativa a quella chimica. Inoltre, studi recenti hanno dimostrato come alcune patologie del sistema nervoso centrale siano associate a mutazioni dei geni delle gap junctions, suggerendo ed aprendo nuovi scenari sul possibile significato e funzione di questa classe di proteine.

#### PAROLE CHIAVE

Gap junctions, pannexine, connessine, sistema nervoso centrale.

co e il muscolo liscio dell'utero. In queste strutture le GJ stabiliscono connessioni elettriche dirette che provvedono ad integrare il tessuto muscolare, rendendolo un'unica unità funzionale [2-6].

Recentemente è stato dimostrato che le GJ intervengono in una moltitudine di processi sia fisiologici che patologici, stimolando numerosi ricercatori a studiare i meccanismi molecolari che sottendono alle funzioni di questa classe di proteine. Tali studi hanno permesso di mettere in luce, almeno in parte, il significato fisiopatologico delle GJ, ponendo le basi per lo sviluppo di nuove strategie terapeutiche per diverse patologie come tumori e malattie neurodegenerative.

In questa breve review ci dedicheremo alla descrizione della struttura delle GJ, del loro significato fisiologico e del loro possibile impiego come target di nuovi farmaci con

particolare riferimento al sistema nervoso centrale.

### Struttura delle GJ

Nelle giunzioni comunicanti, le membrane plasmatiche delle due cellule adiacenti sono separate da uno spazio molto regolare di 2 o 3 nm, da cui, infatti, deriva il termine gap, che indica, appunto, separazione regolare (fig. 1).

Utilizzando la colorazione con idrossido di lantanio, è stata dimostrata la presenza di un gran numero di cilindri cavi disposti con l'asse maggiore perpendicolare alla superficie delle cellule che attraversano lo spazio intercellulare delle giunzioni comunicanti. I cilindri cavi sono facilmente visibili in sezioni parallele alla superficie della membrana [7]. Nei vertebrati lo stretto canale che si trova al centro del cilindro ha un diametro di circa 1,5 nm nel punto più stretto, dimensione sufficiente a permettere il libero transito di ioni e di molecole di una certa grandezza.

Ciascuna delle due cellule adiacenti contribuisce alla formazione del canale con un emicanale chiamato connessione. Si tratta di una struttura esamerica, costituita quindi da 6 proteine strutturali, ciascuna delle quali prende il nome di Connessione [1, 8, 9, 10].

Finora sono stati trovati 20 geni per le connessioni nel topo e 21 nel genoma umano [11]. Il profilo d'espressione dei geni conosciuti per le connessioni (abbreviate come Cx e seguite dal loro peso molecolare in kDa) indica che sono abbondantemente distribuite nei vertebrati inferiori e supe-

riori, sia durante lo sviluppo che nell'organismo adulto, mentre risultano assenti in spermatoцити, eritrociti, trombociti e nel muscolo scheletrico dell'adulto [12].

Fino a poco tempo fa, si pensava che le connessioni fossero l'unica componente molecolare delle GJ nei vertebrati.

Recentemente è stata identificata una nuova classe di geni, denominata Pannessine, omologhi delle annessine degli invertebrati [13], coinvolti probabilmente nella formazione di canali intercellulari per la diretta comunicazione cellula-cellula.

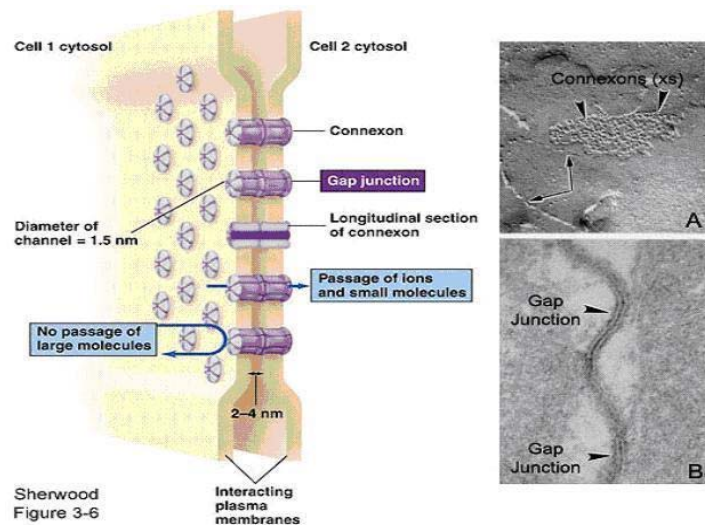
### Le GJ neuronali

Le GJ neuronali sono state inizialmente caratterizzate mediante registrazioni elettrofisiologiche e successivamente studiate dal punto di vista morfologico usando il microscopio elettronico e la tecnica freeze-fracture. Le prime evidenze sulle sinapsi elettriche sono state ottenute dalle sinapsi motorie del gambero [14] e da singole cellule che trasmettevano nel nucleo mesencefalico del V nervo cranico, nel nucleo vestibolare [15] e nel nucleo olivare inferiore di gatti e ratti [16]. Da allora sono state pubblicate numerose evidenze morfologiche per le GJ [17] ed evidenze fisiologiche riguardo all'accoppiamento tra i neuroni in molte aree del sistema nervoso centrale di mammiferi adulti [16, 18].

Nel cervello di mammifero adulto la maggior parte dei neuroni forma sinapsi elettriche. Recenti studi hanno pure mostrato un debole accoppiamento elettrico tra i neuroni e le cellule gliali, almeno in alcune

Figura 1: Struttura delle connessioni: nel presente modello, la gap junction è rappresentata come

un canale formato tra due membrane cellulari, separate da uno spazio di circa 2-3nm. Entrambe le membrane contengono un emicanale (connessione) formato da sei subunità di connessione. Ciascuna subunità presenta quattro eliche transmembrana. Due connessioni si uniscono a livello dello spazio intermembrana per formare un canale completo del diametro di circa 1.5-2 nm di diametro che permette la comunicazione tra il citoplasma delle due cellule adiacenti. (figura modificata da: <http://academic.brooklyn.cuny.edu/biology/bio4fv/page/gap-junctions.html>).



zone del locus coeruleus [19], o tra i neuroni del Purkinje e le cellule gliali di Bergmann nel cervelletto [20]. Le sinapsi elettriche possono essere co-espresse con le sinapsi chimiche.

In termini di proprietà elettrofisiologiche, le sinapsi elettriche hanno come caratteristica la trasmissione di stimoli a bassa frequenza e di potenziali a bassa soglia che favoriscono l'attività sincrona. I canali delle GJ possono contribuire all'affinamento dell'attività neuronale sincronizzando gruppi di neuroni (inclusa la loro attività oscillatoria) a differenti bande di frequenza, che si pensa siano alla base dei vari processi cognitivi, come la percezione, la memoria e l'apprendimento. Sebbene la trasmissione chimica eccitatoria e inibitoria (spesso reciproca) sia sufficiente per un'attività oscillatoria sincrona, la precisione e il potere di una simile attività sono ridotte in assenza delle GJ [18]. Poiché i pori delle sinapsi elettriche sono relativamente larghi (16-20 Å di diametro), permettono il passaggio di correnti ioniche (principalmente K<sup>+</sup>) ed anche di secondi messaggeri come l'inositolo-1,4,5- trifosfato e l'AMP ciclico (cAMP) [21]. Inoltre nel pesce rosso è stata scoperta una seconda varietà di sinapsi elettrica: la cosiddetta sinapsi elettrica mista, tra le efferenze uditive di Mauthner, le quali sono cellule caratteristiche del pesce che ricevono informazioni acustiche e generano una risposta di fuga. Le sinapsi miste permettono una trasmissione elettrica e chimica in un singolo contatto sinaptico e sono state trovate in diverse regioni del sistema nervoso centrale di mammifero [22, 23].

### Connessine, Pannessine, Innessine

Studi recenti hanno messo in relazione le tre famiglie di geni che codificano per le proteine delle GJ.

Sono state allineate le parti rappresentative della sequenza delle tre proteine (connessine, pannessine, innessine). I risultati ottenuti mostrano che le divergenze tra connessine e pannessine sono leggermente maggiori rispetto al confronto tra innessine e pannessine, mentre le differenze tra connessine e innessine sono molto evidenti. Si potrebbe pensare, quindi, che innessine e pannessine possano essere membri di una grande superfamiglia [23, 24]. È chiaro invece che le connessine non sono correlate alle innessine e che queste

due famiglie di geni non si trovano negli stessi organismi [19, 25].

### Struttura e distribuzione delle Pannessine

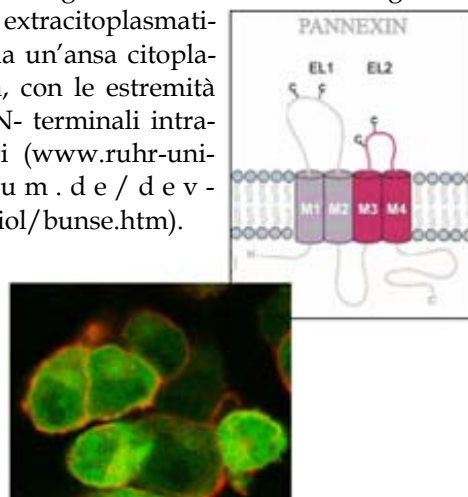
L'analisi filogenetica ha rivelato che le pannessine sono altamente conservate in vermi, molluschi, insetti e mammiferi, indicando che svolgono una importante funzione [24]. Sia le pannessine che le innessine sono costituite da 4 regioni transmembrana, collegate da 2 anse extracitoplasmatiche e da un'ansa citoplasmatica, con le estremità C- e N- terminali intracellulari [24] (fig. 2). Le regioni C- ed N- terminali delle differenti Panxs hanno differenti sequenze che potrebbero essere responsabili delle caratteristiche peculiarità di ciascuna di esse.

Il genoma umano contiene 3 geni codificanti le pannessine, rispettivamente soprannominati Panx1, Panx2, Panx3: i primi due sono espressi nel sistema nervoso centrale [24, 29].

Studi *in situ* hybridization hanno dimostrato l'estesa espressione di entrambi i trascritti della Panx1 e della Panx2 in molte regioni del cervello, come ad esempio nella corteccia, nello striato, nel bulbo olfattivo, nell'ippocampo e nel cervelletto, sebbene con alcune differenze. La Panx1 forma canali comunicanti omeomerici ed eteromerici in combinazione con la Panx2 [29], indicando che le pannessine probabilmente rappresentano un'altra classe di proteine formanti le GJ.

Inoltre è stato effettuato uno studio del pattern di espressione della Panx1 e della Panx2 durante lo sviluppo e la maturazio-

*Figura 2:* Struttura delle pannessine: sono costituite da 4 regioni transmembrana, collegate da 2 anse extracitoplasmatiche e da un'ansa citoplasmatica, con le estremità C- ed N- terminali intracellulari ([www.ruhr-unibocchum.de/dev-neurobiol/bunse.htm](http://www.ruhr-unibocchum.de/dev-neurobiol/bunse.htm)).



ne del cervello di ratto utilizzando una combinazione radioattiva e non radioattiva in situ hybridization [26]. I risultati ottenuti hanno rivelato un'estesa e simile distribuzione dell'mRNA per entrambi i geni, ma indicavano che la Panx1 e la Panx2 erano inversamente regolate durante lo sviluppo del cervello di ratto. Infatti, la Panx1 è espressa in maniera considerevole nel cervello di embrione e post-natale ma si riduce considerevolmente nell'adulto, mentre la Panx2 è bassa nel cervello prenatale, ma aumenta notevolmente durante lo sviluppo post-natale.

Recentissimi studi hanno inoltre dato evidenze sperimentali della localizzazione della Panx1 a livello post-sinaptico [27].

La presenza post-sinaptica è stata convalidata dalla co-localizzazione della Panx1 con la PSD-95 (post-synaptic density protein-95) una importante proteina di struttura post-sinaptica, nei neuroni dell'ippocampo. L'evidenza è supportata dal fatto che la Panx1 è capace di operare sotto forma di singoli pannessoni [28-31], i quali a differenza degli emicanali delle connessine, sono supportati da proprietà biofisiche che permettono, quindi, l'attivazione del canale dietro determinate condizioni fisiologiche.

Tali pannessoni sono insensibili alle variazioni di concentrazione del  $Ca^{++}$  extracellulare al di sopra di un certo livello [30], e si aprono a potenziali di riposo negativi in risposta a stimoli meccanici e a micromolecolari aumenti del  $Ca^{++}$  intracellulare. In combinazione con la sensibilità all'ATP extracellulare attraverso i recettori purinergici del tipo P2Y [31], è stato postulato che una principale funzione della Panx1 sia di costituire canali per il rilascio di ATP mediante la propagazione extracellulare di onde rigenerative di ione  $Ca^{++}$ .

Una localizzazione post-sinaptica di un canale per il rilascio dell'ATP costituito da Panx1 che risponde alle variazioni di concentrazione intracellulare di ione  $Ca^{++}$  o extracellulare di ATP potrebbe quindi giocare un ruolo strategico nell'innescare di un'attività  $Ca^{++}$ -dipendente.

### Conclusioni

Le GJ sembrerebbero giocare un ruolo fondamentale nella formazione di canali e di emicanali partecipando nei processi sensoriali, nella plasticità ippocampale, nella sincronizzazione tra ippocampo e cortec-

cia, e propagazione delle correnti del  $Ca^{++}$  degli astrociti che supporterebbero e modulerebbero il metabolismo neuronale. Inoltre, le GJ avrebbero un ruolo fondamentale nella tumorigenesi in particolari forme tumorali come il glioma.

### Bibliografia

1. Bennet MV, Barrio LC, Bargello TA, Spray DC, Hertzberg E and Saez JC: Gap junction: new tools, answers, new questions. *Neuron* 1991; 6: 305-7.
2. Page E and Shibata T: Permeable junction between Cardiac cells. *Ann Rev Physiol* 1981; 43: 431-41.
3. Miller SM, Garfield RE and Daniel EE: Improved propagation in myometrium associated with gap junction during parturition. *Am J Physiol* 1989; 256: C130-C141.
4. Spray DC and Burt JM: Structure-activity relations of the cardiac gap junction channel. *Am J Physiol* 1990; 258: C195-C205.
5. Huizing JD, Liu L, W.C., Blennerhassett M.G., Thunenberg L. and Molleman A. (1992). Intercellular communication in smooth muscle. *Experientia* 48, 932-41.
6. De Mello WC: Gap junctional communication in excitable tissue; the heart as a paradigm. *Prog Biophys Mol Biol* 1994; 61: 1-35.
7. Revel JP and Karnovsky MJ: Hexagonal array of subunits in intercellular junctions of mouse heart and liver. *J Cell Biol* 1967; 33: C7-C12.
8. Beyer EC, Paul DL, and Goodnough DA: Connexin family of gap junction proteins. *J Membr Biol* 1990; 116: 187-94.
9. Willecke K, Eiberger J, Degen J, Eckardt D, Romualdi A, Guldenagel M, Deutsch U and Söhl G. Structural and functional diversity of connexin genes in the mouse and human genome. *Boil Chem* 2002; 383: 725.737.
10. Bruzzone R, White TW, Paul DL: Connection whit connexion: the molecular basis of direct intercellular signalling. *Eur J Biochem* 1996; 238: 1-27.
11. Söhl G and Willecke K: An update on connexin genes and their nomenclature in mouse and man. *Cell Commun Adhes* 2003; 10: 173-80.
12. Söhl G, Odermatt B, Maxeiner S, Degen J and Willecke K: News insights into the expression and function of neural connexin with transgenic mouse mutant. *Brain Res Brain Res Rev* 2004; 47: 245-59.



13. Panchin Y, Kelmanson I, Matz M, Lukyanov K, Usman N, Lukyanov S: A ubiquitous family of putative gap junction molecules. *Curr Biol* 2000; 10: R473-4.
14. Furshpan EJ and Potter DD: Transmission at the giant motor synapses of the crayfish. *J Physiol (Lond)* 1959; 145: 289-325.
15. Korn H, Sotelo C and Crepel F: Electronic coupling between neurons in the rat lateral vestibular nucleus. *Exp Brain Res* 1973; 16: 256-75.
16. Connors BW, Long MA: Electrical synapses in the mammalian brain. *Annu Rev Neurosci* 2004;27: 393-418.
17. Nagy JI, Dudek FE and Rash JE: Update on connexins and gap junction in neurons and glia in the mammalian nervous system. *Brain Res Brain Res Rev* 2004; 47: 191-215.
18. Hormuzdi SG, Filippov MA, Mitropoulou G, Monyer H and Bruzzone R: Electrical synapses: a dynamic signaling system that shapes the activity of neuronal networks. *Biochim Biophys Acta* 2004; 1662: 113-137.
19. Alvarez-Maubecin V, Garcia-Hernandez F, Williams JT and Van Bockstaele EJ: Functional coupling between neurons and glia. *J Neurosci* 2000; 20: 4091-8.
20. Pakhotin P, Verkhratsky A: Electrical synapses between Bergmann glial cells and Purkinje neurons in rat cerebellar slices. *Mol Cell Neurosci* 2005; 28: 79-84.
21. Bennett MV, Zukin RS: Electrical coupling and neuronal synchronization in the mammalian brain. *Neuron* 2004; 41: 495-511.
22. Smith M and Pereda AE: Chemical synaptic activity modulates nearly electrical synapses. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 4849-54.
23. Pereda AE, Rash JE, Nagy JI and Bennett MV: Dynamics of electrical transmission at club endings on the Mauthner cells. *Brain Res Brain Res Rev* 2004; 47: 227-44.
24. Baranova A, Ivanov D, Petrash N, Pestava A, Skoblov M, Kelmanson I, Shagin D, Nazareno S, Geraymovych E, Litvin O, Tiunova A, Born TL, Usman N, Staroverov D, Lukyanov S, Panchin Y: The mammalian pannexin family is homologous to the invertebrate innexin gap junction proteins. *Genomics* 2004; 83: 706-16.
25. White TW, Deans MR, O'Brain J, Al Ubaldi MR, Oodenough DA, Ripps H and Bruzzone R: Functional characteristics of skate connexin35, a member of the gamma subfamily of connexins expressed in the vertebrate retina. *Eur J Neurosci* 1999; 11: 1883-1890.
26. Vogt A, Hormuzdi SG, Monyer H: Pannexin1 and Pannexin2 expression in the developing and mature rat brain. *Brain Res Mol Brain Res* 2005 Sep 2. *Brain Res Mol Brain Res*. 2005 Nov 18;141(1):113-20.
27. Zoidl G, Petrasch-Parwez E, Ray A, Meier C, Bunse S, Habbes HW, Dahl G, Dermietzel R: Localization of the pannexin1 protein at postsynaptic sites in the cerebral cortex and hippocampus. *Neuroscience* 2007; 146(1): 9-16.
28. Bao L, Locovei S, Dshl G: Pannexin membrane channels are mechanosensitive conduits for ATP. *FEBS Lett* 2004; 572: 65-8.
29. Bruzzone R, Hormuzdi SG, Barbe MT, Herb A, Monyer H: Pannexins, a family of gap junction proteins expressed in brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 13644-9.
30. Bruzzone R, Barbe MT, Jakob NJ, Monyer H: Pharmacological properties of homomeric and heteromeric pannexin hemichannels expressed in *Xenopus* oocytes. *J Neurochem*. 2005 Mar;92(5):1033-43.
31. Locovei S, Bao L, Dahl G: Pannexin 1 in erythrocytes: function without a gap. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103:7655-9. *J Neurochem* 2005; 92: 1033-43.

## CARDIAC INVOLVEMENT IN A PATIENT WITH MEVALONIC ACIDURIA

### INTERESSAMENTO CARDIACO IN UN PAZIENTE CON MEVALONICO ACIDURIA

Luciana Iapichino\*, Marina Caserta\*, Cinzia Castana\*, Maria Antonietta Calamia\*, Carlo Dionisi-Vici\*\*.

