



Università degli Studi
"Federico II" di Napoli



Dipartimento di Farmacia
Università degli Studi di Napoli "Federico II"

Farmaci e malattie Vol. 2

Malattia di Parkinson

BPCO e Asma

HBV e HCV-TEV-Psicosi

Infertilità femminile e maschile

Pluripatologie in geriatria

Prof. Ettore Novellino

Dipartimento di Farmacia

Centro Interdipartimentale di ricerca in
farmacoeconomia e farmacoutilizzazione (CIRFF)

Università degli studi Federico II di Napoli





© 2016 EDRA S.p.A. – Tutti i diritti riservati
Edra S.p.A.
Via G. Spadolini 7, 20141 Milano
Tel. 02 881841 – Fax 02 88184.302

Giorgio Albonetti
Presidente

Ludovico Baldessin
Chief Operations Officer

Questo volume è stato realizzato con il contributo
del Centro Interdipartimentale di Ricerca in Farmacoeconomia e
Farmacoutilizzazione (CIRFF) e il sostegno dell'AIFA attraverso il
Progetto "Osservatorio sull'appropriato uso del farmaco" (Fondi
Farmacovigilanza Attiva 2010/2011)

I diritti di traduzione, di memorizzazione elettronica,
di riproduzione e adattamento totale o parziale con qualsiasi mezzo
(compresi i microfilm e le copie fotostatiche), sono riservati per tutti i Paesi.

Fuori commercio

Printed in Italy
Finito di stampare nel mese di xxx 2016 presso xxx

Autori

ALVIGGI Carlo

Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Riproduttive ed Odontostomatologiche, Università degli Studi "Federico II" di Napoli

AURIEMMA Francesco

Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Unità di Gastroenterologia, Università degli Studi "Federico II" di Napoli

BARRA Roberto

Onlus Salute in Collina - Napoli

BIANCA Dario

Onlus Salute in Collina - Napoli

BUFFARDI Gianfranco

ASL di Caserta - Unità Operativa Salute Mentale (UOSM) - Distretto Sanitario n° 13

CAMERA Silvia

Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Unità di Gastroenterologia, Università degli Studi "Federico II" di Napoli

CANONICO Vincenzo

Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università degli Studi "Federico II" di Napoli

CAPORASO Nicola

Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Unità di Gastroenterologia, Università degli Studi "Federico II" di Napoli

CARRIERI Pietro Biagio

Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Riproduttive e Odontostomatologiche, Università degli Studi "Federico II" di Napoli

CITTADINI Antonio

Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università degli Studi "Federico II" di Napoli

COLAO Annamaria

Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università degli Studi "Federico II" di Napoli

DE MICHELE Giuseppe

Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Riproduttive e Odontostomatologiche, Università degli Studi "Federico II" di Napoli

DE PLACIDO Giuseppe

Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Riproduttive ed Odontostomatologiche, Università degli Studi "Federico II" di Napoli

DE ROSA Pasquale

Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Riproduttive ed Odontostomatologiche, Università degli Studi "Federico II" di Napoli

DI GIORGIO Annalisa

ASL di Caserta – Settore controllo appropriatezza spesa farmaceutica

DI MINNO Alessandro

*Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università degli Studi "Federico II" di Napoli
Centro Cardiologico Monzino IRCCS e Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Bio-molecolari, Università degli Studi di Milano*

DI MINNO Giovanni

Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università degli Studi "Federico II" di Napoli

DONNARUMMA Laura

*Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia,
Unità di Gastroenterologia, Università degli Studi
"Federico II" di Napoli*

FARINA Giuseppina

*ASL di Caserta – Settore controllo appropriatezza
spesa farmaceutica*

FIORENTINO Denise

*Centro Interdipartimentale di ricerca in Farmacoeconomia
e Farmacoutilizzazione (CIRFF) c/o Dipartimento
di Farmacia, Università degli Studi "Federico II" di Napoli*

GALDIERO Mariano

*Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia,
Università degli Studi "Federico II" di Napoli
Ios and Coleman Medicina Futura Medical Center – Napoli.*

GIRARDI Vincenzo

Onlus Salute in Collina - Napoli

GRANATA Rocco

*Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Unità
di Gastroenterologia, Università degli Studi
"Federico II" di Napoli*

GUARINO Maria

*Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Unità
di Gastroenterologia, Università degli Studi
"Federico II" di Napoli*

IADEVAIA Vincenzo

*Centro Interdipartimentale di ricerca in Farmacoeconomia
e Farmacoutilizzazione (CIRFF) c/o Dipartimento
di Farmacia, Università degli Studi "Federico II" di Napoli*

ILLARIO Maddalena

*Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali,
Università degli Studi "Federico II" di Napoli*

MENDITTO Enrica

*Dipartimento di Farmacia, Università degli Studi
"Federico II" di Napoli
Centro Interdipartimentale di ricerca in
Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione (CIRFF)*

MILAN Graziella

Centro Geriatrico Frullone ASL Napoli 1 Centro – Napoli

MORISCO Filomena

*Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Unità
di Gastroenterologia, Università degli Studi
"Federico II" di Napoli*

NICOLETTA Carmine

*Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia,
Università degli Studi di Salerno*

NOVELLINO Ettore

*Dipartimento di Farmacia, Università degli Studi
"Federico II" di Napoli
Centro Interdipartimentale di ricerca in
Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione (CIRFF)*

OREFICE Giuseppe

*Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Riproduttive
e Odontostomatologiche, Università degli Studi
"Federico II" di Napoli*

PELUSO Silvio

*Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Riproduttive
e Odontostomatologiche, Università degli Studi
"Federico II" di Napoli*

PICARELLI Silvia

*Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Riproduttive
ed Odontostomatologiche, Università degli Studi
"Federico II" di Napoli*

POSTIGLIONE Alfredo

*Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia,
Università degli Studi "Federico II" di Napoli*

PUTIGNANO Daria

Centro Interdipartimentale di ricerca in Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione (CIRFF) c/o Dipartimento di Farmacia, Università degli Studi "Federico II" di Napoli

RICCIARDI Elena

Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università degli Studi "Federico II" di Napoli

ROSSI Alessandro

Onlus Salute in Collina - Napoli

SCALERA Antonella

Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università degli Studi "Federico II" di Napoli

STRINA Ida

Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Riproduttive ed Odontostomatologiche, Università degli Studi "Federico II" di Napoli

TARI Giuseppe Michele

ASL di Caserta – Unità Operativa – UOC Servizio Controllo di Gestione e Sistema Informativo

TRONCONE Chiara

ASL di Caserta – Settore controllo appropriatezza spesa farmaceutica

VALLONE Roberta

Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Riproduttive ed Odontostomatologiche, Università degli Studi "Federico II" di Napoli

VATRELLA Alessandro

Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università degli Studi di Salerno

CENTRO INTERDIPARTIMENTALE DI RICERCA IN FARMACOECONOMIA E FARMACOUTILIZZAZIONE

COLLANA SCIENTIFICA E SOCIO-SANITARIA

Fondata e diretta da Ettore Novellino

TEMI TRATTATI

CONCORSI PER FARMACIE	COSMETICOVIGILANZA
ECONOMIA E GESTIONE DELLA FARMACIA	MANUALI PRATICI-PROFESSIONALI
FARMACOECONOMIA/FARMACOUTILIZZAZIONE	LABORATORIO DI COSMECEUTICA
NUTRACEUTICA/DIETETICA/ALIMENTAZIONE	TECNICA DI PREPARAZIONI GALENICHE
LEGISLAZIONE FARMACEUTICA	AGGIORNAMENTO PROFESSIONALE

PUBBLICAZIONI

Tirocinio Professionale in Farmacia (vol.1 e vol.2, Ed. 2001)

V. Tortorella, E. Novellino, V. Iadevaia

Nuova Cultura della Terapia del Dolore presso gli Operatori Sanitari (Ed. 2005)

E. Novellino, V. Iadevaia

Doping: il Killer della Salute (Ed. 2006)*

E. Novellino, V. Iadevaia

Ricetta Medica e Dispensazione dei Medicinali in Farmacia - Vademecum per il Medico ed il Farmacista (Ed. 2007)

C. Cinquegrana, A. Citarella

Gestione Tecnico- Professionale della farmacia [vol.1 e vol.2] (Ed. PuntoEffe 2012)*

E. Novellino, V. Iadevaia

Le pubblicazioni contrassegnate con asterisco, con testi periodicamente aggiornati, saranno disponibili gratuitamente in formato elettronico a partire da gennaio 2017.

Prefazione

Da oltre un decennio è stato introdotto in Italia il sistema di Educazione Continua in Medicina (ECM) (D. Lgs n. 229/1999) ovvero il processo di aggiornamento scientifico che tutto il personale sanitario è tenuto ad effettuare tramite l'acquisizione di nuove conoscenze, abilità e attitudini per una pratica professionale competente ed esperta. Le finalità di tale attività (art. 16 bis D. Lgs n. 229/1999) riguardano l'elaborazione di una adeguata e appropriata risposta ai bisogni dei pazienti, alle esigenze di efficienza del Servizio Sanitario Nazionale e allo sviluppo professionale.

Il programma nazionale di ECM è rivolto a tutto il personale sanitario, medico e non medico, dipendente o libero professionista, operante nella sanità, sia privata che pubblica, che ha l'obbligo deontologico di acquisire e mettere in pratica nuove conoscenze e competenze al fine di offrire una assistenza sanitaria qualitativamente valida. È prevista infatti l'attribuzione di un determinato numero di "crediti formativi" annuali, che indicano la quantità della formazione e/o dell'apprendimento effettuato in occasione delle attività ECM, per ogni area specialistica medica e per tutte le professioni sanitarie.

Le attività di formazione, svolte con modalità diverse: es. "Formazione residenziale", "Formazione sul campo" o "Formazione A Distanza (FAD)", sono certificate e attestate dai Provider a tutti i partecipanti, previo accertamento dell'apprendimento.

In tale contesto i ricercatori del Centro Interdipartimentale di Ricerca in Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione (CIRFF) del Dipartimento di Farmacia dell'Università degli Studi di Napoli Federico II, insieme a un esperto e collaudato team di clinici hanno dato il via, nel corso degli anni 2014 e 2015, ad una serie di ECM- FAD, in coerenza con il nostro progetto dal titolo "**Farmaci e Malattie**". In particolar modo si è voluto proporre un'offerta formativa volta a soddisfare esigenze culturali e professionali di natura clinico-terapeutica per diverse patologie di rilievo clinico e sociale, rendendo viva la comunicazione tra i diversi operatori sanitari e garantendo una informazione scientifica efficace ed indipendente.

Il progetto è nato, infatti, dall'idea di condividere esperienze degli Autori con diverse competenze specialistiche ed in grado di offrire motivi di approfondimento su particolari tematiche cliniche e farmacologiche che rivestono interesse generale per i servizi socio-sanitari.

Gli articoli scientifici prodotti sono stati raggruppati **in due volumi** che si aggiungono alle pubblicazioni della "Collana Scientifica e Socio-Sanitaria".