\*U. O. II Pediatria, Sezione Malattie Metaboliche, ARNAS - Ospedale dei Bambini, Palermo.

\*\* Sezione Malattie Metaboliche, Ospedale Bambin Gesù, Roma.

Correspondence: caserta\_marina@hotmail.com

**CAPSULA EBURNEA, 2(14):1-2, 2007.**

**Abstract.** In this report we describe cardiac involvement in a patient with Mevalonic aciduria (MVA).

Diagnosis was performed when she was six months by detection of large amount of mevalonic acid in urine. Left ventricular hypertrophy with reduction of ejection fraction was detected when she was one years old.

#### KEYWORDS

Mevalonate kinase deficiency, mevalonic aciduria, heart failure.

#### Introduction

Mevalonic aciduria (MVA) is a rare inflammatory disease due to Mevalonate Kinase Deficiency (MKD). At least 30 patients with MVA have been reported worldwide (1).

Action of Mevalonate Kinase (MK) is phosphorylation of Mevalonic Acid to form Mevalonic acid-5-Phosphate, which cholesterol, ubiquinone and other products generate from. Clinical features of enzyme deficiency ranging from periodic fever and hyper IgD, which clinical picture consists of recurrent fever, abdominal pain, vomiting, diarrhoea, cervical lymphadenopathy to most severe MVA.

Most of the MVA affected patients shows same picture as above, but they presented also severe failure to thrive, psychomotor retardation, ataxia, cerebellar atrophy, hepatosplenomegaly, cholestatic liver disease, dysmorphic features (triangular face, down-slanted eyes, dolichocephaly) and during recurrent febrile crises with vomiting, or diarrhoea, increase of hepatosplenomegaly, anaemia, lymphadenopathy, arthralgia, skin rashes. Some patients had cataracts. At least has been described only one patient affected by bowel obstruction (2). The pathogenesis of inflammation

**Abstract.** In questo report descriviamo un caso di Mevalonico aciduria con interessamento cardiaco.

La diagnosi fu posta quando la paziente aveva sei mesi d'età tramite il dosaggio degli acidi organici urinari che misero in evidenza elevata escrezione di acido mevalonico. All'età di un anno fu riscontrata ipertrofia del ventricolo sinistro con riduzione della frazione di eiezione.

#### PAROLE CHIAVE

Deficit di mevalonato chinasi, mevalonico aciduria, scompenso cardiaco.

is unknown, but urinary excretion of Leukotriene E<sub>4</sub> was found to be highly increased (3, 4).

#### Case Report

The patient was the full-term product of a normal pregnancy. She was born from healthy unrelated parents came from the same small village in Western Sicily and she had three healthy siblings. Familiar history was negative for metabolic and cardiovascular diseases.

Diagnosis of Cow Milk Protein Intolerance was performed at the earlier age of life and she received hydrolyzed milk formula feeding because of recurrent crises of diarrhoea. Moreover clinical signs (anaemia, lymphadenopathy and leucocytosis) were suspected for myelodysplastic syndromes and she had several admission before MVA diagnosis was made.

The diagnosis was performed by urinary organic acid analysis which revealed a considerably large peak of mevalonic acid when the patient was a six months child. The relevant clinical features were hepatosplenomegaly, jaundice, facial dysmorphism, postnatal failure to thrive, hypotonia, and recurrent characteristic crises

with fever, diarrhoea and lymphadenopathy. She did not have systemic metabolic acidosis or elevated creatine kinase levels in blood. Mostly her levels of cholesterol was normal or just slightly low in serum and steroid profiles was normal. Later febrile crises were accompanied by polyarthritis involved knees and right wrist.

Six months after diagnosis she had one crisis characterized by diarrhoea, abdominal pain, polyarthritis and cervical lymphadenopathy and she was treated with Intravenous (I.V.) prednisone. During the crisis she experienced tachycardia and slight hypertension, ECG revealed changes of QRS suspected for left ventricular hypertrophy; echocardiography confirmed left ventricular hypertrophy with reduction of ejection fraction (about at 70%), but no antihypertensive drug therapy was performed because the patient was hemodynamically stable.

Echocardiography performed every six months did not showed worsening heart failure for two years in which she experienced most febrile crises became more and more severe with occurrence of lymphadenopathy, transient morbilliform skin rashes and worsening of arthritis, that needed I.V. prednisone therapy.

The patient showed great mental retardation, poor muscle development and motor delay became more evident during her growing up: she was unable to sit without support, she never become able to walk and her speech was poor for age.

Since three years of age her cardiac involvement worsened, with increased hypertension and reduction of ejection fraction detected by echocardiography, digoxin and diuretic therapy was performed with no improvement of cardiac performance. Digoxin therapy was stopped after an episode of acute severe bradycardia that led her to death when she was four years old for heart and pulmonary failure.

### Discussion

Wide diversity of clinical manifestation of MKD can lead to a delay or a lack in the diagnosis, as occurred at this patient which had several admissions in oncology division until she was six months old when MVA was diagnosed.

Recurrent characteristic crisis of fever, accompanied with diarrhoea and lymphadenopathy can be confused with infectious

diseases or gastrointestinal diseases, and its haematological and inflammatory signs (i.e. arthralgias and arthritis) can lead to diagnosis of hematological diseases and juvenile rheumatoid. Most of patients reported so far, presents mental retardation and ataxia as a result of cerebellar atrophy became constant findings after infancy. In addition, stunted growth seems to develop in childhood. Cataract and optic atrophy may be accompanying symptoms of retinal dystrophy.

Even though MVA is variable in its clinical features, has been described only one patient with bowel obstruction as major symptom of MVK. This is the second case of cardiac involvement in a patient affected by MVA.

### References

1. Haas D, Hoffmann GF. Mevalonate kinase deficiencies: from mevalonic aciduria to hyperimmunoglobulinemia D Syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2006;1:13.
2. Nimubona L, Laloum D, Rolland MO, Read MH, Guillos B, Duhamel JF. An intestinal obstruction in an eight month old child suffering from mevalonic aciduria. *Acta Paediatr.* 2002; 91 (6):714-6.
3. Frenkel J, Willemsen MAAP, Weemaes CMR, Doland L, Mayatepek E: Increased urinary leukotriene E4 during Febrile attacks in the Hyperimmunoglobulinaemia D and periodic fever Syndrome; *Arch Dis Child* 2001; 85:158-159.
4. Mayatepek E, Hoffmann GF, Bremer HJ: Enhanced urinary excretion of LTE4 in patients with mevalonate kinase deficiency. *J Pediatr.* 1993;123:96-98.

## MEDICAL MANAGEMENT DURING RADIOLOGICAL AND NUCLEAR CALAMITIES

### ORGANIZZAZIONE DELL'INTERVENTO SANITARIO NELLE CALAMITA' RADIOLOGICHE E NUCLEARI

Lidia Proietti°, Salvatore D'Asero\*, Gianluca Bonanno°, Luca La Manna°, Nunziatina Vasta°

Dipartimento di Medicina Interna e Patologie Sistemiche - Sezione di Medicina del Lavoro Università degli Studi di Catania, e \* Scuola di specializzazione in Neurologia, Università degli studi di Catanzaro.

Correspondence: proietti@unict.it

#### CAPSULA EBURNEA, 2(15):1-7, 2007.

Received: 4th September 2007, Revised: 23rd September 2007, Accepted: 25th September 2007

**Abstract.** Some nuclear accidents such as those at Chernobyl (Ukraine 1986) and Goiania (Brasil 1987) have demonstrated the importance of adequate preparation for dealing with such emergencies. Medical preparedness for radiological accidents must be considered an integral part of general emergency planning and preparedness and established within the national framework for radiation protection and safety. It is most important for every country in which sources of radiation are used to have a sufficient number of medical personnel trained to take care of people involved in radiological calamities. The medical planning in fact is essential to cope with radiation casualties; the emergency arrangements described in this report are intended to make it possible to deal with the medical needs of persons affected by a radiological catastrophe.

#### KEYWORDS

Radiological accidents, medical management, triage.

#### Introduzione

Scopo della presente lavoro è quello di fornire riferimenti ed indicazioni operative al fine di un corretto impiego delle risorse umane, professionali e strutturali per la gestione ospedaliera di persone esposte a irradiazioni e/o contaminazioni acute in relazione ad eventuali emergenze radiologiche e nucleari. Per emergenze radiologiche e nucleari si intendono per l'appunto situazioni che comportino o possano comportare irradiazioni e/o contaminazioni acute di lavoratori e/o membri della popolazione a seguito di incidenti o atti deliberati di qualsivoglia natura.

Nella gestione di questi incidenti di fonda-

**Abstract.** Recenti incidenti nucleari quali quello di Chernobyl (Ukraina 1986), Goiania (Brasile 1987) hanno evidenziato l'importanza della predisposizione di un adeguato piano per affrontare le emergenze radiologiche e nucleari. Parte integrante di tale piano è una adeguata gestione sanitaria, fondamentale al fine di ridurre al minimo le conseguenze sulle persone. Nel presente lavoro vengono fornite indicazioni per un corretto impiego delle risorse umane, professionali e strutturali nell'ambito della gestione ospedaliera di persone esposte a irradiazioni e/o contaminazioni acute in relazione ad eventuali emergenze radiologiche, anche sulla base delle Linee guida della Regione Lombardia.

#### PAROLE CHIAVE

Emergenze radiologiche, gestione sanitaria, triage.

mentale importanza è la programmazione delle azioni da intraprendere. Infatti solo se è stata effettuata una buona programmazione le risposte potranno essere rapide ed efficaci e anche risolutive nei confronti delle eventuali conseguenze legate all'esposizione a radiazioni ionizzanti.

L'evento incidentale può comportare il coinvolgimento di soggetti differenti a seconda del diverso contesto in cui esso si verifica. Può infatti interessare l'ambiente di lavoro con coinvolgimento iniziale dei soli lavoratori addetti o l'ambiente di vita con interessamento di persone del pubblico.

Nel nostro lavoro abbiamo preso in consi-

derazione scenari che comportano o possono comportare irradiazioni e/o contaminazioni acute di particolare gravità quali reazioni nucleari dovute alla formazione di una massa critica di materiale fissile con produzione di intensa radiazione gamma e neutronica, ma senza una esplosione nucleare; incidenti gravi durante il trasporto di sorgenti radioattive ad elevata attività; incidenti sul lavoro comportanti gravi irradiazioni e/o contaminazioni; impiego di Radiation Dispersal Device (RDD) in grado di disperdere nell'ambiente materiali radioattivi ad alta attività.

Abbiamo tenuto conto naturalmente della legislazione in materia di radiazioni ionizzanti rappresentata in particolare del D. Lgs. 230/95 e s.m.i. (1), si è fatto riferimento a diversi documenti citati in bibliografia (2-3) e alle Linee Guida della Regione Lombardia (4).

### **Organizzazione della emergenza sanitaria**

Le attività a rischio che devono essere considerate sono le attività industriali e di ricerca nel campo nucleare e radiologico; l'industria convenzionale dove vengono utilizzati generatori di raggi X e sorgenti sigillate (radiografia/gammagrafia); il settore sanitario; il trasporto di materiali radioattivi; i rifiuti radioattivi; le azioni di sabotaggio ed atti di terrorismo

Per quanto riguarda la pianificazione degli interventi diagnostici e terapeutici, in genere vengono considerati tre livelli di riferimento a complessità crescente: impianto-installazione, livello territoriale, livello nazionale.

#### **I livello**

In tutti gli ambienti di lavoro in cui operano i lavoratori esposti al rischio radiologico la legge prevede che il Medico Autorizzato in collaborazione con il Datore di Lavoro organizzi le procedure di pronto soccorso adeguate alle possibili situazioni incidentali (1).

Di fondamentale importanza è la presenza sul posto di lavoro degli addetti al primo soccorso già adeguatamente istruiti per la gestione non solo della emergenza sanitaria, ma anche di quella strettamente protezionistica. Il Primo Soccorritore, infatti, potrebbe essere chiamato ad avviare la macchina del "pronto soccorso", valutare le funzioni vitali della vittima e se queste so-

no assenti sostenerle, arrestare una emorragia esterna, se necessario, proteggere le eventuali ferite ed ustioni, preservare la vittima da eventuali ulteriori danni. In caso di eventi incidentali, il medico esperto in radioprotezione deve: acquisire delle informazioni, verificare lo stato clinico (parametri vitali), ripristinare i parametri vitali se compromessi, selezionare le vittime in base alla gravità delle lesioni conseguenti a traumatismi, radiazioni, per l'invio ai presidi terapeutici. Deve inoltre provvedere alla decontaminazione esterna, alla somministrazione di farmaci antidotici, effettuare le valutazioni diagnostiche ed inviare l'infortunato alla struttura sanitaria (di urgenza o specializzata).

Possiamo considerare tre evenienze:

1. situazioni di quasi assoluta assenza di rischio (quali ad es. un reparto di radiologia diagnostica) o di rischio di entità assolutamente trascurabile (ad es. un laboratorio RIA, in cui la potenzialità di una contaminazione radioattiva di qualche rilevanza è molto remota in considerazione soprattutto delle modestissime attività in gioco)
2. situazioni con rischio medio o medio-alto (ad es. medicine nucleari in cui oltre alla diagnostica vengono praticate terapie radiometaboliche e pertanto le attività in gioco sono enormemente superiori a quelle considerate precedentemente, o reparti radioterapia)
3. situazioni considerate comunemente ad alto rischio quali impianti nucleari di ricerca e di potenza, impianti per il ri-processamento del combustibile nucleare, ecc. tutte realtà che nel nostro Paese sono al momento sicuramente "sottorappresentate".

In relazione alle caratteristiche del rischio (probabilità di accadimento, gravità delle conseguenze) saranno necessarie predisposizioni diverse e via via più complesse, è quindi importante valutare correttamente i rischi nella propria realtà lavorativa. Possono essere necessarie semplici istruzioni operative impartite in primo luogo ai lavoratori addetti al pronto soccorso e comunque a tutti i lavoratori esposti al rischio (ad esempio di contaminazione radioattiva) e la presenza sul luogo di lavoro di idonei presidi quali docce, lavabi, lavaocchi, ecc.; alla disponibilità di specifici prodotti decontaminanti, alla organizzazione di un vero e proprio presidio sanitario

d'impianto in grado di garantire provvedimenti di decontaminazione esterna più spinti nonché la somministrazione ad esempio di idonei farmaci antidotici.

## II Livello

Oltre alle predisposizioni di emergenza sul luogo di lavoro è necessario pianificare e organizzare per le emergenze che non possano essere risolte in situ ma abbiano necessità di un intervento sanitario di II livello (salvavita specialistico).

E' necessario che l'esercente contatti in primo luogo la struttura dell'Azienda Sanitaria Locale che si occupa di salute sui luoghi di lavoro, verifichi l'esistenza nel territorio di strutture sanitarie di riferimento, cui rivolgersi in caso di eventi incidentali con conseguenze sanitarie sui lavoratori coinvolti. La struttura o le strutture di riferimento individuate vanno preventivamente informate circa la problematica incidentale specifica con le potenziali conseguenze sanitarie e vanno presi i necessari accordi operativi per l'assistenza sanitaria in caso di necessità. Analoghi accordi anche con l'organizzazione del 118 territoriale al fine di garantire un'adeguata preparazione ad affrontare e risolvere il problema rappresentato dall'intervento di soccorso alla vittima di un incidente radiologico.

## III livello

Livello di pianificazione nazionale.

Il Piano nazionale di emergenza è predisposto ai sensi dell'art. 121 del D. L.vo n. 230/1995 dal Dipartimento della Protezione Civile della Presidenza del Consiglio dei Ministri, d'intesa con il Ministero dell'Interno, avvalendosi degli organi della protezione civile e dell'ANPA. Esso definisce le misure protettive per: le emergenze radiologiche su tutto il territorio, per fronteggiare le eventuali conseguenze di incidenti non circoscrivibili nell'ambito provinciale o interprovinciale, per le conseguenze radiologiche di incidenti che avvengono in impianti al di fuori del territorio nazionale, per gli altri casi di emergenze radiologiche non preventivamente correlabili con alcuna specifica area del territorio nazionale stesso. Per le situazioni incidentali considerate non sono prevedibili dosi tali da provocare effetti acuti tra la popolazione. Obiettivo della pianificazione è contenere le dosi agli individui al fine di limitare il più

possibile gli effetti stocastici.

Tra le misure protettive sono previste la iodoprofilassi e il controllo della catena alimentare

Il livello di riferimento internazionale consolidato è il Centre International de radiopathologie Ospedale Curie di Parigi.

In data 25/07/2005 mediante un Decreto della Direzione Generale Sanità N. 115-14 sono state approvate le *Linee guida per la gestione ospedaliera di persone esposte a irradiazioni e/o contaminazioni acute in relazione ad eventuali emergenze radiologiche*. (1). Queste Linee Guida fanno seguito al documento prodotto dalla Direzione Generale sanità della Regione Lombardia approvato nel 2004 e concernente "Linee Guida regionale sulla previsione e gestione dei rischi conseguenti ad atti terroristici." con particolare riguardo al capitolo 7 "Azioni terroristiche con impiego di sostanze radioattive"

Le linee guida si applicano alle situazioni di emergenza radiologica ed hanno lo scopo di fornire riferimenti ed indicazioni operative ai presidi ospedalieri, ai fini di un corretto impiego delle risorse umane, professionali e strutturali

Le Aziende ospedaliere regionali ritenute in grado di gestire adeguatamente vittime irradiate e/o contaminate sono quelle dotate di presidi con Dipartimento di Emergenza e Accettazione (DEA), Degenza protetta per pazienti portatori di radioattività nell'ambito della terapia radiometabolica e/o della brachiterapia interstiziale, Unità Operativa di Fisica Sanitaria.

Le Aziende ospedaliere devono assicurare la identificazione di una appropriata area di triage nell'ambito del Dipartimento di emergenza e Accettazione (D.E.A.) al fine di garantire il contenimento della eventuale contaminazione collegata all'arrivo dei soggetti da assistere, la disponibilità area di monitoraggio di coloro che si dovessero presentare spontaneamente, la disponibilità di dispositivi di protezione individuali per il personale addetto alla gestione dell'emergenza e di materiale per decontaminazione la disponibilità di strumentazione specifica nonché, ove possibile, di una apparecchiatura Whole Body Counter.

I destinatari di queste Linee Guida sono: Direttori Generali e i Direttori Sanitari, Medici autorizzati di cui all'art. 83 del D. Lgs. 230/95 e s.m.i., i Medici competenti e i responsabili dei Servizi di Prevenzione e



Protezione di cui al D. Lgs. 626/94 e s.m. i., Specialisti in radioterapia, medicina nucleare e fisica sanitaria, Personale dei Dipartimenti di Emergenza e Accettazione (DEA), che non necessariamente dispone di competenze specialistiche per una corretta gestione delle priorità nel triage e nel trattamento sanitario di vittime irradiate e/o contaminate, e che pertanto potrà sfruttare le indicazioni cliniche, tecniche e radioprotezionistiche contenute nelle presenti linee guida.

Sono presi in considerazione scenari che comportano o possono comportare irradiazioni e/o contaminazioni acute di particolare gravità e pertanto: reazioni nucleari dovute alla formazione di una massa critica di materiale fissile con produzione di intensa radiazione gamma e neutronica ma senza una esplosione nucleare, incidenti gravi durante il trasporto di sorgenti radioattive ad elevata attività, incidenti sul lavoro comportanti gravi irradiazioni e/o contaminazioni, impiego di Radiation Dispersal Device (RDD) in grado di disperdere nell'ambiente materiali radioattivi ad alta attività.

Le sorgenti radioattive potenzialmente impiegate sono le sorgenti radioattive ascrivibili al ciclo del combustibile nucleare, sorgenti radioattive usate in ambito medico, le sorgenti radioattive impiegate in attrezzature militari, sorgenti radioattive impiegate in ambito industriale. Indipendentemente da tipo e localizzazione ci sono due categorie principali di eventi da considerare: quelli che comportano la sola irradiazione esterna e quelli che comportano incorporazione di sostanze radioattive e quindi contaminazione interna

In caso di eventi che comportino la sola irradiazione esterna, la vittima non diventa una sorgente secondaria di radiazioni e pertanto gli individui che prestano assistenza sanitaria non sono soggetti a rischi specifici derivanti da un'eventuale esposizione alle radiazioni ionizzanti. Una irradiazione esterna può interessare il corpo intero o essere localizzata: in entrambi i casi la dose può essere calcolata con sufficiente margine di precisione al fine di indirizzare correttamente i provvedimenti sanitari eventualmente necessari.

In caso di eventi che comportino contaminazione interna, il personale di assistenza deve prestare particolare attenzione ad evitare da un lato il diffondersi della conta-

minazione a parti del corpo della vittima non contaminate, a contaminare se stesso e l'ambiente in cui l'assistenza viene prestata.

Il presidio ospedaliero dotato dei requisiti indicati dovrebbe essere in grado di attivare delle procedure predefinite di risposta ad una emergenza radiologica, la risposta dovrebbe di norma avvenire su segnalazione del 118, ma si dovrebbe prevedere l'afflusso di potenziali vittime che si presentano di propria iniziativa.

Per quanto attiene gli aspetti strutturali, valutata la probabilità di accadimento degli scenari sopra indicati, *non si ritiene giustificato che si predispongano strutture ad hoc, ma piuttosto che si sfruttino ottimizzando l'impiego, strutture già esistenti in possesso di alcuni requisiti irrinunciabili adeguandole*, laddove necessario e possibile con interventi di limitata portata, al fine di potere essere impiegate anche nei casi di emergenza radiologica ipotizzabili. I Presidi ospedalieri devono individuare le aree e/o i locali o le stazioni, possibilmente esterni e vicini al DEA, da adibire alle attività di screening e di decontaminazione: potranno allo scopo essere valutate, tra le opzioni possibili, anche quelle che comportano l'impiego di strutture mobili da allestire al momento (tende, strutture gonfiabili e simili); i percorsi da utilizzare nel caso di gestione di vittime contaminate al fine di limitare il pericolo di contaminazione e/o irradiazione di terzi non coinvolti nell'emergenza, almeno fino all'effettuazione della decontaminazione delle vittime quando questa si renda necessaria; la sala di emergenza in cui vittime potenzialmente contaminate possano essere trattate senza compromettere il normale funzionamento del DEA e la minima dotazione di presidi medico-chirurgici necessari.

La definizione di tale sala di emergenza dovrà essere effettuata anche in considerazione della possibilità di un ingresso differenziato, da parte del personale del 118, per il trasporto delle vittime. Per tale percorso dovrà essere prevista la possibilità di posizionare teli in plastica antisdrucchiolo sul pavimento; avere un locale in cui rendere disponibili gli strumenti necessari per misurare campi di radiazione e contaminazione radioattiva, il materiale per la decontaminazione, i dispositivi di protezione individuale (D.P.I.) per gli operatori coinvolti nell'emergenza. In Appendice 3 è indicata

la minima dotazione di materiale, strumentazione e D.P.I. che dovrà essere resa disponibile. Si ritiene che nella gestione delle vittime non sia necessaria la raccolta degli escreti o dei liquidi impiegati per la decontaminazione presso il DEA, soprattutto in relazione al fatto che, con elevata probabilità, *il bilancio tra i costi (possibile contaminazione del personale durante la gestione degli escreti) e i benefici di tipo "ambientale" non depone a favore di questi ultimi.* Si ritiene necessario invece che venga prevista la possibilità di dover gestire eventuali parti o schegge di materiale altamente radioattivo estratte, ad esempio, da ferite e pertanto che venga prevista la disponibilità di contenitori schermati in numero e tipologia idonea alle necessità.

E' necessario che i presidi ospedalieri citati integrino le procedure previste all'interno del proprio "Piano di Emergenza Interna per massiccio afflusso di feriti" (P.E.I.M.A. F.) con quanto indicato dalle presenti linee guida: infatti si fa presente che l'approccio metodologico all'emergenza radiologica, pur con le dovute specificità, non è dissimile da quello da impiegarsi in altre evenienze che comportino o possano comportare un numero elevato di soggetti coinvolti. Inoltre si deve integrare la cartella clinica delle potenziali vittime con le informazioni relative alla valutazione della dose e/o della contaminazione, ad esempio attraverso la predisposizione di apposita modulistica.

Per quanto riguarda la gestione delle vittime, bisogna tenere presente che le emergenze con implicazioni radiologiche possono riguardare le vittime che hanno ricevuto dosi al corpo intero significative, che hanno inalato materiale radioattivo, che presentano ferite con materiale radioattivo. E' necessario integrare le operazioni normalmente condotte secondo quanto indicato dalle linee guida relative al triage intraospedaliero con quelle connesse alla presenza di eventuali danni specificatamente dovuti all'esposizione alle radiazioni ionizzanti.

A seconda della natura e dall'estensione delle lesioni, le vittime di un'emergenza possono essere raggruppate in una delle seguenti categorie:

1. *T1*: necessità di un trattamento sanitario immediato. Vittime che hanno un'alta probabilità di sopravvivenza a condizione di usufruire di una assi-

stenza immediata che può anche essere rapida e non complessa

2. *T2*: necessità di un trattamento dilazionato rispetto al primo. Pazienti che possono richiedere interventi chirurgici più complessi ma che possono comunque sopravvivere con un trattamento di sostegno fino alla disponibilità dell'intervento chirurgico.
3. *T3* richiesta di un trattamento minimo. Pazienti con piccole lesioni e che pertanto possono badare temporaneamente a se stessi o che possono essere assistiti da personale non specialistico.
4. *T4* un gruppo di vittime con lesioni importanti ed estese che richiedono una terapia intensiva e/o o vittime con limitate possibilità di sopravvivenza.

La categoria T3 corrisponde a Codice verde e Codice bianco, la T2 al codice giallo, la T1 e T4 al codice rosso. Nella tabella 1 viene indicato il triage per le vittime con lesioni da traumi e danni legati all'esposizione a radiazioni ionizzanti

Quando una dose da radiazioni significativa è combinata con lesioni traumatiche convenzionali, si assiste ad una drammatica evoluzione della vittima dell'emergenza verso situazioni di elevata criticità.

La chiave per un triage efficace è la velocità nella valutazione della combinazione del quadro clinico generale con gli aspetti specifici legati all'esposizione alle radiazioni.

Nella gestione delle vittime le priorità (5-6) da seguire sono le seguenti:

1. rendere minima la contaminazione per il personale sanitario coinvolto nell'emergenza
2. procedere ad una rapida misurazione delle eventuali radiazioni ionizzanti emesse dall'infortunato, al fine di individuare i rari casi particolarmente "pericolosi" per i soccorritori
3. trattare e stabilizzare prioritariamente le lesioni e le situazioni cliniche che co-

**Tabella 1:** Triage per le vittime con lesioni da traumi e danni legati all'esposizione a radiazioni ionizzanti.

Triage "tradizionale" Lesioni solo traumatiche	Variazioni sul triage atteso in caso di irradiazione acuta		
	<1.5	1.5-4.5	>4.5
Nessuna esposizione alle radiazioni			
T1	T1	T1	T4
T2	T2	T4	T4
T3	T3	T4	T4
T4	T4	T4	T4

- stituiscono una minaccia per la vita, anche se non direttamente connesse all'esposizione alle radiazioni
4. prevenire/minimizzare la contaminazione interna anche attraverso una valutazione dell'entità della contaminazione esterna e provvedere alla decontaminazione
  5. contenere la contaminazione nell'ambiente in cui viene effettuato il trattamento sanitario valutare la eventuale contaminazione interna
  6. valutare eventuali lesioni/ferite indotte da irradiazioni acute locali
  7. effettuare il follow-up di vittime con dosi al corpo intero significative o contaminazioni interne
  8. informare la vittima e i familiari dei rischi potenziali a lungo termine derivanti dall'esposizione alle radiazioni ionizzanti.

La contaminazione radioattiva, interna o esterna, solo molto raramente costituisce di per sé un immediato rischio per la vita; quindi il trattamento di criticità cliniche anche non direttamente connesse all'esposizione alle radiazioni deve sempre avere la precedenza su ogni provvedimento di valutazione dosimetrica o di eventuale decontaminazione.

Le vittime interessate a dosi elevate possono presentare sintomi quali nausea, vomito, affaticamento e debolezza. Tali sintomi sono spesso sovrapponibili a quelli legati all'esposizione a molti agenti tossici e nocivi e, talvolta, anche a stress psicologico.

Ai fini di una preliminare valutazione della dose assorbita, è importante inoltre sottolineare la grande importanza che deve essere data al tempo di latenza intercorso tra la comparsa dei sintomi gastrointestinali e l'evento.

Una vittima che non presenta evidenza di contaminazione esterna ma per la quale sia probabile una contaminazione interna dovuta a ferite, inalazione o ingestione di materiale radioattivo può essere trattata in una sala di emergenza convenzionale: va però tenuto conto che sangue, vomito, urine e feci del paziente possono essere contaminate e devono pertanto essere gestite di conseguenza.

Inoltre, le vittime che presentano importanti contaminazioni esterne o interne devono essere trattate prestando attenzione anche ai rischi per il personale di assisten-

za sanitaria. Peraltro la contaminazione della vittima potrebbe efficacemente essere determinata sul campo o comunque prima dell'arrivo al DEA.

Nel caso l'emergenza radiologica coinvolga un gran numero di persone è di norma difficile valutare *la dose assorbita da ciascun individuo*. Nel caso di irradiazioni acute è stato pertanto definito un sistema basato sui sintomi di un "improbabile", "probabile" o "severo" danno da radiazioni ionizzanti (7).

Importante osservare che la sintomatologia è aspecifica e ha solo la funzione di permettere al sanitario incaricato del triage un rapido screening di un gran numero di casi.

Inoltre in presenza di situazioni caratterizzate da lesioni traumatiche e danno da radiazioni, i sintomi di un grave danno da radiazioni possono essere confusi con quelli legati alle lesioni traumatiche (8).

I presidi ospedalieri devono definire procedure che consentano, nei tempi più rapidi possibili dalla segnalazione di un evento, la rapida disponibilità presso il DEA di uno specialista, possibilmente con qualifica di medico autorizzato, ed uno specialista in fisica sanitaria; la reperibilità del restante personale eventualmente necessario a far fronte allo stato di emergenza; la gestione del DEA in considerazione del possibile afflusso di vittime potenzialmente contaminate; l'adozione di tutte le misure utili a garantire la sicurezza degli operatori preposti all'assistenza/soccorso, individuando anche la possibilità di rotazione del personale interessato in funzione dei livelli dosimetrici attesi e/o verificati

E' necessario rendere velocemente disponibili presso il DEA gli strumenti necessari per la rilevazione della radioattività, il materiale per la eventuale decontaminazione ed il trattamento di soggetti coinvolti, i mezzi per garantire la sorveglianza fisica dei soccorritori e la decontaminazione dei soccorritori, i mezzi per garantire la verifica dei livelli di contaminazione eventualmente presente nelle ambulanze adibite al trasporto delle vittime e la loro decontaminazione prima del reimpiego.

Infine, dovranno essere predisposte apposite procedure scritte per attuare i contenuti delle Linee Guida. Tali procedure dovranno essere oggetto di formazione specifica, di esercitazioni con frequenza annuale.

### Conclusioni

Una adeguata organizzazione è di fondamentale importanza nella gestione delle emergenze radiologiche e nucleari.

Le indicazioni operative sopra esposte prendono in considerazione gli scenari che comportano o possono comportare irradiazioni e/o contaminazioni acute di particolare gravità, distinguendo gli eventi che comportano la sola irradiazione esterna da quelli che comportano la contaminazione interna. Viene indicata nel dettaglio quale deve essere la risposta della struttura ospedaliera, con particolare attenzione alla gestione delle vittime e al triage, indicando le priorità da seguire. Tali Linee Guida, destinate ai responsabili e agli operatori dei presidi ospedalieri, sono una risposta molto importante alla esigenza degli operatori, anche non specialisti, di avere indicazioni pratiche di immediata applicazione per la gestione ospedaliera di persone esposte a irradiazioni e/o contaminazioni acute in relazione ad eventuali emergenze radiologiche. Emerge chiaramente che nell'ambito di tale gestione svolgono un ruolo di primaria importanza il soccorritore e il datore di lavoro che hanno una responsabilità civile e penale; in particolare il datore di lavoro ha l'obbligo di fornire una adeguata formazione sui principi di base dell'emergenza ed in caso di mancata designazione o inadeguata formazione dell'incaricato, la responsabilità resta a chi aveva l'obbligo di provvedere in quel senso.

### Bibliografia

1. Decreto Legislativo 17/03/1995 n. 230 e successive modificazioni ed integrazioni.
2. Decreto Legislativo 19/09/1996 n. 626 e successive modificazioni ed integrazioni.
3. [http://www.acr.org/departments/educ/disaster\\_prep/disaster-planning.pdf](http://www.acr.org/departments/educ/disaster_prep/disaster-planning.pdf).
4. Decreto Direzione Generale Sanità n. 11514 del 25/07/2005. Linee guida per la gestione ospedaliera di persone esposte a irradiazioni e/o contaminazioni acute in relazione ad eventuali emergenze radiologiche.
5. ANPA, Irradiazioni accidentali – linee guida per la prima assistenza clinica, Commissione Consultiva per la Sorveglianza Medica nella Emergenza, 2001.
6. [http://www.acr.org/departments/educ/disaster\\_prep/disaster-planning.pdf](http://www.acr.org/departments/educ/disaster_prep/disaster-planning.pdf).

7. Confkin, J.J., Walker R.I., Diagnosis, triage and treatment of casualties, Medical Bulletin of the U.S. Army, Europe 43(7):11-15.
8. Medical consequences of nuclear warfare, <http://www.afri.usuhs.mil/www/outreach/pdf/tmm/chapter3/chapter3.pdf>.

## COMPUTED TOMOGRAPHY AND CORONARY ARTERY ANOMALIES: TOWARDS THE FUTURE.

### LA TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA E LE ANOMALIE CORONARICHE: VERSO IL FUTURO.

Edvige Di Giovanna, Ivana Basile  
Dipartimento di Biotecnologie Mediche e Medicina Legale, Sezione di Scienze  
Radiologiche, Università di Palermo, Italy.  
Correspondence: edvigidigiovanna@libero.it

**CAPSULA EBURNEA, 2(16):1-6, 2007.**

Received: 2nd April 2007, Revised: 23rd April 2007, Accepted: 2nd May 2007\*

**Abstract.** Coronary artery anomalies are rarely represented in the general population. In most cases their discovery is accidental, during a conventional coronary angiography. They often cause sudden cardiac death in athletes, in children, but also in adults. They can be asymptomatic until adult age and then show up as a cause of angina or acute myocardial infarction. Recently, conventional coronary angiography has been supported by other non-invasive cardiology diagnostic imaging methods, such as the Electron Beam Tomography (EBT), the Magnetic Resonance and Multislice Computed Tomography (MSCT). The MSCT has quickly gained credibility, due to the quality of the results obtained and to their reproducibility in multiplanar morphologic evaluation of coronary arteries. MSCT is an appropriate and justified technique, when a coronary artery anomaly is suspected.

#### KEYWORDS

Coronary arteries anomalies, Coronary arteries, MSCT.

*\*Corrected proofs received on 9th October 2007.*

#### Introduzione

In accordo con i dati riportati in letteratura, le anomalie coronariche vengono riscontrate in circa l'1,3% dei pazienti che si sottopongono ad angiografie coronariche selettive, mentre i reperti autoptici forniscono una incidenza inferiore, stimata intorno allo 0.3% (1).

Considerando, tuttavia, che negli Stati Uniti le autopsie non sono eseguite routinariamente, ma solo per motivi medico-legali, e che dal 1960 il numero delle autopsie per i morti in ospedale è diminuito dal 50% al 10%, si può affermare che l'incidenza delle anomalie coronariche fornita dagli

**Abstract.** Le anomalie coronariche sono rare nella popolazione generale. Il loro riscontro, nella maggior parte dei casi è occasionale, durante l'esecuzione di una coronarografia. Sono frequentemente causa di morte cardiaca improvvisa negli atleti, in ambito pediatrico, ma anche negli adulti. Possono infatti decorrere asintomatiche fino all'età adulta e presentarsi successivamente come causa di angina ed infarto miocardico acuto. Recentemente l'angiografia coronarica selettiva è stata affiancata da diverse metodiche non invasive, quali la tomografia ad emissione di elettroni, la risonanza magnetica e la tomografia computerizzata multistrato (TCMS). La TCMS ha guadagnato rapidamente credibilità, per la qualità dei risultati ottenuti e per la loro riproducibilità nella valutazione morfologica multiplanare delle arterie coronarie. La TCMS risulta un'indagine appropriata e giustificata nel sospetto di un'anomalia coronarica.

#### PAROLE CHIAVE

Anomalie coronariche, arterie coronarie, TCMS.

studi autoptici risulterebbe poco affidabile (2-3).

Sebbene rare, le anomalie coronariche possono presentarsi in associazione ad altre malattie congenite del cuore (tetralogia di Fallot) (4), trasposizione completa dei grossi vasi (5), atresia della polmonare con setto interventricolare intatto (6), sindrome della Rubeola, sindrome di Hurler, sindrome di Friedrich (7-8). Le anomalie che risultano emodinamicamente significative possono indurre una sintomatologia riconducibile ad angina pectoris, sincope, aritmia, infarto miocardico, morte cardiaca improvvisa, e favorire l'insorgenza e la progressione della

malattia aterosclerotica coronarica (9-10-11).

Diversi studi, fra cui quello condotto negli Stati Uniti alla Cleveland Clinic su 12-6.595 pazienti sottoposti a coronarografia ed uno studio condotto in Ungheria da Kardos et al., hanno valutato l'incidenza delle anomalie coronariche nella popolazione generale. Entrambi riportano un'incidenza di tali anomalie pressoché sovrapponibile tra le popolazioni dell'America del Nord e dell'Europa dell'Est. Tuttavia, mentre nel primo caso l'incidenza delle anomalie di origine e decorso delle arterie coronarie è dell'87% e delle fistole coronariche è del 13%, nel secondo caso, invece, vengono riportati valori differenti, rispettivamente del 95% e del 5% (3-12). Tale variabilità sarebbe da imputare a fattori genetici.

Allo stesso modo è stata notata una differente frequenza delle anomalie coronariche in studi condotti nella popolazione giapponese ed in quella cinese, rispetto alla popolazione americana.

Dalla letteratura si può, quindi, dedurre

che l'estrema variabilità dell'incidenza delle anomalie coronariche nella popolazione generale dipenda da fattori genetici e geografici.

Sono state proposte numerose classificazioni delle anomalie coronariche. Queste sono primariamente distinte in "maggiori" e "minori" in base alla loro rilevanza clinica; tuttavia questa suddivisione risulta incompleta. Una classificazione più completa distingue invece le anomalie coronariche in quattro classi (fig. 1) sulla base dell'inquadramento anatomico, fisiopatologico e delle conseguenze cliniche (13).

Scopo del nostro lavoro è quello di analizzare il ruolo che la TCMS ha nei confronti delle altre tecniche, e, soprattutto, nei confronti dell'angiografia coronaria selettiva, nello studio delle anomalie coronariche.