Prof. Ettore Novellino

Indice generale

MALATTIA DI PARKINSON

MODULO 1

La Malattia di Parkinson: epidemiologia e fisiologia del sistema extrapiramidale 2

Giuseppe De Michele, Silvio Peluso, Pietro Biagio Carrieri

Introduzione 2

Epidemiologia 2

Il sistema extrapiramidale 4

Cenni anatomici ed istologici dei principali gangli della base 5

Aspetti fisiologici dei nuclei della base 6

MODULO 2

Etiologia e patogenesi della Malattia di Parkinson 10

Giuseppe De Michele, Silvio Peluso, Pietro Biagio Carrieri

Definizione 10

Familiarità e predisposizione genetica 10

Fattori di rischio 10

Patogenesi della Malattia di Parkinson 12

Parkinsonismi monogenetici 14

Anatomia patologica della Malattia di Parkinson 15

MODULO 3

Aspetti sintomatologici della Malattia di Parkinson 18

Giuseppe De Michele, Silvio Peluso, Pietro Biagio Carrieri

Sintomi motori 18

Tremore 18

Rigidità 19

Bradi-acinesia 19

Instabilità posturale 20

Altri sintomi motori 21

Sintomi non motori della malattia di Parkinson 21

Stadi della malattia di Parkinson 23

MODULO 4

Diagnosi, indagini strumentali e scale di valutazione 24

Giuseppe De Michele, Silvio Peluso, Pietro Biagio Carrieri

Diagnosi 24

Indagini strumentali 24

Ulteriori strumenti diagnostici per la diagnosi di MP 27

Scale di valutazione 29

MODULO 5

Trattamento Farmacologico della Malattia di Parkinson 30

Ettore Novellino, Enrica Menditto, Daria Putignano,

Denise Fiorentino, Pietro B. Carrieri

Introduzione 30

Generalità sul trattamento farmacologico 30

La terapia orale della Malattia di Parkinson 31

L'attuale pratica clinica. La terapia infusiva in corso

di Malattia di Parkinson 38

Regimi di rimborsabilità 39

Prospettive future 40

MODULO 6

Terapia non farmacologica, aspetti medico-legali, costi e il punto di vista del paziente 44

Pietro Biagio Carrieri, Giuseppe De Michele, Silvio Peluso,

Giuseppe Orefice, Ettore Novellino, Vincenzo Iadevaia

Terapia chirurgica 44

Meccanismo d'azione della DBS 44

Selezione dei pazienti candidati per la DBS 45

Tecnica 45

Efficacia della DBS 46

Terapia riabilitativa 46

Terapie alternative e complementari 47

I costi dell'assistenza 48

Tutele medico-legali 48

Il punto di vista del paziente 49

BRONCOPNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA (BPCO) E ASMA

MODULO 1

La BPCO: definizione, epidemiologia e fattori di rischio 54

Alessandro Vatrella, Carmine Nicoletta

Introduzione	54	MODULO 5	
Definizione	54	Patogenesi, diagnosi e terapia dell'asma	86
Epidemiologia	55	<i>Ettore Novellino, Enrica Menditto, Alessandro Rossi,</i>	
Prevalenza	55	<i>Dario Bianca, Roberto Barra, Vincenzo Girardi</i>	
Mortalità	56	Sistemi di difesa delle vie aeree	86
Costo economico	57	Asma	88
Costo sociale	57	Terapia per il controllo dell'asma	92
Fattori di rischio	58	Principi di terapia	95
Genetica	58	Approccio alle riacutizzazioni	96
Età e sesso	58		
Crescita e sviluppo polmonare	58	MODULO 6	
Esposizione al fumo di sigaretta e ad altri particolati	58	Gestione del paziente con patologie croniche ostruttive	
Stato socioeconomico	59	delle vie aeree	98
Asma/Iperreattività bronchiale	59	<i>Ettore Novellino, Alessandro Vatrella, Daria Putignano</i>	
Bronchite cronica	59	<i>Denise Fiorentino, Enrica Menditto</i>	
Infezioni	59	Gestione integrata delle cronicità	98
		Disease Management	99
		Audit clinico	101
	62	Clinical Audit: il Progetto QuADRO	101
MODULO 2			
La BPCO: basi patogenetiche e fisiopatologia		APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA, ADERENZA	
<i>Alessandro Vatrella, Carmine Nicoletta</i>		ALLA TERAPIA E GESTIONE DEI FARMACI	
Basi patogenetiche	62	MODULO 1	
Fisiopatologia	64	Epatite virale HBV	106
		<i>Maria Guarino, Francesco Auriemma,</i>	
MODULO 3		<i>Filomena Morisco, Nicola Caporaso</i>	
La BPCO: diagnosi e classificazione di gravità	66	La classificazione delle epatiti virali	106
<i>Alessandro Vatrella, Carmine Nicoletta</i>		Aspetti biomolecolari ed epidemiologia	106
Diagnosi	66	Immunopatogenesi	108
Diagnosi differenziale	69	Prevenzione e vaccinazione	109
Classificazione di gravità	69	Diagnosi e storia naturale	110
		Terapia	113
MODULO 4		Interferoni	114
Opzioni terapeutiche per la BPCO	72	Antivirali (NUC)	115
<i>Ettore Novellino, Alessandro Vatrella, Enrica Menditto,</i>			
<i>Daria Putignano, Denise Fiorentino, Vincenzo Iadevaia</i>		MODULO 2	
Contesto attuale	72	Infertilità femminile	120
Principali approcci terapeutici della BPCO in fase stabile	72	<i>Giuseppe De Placido, Carlo Alviggi, Pasquale De Rosa,</i>	
Gli anticolinergici	77	<i>Silvia Picarelli, Roberta Vallone, Ida Strina, Ettore Novellino</i>	
Metilxantine	78	Introduzione	120
Inibitori delle fosfodiesterasi-4 (PDE4)	78	Epidemiologia	121
Antinfiammatori	79	Cause di Infertilità	121
Corticosteroidi inalatori	80	Fattore uterino	122
Corticosteroidi sistemici	80		
Trattamento non farmacologico			

Fattore cervicale	122	MODULO 4	
Fattore ovulatorio	122	Psicosi	148
Sindrome dell'ovaio policistico (PCOs)	122	<i>Gianfranco Buffardi, Enrica Menditto, Giuseppina Farina,</i>	
Distiroidismi	124	<i>Annalisa Di Giorgio, Chiara Troncone, Denise Fiorentino,</i>	
Iperprolattinemia	125	<i>Michele Giuseppe Tari, Ettore Novellino</i>	
Endometriosi	125	Introduzione	148
Tipi di concepimento assistito	126	Il sistema limbico	148
Inseminazione intrauterina (IUI)	127	Eziologia	149
Fertilizzazione in vitro		Descrizione delle principali manifestazioni psicotiche	150
con trasferimento embrionario (FIVET)	127	Epidemiologia	150
Iniezione intracitoplasmatica dello spermatozoo (ICSI)	127	Schizofrenia	152
Farmaci della procreazione medicalmente assistita (PMA)	128	Disturbo delirante	152
Protocolli di stimolazione	133	Disturbo bipolare	152
Stimolazione ovarica controllata		Episodio maniacale	153
e preservazione della fertilità nelle pazienti oncologiche	133	Episodio ipomaniacale	153
Metodi di protezione ovarica di natura farmacologica		Episodio depressivo maggiore	153
e meccanica	134	Diagnostica	154
Crioconservazione degli embrioni	134	Terapia farmacologica e non farmacologica	154
Crioconservazione degli ovociti	134	Mancata aderenza al protocollo medico	155
Criopreservazione tessuto ovarico	134	Ambiente e società	155
		Problemi medico-legali legati alle psicosi	155
		Accesso alla cura in salute mentale	155
		Conclusioni	158
MODULO 3		MODULO 5	
Epatite C	136	Tromboembolismo venoso ed arterioso	160
<i>Silvia Camera, Laura Donnarumma, Rocco Granata,</i>		<i>Elena Ricciardi, Antonella Scalera, Ettore Novellino,</i>	
<i>Filomena Morisco, Ettore Novellino, Nicola Caporaso</i>		<i>Giovanni Di Minno, Alessandro Di Minno</i>	
Introduzione	136	Introduzione	160
Il virus dell'epatite C	136	Patogenesi e fattori di rischio	160
Epidemiologia	136	Epidemiologia	163
Prevenzione	138	Diagnosi di TVP	163
Immunopatogenesi	138	Test di Wells	163
Diagnosi	138	Profilassi	163
Clinica	139	Tromboembolismo arterioso	164
Farmaci impiegati nel trattamento dell'HCV	140	Terapia farmacologica del TEV ed arterioso	165
Interferoni: caratteristiche generali	140	Monitoraggio clinico e strumentale del paziente con TVP	169
Interferoni impiegati nel trattamento dell'HCV	140	Test di laboratorio per il monitoraggio dei pazienti	
Ribavirina	140	in trattamento anticoagulante	169
Antivirali di I generazione	140		
Antivirali di II generazione (+associazioni)	141		
Terapia dell'epatite C	143		
Terapia con i nuovi antivirali ad azione diretta (DAA)	144		
Prospettive terapeutiche del futuro	144		

MODULO 6

Infertilità maschile	174
<i>Mariano Galdiero, Annamaria Colao</i>	
Introduzione	174
Anatomia del testicolo e delle vie seminali	174
Spermatogenesi	175
Epidemiologia	176
Fattori di rischio	177
Farmaci ed infertilità maschile	177
Principali cause genetiche	178
Approccio clinico-diagnostico al maschio infertile	179
Esame del liquido seminale	179
Diagnostica ormonale	181
Diagnostica strumentale	182
Diagnostica microbiologica	183
Diagnostica citologica ed agoaspirato testicolare	183
Diagnostica genetica	183
Approccio terapeutico al maschio infertile	184
Terapia non ormonale	184
Terapia ormonale	184
Terapia chirurgica	184
Conclusioni	185

MODULO 7

Pluripatologie in geriatria	186
<i>Alfredo Postiglione, Graziella Milan, Vincenzo Canonico,</i>	
<i>Maddalena Illario, Antonio Cittadini, Enrica Menditto,</i>	
<i>Daria Putignano, Denise Fiorentino, Ettore Novellino</i>	
Epidemiologia	186
Gestione del paziente complesso	187
Linee guida nazionale e internazionali	188
Polifarmacoterapia: casi clinici	189
Conclusioni	190
Costi economici e sociali	193
Indice degli autori	195

CORSI ECM FAD PER FARMACISTI DI COMUNITÀ E TERRITORIALI ANNO 2015-2016

MALATTIA DI PARKINSON

BRONCOPNEUMOPATIA CRONICA
OSTRUTTIVA (BPCO) E ASMA

EPATITE VIRALE B (HBV)

INFERTILITÀ FEMMINILE

EPATITE VIRALE C (HCV)

PSICOSI

TROMBOEMBOLISMO VENOSO (TEV) E ARTERIOSO:
VECCHI E NUOVI FARMACI ANTICOAGULANTI

INFERTILITÀ MASCHILE

PLURIPATOLOGIE IN GERIATRIA: APPROPRIATEZZA
PRESCRITTIVA E ADERENZA ALLA TERAPIA

MODULO 1

La Malattia di Parkinson: epidemiologia e fisiologia del sistema extrapiramidale

ABSTRACT

Dopo una breve introduzione, vengono descritti gli aspetti epidemiologici relativi alla malattia di Parkinson e alla sua diffusione nel mondo: sono in particolare riportati i dati di incidenza e di prevalenza desunti da numerosi studi internazionali. Nella seconda parte del modulo vengono illustrati gli aspetti anatomici e fisiologici del sistema extrapiramidale e in particolare dei nuclei della base, la cui disfunzione è alla base dello sviluppo della malattia di Parkinson

Giuseppe De Michele¹, Silvio Peluso¹, Pietro Biagio Carrieri¹

¹Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Riproduttive e Odontostomatologiche, Università Federico II, Napoli

INTRODUZIONE

La malattia di Parkinson (MP) è una patologia cronica ad andamento progressivo, descritta per la prima volta da James Parkinson nel 1817 in un saggio intitolato *An essay on the shaking palsy*, da cui la prima definizione della malattia, quella di "paralisi agitante", in seguito denominata con il suo eponimo.

È una delle patologie neurologiche più comuni e rappresenta la malattia neurodegenerativa più frequente dopo le demenze. L'età media di insorgenza è tra 55 e 60 anni con una prevalenza media nel mondo di 100-200 casi su 100.000 abitanti. La causa della malattia è sconosciuta, ma predisposizione genetica e fattori ambientali combinati con l'effetto età giocano un ruolo importante nella sua eziologia. Tra i fattori di rischio, oltre a quelli noti quali l'età, la storia familiare, il genere maschile, l'esposizione a pesticidi, ad alcuni metalli come ferro e manganese, sembrerebbero coinvolti anche traumi psichici, fisici e stress emozionali. La patogenesi è legata alla degenerazione selettiva e progressiva dei **neuroni dopaminergici** della *substantia nigra*, struttura nervosa del mesencefalo: ciò comporta una ridotta produzione di un neurotrasmettitore, la **dopamina**, essenziale nella regolazione dei movimenti (*figura 1*).

La MP è caratterizzata non solo da **alterazioni del movimento**, quali tremore a riposo, lentezza nei movimenti, rigidità e instabilità posturale, ma anche da **sintomi non motori**, come depressione del tono dell'umore, alterazione della fase REM del sonno, iposmia e disfunzioni autonome. Può manifestarsi anche una compromissione cognitiva sino al 60 per cento dei casi; meno frequente

invece la comparsa di una franca demenza, talora accompagnata da disturbi comportamentali. Oltre a determinare disabilità, i sintomi su elencati possono

ridurre la qualità di vita non solo del soggetto colpito, ma anche di familiari e di *caregiver* su cui ricade l'onere dell'assistenza.

Allo stato non esistono terapie in grado di arrestare l'evoluzione della malattia, ma farmaci e altri trattamenti non farmacologici sono in grado di controllarne i sintomi.

EPIDEMIOLOGIA

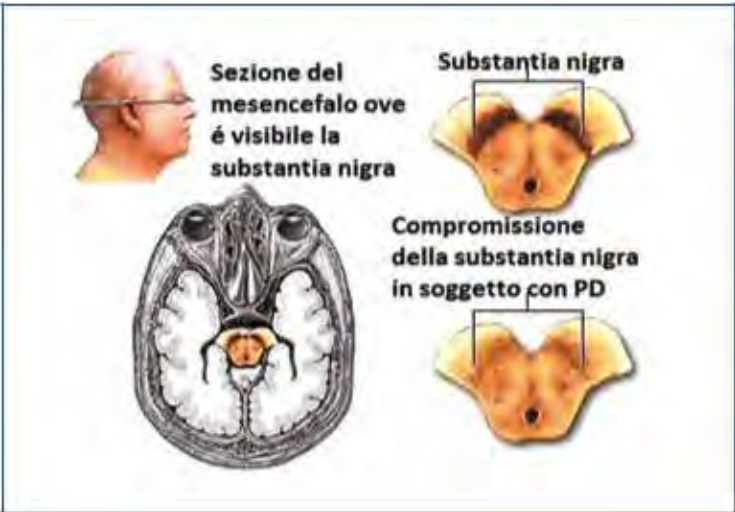
L'età media della popolazione mondiale è in progressivo aumento, anche nelle nazioni meno sviluppate. Da sottolineare che tale incremento si verifica attualmente in maniera più rapida di quanto storicamente si è verificato nelle regioni più sviluppate.

La MP è, come innanzi accennato, la seconda patologia neurodegenerativa dopo le demenze. La **prevalenza** della malattia nei soggetti di età >65 anni è dell'1,8 per cento e varia dal 2,6 sino al 4 per cento nei soggetti tra 85 e 89 anni (De Rijk et al, 2000; De Lau et al, 2004). È stato stimato che circa un milione e mezzo di soggetti nei soli Stati Uniti sia affetto da MP e, a seguito dell'aumento delle aspettative di vita, tale numero è destinato ad aumentare in maniera drammatica nei prossimi venticinque anni (Abdullah et al, 2014). In Italia il numero di persone con MP si aggirerebbe intorno a 220.000. La comparsa dei primi sintomi avviene generalmente dopo i 50 anni con un incremento dopo i 60. Nel 5-10 per cento dei casi vi è un esordio precoce della malattia.

La MP è diffusa in tutto il mondo anche se in maniera non omogenea e l'**incidenza*** e la **prevalenza**** risultano di fondamentale importanza nella pianificazione degli interventi in campo di sanità pubblica. In alcune nazioni asiatiche

Incidenza: si riferisce al numero di nuovi casi insorti in una unità di tempo che normalmente è l'anno per una determinata patologia **** Prevalenza:** rappresenta il numero totale di casi esistenti a una certa data riferiti a una determinata patologia

Compromissione della *substantia nigra* in soggetto con malattia di Parkinson



Fonte: http://www.healthcentral.com/common/images/1/19515_9684_5.jpg, modificata
Figura 1

la prevalenza sembrerebbe più bassa rispetto alle nazioni occidentali, ma molto potrebbe dipendere dalla metodologia utilizzata (Muangpaisan et al, 2009). I metodi principalmente impiegati sono quello cosiddetto **porta a porta** (*Door-to-door surveys*) o l'indagine basata su **dati registrati** (*Record-based surveys*), come cartelle cliniche o ambulatoriali; entrambi i metodi presentano vantaggi e svantaggi.

Nelle tabelle 1 e 2 sono elencati i risultati di vari studi che dimostrano un'ampia variabilità nell'incidenza e nella prevalenza della MP, ma non solo tra nazioni meno o più sviluppate, ma anche all'interno di una stessa nazione. Per esempio, in Cina si osserva un'ampia variabilità nella prevalenza con valori oscillanti tra 16,7 (la più bassa mai riscontrata) e 176,9 (valore simile a quello della maggioranza delle nazioni europee). Questa differenza potrebbe essere imputabile alle differenti realtà locali, per esempio rurali o cittadine, oppure alle metodiche di analisi epidemiologica impiegate. Ma anche nel confronto tra nazioni sviluppate si notano notevoli differenze: tra tutte spiccano i dati di Sidney (Australia) di 439,4 o del Brasile di 297,7, valori nettamente superiori rispetto a quelli riscontrati nei Paesi europei.

Un altro metodo impiegato è quello di seguire nel tempo, in maniera prospettica, una coorte di persone di età >55 anni, senza parkinsonismo, allo scopo di individuare, attraverso controlli periodici, l'incidenza di MP sia in relazione all'età sia al sesso. In uno studio pubblicato nel 2004, dopo un periodo medio di osservazione di 5,8 anni, furono identificati 132 soggetti con parkinsonismo, su una coorte di oltre 6.000 persone, di cui 67 (51 per cento) con MP. Veniva anche riscontrato che l'incidenza della MP aumentava con l'età, con tassi che andavano da 0,3 per 1.000 persone-anno in individui tra 55 e 65 anni, a 4,4 per 1.000 persone-anno per individui di età >85 anni, con un maggior rischio per il sesso maschile per gli uomini (rapporto uomo-donna 1,54) (de Lau et al 2004). In uno studio recente svolto in Francia, sono state utilizzate ancora altre metodiche. I soggetti con MP erano identificati sulla base di un *database*

Prevalenza standardizzata per età per 100.000 abitanti della malattia di Parkinson in varie parti del mondo, misurata con due differenti metodiche

Metodo <i>Door to door</i>	Prevalenza
ASIA	
Cina	16,7-176,9
Taiwan	113,1
Singapore	61,9
India (Bombay)	140,6
Israele	113,9
Turchia (area rurale)	202
EUROPA	
Italia (Sicilia)	173,8
Francia	101,0
Spagna	117,6
Olanda (Rotterdam)	216,0
AMERICA E AUSTRALIA	
Argentina	174,4
Brasile	297,7
Bolivia	106,5
Australia (Sydney)	439,4
Metodo <i>Record-based</i>	Prevalenza
ASIA	
Giappone	35,8-68,2
EUROPA	
Italia	61,4-100,4
Scozia	91,4
Inghilterra	70,9-91,7
Spagna	93,8
Bulgaria	141,1
Estonia	111,3
AMERICA E AUSTRALIA	
USA (New York)	81,1
Australia (Sydney)	71,3

Fonte: *Door to door e Record-based survey* (da Muangpaisan et al. 2009, modificata).
Tabella 1

legato a ricoveri ospedalieri su base nazionale. L'incidenza e la prevalenza erano stimati utilizzando una definizione specifica ottenuta attraverso la diagnosi, oppure una definizione sensibile che includeva anche un indicativo profilo dei farmaci assunti. L'incidenza annuale della MP era rispettivamente di 36 e 49 casi per 100.000 persone per anno nell'intera popolazione, mentre la prevalenza era rispettivamente di 308 e 410. Con l'età l'incidenza aumentava progressivamente tra gli uomini da 33-46 casi nella fascia di età 55-64 sino a oltre 442-560 nei soggetti di età ≥85 per 100.000 persone per anno, mentre per le donne si osservavano per gli stessi gruppi di età valori inferiori oscillanti tra 32-55 e 251-313. La prevalenza era invece compresa per gli uomini tra 293-376 (fascia di età 55- sino a raggiungere valori di 3.760-4.578 (nei soggetti con età ≥85), mentre nelle donne nelle stesse fasce d'età era tra 199-351 e 2.504-3.263 (Blin et al, 2014). Al contrario di altre patologie, l'utilizzo dei certificati di morte negli studi epidemiologici non rappresenta un valido metodo di ►

Incidenza standardizzata per età per 100.000 abitanti della malattia di Parkinson in varie parti del mondo, misurata con due differenti metodiche

Metodo Door to door	Incidenza
ASIA	
Cina	1,5
Taiwan	8,7
EUROPA	
Italia	27,6
Olanda	20,4
Spagna	15,4
AMERICA	
USA	9,5 - 17,4
Metodo Record-based	Incidenza
ASIA	
Giappone	8,3
Singapore	6,7
EUROPA	
Italia	6,1
Svezia	6,5
Inghilterra	8,2 - 12,4

Fonte: Door to door e Record-based survey (da Muangpaisan et al. 2009, modificata)

Tabella 2

studio in quanto la diagnosi di MP viene spesso omessa, specie nelle forme moderate. Di fronte a questi dati apparentemente contraddittori ottenuti nei diversi studi, vorremmo ricordare un lavoro recente, del novembre 2014, di Pringsheim et al. dell'*International Parkinson and Movement Disorder Society*. Questi autori hanno valutato, con una metanalisi, le ricerche epidemiologiche pubblicate dal 1985 al 2010 allo scopo di ottenere una visione generale sulla prevalenza della MP in relazione all'età, al sesso e alla distribuzione geografica.

Innanzitutto gli autori hanno confermato l'incremento con l'età della prevalenza, valutata su 100.000 persone: 41 nella classe di età 40-49 anni; 107 tra 50-59; 173 tra 55-64; 428 tra 60-69; 425 tra 65-74; 1.087 tra 70-79; 1.903 oltre 80 anni. Per quanto riguarda la distribuzione geografica una significativa differenza era osservata solo per gli individui tra 70 e 79 anni, con una prevalenza di 1.601 nei soggetti provenienti da Nord America, Europa, e Australia, contro una prevalenza di 646 negli individui provenienti dall'Asia ($p < 0,05$). Per quanto riguarda il genere una significativa differenza è stata notata solo per la classe d'età 50-59 anni, con una prevalenza di 41 nelle donne e 134 negli uomini ($p < 0,05$). Alla luce di questo ultimo dato si può concludere che la MP è una malattia diffusa in maniera omogenea nel mondo con modeste differenze locali.

Come abbiamo visto, la prevalenza della MP aumenta costantemente con l'età; al contrario questo andamento non si riscontra tra le persone istituzionalizzate, in cui la prevalenza decresce nell'età più avanzata (figura 2). Questo aspetto paradossale può riflettere la maggiore gravità della malattia e/o la più alta mortalità tra le persone più anziane ricoverate in istituti, rispetto alle persone che restano nelle loro abitazioni (Abdendroth et al, 2012).