### Materiali e metodi

#### Popolazione

192 pazienti (173 maschi) di età inferiore ai 70 anni e con sospetta malattia coronarica ostruttiva sono stati arruolati nello studio durante un periodo di quattro mesi

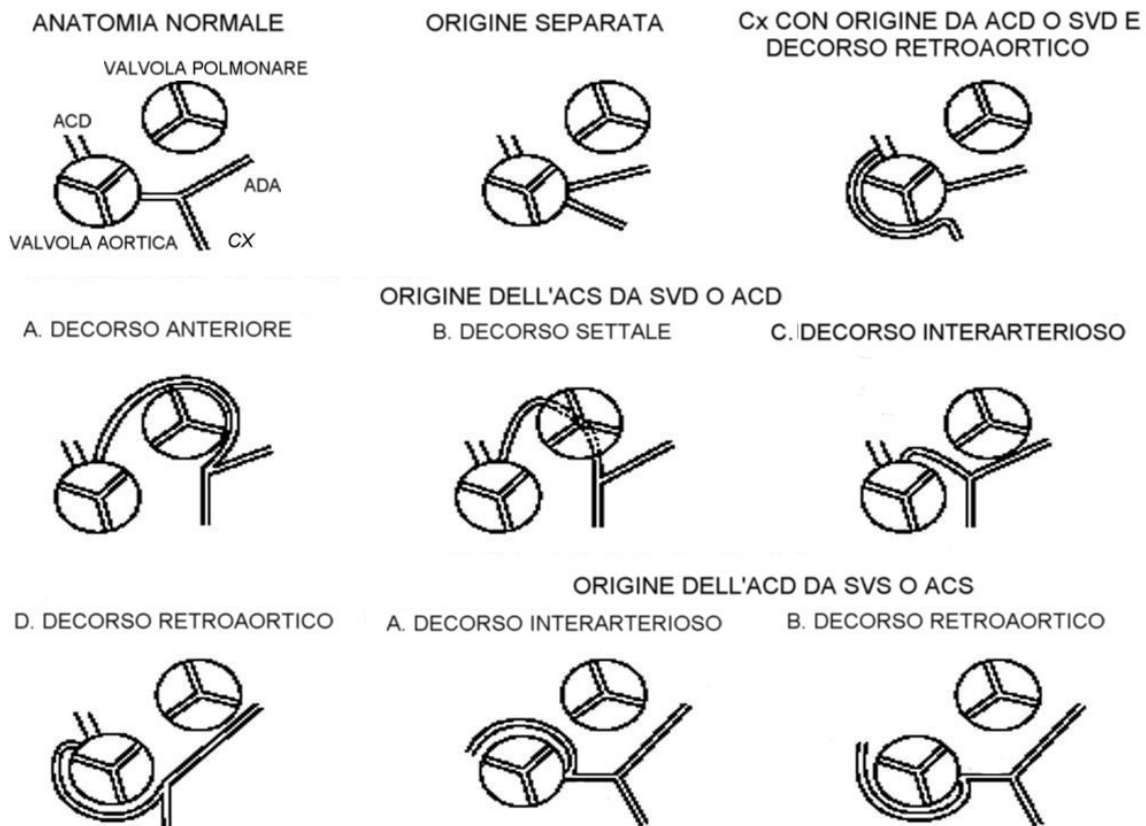


Figura 1: Rappresentazione delle anomalie coronariche di origine e decorso. ACD, arteria coronaria destra; ADA, arteria discendente anteriore; Cx, arteria coronaria circonflessa; SVD, seno di Valsalva destro; SVS, seno di Valsalva sinistro.



compreso fra giugno 2006 e settembre 2006. I pazienti con fibrillazione atriale, allergia nota al mezzo di contrasto iodato ed insufficienza renale (creatinina sierica > 120 mmol/L) non sono stati sottoposti all'esame. Non sono stati esclusi, invece, i pazienti con singoli battiti prematuri sopra e sotto-ventricolari. Ai pazienti con frequenza cardiaca superiore ai 65 bpm sono stati somministrati per os, 45-60 minuti prima della scansione, 100 mg di metoprololo-tartrato. I pazienti con frequenza cardiaca superiore ai 65 bpm durante la scansione sono stati esclusi dallo studio. Il mezzo di contrasto iodato è stato somministrato per via endovenosa antecubitale mediante un'agocannula da 18-20 G ad una velocità di 4-5 ml/s.

#### Tecnica angiografica

La scansione angiografica è stata effettuata con uno scanner TC spirale a 40 linee di detettori (Brilliance 40, Philips Medical Systems, Cleveland, Ohio). E' stato somministrato, per via endovenosa antecubitale un bolo di 100 ml di mezzo di contrasto iodato non ionico (Iomeprol 400 mgI/ml, Iomeron, Bracco, Italia) ad una velocità di 4-5 ml/s.

I parametri di scansione e ricostruzione per la generazione TCMS a 40 strati sono (13):

*Numero di detettori/collimazione:* 40/0,625 mm; *Tempo di rotazione del tubo radiogeno:* 420 ms; *Risoluzione temporale:* 210 ms; *Avanzamento/rotazione:* 5 mm (pitch 0, 2); *kVp:* 120; *mAs:* 800-900; *Campo di vista:*



150 mm; *Spessore effettivo dello strato:* 0,8 mm; *Incremento di ricostruzione:* 0,4 mm; *Filtro di convoluzione dei tessuti molli:* CB.

Le immagini sono state ricostruite con modalità retrospettiva basata sul segnale ECG. Le finestre temporali di ricostruzione utilizzate sono state: 65%, 70%, 75% dell'intervallo R-R (13). La migliore delle tre ricostruzioni è stata poi selezionata per la valutazione delle immagini.

Esse sono state, poi, inviate ad una stazione di lavoro dedicata. Tutte le ricostruzioni disponibili (MPR, cMPR, MIP e VR) sono state impiegate per valutare le immagini ottenute.

#### **Risultati**

Dopo aver escluso i pazienti con frequenza cardiaca, durante la scansione, superiore ai 65 bpm, la popolazione dello studio è diventata di 150 pazienti (135 maschi). Di questi, 68 (45%) erano già in trattamento con  $\beta$ -bloccanti; in 95 (63%), invece, sono stati somministrati per os, 45-60 minuti prima dell'esame, 100 mg di metoprololo-tartrato. La frequenza cardiaca media durante la scansione è stata pari a 55,6 bpm. La prevalenza delle anomalie coronariche è stimabile al 7,5% (11/150). Le anomalie, a volte associate nello stesso paziente, sono risultate così ripartite:

- ponti miocardici o decorsi intramiocardici in 8 pazienti (alcuni pazienti presentano multipli ponti);
- assenza del tronco comune (ostio unico o separato) in 3 pazienti;
- anomalie di origine delle coronarie con decorso anomalo in 2 pazienti (fig. 2,3);
- aneurismi coronarici in 1 paziente;
- fistole coronariche in 1 paziente.

La maggioranza delle anomalie riscontrate hanno scarsa o nessuna rilevanza clinica (ponti o decorsi intramiocardici, origine separata dell'arteria discendente anteriore e dell'arteria circonflessa).

Un'esigua minoranza (1.3%, 2/150) rientra nella categoria delle anomalie maligne (anomalie di origine della coronaria sinistra con origine dal seno aortico di destra in 1 paziente, fistole coronariche in 1 paziente) ed uno solo di questi pazienti era sintomatico (anomalia caratterizzata da co-

*Figura 2:* arteria coronaria destra originante dal seno di Valsalva sinistro. In 1, ingrandimento dell'anomalia; in 2 e 3 ricostruzione multiplanare.

ronaria sinistra che originava dal seno aortico di destra e con decorso intra-settale).

### Discussione

Non tutte le anomalie coronariche presentano una sintomatologia clinicamente rilevante, anzi, la maggior parte di queste, passa inosservata.

Solo una piccola percentuale, come si evince dal nostro studio, presenta carattere tipicamente maligno. Tra queste ricordiamo la fistola coronaria, un'anomalia chiaramente correlata allo sviluppo di ischemia miocardica o di scompenso cardiaco congestizio, e l'origine ectopica della coronaria sinistra dall'arteria polmonare, che sembra influenzare la sopravvivenza dei bambini portatori e che nell'adulto, sembra associarsi ad ischemia miocardica, ad un aumentato rischio di malattia coronarica, ad un sovraccarico di volume e ad una cardiomiopatia ischemica.

Inoltre, le anomalie coronariche di origine, decorso e distribuzione sono state recentemente ritenute la principale causa del 5-35% percento di morti improvvise nei giovani, mentre una brusca ed acuta angolazione e la presenza di setti simili a delle valvole a livello dell'ostio, sono stati proposti come causa di morte improvvisa, in assenza di malattia coronarica.

Ancora, le arterie coronarie uniche rappresentano una rara condizione in cui la circolazione coronarica è completamente supportata da un'anomala arteria coronaria destra, che origina da una normale coronaria sinistra, passando fra l'arteria polmonare e l'aorta. In un soggetto portatore di tale anomalia, il rischio di morte improvvisa è elevato.

Il significato clinico di un'origine ectopica

della coronaria sinistra dal seno di Valsalva destro, invece, dipende dal sito di origine e dal suo rapporto anatomico con l'arteria polmonare: il sottotipo "settale" è quello più comune, mentre quello "interposto" è raro, ma spesso pericoloso.

Nel caso in cui l'arteria coronaria destra prenda origine dal seno di Valsalva sinistro, il vaso passa tra l'aorta e l'arteria polmonare. La possibilità di una possibile occlusione del vaso durante l'espansione sistolica dell'aorta rende quest'anomalia potenzialmente pericolosa. I pazienti portatori hanno un alto rischio di aritmie ventricolari maligne e devono essere prontamente operati onde evitare complicazioni.

Infine, l'origine anomala dell'arteria coronaria di destra dall'arteria polmonare è estremamente rara: il suo decorso clinico è normalmente benigno, ma può essere correlata a morte improvvisa, soprattutto in seguito a sforzo fisico (14).

Tuttavia, le anomalie coronariche sintomatiche, entrano di diritto in diagnosi differenziale in tutti quei casi di patologia coronarica, dolore toracico e episodi sincopali (15).

Lo studio delle arterie coronarie ha subito una notevole evoluzione in questi ultimi anni. L'angiografia coronarica selettiva è la prima tecnica e quella ancora più utilizzata. E' un esame invasivo che si attua previo cateterismo selettivo dei rami coronarici ed iniezione di mezzo di contrasto iodato. Essendo una tecnica di imaging bidimensionale, può non rendere prontamente delineabile il decorso prossimale del vaso coronarico rispetto ai grandi vasi. Inoltre, a causa della sua invasività e dei suoi alti costi, e quindi per nulla scevra da rischi, è sconsigliata in pazienti giovani che presentano sintomi ischemici (16).

L'ecocardiografia permette un ottimo studio del tratto prossimale delle arterie coronarie, a differenza della coronarografia, ma è in grado di visualizzare adeguatamente solo questa porzione dell'albero coronarico, limitando quindi lo studio di tali vasi solamente ad una loro porzione. L'ecocardiografia transtoracica è una tec-

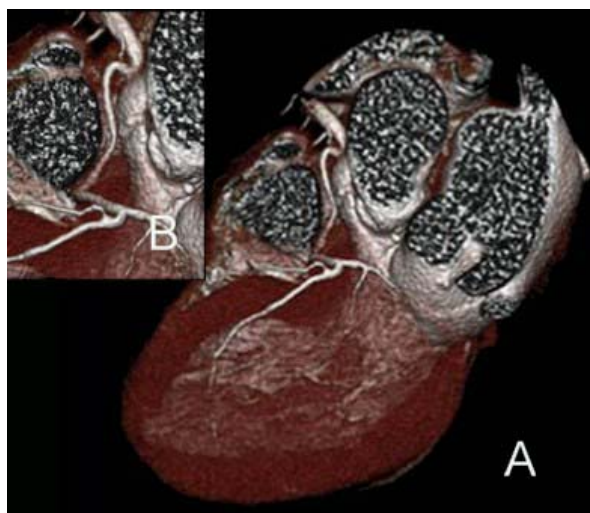


Figura 3: arteria coronaria sinistra con origine anomala da arteria coronaria destra e con decorso settale. Ricostruzione Volume Rendering (A) e (B) ingrandimento dell'immagine che permette di visualizzare meglio l'origine dell'arteria coronaria sinistra.

nica di basso costo e facilmente attuabile, ma non è usata di routine per lo studio delle arterie coronarie, soprattutto perché presenta un valore diagnostico limitato nei soggetti adulti. Infatti, mentre nei neonati e nei bambini la finestra acustica toracica è facilmente accessibile, negli adolescenti e negli adulti questa lo risulta meno, per l'interposizione delle ossa della gabbia toracica, del tessuto adiposo sottocutaneo e del parenchima polmonare (16). L'ecocardiografia trans-esofagea, tecnica semi-invasiva, caratterizzata dall'inserimento della sonda per via esofagea e da vario grado di sedazione a seconda della tolleranza del paziente, è altamente operatore-dipendente ed è impraticabile nel contesto di uno screening di popolazione.

L'angio-RM coronarica permette lo studio attento della porzione prossimale dei vasi coronarici e può essere applicata a quei pazienti che presentano una storia di allergia al mezzo di contrasto iodato. Pur tuttavia, ha una ridotta capacità di delineare il decorso delle porzioni più distali delle arterie coronarie ed è poco accurata nell'identificare la presenza di vasi collaterali. Altre limitazioni sono rappresentate, oltre che da pazienti portatori di pacemaker, clips metalliche intracraniche o altri impianti metallici e da pazienti claustrofobici, anche da pazienti con aritmie cardiache (16-17) e dalla scarsa compliance del paziente, soprattutto per quanto riguarda le acquisizioni in apnea. E', comunque, una metodica di notevole interesse, poiché non utilizza radiazioni ionizzanti e non comporta la somministrazione di mezzo di contrasto iodato. Per evitare gli artefatti causati dal movimento cardiaco, si attua la sincronizzazione fra acquisizione dei dati e segnale ECG, prendendo l'onda R come riferimento. Mentre in passato venivano utilizzate sequenze spin-echo, le più nuove sequenze gradient-echo, come la True FISP, hanno apportato un netto miglioramento sia per quanto riguarda la qualità dell'immagine sia per quanto riguarda il tempo di acquisizione, che si è notevolmente ridotto. Altre metodiche di studio delle coronarie includono le sequenze gradient-echo 2D e 3D, con o senza iniezione di Gadolinio, che utilizzano sia tecniche di acquisizione in apnea che quelle in sincronizzazione col respiro (queste ultime con un tempo di acquisizione più lungo, di 5-15 minuti per sequenza).

Tuttavia, tra le nuove metodiche, la TC si sta rivelando sicuramente più adatta a svolgere un ruolo da comprimaria nei confronti della coronarografia tradizionale. Tale tecnica è stata applicata allo studio delle arterie coronarie per la prima volta nel 1995, utilizzando la Electron Beam Computed Tomography (EBCT). Con questa procedura l'operatore può decidere il momento esatto in cui acquisire le immagini, tramite la sincronizzazione prospettica della scansione in apnea con l'ECG. Nonostante l'elevata risoluzione temporale (50-100 ms), limitazioni a tale tecnica sono rappresentate dalla possibile presenza di artefatti da movimento, dall'elevato costo e dalla sua limitata diffusione sul territorio nazionale (18-19).

Nel 1999 l'introduzione nel campo della diagnostica della TC multistrato (TCMS) ha portato ad un considerevole miglioramento nello studio del cuore e dei suoi vasi, riducendo considerevolmente gli artefatti. La nuova generazione di apparecchi, presentando un maggiore numero di detettori, è in grado di produrre fino a 64 scansioni simultanee e coprire fino a 4 cm per rotazione, riducendo maggiormente il tempo di acquisizione. In questo modo, il tempo di apnea si è ridotto considerevolmente, passando da 40-50 sec con un tomografo a 4 detettori a 10-12 sec con un tomografo a 64 detettori (20). La frequenza cardiaca sopra i 70 bpm, così come la presenza di aritmie cardiache, ne limita il risultato. Per ovviare a questo inconveniente, è necessario mantenerla al di sotto di tale valore, tramite la somministrazione di farmaci, quali  $\beta$ -bloccanti e calcio-antagonisti (18). Inoltre, l'elevata dose di radiazioni (>10 mSv, riducibile fino al 50% utilizzando algoritmi di modulazione prospettica dei mA) pone non pochi problemi sul suo utilizzo in pazienti di età pediatrica, o comunque di età inferiore a quella dei soggetti che normalmente presentano un sospetto di malattia ostruttiva coronarica.

Numerosi studi hanno evidenziato come sia la EBT che la TCMS, per la loro alta risoluzione delle ottime ricostruzioni in 3-D risultino tecniche d'avanguardia nel campo delle anomalie coronariche, anche in confronto alla RM, nonostante l'elevata dose di radiazioni e l'utilizzo del mezzo di contrasto, proprio in virtù della sua risoluzione, che permette di studiare anche piccoli dettagli (15).

## Conclusioni

Le anomalie coronariche sono un reperto relativamente frequente. La conoscenza delle caratteristiche e delle conseguenze dei differenti tipi di anomalie permette al medico radiologo di giudicare in modo adeguato tali reperti, che a volte possono assumere rilevanza clinica. L'indicazione all'esecuzione di un'angiografia coronarica invasiva mediante TCMS per sospetta anomalia coronarica o per escluderne la presenza deve essere ben ponderata in cooperazione con il cardiologo, al fine di evitare a pazienti giovani un'eccessiva esposizione a radiazioni ionizzanti.

## BIBLIOGRAFIA

1. Angelini P., Velasco J.A., Flamm S. Coronary Anomalies. Incidence, Pathophysiology and clinical relevance. *Circulation* 2002; 105: 2449-2454.
2. Alexander R.W., Griffith G.C. Anomalies of the coronary arteries and their clinical significance. *Circulation* 1956; 14: 800-805.
3. Yamanaka O., Hobbs R.E. Coronary artery anomalies in 126,595 patients undergoing coronary arteriography. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1990; 21: 28-40.
4. Dabizzi R.P., Teodori G., Barletta G.A., et al. Associated coronary and cardiac anomalies in the tetralogy of Fallot. An angiographic study. *Eur Heart J* 1990; 11: 692-704.
5. Dabizzi R.P., Barletta G.A., Caprioli G., et al. Coronary artery anatomy in corrected transposition of the great arteries. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 486-491.
6. Mainwaring R.D., Lamberti J.J. Pulmonary atresia with intact ventricular septum. Surgical approach based on ventricular size and coronary anatomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106: 733-738.
7. Serraf A., Baron O., et al. Atresia or congenital stenosis of the left coronary ostium. Myocardial revascularization in 5 children. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1993; 86: 587-591.
8. Roberts W.C. Major anomalies of coronary arterial origin seen in adulthood. *Am Heart J* 1986; 111: 941-963.
9. Villalonga J.R. Anatomical variations of the coronary arteries: I. The most frequent variations. *Eur. J. Anat.* 2003; 7 (Suppl. 1): 29-41.
10. Basso C., Thiene G. Congenital coronary artery anomalies at risk of myocardial ischaemia and sudden death. *Business Breafing: Eur. Cardiol.* 2005; 1-5. Reperibile su: [http://www.touchcardiology.com/publications.cfm?publication\\_id=54&level=2](http://www.touchcardiology.com/publications.cfm?publication_id=54&level=2).
11. Cademartiri F., Runza G., Luccichenti G., et al. Coronary artery anomalies: incidence, pathophysiology, clinical relevance and role of diagnostic imaging. *Rad Med* 2006; 111: 376-391.
12. Kardos A., Babai L., Rudas L., et al. Epidemiology of congenital coronary artery anomalies: a coronary arteriography study on a central European population. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1997; 42: 270-275.
13. Cademartiri F., Mollett N.R., Runza G., et al. Diagnostic accuracy of 16-row multislice CT angiography in the evaluation of coronary segments. *Radiol Med* 2005; 109: 91-97.
14. Rigatelli G.L., Rigatelli G. Coronary artery anomalies: what we know and what we have to learn. A proposal for a new clinical classification. *Ital Heart J* 2003; 4: 305-310.
15. Budoff M.J., Achenbach S., Blumenthal R.S., et al. Assessment of Coronary Artery Disease by Cardiac Computed Tomography: A Scientific Statement From the American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention, Council on Cardiovascular Radiology, Cardiology and Intervention, and Committee on Cardiac Imaging, Council on Clinical Circulation 2006; 114:1761-1791.
16. Welker M., Salnitri J., Deshpande V.S., Shea S.M., Li D., Pereies F.S. Coronary artery anomalies diagnosed by magnetic resonance angiography. *Australian Radiology* 2006; 50: 114-121.
17. Dianas P.G., Hauser T.H., Katsimaglis G., Botnar R.E., Manning W.J. Coronary Magnetic Resonance Angiography. *Herz* 2003; 28: 90-98.
18. Gerber T.C., Breen J.F., Kuzo R.S., Kantor B., Williamson E.E., et al. Computed Tomography Angiography of the coronary arteries: techniques and applications. *Elsevier* 2006; 27: 42-55.
19. Achenbach S., Hoffmann U., Ferencik M., Wicky S., Brady T.J. Tomographic Coronary Angiography by EBTC and MDCT. *Progress in Cardiovascular Diseases* 2003; 46: 185-195.
20. Gaspar T., Halon D., Rubinshtein R., Peled N. Clinical applications and future trends in cardiac CTA. *Eur Radiol* 2005; 15 (Suppl. 4): D11-D14.