IL SISTEMA EXTRAPIRAMIDALE

I GANGLI DELLA BASE: VEDUTA D'INSIEME

Il termine **gangli della base** non ha precise limitazioni anatomiche, venendo abitualmente a indicare un ampio gruppo di nuclei a localizzazione sottocorticale. Rientrano classicamente in questo gruppo il **nucleo striato**, formato da **nucleo caudato** e **putamen**, il **globo pallido**, costituito da un segmento esterno (GPe) e da uno interno (GPi), la **substantia nigra**, una struttura composta costituita da una **pars compacta** (SNc) e una **pars reticulata** (SNr), il **nucleo subtalamico** (STN) e il **nucleo tegmentale peduncolo-pontino** (PPN) (figure 3 e 4). Queste strutture non ricevono afferenze sensoriali dirette, né proiettano ai nuclei motori dei nervi cranici e spinali, ma sono intercalate lungo circuiti a funzione modulatoria che originano e terminano su vaste aree della corteccia telencefalica e, in misura minore, del tronco-encefalo.

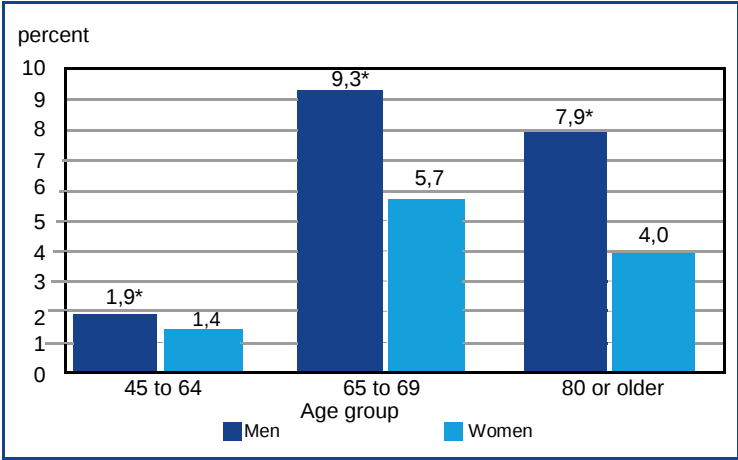
I gangli della base partecipano ai complessi **network** neuronali, organizzati in parallelo per integrare differenti regioni corticali; più precisamente, generano un complesso sistema che raccoglie informazioni da ampie aree della corteccia cerebrale, opera un processo di elaborazione dei dati ricevuti e riverbera i risultati ottenuti principalmente verso il lobo frontale. All'interno di questo sistema, il ruolo di ognuno dei nuclei su riportati dipende da specifiche proprietà fisiologiche e neuro-trasmettitoriali, dai collegamenti con gli altri gangli della base e dalle connessioni con i territori talamici e corticali.

Cinque sono i circuiti cortico-gangli della base-talamo-corticali attualmente identificati:

- motorio;**
- oculomotorio;**
- associativo;**
- limbico;**
- orbitofrontale.**

Attraverso questi circuiti paralleli e separati, i gangli della base esplicano tre distinte funzioni: cognitiva, comportamentale/motivazionale e motoria.

Prevalenza della malattia di Parkinson nella popolazione istituzionalizzata di età >45 anni, divisa per età e per sesso

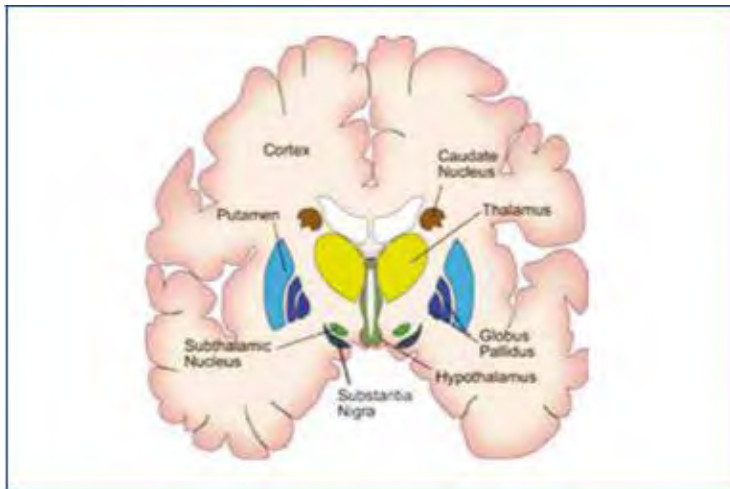


Significativamente differente rispetto alle donne ($p < 0,05$)

Fonte: Statistics Canada, CANSIM Table 105-1305

Figura 2

I nuclei della base: veduta d'insieme



Fonte: www.dana.org/news/brainwork/detail.aspx?id=6028

Figura 3

Le **funzioni cognitive** sono regolate da una specifica porzione dello striato, lo **striato associativo**, e dal **caudato** che ricevono efferenze dalle corteccie frontale, temporale, parietale e occipitale e proiettano verso le aree prefrontali.

Le **funzioni comportamentali/motivazionali** sono modulate da un'altra specifica regione dello striato, lo **striato limbico**, connesso alle corteccie del cingolo, temporale e orbito-frontale, all'ippocampo e all'amigdala.

Le **funzioni motorie** sono quelle tradizionalmente attribuite ai gangli della base che, per lungo tempo, sono stati considerati come strutture unicamente deputate alla preparazione/regolazione di movimenti finalizzati complessi e sensori-guidati e al controllo dei muscoli assiali e appendicolari. Il circuito responsabile di queste funzioni è lo **scheletomotore**, che prende origine dalle regioni motorie e sensitive della corteccia cerebrale; attraverso un sistema di modulazione, a cui concorrono striato, globo pallido, **substantia nigra** e nucleo subtalamico, questo circuito funzionalmente organizzato in due vie, **diretta e indiretta**, riversa un'enorme serie di impulsi filtrati sui lobi frontali. La disfunzione dei gangli della base e del **network** motorio, in cui sono integrati, è abitualmente associata alle sindromi extrapiramidali.

CENNI ANATOMICI E ISTOLOGICI DEI PRINCIPALI GANGLI DELLA BASE

Ogni ganglio della base risulta anatomicamente e istologicamente distinto dall'altro (figura 3).

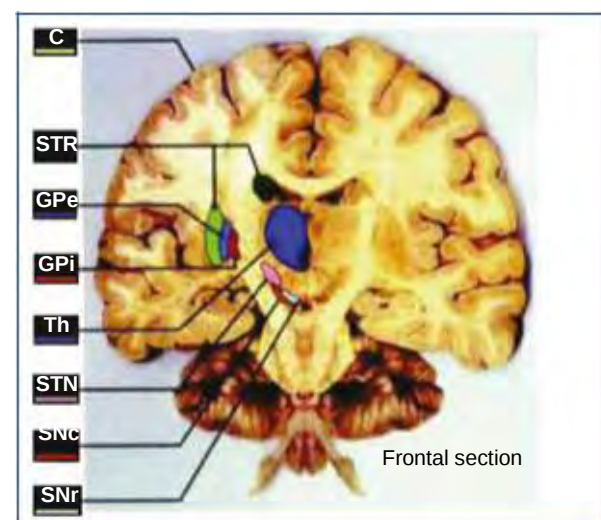
Il **corpo striato** è una struttura formata da **nucleo caudato** e **putamen**, tra loro in continuità per mezzo di ponti di sostanza grigia che intersecano le fibre della capsula interna, dette strie midollari. Il **nucleo caudato** segue nel suo decorso il ventricolo laterale, assumendo la forma di una grossa virgola; vi si riconoscono, in senso antero-posteriore, una parte rostrale espansa denominata testa, situata davanti al talamo, un breve corpo intermedio, in corrispondenza della cella media del ventricolo laterale, e una lunga coda, che penetra nel lobo temporale e termina in corrispondenza dell'amigdala (figura 4). Il **putamen** è una spessa lamina di sostanza grigia disposta medialmente all'insula e lateralmente al globo pallido, insieme al quale forma il nucleo lenticolare. Nucleo

caudato e **putamen** sono omogenei da un punto di vista strutturale. La più abbondante popolazione neuronale in essi presente è rappresentata da cellule GABA-ergiche medie spinose: il termine medie indica le loro dimensioni intermedie mentre l'aggettivo spinoso deriva dall'elevato numero di spine dendritiche attraverso cui le suddette cellule sviluppano connessioni sinaptiche con le proiezioni corticali e talamiche. La modulazione di questi neuroni avviene sia a opera di efferenze interne, appartenenti a differenti classi di interneuroni striati ad azione inibitoria, sia attraverso **input** modulatori esterni provenienti da proiezioni dopaminergiche e serotoninergiche a partenza mesencefalica.

Il **globo pallido** è un voluminoso nucleo di forma triangolare in rapporto lateralmente con il **putamen**, attraverso l'interposizione di una fine lamina di sostanza bianca, e medialmente con la capsula interna. Composto da un segmento interno e da uno esterno, strutturalmente diversi dal nucleo striato, presenta all'interno grosse cellule fusiformi GABA-ergiche i cui alberi dendritici, poveri in spine, formano dischi appiattiti a cui si connettono le efferenze striatali.

Il **nucleo subtalamico** è una rilevante massa cellulare localizzata nella parte caudale del diencefalo, ventralmente alla zona incerta e dorsalmente alla capsula interna. Si tratta di una struttura di aspetto lentiforme formata da grandi neuroni triangolari e poligonali, fittamente stipati, che utilizzano l'aminoacido eccitatorio glutammato. La **substantia nigra** costituisce il più esteso nucleo mesencefalico. Si localizza tra tegmento e peduncolo cerebrale e viene cito-architettonicamente distinta in una **pars reticulata** ventrale e in una **pars compacta** dorsale. La **pars reticulata** è istologicamente simile al globo pallido, essendo per lo più formata da neuroni GABA-ergici che si interdigitano con le efferenze della vicina **pars compacta**. Quest'ultima, a maggiore densità neuronale, è composta principalmente da grossi elementi bruni dopaminergici, ricchi in neuromelanina,

Localizzazione anatomica dei gangli della base

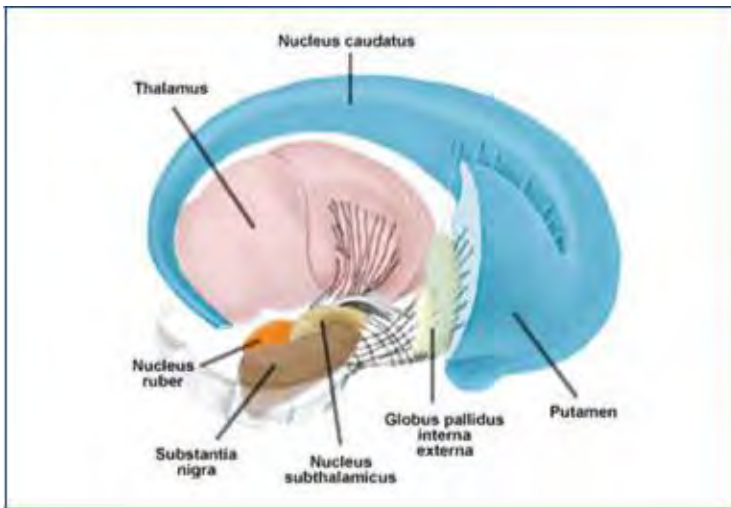


Sezione coronale frontale. C: corteccia telencefalica; STR: nucleo striato; GPe: globo pallido - parte esterna; GPi: globo pallido - parte interna; Th: talamo; STN: nucleo subtalamico; SNC: substantia nigra - pars compacta; SNr: substantia nigra - pars reticulata.