## RISKS AND SAFETY PROCEDURES IN THE MANUAL HANDLING OF DISABLED PATIENTS

### RISCHI E PROCEDURE DI SICUREZZA NELLA MOVIMENTAZIONE MANUALE DI PAZIENTI DISABILI

Lidia Proietti, Luca La Manna, Angela Giallongo, Gianluca Bonanno, Nunziatina Vasta.  
Dipartimento di Medicina Interna e Patologie Sistemiche, Sezione di Medicina del Lavoro.  
Università degli Studi di Catania  
Correspondence: proietti@unict.it

#### CAPSULA EBURNEA, 2(17):1-7, 2007.

Received: 4th September 2007, Revised: 24th September 2007, Accepted: 26th September 2007

**Abstract.** The importance of spinal column disorders has long been known, both for their frequency in working environments and the social consequences they provoke, i.e. absence from work and social insurance costs. Manual handling of disabled patients - as regards movement - is one of the major factors affecting acute low back pain of exposed nursing staff. In the absence of quantitative methods assessing this kind of risk, the Research Unit Ergonomics of Posture and Movement of Milan developed in 1997 a risk assessment method called Movement and Assistance of Hospital Patients (MAPO), which is applicable in hospital wards. The MAPO index can be used as a risk index, although with some caution. It can assess the risk exposure level of patient manual handling in wards and can be a useful tool for planning effective preventive actions to reduce the risk of work-related musculoskeletal disorders in health-care workers looking after disabled patients.

It is clear that measures for improvement of the environment are required aimed particularly at installing aids and staff training (for the specific risk factor), also so as to better manage the reallocation of workers judged unfit for patient handling.

#### KEYWORDS

Back pain, patient manual handling, MAPO index.

#### Introduzione

In Italia le patologie croniche del rachide costituiscono attualmente uno dei principali problemi sanitari del mondo del lavoro, secondo le indagini ISTAT sono le affezioni croniche di gran lunga più diffuse, al secondo posto tra le cause di invalidità civile, e secondo le stime più recenti la prima ragione nelle richieste di parziale non

**Abstract.** L'attività di movimentazione manuale di pazienti non autosufficienti può determinare nel personale addetto all'assistenza patologie dorso lombari. Di fondamentale importanza ai fini preventivi è la valutazione del rischio, per questo tipo di attività non è possibile utilizzare metodologie già consolidate (NIOSH), in quanto non tengono conto dei fattori che caratterizzano questa particolare esposizione lavorativa quali il numero di pazienti non autosufficienti, il grado di disabilità motoria, gli ausili disponibili, le caratteristiche ambientali, la formazione degli operatori. Una corretta valutazione può essere effettuata mediante l'utilizzo dell'indice MAPO. Tale indice infatti valuta in modo integrato il contributo dei principali fattori inerenti l'organizzazione del lavoro, l'ambiente di lavoro, e sintetizza numericamente il livello di esposizione.

L'azione integrata di una corretta valutazione della esposizione al rischio effettuata mediante utilizzo dell'indice MAPO, l'adozione di adeguati ausili, la messa in atto di corrette procedure, la formazione e l'informazione dei lavoratori sono determinanti al fine di ridurre al minimo il sovraccarico biomeccanico del rachide.

#### PAROLE CHIAVE

Lombalgia, movimentazione manuale di pazienti non autosufficienti, MAPO index.

idoneità al lavoro specifico. Tali affezioni sono di assai frequente riscontro presso i lavoratori dell'industria, dell'agricoltura, del terziario. Tra gli infortuni sul lavoro poi, le lesioni da sforzo nel 60-70% dei casi sono rappresentate da una lombalgia acuta, tale fenomeno è peraltro sottostimato per via di omesse registrazioni.

Nel 1981 le conclusioni tratte nella Inter-

national Conference on Machine Pacing and Occupational Stress tenutasi presso l'Università di Purdue, avevano fatto ben sperare. I congressisti infatti avevano previsto una notevole diminuzione dei compiti lavorativi caratterizzati da elevata ripetitività con conseguente riduzione degli effetti negativi sulla salute degli addetti, comprese le patologie muscolo scheletriche a carico degli arti superiori. Queste previsioni si sono poi dimostrate del tutto errate: la patologia professionale dal 1982 al 1994 è continuamente aumentata fino a rappresentare nel 1990 il 60% di tutte le patologie occupazionali. In tutti i Paesi della U.E. le patologie muscoloscheletriche occupazionali hanno raggiunto ormai il primo posto per diffusione tra le malattie da lavoro. Per quanto riguarda l'attività infermieristica, numerosi studi hanno dimostrato che tale attività, comportando un sicuro impegno del rachide, è responsabile di patologie cronico degenerative del tratto lombosacrale e si configura come causa rilevante di morbosità e morbilità e come principale fattore di invalidità e di prepensionamento del personale addetto. La problematica relativa alla movimentazione manuale di pazienti non autosufficienti e la conseguente insorgenza di patologie muscoloscheletriche a carico del rachide, è una delle più spinose che le Aziende Sanitarie devono affrontare. Studi epidemiologici indicano che un infermiere su sei lamenta "mal di schiena", l'assenza per malattia dovuta a tale patologia è del 16%, a fronte dell'8% nelle varie categorie professionali. Anche in altri Paesi europei sono presenti problematiche simili, in uno studio condotto presso un ospedale francese l'incidenza annuale di lombalgie acute da sforzo negli operatori sanitari è risultata pari all'1.9%; in Danimarca il 42% di queste affezioni è determinato dal lavoro infermieristico; in Inghilterra il 12% del personale con traumi del rachide lombare abbandona prematuramente l'impiego ospedaliero. La letteratura nazionale ed internazionale (1-3) dimostra come le patologie del rachide sono particolarmente frequenti per il personale addetto alla movimentazione dei pazienti, esse costituiscono un problema sociale di grande rilevanza che impone la messa in atto di opportune strate-

gie preventive.

### Riferimenti legislativi

Risale al 1934 la legge n. 635/34 che fissa in 20 kg il peso massimo sollevabile dalle donne adulte, e al 1967 la legge n. 977/67, che con riferimento al lavoro agricolo fissa i pesi massimi trasferibili dagli adolescenti rispettivamente minori di 15 e di 18 anni, maschi e femmine (tab.1).

E' del 1971 la legge n. 1204/71 sulla tutela delle lavoratrici madri, essa stabilisce che le donne in gestazione e fino a sette mesi dopo il parto non devono essere adibite a trasporto e sollevamento pesi. Ma è con il titolo V del D.lgs 626/94 che viene preso in considerazione il rischio relativo alla movimentazione manuale di carichi, in particolare con:

**Art. 47.** Definisce il campo di applicazione: trasporto, sostegno, deporre, spingere, tirare, spostare carichi che per le loro caratteristiche o in conseguenza di condizioni ergonomiche sfavorevoli comportano, tra l'altro rischi di lesioni dorso-lombari.

**Art. 48.** Definisce gli obblighi del Datore di lavoro: individuare i compiti, meccanizzare le fasi lavorative, cioè automatizzare il processo produttivo, adottare misure organizzative, far sottoporre a sorveglianza sanitaria i lavoratori, predisporre le attività di formazione ed informazione. L'automazione del processo produttivo viene messa al primo posto una volta individuati i compiti che comportano la movimentazione manuale potenzialmente a rischio, in questo caso gli interventi di bonifica derivano solo indirettamente dalla valutazione del rischio. Nel caso poi che l'automazione non possa essere praticata, è prevista l'ausiliazione delle attività e l'adozione di idonee misure organizzative.

**Art. 49.** Tratta della informazione e formazione degli operatori.

L'allegato VI tratta della valutazione del rischio: caratteristiche del carico, sforzo fisico richiesto, caratteristiche dell'ambiente di lavoro, esigenze connesse all'attività, fattori individuali di rischio. Prevede un valore limite di 30 kg, a partire dal quale il datore di lavoro deve adottare misure organizzative e mezzi adeguati per ridurre i rischi, tale limite va ovviamente riferito solo all'azione di sollevamento, per altre azioni

**Tabella 1:** Parametri adottati dalla Legge n. 977/67.

Sesso	Peso max. soll.	Sesso	Peso max. soll.
M (<15 anni)	10 kg	F(<18 anni)	5 kg
M (<18 anni)	20 kg	F(<18 anni)	15 kg



risulterebbe ridicolo. Il DPR 14/1/97 sui requisiti minimi per l'accreditamento delle strutture sanitarie, che fa riferimento al Dlgs 626/94, fornisce ulteriori requisiti, quali lo spazio per le camere di degenza.

In ambito assistenziale, non essendo possibile meccanizzare le attività, la valutazione preliminare del rischio appare di fondamentale importanza per conoscere da una parte l'entità della esposizione e dall'altra predisporre adeguate misure di abbattimento del rischio.

### **Valutazione dell'esposizione a movimentazione manuale di pazienti non autosufficienti.**

La valutazione dell'esposizione alla movimentazione manuale di pazienti non autosufficienti si è avvalsa di studi epidemiologici e di studi biomeccanici. Le indagini epidemiologiche (4-5), hanno dimostrato l'esistenza di un legame tra attività di movimentazione manuale di pazienti non autosufficienti e patologie del rachide. La categoria degli addetti all'assistenza dei pazienti non autosufficienti risulta tra quelle maggiormente affette da patologie del rachide dorso-lombare sia nella letteratura scientifica nazionale che in quella internazionale (4), e gli infortuni sono al primo posto tra gli infortuni lavorativi. Gli studi biomeccanici (6-8), hanno dimostrato come la movimentazione manuale di pazienti non autosufficienti possa indurre un carico discale superiore ai limiti definiti tollerabili: 275 kg nelle femmine e 400 kg nei maschi (limite di azione del NIOSH) (9). Con alcune manovre può essere superato il valore del carico di rottura dell'unità disco vertebra pari a 580 kg nell'uomo e 400 kg nelle femmine. Le continue sollecitazioni della colonna compromettono il trofismo e la struttura del disco intervertebrale, determinano alterazioni degenerative progressive con manifestazioni patologiche, microfratture nella cartilagine e nell'osso subcondrale dei corpi vertebrali con compromissione della nutrizione del disco. Lo stress meccanico sui dischi lombari durante il sollevamento dipende dall'entità del peso, dalla distanza dal corpo, dalla modalità e dalla frequenza del sollevamento. Il sollevamento di 20 kg a schiena dritta, ginocchi flessi determina una forza compressiva a livello del disco intervertebrale <250 kg, il sollevamento di 20 kg a schiena flessa e ginocchi dritti una forza

compressiva tra 250 e 650 kg, il trasferimento letto-carrozzina in paziente non collaborante una forza di > 650 kg. Gli studi di alcuni Autori (Dehlin 1976, Magora 1970, Stobbe et al 1988, Takala 1987) hanno dimostrato una correlazione tra il rischio da movimentazione manuale di pazienti e entità della disabilità, frequenza delle attività di sollevamento, formazione degli operatori, assenza di ausili meccanici (10).

L'entrata in vigore del Dlgs 626/94 che prevede per l'attività di movimentazione di carichi l'eliminazione del rischio con la completa meccanizzazione delle attività, ha determinato un impulso degli studi relativi ad una corretta valutazione della esposizione nell'attività di assistenza ai pazienti non autosufficienti, attività nella quale è difficilmente attuabile una completa meccanizzazione e automazione. Metodologie di valutazione già consolidate quale quella del NIOSH non sono adatte alla valutazione del lavoro di movimentazione manuale di pazienti in quanto non tengono conto dei fattori che caratterizzano questa particolare esposizione lavorativa, quali la peculiarità del "carico" (instabilità, difficoltà di presa, mobilità durante le manovre), il numero di pazienti non autosufficienti, il grado di disabilità motoria, gli ausili disponibili, le caratteristiche ambientali, la formazione degli operatori.

Particolarmente utile allo scopo si è rivelato il metodo messo a punto dall'Unità di ricerca EPM che ha coordinato dal 1997 al 1999 uno studio multicentrico finalizzato alla validazione di un modello di valutazione dell'esposizione al rischio da movimentazione manuale di pazienti (11). Questo metodo valuta in modo integrato il contributo dei principali fattori inerenti l'organizzazione del lavoro e l'ambiente di lavoro, sintetizzando numericamente il livello di esposizione. Viene utilizzata una scheda di rilevazione composta da due parti, la I parte è a cura degli infermieri e riporta informazioni inerenti l'organizzazione del lavoro: carico assistenziale (numero di letti, numero degli operatori in organico e numero di operatori addetti alla movimentazione); tipologia dei pazienti (Paziente Collaborante: P.C.; paziente non collaborante: N.C.); manovre abitualmente effettuate. La II parte viene compilata dal SPPR e riporta informazioni inerenti: la dotazione di attrezzature: sollevatori, carrozzine, ausili minori, le caratteristiche dell'ambiente di

lavoro: caratteristiche dei letti, bagni, degenza, la formazione del personale: effettuata, non effettuata, inadeguata. Sulla base dei dati acquisiti viene calcolato un indice sintetico di esposizione MAPO (Movimentazione e Assistenza Pazienti Ospedalizzati) secondo la seguente espressione:

indice sintetico di esposizione MAPO =  $(NC/Op * FS + PC/Op * FA) * FC * Famb * FF$

dove NC/Op è rapporto tra pazienti non collaboranti ed operatori; PC/Op il rapporto tra pazienti parzialmente collaboranti ed operatori presenti nei 3 turni; FS rappresenta il fattore sollevatori; FA il fattore ausili minori; Fc il fattore carrozzine; Famb il fattore ambiente; FF il fattore formazione. I rapporti NC/Op e PC/Op sono di primaria importanza, essi vengono ponderati in relazione ai fattori sollevatori ed ausili minori. Gli altri fattori (FC, Famb, FF) agiscono come moltiplicatori (in senso negativo o positivo) del livello generale di esposizione (aumento/diminuzione della frequenza o del sovraccarico delle operazioni di trasferimento manuale di pazienti).

A seconda del valore dell'indice possiamo individuare i seguenti livelli di azione:

**Area verde** indice MAPO tra 0 e 1,5 (rischio trascurabile, attivare formazione e la sorveglianza sanitaria).

**Area gialla** indice MAPO tra 1,5 e 5 (attivare la sorveglianza sanitaria ed interventi di bonifica a medio e lungo termine)

**Area rossa** indice MAPO > 5 (attivare programmi di formazione e sorveglianza sanitaria annuale e un piano per rimozione dei fattori di rischio a breve termine.)

La validità di tale metodo è legata alla possibilità di valutare l'entità dell'esposizione, e di indirizzare le iniziative di prevenzione.

### Strategie preventive

La strategia preventiva prevede tre importanti momenti: l'adozione dei adeguati ausili, la formazione ed informazione, la sorveglianza sanitaria.

### Ausili

Pilastro della strategia preventiva è l'adozione di adeguati ausili. Per ausilio si intende una attrezzatura che consente di ridurre il sovraccarico biomeccanico del rachide. Le attrezzature in atto disponibili nelle Aziende Sanitarie sono: carrozzine,

letti di degenza, sollevatori, ausili per l'igiene del paziente, ausili minori. I criteri per la scelta delle attrezzature sono i requisiti intrinseci quali la sicurezza per l'operatore e per il paziente, il comfort per il paziente, la semplicità di utilizzo, la rispondenza del sistema frenante, il basso sforzo fisico necessario. Nella scelta vanno inoltre considerati: il tipo di pazienti non autosufficienti presenti (totalmente o parzialmente non collaboranti), il tipo di operazioni di sollevamento, le caratteristiche degli spazi, dei percorsi e degli arredi degli ambienti.

Carrozzine: importanti sono i requisiti ergonomici: estraibilità dei braccioli, dei poggiapiedi e di tutti gli accessori fondamentali, le dimensioni in funzione degli spazi disponibili, la larghezza che deve essere superiore a 70 cm, la frenabilità assicurata.

Letti di degenza: la riduzione del rischio per l'operatore sanitario dipende dalla regolabilità in altezza, dalla presenza di un piano articolato a 4 sezioni e 3 snodi, dalla presenza di uno spazio adeguato tra il fondo del letto ed il pavimento, dalla facilità di accesso e di utilizzo dei sistemi di regolazione.

Sollevatori mobili: le operazioni di trasferimento letto-carrozzina, letto-barella, sollevamento da terra sono le più difficili e possono giovare dei sollevatori. I criteri di scelta per queste attrezzature sono: caratteristiche intrinseche dell'attrezzatura; caratteristiche organizzativo strutturali. Per quanto riguarda le caratteristiche intrinseche, determinanti sono:

- la stabilità che è legata ad una adeguata base di appoggio facilmente regolabile in larghezza e a un sistema frenante semplice da localizzare
- l'agevolezza di azionamento
- il tipo di imbragatura: deve essere facile da agganciare e sicura
- la barra di sollevamento: deve possibilmente avere 4 ganci a moschettone
- la velocità di movimento: deve essere graduabile con controllo elettronico per evitare brusche oscillazioni
- l'escursione in altezza del braccio elevatore: deve essere tale da poter sollevare il paziente anche dalla posizione sdraiata al suolo
- la sicurezza di trasferimento: presenza di dispositivi di sicurezza quali l'arresto immediato in caso di sovraccarico o di guasto, blocco della discesa con dispositivo

antischiacciamento e discesa assistita di emergenza in caso di avaria del sistema elettrico

- comfort del paziente mediante la scelta della imbracatura più idonea, supporto per il capo

- meccanismo di sollevamento: preferibilmente elettrico per evitare qualsiasi impegno fisico dell'operatore

- manovrabilità del sollevatore: prese per lo spostamento di tipo ergonomico, presenza di ruote di grande diametro

- semplicità di utilizzo

Per quanto riguarda le caratteristiche strutturali è necessario tener conto della tipologia dei pazienti e del tipo di movimentazione da effettuare, delle caratteristiche degli ambienti: spazio libero nell'ambiente, spazio libero sotto il letto, della tipologia di carrozzine, della larghezza delle porte di accesso. In merito alla organizzazione di fondamentale importanza l'istruzione del personale sulla importanza dell'uso del sollevatore che non deve essere vissuto come intralcio.

Ausili minori: minori deve essere inteso come di più piccole dimensioni, essi utilizzati per i pazienti parzialmente collaboranti. Sono rappresentati da: cinture ergonomiche in materiale antiscivolo, utili nei trasferimenti e nella deambulazione: teli ad alto scorrimento: in materiale a basso attrito, utili nello spostamento del paziente; tavole a rullo utili per il trasferimento del paziente su superfici situate alla stessa altezza.