Fonte: Obeso et al, 2002

Figura 4 ►

Il nucleo caudato e i suoi rapporti con il talamo, la substantia nigra, il nucleo subtalamico, il globo pallido e il putamen



Fonte: <http://new.vechnamolodost.ru/pages/biomedicin/genboparaus7f.html>

Figura 5

prodotta del metabolismo catecolaminico e responsabile della pigmentazione bruna. Questi neuroni costituiscono il gruppo A9, secondo la terminologia coniata da Dahlstrom e Fuxe, per mappare le popolazioni dopaminergiche del sistema nervoso centrale.

ASPETTI FISIOLOGICI DEI NUCLEI DELLA BASE

Lo **striato** e, in misura minore, il **nucleo subtalamico** rappresentano le strutture che ricevono il maggior numero di afferenze dirette ai gangli della base. Bersaglio di tutte le efferenze striatali sono i neuroni spinosi medi GABA-ergici. Le principali proiezioni dirette a questo nucleo provengono dalla corteccia cerebrale: le proiezioni cortico-striatali originano dai neuroni degli strati III e V della *neocortex* in maniera diffusa e giungono allo striato secondo un'organizzazione ben precisa.

Nei primati le fibre somato-sensitive e quelle originate dalle corteccie motorie e premotorie terminano nel *putamen* post-commessurale, mentre le aree prefrontali proiettano sul nucleo caudato e sul *putamen* pre-commessurale; le efferenze limbiche giungono in misura maggiore sullo striato ventrale.

Tutte le **proiezione cortico-striatali** hanno azione eccitatoria e utilizzano il **glutammato** come principale neurotrasmettitore; a seguito dell'attivazione corticale, il rilascio del glutammato riceve una fine modulazione a opera dei terminali dopaminergici nigro-striatali. Altre proiezioni dirette allo striato originano dai nuclei intralaminari del talamo, specialmente da quello centromediale, dai neuroni dopaminergici dalla *pars compacta* della *substantia nigra* (**via nigro-striatale**) e dalle cellule serotoninergiche del nucleo del *raphe* dorsale del tronco encefalico.

Le strutture di **output** dei gangli della base sono costituite dal segmento interno del globo pallido e dalla *pars reticulata* della *substantia nigra*, due strutture anatomicamente simili, che proiettano entrambi al talamo, e in particolar modo ai nuclei ventrale-laterale e ventrale-anteriore. Poiché il nucleo talamico

ventrale-laterale proietta sulla corteccia supplementare motoria, su quella motoria primaria e sulle aree corticali premotorie e quello ventrale-anteriore sulle regioni corticali prefrontali, appare evidente che la maggior parte delle vie originate dai gangli della base giunge, seppur indirettamente, sulle aree motorie della corteccia. L'**output** dei circuiti pallido-talamici e nigro-talamici è di tipo inibitorio e dunque finalizzato a ridurre la scarica neuronale dei nuclei talamici di proiezione alla corteccia encefalica.

Secondo l'interpretazione fornita da Wichmann e De Long nel 1996, due principali circuiti connettono i centri di **input** e **output** dei gangli della base: sono le vie **diretta** e **indiretta** (Freeze et al, 2013).

La **via diretta** è una connessione mono-sinaptica che unisce lo striato al segmento interno del globo pallido (**via striato-pallidale**) e alla *pars reticulata* della *substantia nigra* (**via striato-nigrale**). La **via indiretta** è una connessione poli-sinaptica che si arresta a livello del segmento esterno del globo pallido e del nucleo subtalamico prima di raggiungere le strutture finali di **output** (figura 6). Come tutti i neuroni striatali, anche quelli che danno origine alla via diretta sono neuroni GABA-ergici. Si tratta di elementi biochimicamente caratterizzati dalla sintesi di peptidi, come la sostanza P e la dinorfina, e dall'espressione dei recettori dopaminergici D₁ sui dendriti ed assoni terminali. I recettori dopaminergici D₁ localizzati sulle terminazioni assoniche sembrano modulare il rilascio di GABA dalle vie striato-nigrali e striato-pallidali. Recenti studi sui roditori hanno indicato che i neuroni della via diretta ricevono **input** da una specifica popolazione di neuroni corticali dell'emisfero controlaterale. Dal punto di vista funzionale, un aumento dell'attività nella via diretta riduce o arresta la scarica neuronale del pallido interno e della *pars reticulata* della *substantia nigra*, portando a una disinibizione dei loro nuclei di proiezione (talamo, nucleo peduncolo pontino e collicolo superiore). Tramite dunque la **via diretta**, si verifica una doppia inibizione, il cui risultato finale è un **feedback positivo sulla corteccia** (riduzione dell'**output** pallidale - incremento dell'**output** talamico), con **facilitazione dell'attività motoria volontaria**.

I neuroni striatali GABA-ergici della **via indiretta** sono chimicamente caratterizzati dalla sintesi del peptide encefalina e dall'espressione dei recettori dopaminergici D₂ sui loro dendriti e sui loro assoni terminali. Studi sperimentali hanno dimostrato che questi neuroni sono primariamente raggiunti da efferenze a partenza dalla corteccia sensorimotoria; questi stessi neuroni della corteccia sensorimotoria darebbero origine anche alla via piramidale. I neuroni della via indiretta inviano i loro assoni GABA-ergici al segmento esterno del globo pallido, connesso a sua volta con il nucleo subtalamico mediante ulteriori terminali inibitori.

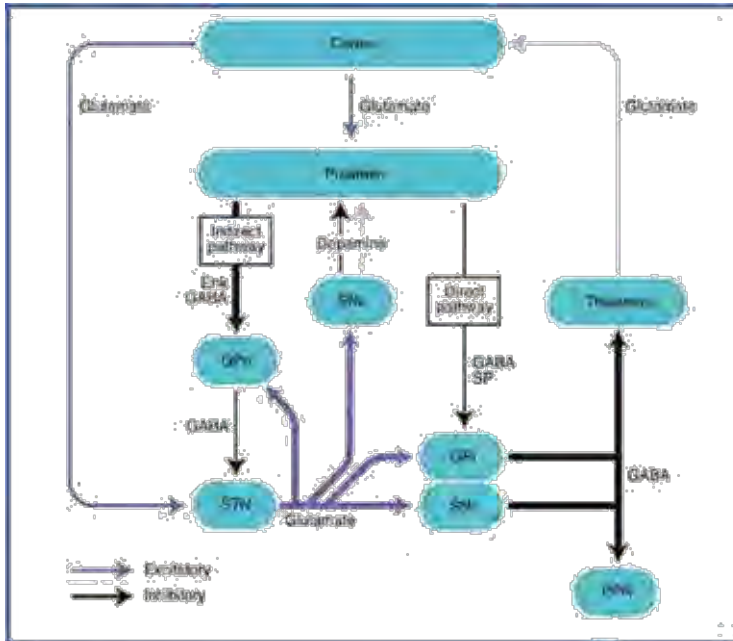
Il nucleo subtalamico usa l'acido glutammico come neurotrasmettitore e quindi ha effetto eccitatorio sulla parte interna del globo pallido e sulla *pars reticulata* della *substantia nigra*, ma anche sugli altri nuclei del tronco encefalo, come il nucleo peduncolo-pontino tegmentale e la *pars compacta* della *substantia nigra*. Tramite, dunque, la **via indiretta**, si genera una **trippla inibizione** responsabile di un **feedback negativo sulla corteccia** (aumento dell'**output** pallidale

riduzione dell'**output** talamico). La fisiologica attivazione della via indiretta avrebbe lo scopo di **inibire** le attività motorie involontarie interferenti.

Le vie diretta e indiretta appena descritte presentano, a loro volta, diversi sistemi interni in grado di modularne e regolarne l'eccitabilità e diversi circuiti sono stati riconosciuti e descritti.

Il **sistema dopaminergico mesencefalico** innerva tutti i gangli della base, svolgendo un potente controllo modulatore sui circuiti fra le differenti strutture cerebrali in precedenza descritte. Da un punto di vista localizzatore, questo

Organizzazione funzionale dei gangli della base nelle vie diretta e indiretta



GPe: globo pallido - parte esterna; GPi: globo pallido - parte interna; STN: nucleo subtalamico; SNc: substantia nigra - pars compacta; SNr: substantia nigra - pars reticulata; PPN: nucleo peduncolo pontino

Fonte: *Basal ganglia circuitry in Parkinson's Disease. Expert Reviews in Molecular Medicine*, Cambridge University Press

Figura 6

sistema si compone di tre principali gruppi cellulari, conosciuti con il nome di aree A8, A9, A10 secondo la classificazione operata da Dahlstrom e Fuxe. Il gruppo A8 si localizza in sede retrorubrale (RRA), il gruppo A9 corrisponde alla *pars compacta* della *substantia nigra* e il gruppo A10 si localizza nell'area ventrale-tegmentale (VTA) del mesencefalo. Oltre che per la distribuzione topografica, i neuroni dopaminergici mesencefalici sono distinti anche sulla base delle specifiche caratteristiche chimiche. I neuroni dello strato dorsale della regione mesencefalica della *substantia nigra* sono immuno-istochimicamente positivi per la calbindina D28k, ma esprimono relativamente bassi livelli di trasportatore della dopamina e dell'enzima tirosina-idrossilasi. Questi neuroni inviano assoni riccamente arborizzati alle aree limbiche e associative dello striato, nonché a strutture extrastriatali, come il globo pallido, il talamo e il nucleo subtalamico. Al contrario, le cellule dopaminergiche della porzione ventrale della regione mesencefalica della *substantia nigra* sono negative per la calbindina D28k, ma esprimono sui propri terminali presinaptici alti livelli del trasportatore della dopamina: esse danno origine a lunghe proiezioni dopaminergiche, prive di collaterali e dirette alle sezioni motorie dei gangli della base. I neuroni dello strato ventro-laterale della *substantia nigra* sono gli elementi responsabili della modulazione delle cellule putaminali inserite nel circuito cortico-striato-talamo-corticale scheletomotorio; questi elementi sembrano i primi ad andare incontro a degenerazione in corso di MP. Il preciso meccanismo attraverso cui la dopamina regola le attività fisiologiche delle cellule striato-tali bersaglio non è stato ancora chiarito: studi elettrofisiologici suggeriscono la presenza di azioni sia eccitatorie che inibitorie, attraverso i recettori D₁ e D₂.

LA VIA DIRETTA E LA VIA INDIRETTA

Il modello secondo cui dal nucleo striato partono due differenti vie, una diretta e una indiretta, ha ormai più di 20 anni (Albin et al.1989; De Long, 1990). Queste due differenti proiezioni, provenienti dallo striato, determinano condotte opposte attraverso azioni differenti sui nuclei della base.

In particolare, si pensa che la **via diretta** inibisca l'accensione dei nuclei della base a trasmissione GABAergica, come la *substantia nigra pars reticulata*, disinibendo in tal modo i circuiti del tronco-encefalo e promuovendo il movimento. Al contrario la via indiretta sarebbe in grado di incrementare l'attività del nucleo subtalamico, a sua volta in grado di inibire, attraverso vie glutammatergiche, i circuiti posti a valle e sopprimendo così il movimento.

È stato ipotizzato che la via diretta attivi programmi motori per l'esecuzione di movimento, mentre la via indiretta eserciterebbe il suo effetto sopprimendo i programmi motori che entrano in conflitto con i precedenti. Pertanto la condizione di immobilità, osservabile durante l'attivazione della via indiretta, rappresenterebbe uno stato in cui molteplici potenziali programmi motori sono stati simultaneamente soppressi.