Sollevatori o altri ausili per le operazioni di igiene del paziente sono rappresentati da: barella doccia, vasca o doccia attrezzata, sedile sollevatore per vasca fissa.

### **Formazione/Informazione**

Attraverso la formazione ed informazione viene data una svolta decisiva all'attuazione della prevenzione. Per informazione si intende il trasferimento mirato a tutti i soggetti interessati di notizie e contenuti utili ad attivare il complesso processo di prevenzione degli infortuni e delle tecnopatie. Per formazione si intende l'acquisizione da parte dei soggetti interessati di competenze cognitive, operative e comportamentali mirate al saper prevenire i rischi e a fronteggiare le emergenze.

L'obiettivo è il raggiungimento di autonomia nella scelta della movimentazione più appropriata. Importanti a questo scopo so-

no i Corsi di formazione ed informazione. I contenuti teorici di tali Corsi dovrebbero riguardare la valutazione dei fattori di rischio con analisi degli ambienti, delle patologie dei pazienti, le esercitazioni pratiche dovrebbero prevedere la presentazione di problemi e soluzioni, soprattutto l'esecuzione di manovre corrette nella movimentazione di pazienti con utilizzo di attrezzature di ausiliazione maggiore e minore. Obiettivo finale è l'acquisizione da parte dell'operatore di conoscenze che consentano una capacità di scelta della tecnica più appropriata di movimentazione.

### **Sorveglianza sanitaria**

La sorveglianza sanitaria, attraverso le visite preventive e periodiche e la formulazione del relativo giudizio di idoneità, gioca un ruolo molto importante nella strategia preventiva. La visita preventiva è infatti determinante per evidenziare eventuali situazioni predisponenti a determinate patologie e consente, mediante l'esclusione di determinati soggetti di realizzare una prevenzione primaria. Le visite mediche periodiche, svolte con periodicità stabilite dalla legislazione vigente o dal medico competente, sulla base degli esiti degli accertamenti precedenti e dell'entità dell'esposizione hanno l'obiettivo di verificare il mantenimento dello stato di salute in seguito all'esposizione ad un agente lesivo professionale e di identificare, precocemente ed in fase preclinica, eventuali alterazioni dello stato di salute, effettuando quindi una prevenzione secondaria.

Per l'attività di movimentazione manuale di pazienti non autosufficienti il protocollo di sorveglianza sanitaria prevede la visita medica, la valutazione clinico funzionale del rachide, l'esecuzione di eventuali indagini di approfondimento quali visita ortopedica indagini strumentali (Rx, etc.). Completamento della visita medica è la formulazione del giudizio di idoneità alla mansione specifica. Il giudizio può essere di idoneità assoluta, di idoneità con prescrizione (il soggetto può continuare a svolgere la mansione solo se vengono adottate misure adeguate di sicurezza: riduzione della frequenza e durata di alcune fasi del lavoro, uso di specifici DPI, riduzione del peso massimo di carico movimentabile manualmente); di non idoneità temporanea o permanente (il soggetto dovrà cambiare mansione o essere trasferito in altro repar-

to o servizio).

Patologie quali ernia discale con o senza compromissione radicolare, stenosi del canale con compromissione radicolare, spondilite anchilosante, spondilolistesi di 2° grado (scivolamento del 25%), scoliosi di grado rilevante (30-40° Cobb), osteoporosi grave, instabilità vertebrale grave, rappresentano le controindicazioni più importanti alla attività di movimentazione di pazienti non autosufficienti.

Particolarmente delicato è il problema della gestione dei casi di non idoneità o di idoneità parziale al lavoro in realtà lavorative quali le Aziende Sanitarie con carenza cronica di personale e di ausili meccanici. Gli attuali orientamenti per la corretta gestione di questi casi prevedono il coinvolgimento di altre figure professionali in particolare dei componenti del SPPR (di coloro che eseguono la valutazione dell'esposizione), del direttore generale, dei Primari, del caposala, dell'Ufficio del Personale. Da parte di tutte queste figure professionali deve essere messa in atto una strategia che preveda un abbinamento posto di lavoro-caso patologico tenendo conto della patologia, del posto di lavoro, del profilo professionale. L'abbinamento **posto di lavoro-caso patologico**, che non è di pertinenza del solo Medico Competente, si può utilmente avvalere della classificazione dei posti di lavoro in quattro fasce di esposizione in riferimento all'indice MAPO:

- Assenza di movimentazione di pazienti
- Movimentazione trascurabile (fascia verde)
- Movimentazione media (fascia gialla)
- Movimentazione alta (fascia rossa)

I giudizi di non idoneità o di idoneità con limitazioni nella attività di movimentazione manuale di pazienti non autosufficienti non sono *colpa* del medico competente, ma indice di problematiche condizioni assistenziali che vanno migliorate con la collaborazione di più figure professionali. La realizzazione di un buon abbinamento posto-caso patologico, la ricerca continua di soluzioni migliorative da parte di tutte le figure professionali coinvolte può garantire il reinserimento lavorativo anche di soggetti ipersuscettibili, migliorare la qualità generale del lavoro e dell'assistenza (12-13).

### Considerazioni conclusive

L'Attività di movimentazione manuale di

pazienti non autosufficienti pone delle problematiche per il personale addetto all'assistenza che può contrarre patologie dorso lombari, per il medico competente che deve formulare il giudizio di idoneità alla mansione specifica, per l'Azienda che a seguito della formulazione di giudizi di non idoneità o di idoneità condizionata vede ridurre il personale utile per l'attività di assistenza.

Per ridurre al minimo il sovraccarico biomeccanico del rachide del personale addetto all'assistenza, di fondamentale importanza sono le strategie preventive alla base delle quali si pone la valutazione della esposizione a rischio di lesioni dorso lombari nella movimentazione di pazienti non autosufficienti. Per effettuare correttamente tale valutazione non è possibile utilizzare metodologie già consolidate (NIOSH), in quanto non tengono conto di fattori che caratterizzano questa esposizione lavorativa quali: il numero di pazienti non autosufficienti, il grado di disabilità motoria, gli ausili disponibili, le caratteristiche ambientali, la formazione degli operatori. Una valutazione che consenta di determinare correttamente il contributo dei principali determinanti di rischio da movimentazione manuale di pazienti non autosufficienti può essere effettuata mediante l'utilizzo dell'indice MAPO. Tale indice infatti valuta in modo integrato il contributo dei principali fattori inerenti l'organizzazione del lavoro, l'ambiente di lavoro, e sintetizza numericamente il livello di esposizione.

**L'azione integrata di una corretta** valutazione della esposizione a rischio, mediante utilizzo dell'indice MAPO, l'adozione di adeguati ausili, la messa in atto di corrette procedure, la formazione e informazione sono determinanti al fine di ridurre al minimo **il sovraccarico biomeccanico del rachide**.

### Bibliografia

1. Health & Safety Commission (HSC): Commission Annual Report 1991/92. London(UK): HMSO publications, 1992.
2. Ministry of Social Affairs and Employment: Integrated policy plans on working conditions. Haag (The Netherlands): Ministry of Social Affairs and Employment, 1991.
3. NIOSH: Cumulative trauma disorders

- in the workplace. Bibliography. Cincinnati (OH): NIOSH 1995 (DHHS Publication No 95-119).
4. Bordini L, Molteni G, Boccardi S: Epidemiologia delle alterazioni muscoloscheletriche sovraccarico biomeccanico del rachide nella movimentazione manuale di pazienti. *Med. Lav* 90:103-116, 1999.
  5. Colombini D, Occhipinti E: Patologia del rachide dorso lombare e movimentazione manuale di carichi. Orientamenti per la formulazione di giudizi di idoneità. *Med Lav* 5:373-387, 1993.
  6. Gagnon M, et al: Evaluation of forces on the lumbosacral joint and assessment on work and energy transfers in nursing aides lifting patients. *Ergonomics* 29: 407-421, 1986.
  7. Gagnon M, et al: Lumbosacral loads and selected muscle activity while turning patient in bed. *Ergonomics* 30: 1013-1035, 1987.
  8. Garg A, Owen R: A biomechanical and ergonomic evaluation of patient transferring tasks: bed to wheelchair and wheelchair to bed. *Ergonomics* 34:289-312, 1991.
  9. NIOSH. Work practices guide for manual lifting. Cincinnati. US Dept. of Health and Human Services 81:122, 1981.
  10. Winkelmoen G, Landerweerd J, Drost H: An evaluation of patient lifting techniques. *Ergonomics* 37:921-932, 1994.
  11. Menoni O, Ricci MG, Panciera D, Occhipinti E: Valutazione dell'esposizione ad attività di movimentazione manuale di pazienti nei reparti di degenza: metodi, procedure, indice di esposizione (MAPO) e criteri di classificazione. *Med Lav*; 90:152-172, 1999.
  12. Colombini D, Occhipinti E, Greco A: La formulazione dei giudizi di idoneità al lavoro per soggetti addetti alla movimentazione manuale dei carichi, portatori di patologie del rachide dorso lombare. *Folia Med.* 66:55-92, 1998.
  13. Colombini D, Occhipinti E., Menoni O., Bonaiuti D., Cantoni S., Molteni G., Grieco A.: Patologie del rachide dorso lombare e movimentazione manuale dei carichi: orientamenti per la formulazione di giudizi di idoneità. *Med Lav*, 84:373-387, 1993.

## EXTRA WORKING FACTORS IN DYSPHONIA PATHOGENESIS OF TEACHERS

### FATTORI EXTRA LAVORATIVI NELLA PATOGENESI DELLA DISFONIA DEGLI INSEGNANTI

Carlo Sciacchitano\*, Luca La Manna\*, Salvatore Biondi°, Maria Zappalà°

\* Libero Professionista; °Università degli Studi di Catania, Italy

Corrispondence: sciacchitano.carlo@tiscali.it

#### CAPSULA EBURNEA, 2(18):1-7, 2007.

Received: 7th September 2007, Revised: 25th September 2007, Accepted: 16th October 2007

**Abstract.** Objective: to estimate the incidence of teacher dysphonic disease in order to subsequently delineate prevention programs. Methods: a representative sample of teachers from different institutes in Catania, i.e. nursery, elementary, secondary and high school, were admitted to a test program.

Results: The analysed cards were 379. 46% of teachers frequently showed an alteration of the characters of the voice, 43% rarely showed it while only 11% did not show such alteration. The dysphonic disease was present in teachers that reported one or more of following pathologies: allergies, gastric disturb and thyroid pathologies. On the contrary this disease was not present in those who were not suffering from such a pathologies. 24% of teachers have reported to have been absent from school because of dysphonia. Conclusions: this study puts in evidence that teacher vocal sickness is only partially referable to the specific professional activity, but it is largely due to a psycho-physics predisposition. More studies are however necessary in order to specify the role of working and extra working factors in this group of voice practitioners.

#### KEYWORDS

Dysphonia, teachers, nodules, school, vocal cords.

#### Introduzione

La voce non è solo il prodotto della vibrazione delle corde vocali, ma è il risultato della coordinazione tra tutte le parti dell'apparato pneumo-fono-articolatorio, del feed-back acustico sull'apparato uditivo e, non meno importante, è espressione della personalità e degli stati d'animo in quanto ha un ruolo fondamentale nella comunicazione tra gli esseri umani.

Per un professionista non esiste nessuno

**Abstract.** Obiettivo: valutare l'incidenza della disfonia negli insegnanti per delineare successivamente programmi di prevenzione. Metodi: si è somministrato un questionario ad un campione rappresentativo degli insegnanti dei diversi gradi di ordine di scuola (materna, elementare, media e superiori) di sei Istituti scolastici catanesi. Risultati: Le schede valutate sono 379. Il 46% degli insegnanti presenta frequentemente alterazione nei caratteri della voce, il 43% la presenta raramente mentre solo l'11% non ha accusato tale alterazione. La disfonia è presente negli insegnanti che riferiva una o più delle seguenti patologie: allergie, disturbi gastrici e patologie tiroidee. Mentre nei soggetti che non accusavano tali patologie il disturbo non era presente. Il 24% degli insegnanti ha riferito di essersi assentato da scuola a causa della disfonia. Conclusioni: da questo studio emerge che il disturbo vocale negli insegnanti è solo parzialmente riferibile alla specifica attività professionale, ma in buona parte dei casi è legata a condizioni psicofisiche predisponenti. Ulteriori studi sono tuttavia necessari per precisare il ruolo dei fattori lavorativi ed extra lavorativi in questo gruppo di professionisti della voce.

#### PAROLE CHIAVE

Disfonia, insegnanti, noduli, scuola, corde vocali.

strumento più utile di quello che gli facilita lo sviluppo del proprio operato, per gli insegnanti il primo "utensile" da lavoro è la voce.

Con sorpresa si deve constatare che non vi è nessuna iniziativa, durante la formazione dei docenti, destinata ad insegnare loro il corretto utilizzo della voce, infatti, sono i professionisti che maggiormente ricorrono alla consultazione foniatica.

L'insegnante è esposto, a bruschi cambi di

temperatura, tra il calore delle aule e il freddo dei corridoi o dei cortili ed al contagio da parte degli allievi di malattie da raffreddamento.

Non sono rare anche le allergie dovute all'esposizione, in aula, a sostanze come la polvere dell'ambiente o del gesso, e al di fuori della scuola con il polline delle piante. La presenza, in certi ambienti, di polveri e sostanze inalabili determina spesso una commistione di alterazioni organiche e funzionali con la comparsa di disfonie croniche.

Infine il brusio nell'aula, che a volte arriva ad essere autentico rumore, costringe il docente ad alzare il tono della voce e anche a gridare per imporre silenzio. Questa situazione favorisce, per via riflessa, un aumento dell'intensità della voce: si modifica il normale feed-back fono-acustico.

Quanto esposto può essere ancor maggiormente chiarito se consideriamo che il rumore di fondo della quotidianità sociale non è quasi mai inferiore ai 65-70 decibel (dB): questo dato indica che la produzione vocale non può essere meno intensa (anzi, per una migliore udibilità, tende ad essere di circa 10 dB superiore).

L'insegnante quindi deve avere un organo vocale robusto e non soggetto ad ammalarsi. La voce di chi si dedica all'insegnamento dovrebbe possedere tutte le qualità adatte alla dizione, quindi deve essere flessuosa, cioè essere in grado ora di riposare, ora di divenire sostenuta, al fine di tener sempre viva l'attenzione. Il discente, che apprende molto ascoltando, ha bisogno di udire l'insegnamento da una voce piacevole, chiara, che catturi la sua attenzione e affermi una certa autorità; questo aiuterà molto la sua memoria.

Il cattivo uso di una voce è dovuta soprattutto alla mancanza di tecnica vocale e respiratoria.

Di norma gli insegnanti non hanno coscienza del considerevole ruolo sostenuto dalla loro voce fino a quando non vedono ridotte le loro possibilità vocali attraverso sintomi evidenti quali la perdita di intensità, l'impossibilità a cantare (per gli insegnanti delle scuole materne ed elementari) se non con gravi sforzi, la continua necessità di schiarirsi la voce e le frequenti laringiti.

Questo è il momento in cui si prende coscienza del problema e si è costretti a ricorrere allo specialista, che diagnosticata

la malattia imposta la terapia medica e a volte chirurgica che dovrà essere sempre seguita da un trattamento di riabilitazione foniatrica, al fine di evitare la possibile recidiva.

Da queste considerazioni poiché la voce è per gli insegnanti strumento di lavoro, emerge la necessità di inserire la disfonia nella valutazione del rischio professionale.

### **Materiali e Metodi**

Lo studio si prefigge, attraverso la somministrazione di un questionario ad insegnanti sia della scuola primaria che secondaria, di valutare l'incidenza della disfonia negli insegnanti per delineare successivamente programmi di prevenzione. Il questionario, grazie alla disponibilità dei Presidi, è stato fatto pervenire agli insegnanti di sei istituti scolastici catanesi (G. Biscari, G. Carducci, G. Galilei, G. Parini, L. Radice, A. Vespucci).

Il campione è rappresentativo degli insegnanti dei diversi gradi di ordine di scuola. Le domande riguardavano l'attività professionale, le caratteristiche del disturbo, lo stile di vita, le patologie concomitanti e l'eventuale assenza da scuola a causa della patologia ed eventuale ricorso allo specialista.

Gli insegnanti che hanno risposto al questionario sono stati 405, ma è stato possibile valutare solo 379 schede, in quanto le rimanenti erano relative agli insegnanti di sostegno che a causa di numerose variabili non è stato possibile inserire nello studio.

### **Risultati**

L'età degli insegnanti è compresa tra i 24 e 63 anni con un'età media di 45 anni ed una anzianità lavorativa media di 21 anni.

Del campione esaminato, 329 (87%) sono insegnanti di sesso femminile, mentre 50 (13%) sono di sesso maschile. Mentre nel campione femminile sono rappresentative delle scuole di ogni ordine e grado, quello maschile è presente solo nelle scuole medie e superiori (Fig. 1A e Fig. 1B).

Il 46% degli insegnanti presenta frequentemente alterazione nei caratteri della voce, il 43% la presenta raramente mentre solo l'11% non ha accusato tale alterazione (Fig. 1C).

Abbiamo valutato la frequenza della disfonia per sesso, verificando una maggiore frequenza della sintomatologia nel sesso femminile (Fig. 1D e Fig. 1E).



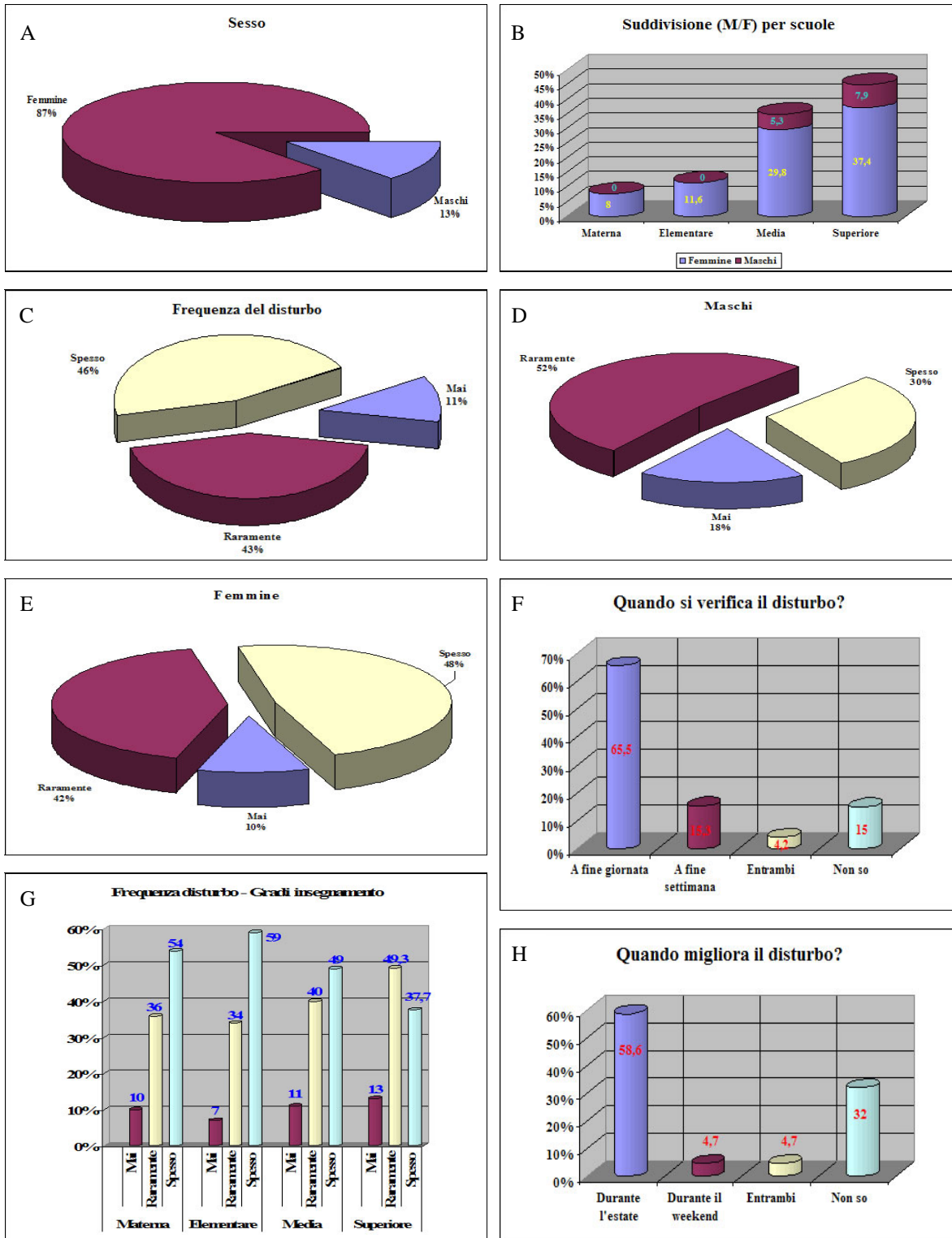


Figura 1. A: Rappresentazione grafica del campione esaminato diviso per sesso. B: Suddivisione dei docenti per sesso e grado di ordine di scuola (minore presenza di docenti uomini nelle scuole). C: Frequenza della disfonia negli insegnanti presi in esame. D: Frequenza della disfonia tra le donne. E: Frequenza della disfonia tra gli uomini. F: Momento in cui si verifica maggiormente il disturbo durante il lavoro (maggiore nei periodi di sforzo vocale). G: Periodo in cui i docenti avvertono un miglioramento della voce (maggiore è il tempo di riposo vocale migliore è il recupero). H: Frequenza del disturbo per i gradi di ordine di scuola (inferiore nei docenti delle scuole superiori di II grado). (continua a pagina 4)

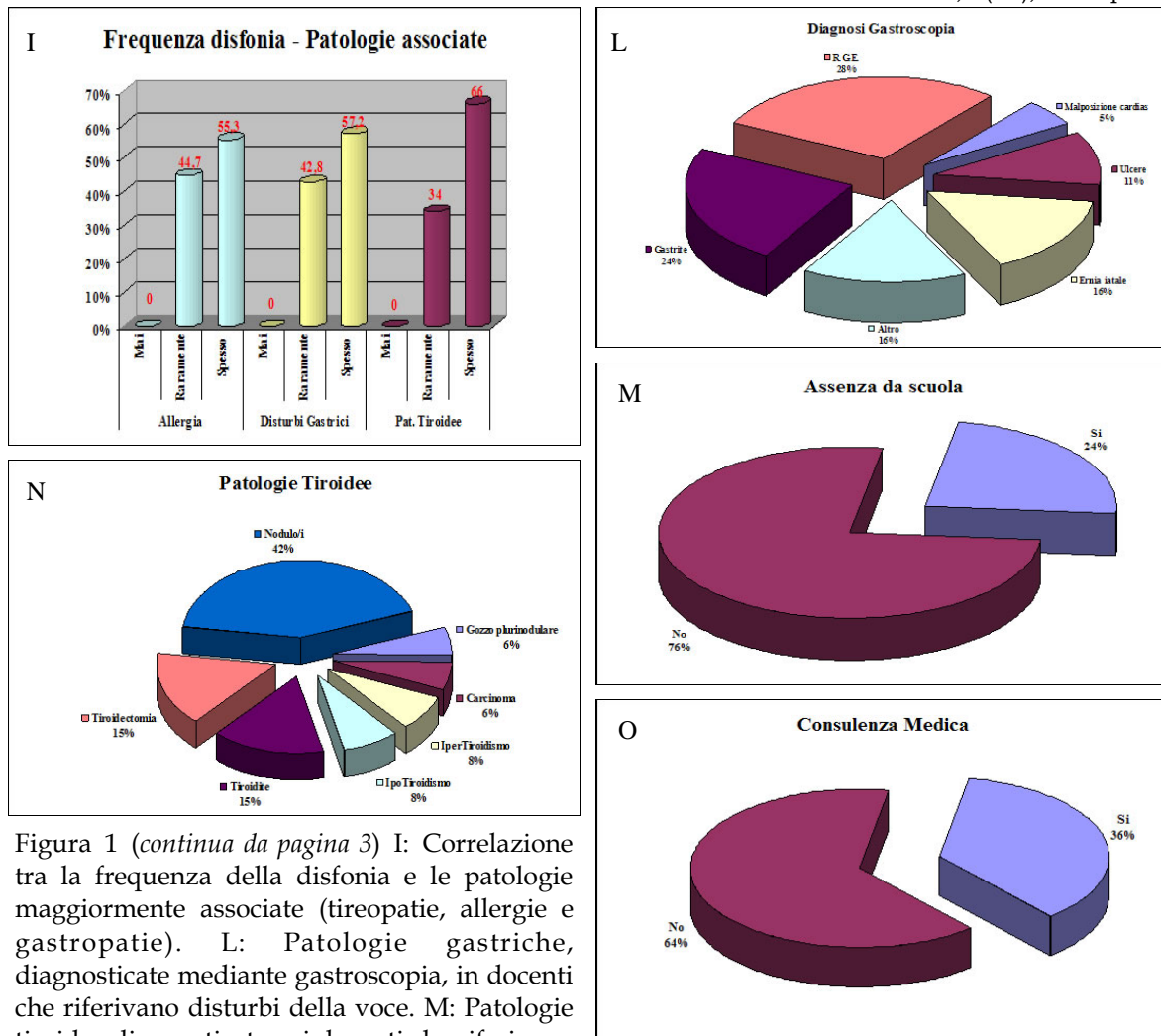


Figura 1 (continua da pagina 3) I: Correlazione tra la frequenza della disfonia e le patologie maggiormente associate (tireopatie, allergie e gastropatie). L: Patologie gastriche, diagnosticate mediante gastroscopia, in docenti che riferivano disturbi della voce. M: Patologie tiroidee diagnosticate nei docenti che riferivano disfonia. N: Insegnanti che a causa della disfonia si sono dovuti assentare da scuola. O: Docenti che sono ricorsi al medico a causa della disfonia.

Il momento in cui i docenti avvertono il disturbo della voce è alla fine della giornata lavorativa, migliora nel weekend, ma in particolare modo durante il periodo estivo (Fig. 1F e Fig. 1G).

Vi è una maggiore frequenza nel sviluppare la patologia negli insegnanti di scuola materna ed elementare rispetto alle medie e superiori nelle quali la presenza è comunque rilevante (Fig. 1H).

La disfonia è presente negli insegnanti che riferiva una o più delle seguenti patologie: allergie, disturbi gastrici e patologie tiroidee. Mentre nei soggetti che non accusavano tali patologie il disturbo non era presente (Fig. 1I).

Dei 98 insegnanti che riferiscono disturbi gastrici 56 hanno effettuato gastroscopia; di questi, al 28% è stato diagnosticato

RGE, al 24% gastrite, al 16% ernia iatale, all'11% ulcera ed al 5% mal posizione del cardias. Un ulteriore 16% riferisce patologia imprecisata (Fig. 1L).

Dei 56 insegnanti che riferiscono problemi alla tiroide, 4 non hanno specificato la patologia diagnosticata, mentre dei 52 rimanenti che hanno precisato la patologia, la maggioranza (42%) presenta noduli, seguiti da tiroidite, iper- ed ipo-tiroidismo. Inoltre, un 15% ha effettuato tiroidectomia ed un 6% riferisce gozzo plurinodulare e carcinoma (Fig. 1M).

Il 24% degli insegnanti ha riferito di essersi assentato da scuola a causa della disfonia e il 36% del campione è il ricorso al medico (Fig. 1N e Fig. 1O).

Del 36% dei docenti che ha richiesto la consulenza medica alla maggioranza è stata diagnostica la presenza di patologie organiche alle corde vocali.

### Discussione

La frequenza di problemi vocali tra gli in-

segnanti coincide con i molti dati in letteratura internazionale [1-3]. Ciò influisce non solo sulla qualità della vita degli insegnanti e ma anche sulla qualità dell'insegnamento e sull'organizzazione scolastica in quanto tale disturbo spesso ha come conseguenza l'assentarsi dal posto di lavoro.

Abbiamo anche evidenziato che il disturbo era maggiormente presente negli insegnanti delle scuole inserite nei quartieri cosiddetti a rischio, ciò perché alla voce dell'insegnante viene richiesto non solo l'impegno per l'attività didattica, ma anche un impegno maggiore per il mantenimento della disciplina.

La validità di questa ipotesi si evince anche dai dati che mostrano come la presenza del disturbo è maggiore nelle scuole di grado di ordine inferiore.

Dallo studio emerge inoltre, che le donne riferiscono più frequentemente problemi della voce, anche perché la voce di una donna adulta, la cui frequenza fondamentale usuale è tra 220 e 230 Hz (a minori vibrazioni corrisponde un suono più grave, mentre quanto più cresce la frequenza delle vibrazioni tanto più si otterranno note acute), la costringe ad aumentare la tonalità con un maggiore sforzo vocale rispetto al collega di sesso maschile la cui frequenza è compresa tra i 120 e 150 Hz.

L'aumento dei problemi vocali nelle donne, secondo Hammond T.H. et al. [3], è dovuto in parte alla più bassa quantità fisiologica di acido ialuronico rispetto agli uomini. Questo è importante per il suo coinvolgimento nella riparazione, rigenerazione e proliferazione tissutale.

Si rileva anche che l'insegnante di scuola materna ed elementare, dove è maggiore la presenza di insegnanti donna, è più a rischio di sviluppare alterazioni della voce (Fig. 8), probabilmente, sia per il maggiore numero di ore di insegnamento [5, 6], 22 ore nella scuola materna e 25 ore nella elementare diviso in cinque giorni settimanali contro le 18 delle altre scuole, che per l'eccessiva richiesta di voce dovuta alla dipendenza orale piuttosto che scritta trattandosi di bambini di età molto piccola.

Abbiamo trovato che un gran numero di docenti riferisce di aver presentato problemi di voce fin dall'inizio della professione. Da notare, però, che coloro i quali non presentavano il disturbo nei primi anni di insegnamento successivamente, con

l'avanzare dell'età, hanno manifestato il problema; questo è dovuto, probabilmente, sia ai fattori biologici legati all'invecchiamento, che al continuo abuso della voce.

Anche i professori di educazione fisica, lavorando nei cortili delle scuole o nelle palestre, sono particolarmente soggetti a disfonia, in quanto costretti all'abuso vocale, alzando il tono della voce per lungo tempo senza sistemi di amplificazione. Per di più devono spiegare gli esercizi ginnici mostrandone l'esecuzione contemporaneamente e questo comporta che la fonazione si installi su uno sforzo glottico legato a quello fisico.

Al contrario, gli insegnanti di musica, così come gli attori o i cantanti di professione, non presentano un elevato rischio per i problemi di voce e ciò perché sono più allenati vocalmente ed hanno maggiore cognizione delle tecniche vocali rispetto a coloro che insegnano altre discipline; essi ricercano la consulenza foniatrica perché sono molto esigenti sulle loro performance vocali.

La disfonia disfunzionale deriva nella maggior parte dei casi, da un contesto di abuso quantitativo e qualitativo della voce [7]. Questi studi hanno evidenziato un altro sintomo comune agli insegnanti: la fatica vocale o fonoastenia [8].

La sintomatologia della fonastenia è caratterizzata da sensazioni fastidiose al collo, da parestesie, bisogno di "raschiare" per schiarire la voce (per irritazione laringea o sensazione di catarro), sensazione di tensione e di secchezza a livello faringeo e di bruciore a livello laringeo, sintomi accompagnati da alterazione nell'emissione della voce che si aggravano in seguito o nel corso di uno sforzo vocale, in particolar modo nelle ore serali o al termine della settimana, vi è miglioramento nelle ore della mattina o dopo un periodo di riposo.

Con il passar del tempo la voce diviene progressivamente rauca, debole aspra, sgranata, e se la tecnica vocale non è prontamente migliorata la fonopatia peggiora fino all'insorgenza di patologie a livello delle corde vocali.

E' interessante notare che con l'aumento della frequenza di fatica vocale si ha un aumento della percentuale di episodi di disfunzione vocale.

Sulla base della valutazione delle qualità della voce, da parte di chi ascolta, sembra

che gli insegnanti che accusano fatica vocale nei giorni in cui non provano fatica, hanno una voce nella norma.

Nei giorni in cui invece accusano fatica vocale, cominciano la loro giornata con voce "normale", ma nel corso della giornata la loro voce si deteriora progressivamente. Se consideriamo che gli insegnanti che accusano fatica vocale sono più sensibili di chi ascolta nell'apprezzare differenze qualitative della voce, possiamo dire che essi hanno una laringopatia cronica o stili di vocalizzazione che sono inadeguati rispetto alle richieste giornaliere della loro attività lavorativa.

Comunque l'osservazione che i giorni di fatica vocale iniziano con deterioramento, suggerisce che la laringopatia cronica dovrebbe essere correlata ai loro problemi.

I disordini vocali o "corde vocali disabili" [9] possono essere considerati un maggior rischio professionale per gli insegnanti.

La disfunzione vocale può significare un lungo periodo di congedo e una riabilitazione vocale diretta alla patologia del linguaggio, un intervento chirurgico o entrambi. Gli individui che continuano ad insegnare pur in presenza di patologia vocale sono spesso costretti a cambiamenti nel loro stile di insegnamento per ridurre lo sforzo. L'insegnante con disfunzioni vocali è molto meno efficiente nello stabilire il controllo in classe e nello sviluppare un efficace lavoro-relazione con gli studenti.

La disfunzione vocale può anche significare la fine della carriera dell'insegnamento, infatti insegnanti con una grande competenza, vasta formazione ed esperienza sono costretti ad un congedo forzato [10-12].

### **Conclusioni**

In accordo con Nagano e Simberg, per preservare e recuperare la voce degli insegnanti, occorre stabilire obiettivi terapeutici seguendo i seguenti concetti:

- avere maggiore coscienza che la voce è un loro strumento di lavoro;
- avere sempre ben chiari i concetti base dell'anatomia dell'organo e della fisiologia vocale;
- prendere coscienza della propria voce attraverso esercizi di rilassamento e respirazione per una migliore coordinazione fonorespiratoria;
- apprendere le tecniche per migliorare la propria proiezione vocale;

- applicare nella vita quotidiana una adeguata igiene vocale.

L'abbattimento delle interferenze sonore ambientali (p. es. trattamento acustico degli ambienti, evitare di vociferare inutilmente in presenza di rumori), l'uso di sistemi di amplificazione, potrebbero essere validi rimedi non sanitari, tenendo presente che l'adozione di terapie mediche, chirurgiche o logopediche non sempre sono in grado di risolvere le disfonie fonogene.

La Medicina del Lavoro riveste dunque anche in questo settore una importanza fondamentale soprattutto riguardo alla prevenzione.

La prevenzione primaria dovrà tendere all'eliminazione delle cause, imponendo un'igiene vocale secondo la quale il soggetto deve coordinare la respirazione con le pause fonatorie; deve evitare qualsiasi tipo di stress da quello nervoso a quello fisico; deve evitare gli ambienti rumorosi come le classi super affollate e mal sonorizzate per non alzare la voce per farsi sentire; eliminare il fumo, l'alcool, gli ambienti climatizzati, mal umidificati; assumere una postura eretta. Il soggetto deve essere più pacato nel parlare e non molto estroverso, sono questi soggetti che, dando colpi di glottide o parlando con entusiasmo in un disaccordo pneumofonico, presentano spesso formazioni nodulari o polipoidi. Devono essere evitati, anche, quei farmaci che potrebbero portare a disfonia disfunzionale in quanto, come gli antistaminici, gli antidepressivi, gli spasmolitici, i corticosteroidi usati nell'asma per lungo tempo provocherebbero l'atrofia iatrogena delle corde vocali. Anche i contraccettivi orali potrebbero provocare disfonia per una modificazione della voce dovuta ad una diminuzione dell'altezza media della frequenza fondamentale.

La prevenzione secondaria prevede l'identificazione precoce della patologia intervenendo sulle eventuali patologie favoriti come quelle otorinolaringoiatriche, allergiche, le affezioni polmonari acute e croniche; la malattia da Reflusso Gastro-Esofageo che induce una laringite posteriore innescando un cattivo meccanismo di compensazione che conduce a disfunzione vocale. Si prevede anche un esame cocleare per le turbe uditive che possono innescarsi senza che il paziente riconosca questo nuovo problema e quindi continua ad alzare la voce.

La prevenzione terziaria mira al recupero funzionale della patologia prima che si innesci la laringopatia e comprende sia la terapia logopedica per i noduli, la terapia medica per le flogosi delle corde vocali e la terapia chirurgica delle formazioni polipoidi ed Edemi di Reinke.

### **Bibliografia**

1. Smith E, Kirchner HL, Taylor M, Hoffman H, Lemke J. "Voice Problems Among Teachers: Differences by Gender and Teaching Characteristics". *J Voice* 1998; 12 (3):328-34.
2. Urrutikoetxea A, Ispizua A, Matellanes F. "Pathologie Vocale chez les Professeurs: une Étude Vidéo-laryngostroboscopique de 1.046 Professeurs". *Rev Laryngol Otol Rhinol* 1995; 116: 255-62.
3. Hammond T H. et al. "The intermediate layer: a morphologic study of the elastin and hyaluronic acid constituents of normal human vocal folds". *J voice* 1997.
4. Arnoux – Sindt B. et al. "Enquete sur la voix de l'enseignant sur l'Academie de Montpellier" 1991-1993.
5. Sarfati J. "Dysfonies disfonctionnelles" 1998.
6. Sarfati J. "Readaptation vocale des enseignants" *Cahiers ORL* 1990.
7. Gotaas C, Starr CD. "Vocal Fatigue Among Teachers". *Folia Phoniatri* 1993;45: 120-9.
8. Kahn NB. "Disabled vocal cords: an occupational hazard". *Principal* 1987
9. Bistritsky Y. "Efficacy of voice and speech training of prospective elementary school teachers". *Israeli J Speech Hear* 19-81.
10. Bohme G. "Occupational voice disorders". *Munchener Medizinische Wochenschrift* 1974.
11. Nagano L., et al. "Vocal profile and perceptual auditor and analysis of pre-school teacher voices", XXIV World Congress of the International Association of Logopedics and Phoniatrics, Nymegen University press, Amsterdam 1998, p. 125, Abstract book.
12. Simberg S. et al. "Prevalence of voice disorders among future teachers", XXIV World Congress of the International Association of Logopedics and Phoniatrics, Nymegen University press, Amsterdam 1998, p. 206, Abstract book.

## EVALUATION OF THE EFFICACY OF CALENDULA OFFICINALIS TINCTURE IN SURGICAL WOUND CARE TREATMENT: A FACTORIAL MONOCENTRIC RANDOMIZED PHASE III SINGLE-BLIND CLINICAL STUDY

## VALUTAZIONE DELL'EFFICACIA DI CALENDULA OFFICINALIS (TINTURA MADRE) NEL TRATTAMENTO DELLE FERITE POST-CHIRURGICHE: STUDIO CLINICO FATTORIALE MONOCENTRICO RANDOMIZZATO DI FASE III, IN SINGOLO-CIECO

Edoardo Raposio<sup>a</sup>, Ilaria Balzelli<sup>a</sup>, Luca Boni<sup>b</sup>, Alessandro Caielli<sup>a</sup>, Eleonora Canini<sup>a</sup>, Claudia Porzio<sup>a</sup>, Fiammetta Ugolini<sup>a</sup>, PierLuigi Santi<sup>a</sup>

<sup>a</sup> U.O. di Chirurgia Plastica, DICMI, Università degli Studi di Genova.