Il comportamento delle vie diretta e indiretta ricorderebbe, in un certo senso, l'attività del sistema nervoso autonomo, le cui componenti, simpatica e parasimpatica, hanno un'azione opposta, ma con il risultato finale di permettere all'organismo di affrontare differenti situazioni in cui potrebbe venire a trovarsi. Secondo alcuni autori (Freeze et al, 2013), il concetto di via diretta e di via indiretta deve essere considerato un modello euristico, alla stregua di un'ipotesi assunta precipuamente come modello nella ricerca dei fatti, ma che necessita ancora di un controllo e di una convalida rigorosi.

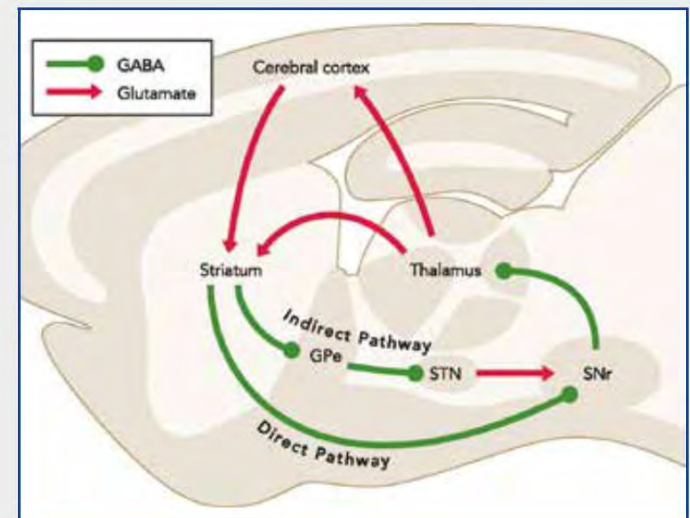
Riferimenti bibliografici

Albin RL et al. *Trends Neurosci.* 1989; 12:366–375.

DeLong MR. *Trends Neurosci.* 1990; 13:281–285.

Freeze BS et al. *J Neurosci.* 2013; 33:18531-9

Sistema extrapiramidale: le vie diretta e indiretta. In verde le vie GABAergiche, in rosso le vie glutammatergiche



GPe: globo pallido esterno, STN: nucleo subtalamico, SNr: substantia nigra - pars reticulata.

Fonte: physiologyonline.physiology.org

Tramite l'interazione con i recettori D₁, la dopamina potrebbe indurre una inibizione reversibile voltaggio-dipendente delle scariche di potenziale d'azione

mediate dalle correnti di ioni Na⁺ nei neuroni striatali, riducendone l'eccitabilità ►

indotta delle efferenze corticali. Interagendo sugli stessi recettori, la dopamina potrebbe modulare nei neuroni striatali anche le correnti di ioni Ca^{2+} ad alto voltaggio, riducendo reversibilmente quelle di tipo N e P e potenziando quelle di tipo L attraverso un meccanismo mediato dalla proteinchinasi A (PKA).

Al contrario, l'attivazione dei recettori del sottotipo D2 potrebbe modulare negativamente i canali del Ca^{2+} di tipo L: un tale effetto è evidente a seguito dell'aumentata espressione dei recettori D2 conseguente a deplezione di catecolamine o dopo sensibilizzazione recettoriale successiva a trattamento cronico con antagonisti dei recettori dopaminergici.

La dopamina avrebbe anche un ruolo cruciale nella regolazione delle funzioni modulatorie dei circuiti intrastriatali agendo sulla rete interneuronale striatale intrinseca. I dati attualmente disponibili supportano l'ipotesi secondo cui la dopamina eserciterebbe azioni regolatorie differenti sui neuroni striatali, inibendone o potenziandone l'attività a seconda del livello di depolarizzazione di membrana e dello stato fisiologico dei neuroni striatali stessi.

BIBLIOGRAFIA

Abdendroth M, Lutz BJ, Young ME. *Family caregivers' decision process to institutionalize persons with Parkinson's disease: a grounded theory study.* International Journal of Nursing Studies 2012; 49: 445-54.

Abdullah R, Basak I, Patil KS, Alves G, Larsen JP, Møller SG. *Parkinson's disease and age: The obvious but largely unexplored link.* Exp Gerontol. 2014; 19:281-293

Blin P, Dureau-Pournin C, Foubert-Samier A, Grolleau A, Corbillon E, Jové J, Lassalle R, Robin-son P, Poutignat N, Droz-Perroteau C, Moore N. *Parkinson's disease incidence and prevalence assessment in France using the national healthcare insurance database.* Eur J Neurol. 2014 Nov 12.

De Lau LM, Giesbergen PC, de Rijk MC, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. *Incidence of parkinsonism and Parkinson disease in a general population: the Rotterdam Study.* Neurology. 2004;63:1240-4

De Rijk MC, Launer LJ, Berger K, Breteler MM, Dartigues JF, Baldereschi M, Fratiglioni L, Lobo A, Martinez-Lage J, Trenkwalder C, Hofman A. *Prevalence of Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts.* Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Neurology. 2000;54:S21-3.

Forsaa EB, Larsen JP, Wentzel-Larsen T, Alves G. *What predicts mortality in Parkinson's disease? A prospective population-based long-term study.* Neurology 2010; 75: 1270-6.

Freeze BS, Kravitz AV, Hammack N, Berke JD, Kreitzer AC. *Control of basal ganglia output by direct and indirect pathway projection neurons.* J Neurosci. 2013; 33:18531-9.

Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TD. *The prevalence of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis.* Mov Disord. 2014 Nov;1583-90.

Rosin B, Nevet A, Elias S, Rivlin-Etzion M, Israel Z, Bergman H. *Physiology and pathophysiology of the basal ganglia-thalamo-cortical networks.* Parkinsonism Relat Disord. 2007;13 Suppl 3:S437-9.

Wichmann T, DeLong MR. *Curr Opin Neurobiol. Functional and pathophysiological models of the basal ganglia.* 1996 Dec;6(6):751-8.

MODALITÀ DI PARTECIPAZIONE AL CORSO

TEST

Punto Effe, per il 2015, propone 3 corsi FAD per complessivi 37,5 crediti formativi, aperti a tutti i farmacisti territoriali.

È possibile fruire dei corsi esclusivamente in combinazione con l'abbonamento alla rivista. Per maggiori informazioni www.edracorsi.it

GLI STUDI EPIDEMIOLOGICI HANNO DIMOSTRATO CHE NELLA MALATTIA DI PARKINSON

- La prevalenza della malattia aumenta con l'età
- La frequenza è maggiore nelle donne rispetto agli uomini
- Viene colpita soprattutto la fascia d'età compresa tra i 60 e i 65 anni
- Non vi sono casi al di sotto dei 40 anni

QUAL È IL NUMERO DI PERSONE AFFETTE DA MALATTIA DI PARKINSON IN ITALIA?

Fra 200.000 e 300.000
Al di sotto di 50.000
Fra 50.000 e 150.000
Oltre 400.000 mila

IL CORPO STRIATO È FORMATO DA DUE DIFFERENTI STRUTTURE DENOMINATE:

Nucleo caudato e *Putamen*
Nucleo subtalamico e *Substantia nigra*
Nucleo caudato e *Substantia nigra*
Globo pallido e *Substantia nigra*

IL NUCLEO SUBTALAMICO UTILIZZA UNA NEUROTRASMISSIONE DI TIPO:

- Glutammatergica
- Dopaminergica
- GABAergica
- Serotoninergica

NEL SISTEMA EXTRAPIRAMIDALE LA COSIDDETTA VIA DIRETTA INIBISCE L'ATTIVAZIONE DEI NUCLEI DELLA BASE A TRASMISSIONE:

GABAergica
Serotoninergica
Dopaminergica
Glutammatergica

I GANGLI DELLA BASE SONO LOCALIZZATI A

- LIVELLO: a) Sottocorticale
b) Corticale e sottocorticale
Tronco-encefalico
Tronco-encefalico e cerebellare

MODULO 2

Etiologia e patogenesi della Malattia di Parkinson

ABSTRACT

In questo modulo sono affrontati gli aspetti etio-patogenetici della malattia di Parkinson e i fattori di rischio per questa patologia: tra essi, in particolare, i fattori ambientali. Specifico rilievo viene dato poi alla familiarità, alla predisposizione genetica e ai cosiddetti parkinsonismi monogenetici, la cui conoscenza ha offerto e offre un notevole contributo alla comprensione del processo degenerativo alla base della malattia di Parkinson. Conclude il modulo la descrizione degli aspetti anatomo-patologici più rilevanti della malattia

Giuseppe De Michele¹, Silvio Peluso¹, Pietro Biagio Carrieri¹

¹Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Riproduttive e Odontostomatologiche, Università Federico II, Napoli

DEFINIZIONE

La **malattia di Parkinson (MP)** è una patologia neurodegenerativa, la cui precisa etiologia rimane a tutt'oggi non pienamente chiarita. Evidenze crescenti ne confermano il carattere multifattoriale, riconoscendo nella patogenesi cause ambientali e genetiche tra loro interconnesse. Solo in meno del 5 per cento dei casi la MP è da imputare alla mutazione di uno specifico gene: queste forme, definite come parkinsonismi monogenetici, dovrebbero essere distinte dalla MP idiopatica.

FAMILIARITÀ E PREDISPOSIZIONE GENETICA

La MP tende a ricorrere nella stessa famiglia più frequentemente di quanto possa accadere per effetto unicamente del caso: studi epidemiologici dimostrano come circa il 15-25 per cento dei pazienti affetti da MP presenti familiarità positiva. Il termine familiarità non è però sinonimo di ereditarietà e lo studio sui gemelli dimostra come la MP possa essere definita genetica solo in un numero limitato di casi.

Lo studio di concordanza sui gemelli rappresenta un valido strumento per indagare il ruolo dei geni nell'etiologia delle malattie. Il genoma nucleare è condiviso interamente dai gemelli mono- e dizigoti e solo per il 50 per cento da quelli dizigoti: la concordanza per una malattia genetica sarà quindi più elevata nei primi rispetto ai secondi. Lo studio condotto da Tanner et al. nel 1999 su coppie di gemelli mono e dizigoti ha evidenziato una concordanza clinica di MP complessivamente esigua tra i gemelli, e soprattutto non dissimile tra gemelli mono e dizigoti. Studi successivi hanno affiancato alla valutazione clinica l'utilizzo di metodiche di neuroimaging finalizzate a rilevare alterazioni subcliniche della via nigro-striatale. Piccini et al. hanno confermato una bassa concordanza di MP nei gemelli

quando valutati attraverso modalità cliniche; la PET con [¹⁸F] dopa ha invece dimostrato la presenza di alterazioni dopaminergiche subcliniche in molte coppie di gemelli mono- e dizigoti e solo in pochi gemelli dizigoti. Una seconda PET, effettuata dopo alcuni anni, ha mostrato una progressione delle alterazioni nigro-striatali nei soli gemelli mono- e dizigoti.

Fattori di tipo genetico potrebbero quindi rivestire un ruolo rilevante, ma non determinante, nella genesi della MP idiopatica o quantomeno nell'espressione del deficit nigro-striatale a livello clinico; riferendosi alla forma idiopatica di MP, non si parlerà di cause genetiche, ma di predisposizione genetica. Su tale substrato, fattori ambientali differenti potrebbero intervenire potenziando i meccanismi neurodegenerativi e inducendo l'insorgenza del fenotipo clinico caratteristico della malattia. Allo stesso tempo, si deve però ricordare che ben poco è stato finora dimostrato sul ruolo dei fattori ambientali nello sviluppo della malattia e che, secondo alcuni autori, i fattori genetici sarebbero prominenti.

FATTORI DI RISCHIO

ETÀ

Il ruolo dell'età nella patogenesi della MP è suggerito dal suo usuale esordio nella quinta-sesta decade di vita, con marcato incremento della sua prevalenza nelle popolazioni più anziane.

Diversi studi immunohistochimici evidenziano una crescente perdita di neuroni dopaminergici nella **substantia nigra** (SN) e una progressiva riduzione dei livelli di dopamina intra-striatale con l'avanzare degli anni.