<sup>b</sup> CBA, Centro Biotecnologie Avanzate, IST, Genova.

Correspondence: alessandro.caielli@yahoo.it

### CAPSULA EBURNEA, 2(19):1-4, 2007.

Received: 15th November 2007, Accepted: 28th November 2007.

**Abstract.** The aim of this study was to compare wound care treatment with Iodine solution against tincture made of a natural plant, *Calendula officinalis*. This plant is famous for the anti-flogistic and anti-bacterial action.

We have selected 28 patients, randomized in two arms of treatment: arm-A (medication with Betadine®); arm B (medication with *Calendula officinalis*).

We have measured wound areas at the 3rd and 15th day of medications by a digital photo system and the software Adobe Photoshop.

To evaluate the flogistic parameters, we have used the same software, considering different colour parameters.

Statistic analyses have shown a significant decrease of both areas and flogistic parameters in both arms of treatment

In conclusion, the *Calendula officinalis* has shown re-epithelizing anti-flogistic effects, without damage or obstacle of the healing process.

### KEYWORDS

*Calendula*, wound healing, re-epithelization.

### Introduzione

Il seguente studio ha avuto come scopo la valutazione comparativa del trattamento di ferite post-chirurgiche con un disinfettante a base di Iodio (BETADINE®, Purdue Pharma L.P., Stamford, Connecticut) associato o meno ad una sostanza fitoterapica, la *Calendula officinalis*. Quest'erba officinale

**Abstract.** Lo scopo di questo lavoro era valutare l'efficacia di *Calendula officinalis* nel trattamento delle ferite post-chirurgiche, in confronto a soluzione di Iodopovidone (Betadine®), al fine di ottenere un miglioramento nel processo di guarigione delle ferite. Abbiamo selezionato 28 pazienti suddivisi, a random, in due bracci di trattamento disinfettante: braccio A (medicazione con Betadine®); braccio B (medicazione con *Calendula officinalis*). La misurazione della ferita è stata effettuata con ausilio del programma Adobe Photoshop. Sempre con lo stesso metodo, abbiamo estrapolato, dall'area della ferita e dall'area contigua di cute sana, il valore medio di pigmento, cioè il grado dei parametri di colore nell'immagine selezionata, derivandone una media tra giorno 3 ed il giorno 15. L'analisi statistica dei valori delle aree e dei parametri colore medi ha confermato significativamente che il trattamento delle ferite è stato efficace in entrambi i nostri bracci di studio. In conclusione, la sostanza fitoterapica è efficace inducendo la guarigione e non determinandone effetti ostacolanti.

### PAROLE CHIAVE

*Calendula Officinalis*, trattamento delle ferite, riepitelizzazione.

è conosciuta sin dall'antichità per le sue proprietà antiflogistiche, antibatteriche e riepitelizzanti; scientificamente il tutto è confermato da studi, tra cui il più significativo quello di Lavagna et al (1).

L'obiettivo principale del presente studio è stato valutare l'efficacia dell'applicazione di *Calendula Officinalis* (C.O.) per via topica,

al fine di ottenere un miglioramento in termini di velocità di cicatrizzazione e di diminuzione dell'area delle ferite cutanee. Obiettivo secondario è stato verificare se il composto fitoterapico in studio fosse in grado di ridurre l'incidenza di infezioni locali e la risposta infiammatoria locale post-chirurgica.

In particolare, la C.O. è una pianta comune della Famiglia delle Asteraceae; è tipica delle zone del Mediterraneo, riconoscibile per il luminoso color giallo-arancio dei suoi fiori simili a quelli della margherita. Composizione chimica: principalmente saponine (glucosidi), polisaccaridi, tannini, flavonoidi, calendulosidi, faradiolo e taraxasterolo (2). Le attività farmaco-biologiche della C.O. sono principalmente anti-infiammatorie, immunomodulatorie, antibatteriche, antifungine, antivirali ed antiparassitarie (tricomonoavidali) (3-5). Se ne fa un uso esterno come lozione eudermica e lenitiva in caso di ustioni di I grado, disepitelizzazioni, esantemi. Tra gli effetti collaterali locali sono state riportate rare reazioni da ipersensibilità, mentre tra quelli sistemici sono descritti emolisi (rara), causata probabilmente dal legame dei saponosidi con strutture della membrana dei globuli rossi. Le interazioni più importanti avvengono coi barbiturici (gli estratti idroalcolici aumentano il tempo di sonnolenza).

### Materiali e metodi

Le moderne preparazioni fitoterapiche sono ottenute a partire da una base vegetale, fresca od essiccata, tramite estrazioni con solventi e metodiche dedicate; la sostanza utilizzata nel nostro studio aveva come solvente l'etanolo in precise percentuali (rapporto estratto calendula secco/etanolo di 1:20): si parla perciò di estratti idroalcolici o di tinture madri. Le tinture madri possono essere preparate principalmente secondo le indicazioni della Farmacopea Omeopatica Francese (CODEX) e della Farmacopea Omeopatica Tedesca (HAB). Le tinture madri in uso nel nostro studio (Dynamis, CEMON s.r.l. - Napoli), seguono la Farmacopea Tedesca HAB, che permette una diminuzione sensibile della posologia. Popolazione in studio: l'arruolamento è avvenuto in un periodo compreso tra il 30 giugno e il 21 novembre 2006. Il numero dei pazienti inseriti nello studio è stato 28 (12 maschi e 16 femmine), di età compresa tra i 18 ed i 74 anni (Tab. 1). Tutti sono

stati sottoposti, all'interno della nostra unità ospedaliera, ad exeresi chirurgica di piccole neoformazioni pigmentate in diverse regioni corporee. Per le successive medicazioni li abbiamo suddivisi, secondo randomizzazione computerizzata (con rapporto di assegnazione pari a 1:1) in due bracci di trattamento:

- Braccio A: la ferita è stata sottoposta a medicazione post-chirurgica con Betadine® (nei giorni 0, 3, 7, 10)

- Braccio B: la ferita è stata sottoposta a medicazione post-chirurgica con Betadine® al giorno 0. Nei giorni 3, 7 e 10 è stata applicata sulla ferita una garza, rimasta in sede fino a successiva medicazione grazie ad un bendaggio occlusivo, imbevuta di una soluzione di C.O.

L'applicazione del Betadine® e delle tinture di C.O. sono state eseguite in un regime di asepsi, versando i disinfettanti su una garza sterile, a piatto, in una quantità di 4 ml. Tale garza è stata poi tamponata sulla ferita chirurgica.

La misurazione della ferita è stata effettuata mediante metodo digitale con ausilio del programma Adobe Photoshop CS2. Questo programma ha consentito di misurare, a partire da un'immagine digitale, la superficie corporea interessata dividendo l'immagine in pixel. Il rapporto di queste misurazioni con altre effettuate nella stessa immagine di una superficie affiancata da un riferimento millimetrato, ci ha permesso di ottenere il valore in millimetri quadrati dell'area.

Sempre con ausilio del software descritto abbiamo estrapolato dall'area della ferita e dall'area contigua di cute sana di riferimento il valore medio di pigmento, cioè il grado nell'immagine selezionata dei parametri colore, derivando una media tra giorno 3 e il giorno 15. Tramite l'analisi di questa media abbiamo derivato le considerazioni per quanto riguarda il grado della ri-

Tabella 1: Età e sesso alla randomizzazione per gruppo di studio assegnato.

Gruppo	Betadine (N=14)	C. O. (N=14)
Età (anni)		
media	41.29	43.29
mediana	42.5	42.5
range	19-66	18-74
Sesso (M/F)	(6/8)	(6/8)



sposta infiammatoria locale post-traumatica, essendo il valore assoluto della media direttamente proporzionale alla differenza cromatica tra cute interessata e cute illesa adiacente. Tutte le misurazioni necessarie nel corso dello studio sono state effettuate da un singolo valutatore, il quale non era a conoscenza del trattamento somministrato ai singoli pazienti.

Durante la procedura di randomizzazione è stato utilizzato come fattore di stratificazione la presenza di diabete, inteso come soggetto affetto da diabete mellito di tipo I o II secondo gli attuali criteri OMS.

Ai fini del calcolo della dimensione del campione e della potenza dello studio, per entrambi i confronti principali sono state definite le stesse ipotesi nulla ed alternativa.

Per un test F dell'effetto del trattamento, nell'ambito di un modello lineare generalizzato ad effetti fissi, con distribuzione normale dell'errore, aggiustando per il valore della superficie della ferita misurato al giorno 3 dall'intervento chirurgico, prima dell'inizio del trattamento, assumendo che la media della superficie della ferita nel gruppo di controllo al giorno 15 dall'intervento chirurgico fosse pari a 12.66 cm<sup>2</sup> con una deviazione standard uguale a 2.5 cm<sup>2</sup> (aggiustata a 2.29 cm<sup>2</sup> per un coefficiente di correlazione stimato fra la covariata e la variabile di risposta uguale a 0.40) è stato necessario inserire in studio 7 pazienti per braccio (totale 28 pazienti) per ottenere una potenza di almeno il 90% (valore esatto uguale a 91.6%), utilizzando un livello di significatività pari al 5% a due

code, nei confronti di un valore medio della superficie della ferita nel gruppo sperimentale al giorno 15 pari a 8.16 o inferiore.

Al fine di garantire un'adeguata potenza al test per l'interazione tra i due fattori sperimentali, il numero di pazienti per braccio è stato aumentato a 14 (totale 56 pazienti). L'analisi della significatività statistica è stata effettuata con test di Wilcoxon.

### Risultati

Attraverso l'analisi statistica dei risultati abbiamo derivato i valori sia di diminuzione media delle aree della ferita al giorno 15, sia della variazione assoluta dei parametri colore per trattamento assegnato. In centimetri quadri la diminuzione dell'area è stata per il Braccio A (Betadine®) da 0,55 a 0,30 e per il Braccio B (Calendula officinalis) da 0,80 a 0,45 cm<sup>2</sup> (Tab. 2).

Per quanto riguarda le variazioni assolute di pigmento al fine di valutare la risposta infiammatoria locale post-chirurgica i valori sono stati i seguenti:

- braccio A: diminuzione da 22,48 a 14,88;
- braccio B: diminuzione da 31,29 a 29,90 (Tab. 3). Questi valori vanno interpretati tenendo conto come sia direttamente proporzionale al giorno 3 e al giorno 15 la differenza di colore tra cute in cui è avvenuto il processo di guarigione e cute illesa adiacente.

Entrambi i valori medi sono stati confermati con alta significatività dal test di Wilcoxon ( $p < 0,0001$  e  $p < 0,0231$ ).

### Discussione e conclusioni

L'analisi dei risultati ci ha permesso di

confermare l'attività antinfiammatoria e ripitelizzante di questa pianta officinale. In particolare, analizzando i valori medi di diminuzione delle aree possiamo affermare che il trattamento con C.O. è stato quello che ha condotto in generale ad un miglior processo di guarigione delle ferite. In termini percentuali, infatti, la

*Tabella 2:* Risultati relativi all'area della ferita per braccio di trattamento.

Risultati	Betadine (N=14)	Calendula (N=14)
Area ferita al giorno 3 (cm <sup>2</sup> )		
media (DS)	0.55 (0.30)	0.80 (0.24)
mediana	0.48	0.78
range (min/max)	0.17/1.21	0.43/1.21
Area ferita al giorno 15 (cm <sup>2</sup> )		
media (DS)	0.30 (0.16)	0.45 (0.21)
mediana	0.27	0.44
range (min/max)	0.09/0.68	0.07/0.92
Variazione percentuale dell'area della ferita		
media (DS)	-42.06 (19.30)	-44.73 (20.12)
mediana	-44.82	-45.55
range(min/max)	-79.07/-12.00	-87.93/-13.46

Caratteristica	Betadine N=14	Calendula N=14
<b>Parametro RGB al giorno 3</b>		
media (DS)	<b>22.48</b> (13.95)	<b>31.29</b> (16.16)
mediana	22.84	28.50
range(min/max)	0.00 /41.67	4.00/58.00
<b>Parametro RGB al giorno 15</b>		
media (DS)	<b>14.88</b> (8.34)	<b>29.90</b> (22.52)
mediana	12.17	24.67
range(min/max)	5.00 /28.67	5.33/87.00
<b>Variazione assoluta del parametro RGB</b>		
media (DS)	<b>-7.60</b> (16.78)	<b>-1.38</b> (20.40)
mediana	-9.17	-5.50
range(min/max)	-34.33/20.34	-24.67/31.67

Tabella 3: Risultati relativi al parametro colore per braccio di tratta-

diminuzione dal giorno 3 al giorno 15 è stata nel Braccio di trattamento con C.O. del 44,73% e nel trattamento a base di Betadine® del 42,06%. Per quanto riguarda l'attività antinfiammatoria ed antibatterica locale della sostanza fitoterapica valutata con i parametri colore-medi, la variazione assoluta dal giorno 3 al giorno 15 è stata nel Braccio di trattamento con C.O. di 1,38 e nel trattamento con Betadine® di 7,60. Alla fine del nostro periodo di osservazione di ciascun paziente, le differenze cromatiche della regione della ferita e della cute sana di riferimento si sono dimostrate minime in entrambi i nostri bracci di trattamento, fino ad essere quasi uguali nel trattamento con C.O. (v. -1,38). Nessun paziente ha sviluppato infezioni locali nel periodo post-operatorio considerato. In conclusione, le sostanze utilizzate nel nostro studio hanno portato ad una diminuzione delle aree in oggetto e dell'infiammazione locale post-chirurgica attorno alla ferita; la sostanza fitoterapica analizzata (C.O) si è dimostrata utile nel favorire il processo di guarigione e non determina effetti avversi od ostacolanti.

#### Bibliografia

1. Lavagna SM, Secci D, Chimenti P, Monsignore L, Ottaviani A, Bizzarri B. Efficacy of Hypericum and Calendula oils in the epithelial reconstruction of surgical wounds in childbirth with caesarean section. *IL FARMACO* 2001; 56: 451-453.
2. Della Loggia R, Tubaro S, Sosa A, Becker H, Saar S, Isaa O. The role of triterpenoids in the topical anti-inflammatory activity of calendula officinalis flowers. *Planta Medica* 1994; 60, 516-520.
3. Lievre M, Manchy J, Baux S, Foyatier JL, Perrot J, Boisse JP. Controlled study of three ointments for the local management of 2nd and 3rd degree burns. *Clinical Trials and Meta Analysis* 1992; 28: 9-12.
4. Peyrox J, Rossignol P, Delavean P. Oedemateuses et anti-hyeerhé miantes du Calendula officinalis L., *Plantes Medicinales et Phytotherapie* 1981; 15: 210-216.
5. Perri de Carvalho PS, Tagliavini DG, Tagliavini RL. Cutaneous cicatrization after topic application of calendulas cream and comfrey, propolis and honey association in infected wound of skin, *Revista Ciencia Biomedica (San Paulo)* 1991; 12: 39-50.

## Editors

Francesco Cappello – Palermo, Anatomista  
[francapp@hotmail.com](mailto:francapp@hotmail.com)

Walter Mazzucco, Palermo, Igienista  
[waltermazzucco@libero.it](mailto:waltermazzucco@libero.it)

Giuseppe Puccio – Palermo, Neonatologo  
[gpuccio@neomedia.it](mailto:gpuccio@neomedia.it)

## Editorial Boards

### *S.I.M.S. Editorial Board*

Salvatore Accomando – Palermo, Pediatra  
[salvoaccomando@hotmail.com](mailto:salvoaccomando@hotmail.com)

Gianluca Albanese – Catania, Otorinolaringoiatra  
[gianlucaalba15@hotmail.com](mailto:gianlucaalba15@hotmail.com)

Sergio Bagnato – Cefalù (PA), Neurofisiopatologo  
[sergiobagnato@virgilio.it](mailto:sergiobagnato@virgilio.it)

Tommaso Bartolotta – Palermo, Chirurgo Generale  
[enzobartolotta@unipa.it](mailto:enzobartolotta@unipa.it)

Fabio Bucchieri – Palermo, Anatomista  
[fabibuk@hotmail.com](mailto:fabibuk@hotmail.com)

Emanuele Cannizzaro – Palermo, Farmacologo  
[manuc0@tin.it](mailto:manuc0@tin.it)

Silvestro Ennio D'Anna – Cefalù (PA), Pneumologo  
[sdanna@hsrgiglio.it](mailto:sdanna@hsrgiglio.it)

Francesco Dispenza – Palermo, ORL  
[francesco-dispenza@libero.it](mailto:francesco-dispenza@libero.it)

Alessandro Geraci – Palermo, Ortopedico  
[geracialessandro@libero.it](mailto:geracialessandro@libero.it)

Pierluigi Ingrassia – Novara, Anestesiologo  
[pingrass@fsb.it](mailto:pingrass@fsb.it)

Giovanni Li Volti – Catania, Biochimico  
[livolti@unict.it](mailto:livolti@unict.it)

Riccardo Mandracchia – Palermo, Radiologo  
[rimandr@tin.it](mailto:rimandr@tin.it)

Anna Martorana – Palermo, Anatomopatologo  
[annaemme@hotmail.com](mailto:annaemme@hotmail.com)

**Capsula Eburnea** publishes original articles on medicine, biomedicine, biotechnology, motor sciences and medical psychology topics. The papers may be submitted as Original Reports, Reviews, Case Reports, Technical notes, Therapeutical Notes and New Technologies. The purpose is to promote the interest of young biomedical doctors towards research. Young medical doctors, specialist-in-training, PhD students, post-doc fellows, and researchers may submit original and interesting manuscripts in Italian and English. Their work will be peer-reviewed from reviewers that will help the authors to improve their manuscripts. Capsula Eburnea is therefore both a scientific journal and a scientific learning tool for young researchers.

Rossana Messina – Marsala (TP), Psichiatra  
[rossanamessina@hotmail.com](mailto:rossanamessina@hotmail.com)

Rosaria Nardello – Palermo, Neuropsichiatra infantile  
[r.nardello@unipa.it](mailto:r.nardello@unipa.it)

Salvo Pirri – Palermo, Anestesista  
[salvo.pirri@libero.it](mailto:salvo.pirri@libero.it)

Eva Polverino – Brescia, Pneumologo  
[evapo74@gmail.com](mailto:evapo74@gmail.com)

Francesco Sanguedolce – Bologna, Urologo  
[fsangue@hotmail.com](mailto:fsangue@hotmail.com)

Claudio Tripodo – Palermo, Anatomopatologo  
[tripodo@unipa.it](mailto:tripodo@unipa.it)

### *International Editorial Board*

Anna M. Czarnecka – Warszawa (Poland), Molecular Geneticist  
[anna.czarnecka@gmail.com](mailto:anna.czarnecka@gmail.com)

Blanca Rubí Galobart – Barcelona (Spain), Pharmaceutical Chemist  
[blancarubi@hotmail.com](mailto:blancarubi@hotmail.com)

Wojtek Kukwa – Warszawa (Poland), Otolaryngologist  
[wkukwa@yahoo.pl](mailto:wkukwa@yahoo.pl)

Alexandra Rideau – Gif-sur-Yvette (France), Molecular Haematologist  
[alexandra.rideau@cea.fr](mailto:alexandra.rideau@cea.fr)

Keren Holzman Schweid – Tel Aviv (Israel), Gynaecology and Obstetric  
[kerenschweid@gmail.com](mailto:kerenschweid@gmail.com)

Gorana Gasljevic – Ljubljana (Slovenia), Pathologist  
[GGasljevic@onko-i.si](mailto:GGasljevic@onko-i.si)

Manlio Vinciguerra – Genève (Switzerland), Molecular Biologist  
[Manlio.Vinciguerra@medecine.unige.ch](mailto:Manlio.Vinciguerra@medecine.unige.ch)