È necessario sottolineare come la velocità e i **pattern** spazio-temporali di morte neuronale siano diversi nella MP rispetto a quelli che hanno fisiologicamente luogo nel corso dell'invecchiamento. Durante la senescenza, per esempio, i processi di perdita cellulare interessano prevalentemente la porzione

dorsale della SN e seguono una cinetica lineare; in corso di MP, invece, la morte neuronale colpisce primariamente la porzione laterale della SN secondo una dinamica esponenziale.

FATTORI AMBIENTALI

Il ruolo dei fattori ambientali nella patogenesi del parkinsonismo, ipotizzato già da diversi decenni, ha ricevuto un'ulteriore rilevante conferma nel 1983, quando la comunità scientifica internazionale riconobbe che l'esposizione all'**MPTP** (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetraidropiridina) fosse in grado di generare una forma subacuta di parkinsonismo responsivo alla L-Dopa.

Da allora, numerosi studi epidemiologici si sono susseguiti riconoscendo diversi fattori ambientali come protettivi o favorevoli all'insorgenza della MP. Alcuni di questi fattori sono di seguito sinteticamente discussi.

Esposizione a pesticidi. Crescenti evidenze epidemiologiche e studi condotti su animali indicano che l'esposizione cronica a pesticidi rappresenta un fattore di rischio per la MP. Gli organo-clorurati, come il DDT e la dieldrina, costituiscono la classe di pesticidi più fortemente associata a disturbi del sistema extrapiramidale. Sebbene il loro utilizzo ne sia stato vietato a partire dagli anni Settanta-Ottanta, a causa della resistenza ai processi naturali di degradazione, queste molecole possono essere ancor oggi rinvenute in determinati ambienti e in alcuni cibi.

Anche i pesticidi di più recente commercializzazione, come il rotenone e il paraquat, sono stati associati alla MP: gli agricoltori esposti a queste molecole presenterebbero un rischio 2,5 volte maggiore rispetto ai non esposti di sviluppare la malattia. Sia il rotenone sia il paraquat presentano una specifica tossicità mitocondriale: entrambi bloccano il complesso I della catena respiratoria, inibendo l'ossidazione dell' NADH a NAD^+ , e aumentano la produzione cellulare di **specie reattive dell'ossigeno (ROS)**.

Come per gli altri fattori ambientali, anche l'esposizione ai pesticidi sembra produrre un rischio differente in individui con un diverso corredo genetico. Il rischio di MP da esposizione cronica a paraquat, per esempio, varia in base all'espressione di specifiche isoforme del gene codificante per il trasportatore della dopamina ed è particolarmente elevato in soggetti che non esprimono l'enzima glutatione-S-transferasi di tipo T1.

Esposizione a solventi. Dopo diversi *report* aneddotici che segnalavano la comparsa di MP in soggetti cronicamente a contatto con solventi, uno studio caso-controllo su 99 paia di gemelli discordanti per MP ha confermato l'associazione positiva tra aumentato rischio di malattia ed esposizione a tricloroetilene, percloroetilene e tetracloruro di carbonio.

Il tricloroetilene, ampiamente utilizzato nell'industria alimentare e farmaceutica fino agli anni Settanta, aumenterebbe di sei volte il rischio di sviluppare la MP nei lavoratori esposti rispetto ai soggetti non esposti. Il percloroetilene o tetracloroetilene è ancora oggi un solvente particolarmente utilizzato per lo sgrassaggio dei metalli, nell'industria chimica e farmaceutica ed in ambito domestico; il contatto cronico con questa molecola espone a un rischio di ammalarsi di MP dieci volte superiore rispetto ai non esposti. Il tetracloruro di carbonio è stato per lungo tempo utilizzato per il lavaggio a secco, come liquido di raffreddamento e negli estintori; dal 1940 il suo impiego si è progressivamente ridotto per via della dimostrata tossicità ambientale. L'esposizione cronica a questa molecola aumenterebbe di circa due volte l'insorgenza di MP rispetto ai non esposti.

Esposizione a metalli. Nonostante i dati epidemiologici forniscano un supporto limitato, evidenze sperimentali dimostrano chiaramente il ruolo causale di molti metalli nella patogenesi del parkinsonismo.

Il legame del ferro e di altri metalli alla neuromelanina contenuta nei neuroni pigmentati della *substantia nigra* spiega la particolare vulnerabilità di questa popolazione cellulare al danno indotto dall'accumulo di metalli. Proprio la selettività di questo legame espone le cellule dopaminergiche all'azione pro-ossidante dei metalli, alla formazione e accumulo di ROS e ai conseguenti processi di perossidazione lipidica e stress cellulare. Alcuni metalli sarebbero in grado di intervenire negativamente su differenti processi della trasmissione dopaminergica: il piombo, per esempio, riduce la sintesi di dopamina, inibendo l'enzima tirosina-idrossilasi, ne diminuisce la ricaptazione, bloccando lo specifico trasportatore e modifica l'espressione post-recettoriale dei recettori dopaminergici.

Altri metalli, come il manganese, sarebbero capaci di accumularsi all'interno dei mitocondri e inibire direttamente la funzione respiratoria. Lo zinco, l'alluminio e il mercurio sembrano, invece, indurre l'organizzazione in fibrille dell'alfa-sinucleina, avviando in questo modo la formazione di aggregati insolubili.

Tabagismo. Diversamente da quanto accade per le patologie cardiovascolari e cerebrovascolari, respiratorie e tumorali, numerose evidenze epidemiologiche hanno appurato il ruolo protettivo del fumo di sigaretta nell'insorgenza della MP. Il rischio di malattia si correla in maniera inversa sia con il numero di sigarette fumate sia con gli anni di tabagismo: maggiormente protetto sarebbe l'individuo che fuma un più alto numero di sigarette da un maggior numero di anni.

La probabilità di ammalarsi di MP sarebbe dunque minima nei fumatori e crescerebbe negli ex-fumatori in maniera proporzionale al numero di anni trascorsi dal momento di sospensione dall'abitudine tabagica.

La nicotina, in particolare, sembrerebbe aver un'azione neuroprotettiva nei confronti delle cellule dopaminergiche della *substantia nigra*: in modelli animali di malattia, essa sembrerebbe stimolare il rilascio di dopamina nello striato e preservare i neuroni dopaminergici dagli ulteriori insulti lesivi diretti alla via nigro-striatale.

FATTORI ALIMENTARI

Il ruolo della dieta nella MP è attualmente oggetto di numerosi studi. Gli acidi grassi polinsaturi sembrano svolgere un'azione protettiva sia in maniera diretta, contrastando la risposta infiammatoria, sia indiretta, riducendo il potenziale nocivo di alcune tossine ambientali. Ruolo analogo potrebbe avere la vitamina D, attualmente considerata come fattore neurotrofico per le cellule dopaminergiche della *substantia nigra*.

In studi differenti, coorti di pazienti affetti da MP sembrano presentare una condizione più frequente di ipovitaminosi D rispetto alle popolazioni sane di controllo. Una dieta ricca in vitamina D e l'esposizione alla luce solare, principali condizioni favorevoli alla sua sintesi, sono attualmente considerati fattori di protezione nella MP.

Altro fattore alimentare in studio per la possibile azione nel contrastare l'insorgenza della MP, è il caffè. La caffeina sembrerebbe avere un'azione protettiva sui neuroni dopaminergici della *substantia nigra* attraverso un effetto antagonista sui recettori A2A dell'adenosina.

TRAUMI CRANICI

Il contributo dei traumi cranici all'insorgenza della MP ha ricevuto maggiore attenzione da quando Cassius Clay, conosciuto anche come Muhammad Ali, pugile tra i più famosi e apprezzati della storia, ha ricevuto una diagnosi di MP all'età di 42 anni.

Una recente metanalisi ha confermato che traumi cranici di gravità tale da produrre un'alterazione dello stato di coscienza sono statisticamente correlati a ▶

un rischio aumentato di sviluppare la MP. Questo tipo di correlazione ha importanti risvolti in ambito di politiche sanitarie, specialmente se si consideri il crescente numero di bambini e adolescenti che ogni anno si avvicina alle discipline da combattimento.

Diversi possibili meccanismi possono legare i traumi cranici all'aumentato rischio di MP. L'ipotesi più plausibile è rappresentata dai meccanismi della neuroinfiammazione: i traumi cranici possono alterare l'integrità della barriera emato-encefalica e indurre infiltrazione da parte dei leucociti e attivazione della microglia. Essi possono altresì compromettere la funzione mitocondriale e potenziare la tossicità indotta dal glutammato.

PATOGENESI DELLA MALATTIA DI PARKINSON

Dal punto di vista patologico, l'elemento contraddistintivo della MP è rappresentato dalla perdita delle cellule dopaminergiche della **pars compacta** della **substantia nigra** e dalla conseguente riduzione dei livelli striatali di dopamina. Meccanismi differenti concorrono ad avviare e a sostenere questo processo neurodegenerativo: ancora oggi non è possibile stabilire quale meccanismo abbia luogo per primo e quali invece ne rappresentino una conseguenza.

Stress ossidativo e disfunzione mitocondriale. I neuroni dopaminergici della **substantia nigra** sono cellule intrinsecamente predisposte allo stress ossidativo. Tale suscettibilità è riconducibile principalmente a due motivi. *In primis*, queste cellule hanno un enorme fabbisogno energetico sia per l'elevato numero di connessioni sinaptiche (> 400.000 per ogni corpo cellulare) sia per l'altissima frequenza delle scariche neuronali.

In secondo luogo, il metabolismo della dopamina genera tossine endogene che, se non opportunamente inattivate, portano alla formazione di grandi quantità di ROS.

L'evidenza più antica del ruolo dello stress ossidativo nella patogenesi della MP proviene dalla conoscenza dei meccanismi d'azione dell'MPTP, molecola in grado di indurre nell'animale da laboratorio una forma subacuta di parkinsonismo, analoga alla MP idiopatica per caratteristiche cliniche, aspetti neuropatologici e risposta al trattamento dopaminergico. L'MPTP è un composto lipofilo che, metabolizzato nel catione tossico MPP⁺ dall'enzima MAO-B (monoamino-ossidasi di tipo B) delle cellule gliali, penetra nei neuroni dopaminergici della **substantia nigra** attraverso il trasportatore della dopamina e interferisce negativamente con il complesso I della catena respiratoria; il risultato finale è il blocco dell'attività mitocondriale e l'avvio del processo di morte neuronale.

Come già precedentemente riportato e analogamente all'MPTP, diverse tossine ambientali, come il rotenone e il paraquat, associate all'aumentato rischio di insorgenza di MP, presentano una tossicità selettiva per i mitocondri delle cellule dopaminergiche della **substantia nigra**. Conferma aggiuntiva del danno ossidativo presente in corso di MP deriva dagli studi autopsici condotti sulla **substantia nigra** di pazienti affetti: queste indagini hanno accertato concentrazioni notevolmente aumentate dei prodotti di ossidazione di lipidi, proteine ed acidi nucleici e un incremento compensatorio dei livelli di attivazione dei sistemi enzimatici antiossidanti. Considerazioni di ordine genetico testimoniano ulteriormente il peso dello stress ossidativo e della disfunzione mitocondriale nella patogenesi della MP. I principali geni responsabili di forme autosomiche recessive di MP (*Parkin*, *DJ-1*, *PINK1*) codificano tutti per proteine implicate nella funzione mitocondriale. Il fattore trascrizionale PGC1 α , associato al rischio di sviluppare MP in analisi del tipo *genome-wide*, possiede un ruolo rilevante nell'ambito del *turnover* mitocondriale e mostra ridotti livelli

di espressione nel cervello di pazienti affetti da MP. Lo stesso fattore trascrizionale sarebbe implicato nella disfunzione mitocondriale alla base della forma di parkinsonismo monogenetico indotta da mutazioni del gene *Parkin*; l'iperespressione di questo gene avrebbe, infine, azione neuroprotettiva nei modelli animali di MP indotti dall'esposizione a tossine mitocondriali.

Formazione e accumulo di alfa-sinucleina. L'aspetto anatomopatologico contraddistintivo della MP è la presenza di inclusioni eosinofile citosoliche, denominate **corpi di Lewy** (*vedi box*), all'interno dei neuroni dopaminergici della SN. Il principale costituente di queste inclusioni è l'alfa-sinucleina, una proteina fisiologicamente implicata nel traffico vescicolare e nella trasmissione sinaptica. In corso di MP, l'alfa-sinucleina nativa va incontro ad alterazioni conformazionali (*misfolding*) e si organizza in protofibrille e fibrille insolubili all'interno dei corpi di Lewy insieme all'ubiquitina e ad altre proteine, neurofilamenti e subunità del proteosoma.

Il significato dei corpi di Lewy non è ancora del tutto noto: se da una parte rappresenterebbero la modalità attraverso cui la cellula fa fronte all'accumulo di proteine insolubili, dall'altra parte numerose evidenze ne testimoniano il ruolo tossico diretto. I corpi di Lewy sembrano avere un'azione nociva diretta sull'apparato del Golgi, determinandone la frammentazione, e potrebbero indurre una disfunzione sinaptica a seguito del legame alle proteine del complesso **SNARE** (*Soluble NSF Attachment Protein*, in cui NSF indica un fattore sensibile alla N-etilmaleimide).

Questi stessi aggregati sembrerebbero poi permeabilizzare le vescicole intracellulari contenenti dopamina, determinandone la liberazione nel citosol e l'esposizione a quella serie di reazioni esitanti nella formazione di metaboliti tossici e di **ROS**. Risultato finale di questi eventi è la perdita neuronale. Colture cellulari di neuroni dopaminergici esprimenti forme anomale di alfa-sinucleina e ricche in corpi di Lewy presentano un tasso di apoptosi doppio rispetto a colture cellulari non mutate.

Questi stessi studi hanno dimostrato come la tossicità dei corpi di Lewy sia strettamente connessa alla contemporanea presenza degli accumuli intracellulari di dopamina: qualora, nelle colture cellulari iperesprimenti l'alfa-sinucleina anomala, si produceva la deplezione di dopamina attraverso l'inibizione dell'enzima tirosina-idrossilasi, il tasso apoptotico ritornava entro valori fisiologici. Ne risulta che lo stress ossidativo, indotto dal catabolismo della dopamina intracellulare, rappresenta il meccanismo neurodegenerativo principale e che la presenza di corpi di Lewy funge da *primum movens* in questi modelli cellulari di malattia.

Il legame tra **alfa-sinucleina** e **stress ossidativo** diventa poi chiaramente interconnesso se pensiamo che sia *in vivo* che *in vitro* lo stress ossidativo aumenta l'organizzazione dell'alfa-sinucleina in strutture insolubili e dunque la formazione di nuovi corpi di Lewy. Anche le più recenti evidenze in ambito genetico testimoniano il ruolo rilevante dell'alfa-sinucleina, ma allo stesso tempo, non ne chiariscono il significato. Sono responsabili di una forma di parkinsonismo autosomica dominante sia mutazioni puntiformi del gene dell'alfa-sinucleina sia la triplicazione dello stesso gene, quest'ultimo evento responsabile di un fenotipo clinico più grave, simile alla malattia a corpi di Lewy, in cui gli aggregati proteici non sono limitati alla **substantia nigra**, ma diffusi alla corteccia encefalica. Dall'altra parte, un altro parkinsonismo monogenetico, quello da mutazione del gene *Parkin* a trasmissione autosomica recessiva, si caratterizza per una degenerazione della **substantia nigra** in assenza dei corpi di Lewy. **Deficit dei processi di clearance proteica.** I processi fisiologicamente coinvolti

I CORPI DI LEWY

I **corpi di Lewy** furono scoperti nel 1912 da Friedrich Lewy, neurologo ebreo nato a Berlino nel 1885 e fuggito in America per sottrarsi alla dittatura nazista. Essi costituiscono la seconda più comune patologia delle cellule nervose dopo le alterazioni neurofibrillari presenti nella malattia di Alzheimer. Sono inclusioni eosinofile intra-citoplasmatiche di forma sferica di 5-25 µm di diametro, con una zona centrale densa circondata da un alone pallido; talora possono anche riscontrarsi in sede extracellulare quando liberati da una cellula morente. Sono costituiti da proteine, tra cui ubiquitina, neurofilamenti ma soprattutto **alfa-sinucleina**, quest'ultima una proteina presinaptica mutata in alcune forme di MP familiare.

Oltre ai corpi di Lewy è possibile anche riconoscere i **neuriti di Lewy**, contenenti anormali filamenti di alfa-sinucleina simili a quelli presenti nei corpi di Lewy. La loro formazione attraversa differenti fasi da quella iniziale in cui particelle simili a polvere interagiscono con alfa-sinucleina e si aggregano a filamenti di ubiquitina, sino alla progressiva degenerazione e morte dei neuroni colpiti. I corpi di Lewy rappresentano una caratteristica istopatologica dalla MP sia nelle forme familiari che sporadiche, con rare eccezioni (Pouloupoulos et al, 2012), e forniscono un **marker** diagnostico essenziale per la diagnosi anatomopatologica al pari della specifica distribuzione della perdita cellulare.

Nella MP la distribuzione dei corpi di Lewy è generalizzata e sono colpite in particolare le cellule nervose della **substantia nigra**, del **locus coeruleus**, dei nuclei dorsale del vago, del nucleo basale di Meynert e dell'ipotalamo e talora anche della corteccia cerebrale e del talamo. Anche il sistema nervoso autonomo è ampiamente interessato, dal nucleo salivatorio, al nucleo di Edinger-Westphal ai gangli simpatici e parasimpatici. (Gibb e Lees, 1988). Tali alterazioni sono tuttavia presenti anche nella **demenza con corpi di Lewy**, nei soggetti anziani e in una varietà di patologie neurodegenerative. Gli studi autopsici sui cervelli di persone con MP indicano che la diffusione dei corpi di Lewy è correlata con la natura e la gravità della patologia e anche per tali motivi è stato suggerito un loro ruolo nei processi che portano alla malattia (Luk e Lee, 2014).

Secondo Braak et al (2003), il patologico accumulo di alfa-sinucleina nei corpi di Lewy segue una sequenza temporale distinguibile in sei stadi con percorso ascendente dal nucleo olfattorio alla corteccia cerebrale. Nelle fasi precoci sono interessati il nucleo dorsale motorio dei nervi glossofaringeo e vago e il nucleo olfattorio anteriore. La malattia continua il suo cammino ascendente raggiungendo poi il tronco-encefalo. I disturbi motori appaiono evidenti quando viene interessata la **substantia nigra**. Nelle fasi più avanzate vi è un interessamento corticale che inizia dalla corteccia temporale antero-mediale, prosegue con le aree di associazione e prefrontale e infine interessa

le aree motorie. La presenza di corpi di Lewy nella corteccia temporale è collegata alle comparsa di allucinazioni (Harding et al, 2002).

Altri autori tuttavia non confermano una precisa correlazione tra corpi di Lewy e parametri quali gravità della sintomatologia, durata del parkinsonismo e carico nigrale di alfa-sinucleina. È invece la distruzione delle cellule nervose a correlare significativamente con la perdita della dopamina striatale e del trasportatore di dopamina e con la durata e gravità della compromissione motoria. Inoltre tra il 6 e il 43 per cento dei casi di MP non è dimostrabile la progressione della MP secondo l'ipotesi di Braak e, d'altro canto, una percentuale di soggetti anziani, compresa tra il 30-55 per cento, con presenza diffusa di corpi di Lewy non presenta sintomi neurologici o psichiatrici. Infine la presenza di corpi di Lewy senza perdita neuronale in aree cerebrali specifiche non ha un impatto clinico e pertanto la sua predittività è discutibile (Jellinger, 2009).

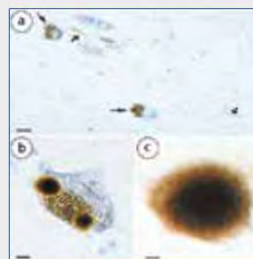


Figura 1. a. Due cellule pigmentate, ciascuna contenente un corpo di Lewy alfa-sinucleina positivo (freccette sottili) e neuriti di Lewy (freccette spesse) anch'essi alfa-sinucleina positivi. **b.** Cellula nervosa pigmentata con due corpi di Lewy alfa-sinucleina positivi. **c.** Corpo di Lewy libero (da Spillantini et al., 1997)

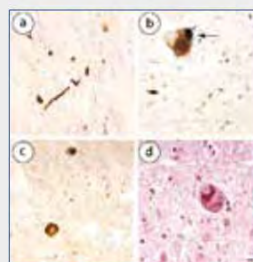


Figura 2. a. Neuriti di Lewy alfa-sinucleina-positivi nella **substantia nigra**. **b.** Corpi di Lewy alfa-sinucleina-positivi (freccia) in cellule nervose pigmentate della **substantia nigra**. **c.** Due corpi di Lewy alfa-sinucleina positivi nella corteccia cingolata. **d.** Sezioni di **substantia nigra** colorate con ematossilina-eosina con una cellula nervosa pigmentata contenente un corpo di Lewy. Scala per a-d, corrispondente a 10 µm.

nella rimozione delle strutture cellulari invecchiate o alterate sono l'autofagia e la via proteolitica dell'ubiquitina-proteasoma. L'autofagia regola il **turnover** fisiologico di svariati costituenti cellulari, inclusi organuli e proteine, mediante un processo multifasico che coinvolge l'attività degradativa lisosomiale. Il sistema ubiquitina-proteasoma è un complesso multienzimatico il cui ruolo nella de-gradazione di proteine alterate è stato recentemente caratterizzato: le proteine destinate alla degradazione vengono coniugate a molecole di ubiquitina e le proteine poliubiquitinate sono condotte selettivamente al proteasoma.

Le evidenze precedentemente riportate descrivono la MP come una patologia eziologicamente connessa all'accumulo di alfa-sinucleina malformata; particolarmente critico è dunque il ruolo dei meccanismi di autofagia e del sistema ubiquitina-proteasoma, fisiologicamente implicati nella degradazione di proteine a potenziale cito-tossico. A seconda dello stato conformazionale e di quello funzionale, l'alfa-sinucleina può essere degradata sia dalla via proteolitica dell'ubiquitina-proteasoma che dalla via autofagica.

Chiare evidenze tuttavia dimostrano come entrambi i meccanismi siano strutturalmente e funzionalmente compromessi in corso di MP. Nella **substantia nigra** dei pazienti parkinsoniani è possibile riscontrare una riduzione delle concentrazioni di subunità del proteosoma e un eccesso di vacuoli autofagici. Le forme mutate di alfa-sinucleina, pur legandosi con alta affinità alla membrana lisosomiale, non vengono efficacemente traslocate nel lisosoma per la degradazione, bloccando in tal modo anche il catabolismo di altri substrati citotossici.

A fronte di quanto riportato, non è ancor oggi possibile dire se l'incapacità dei meccanismi di **clearance** di far fronte all'eccesso di alfa-sinucleina sia primaria, e dunque rilevante nella patogenesi della MP, o secondaria, e dunque attribuita alla saturazione legata all'eccesso di substrato. Diverse evidenze sembrano a favore della prima ipotesi. Due forme monogenetiche di parkinsonismo sono legate a mutazioni di geni che codificano per proteine implicate nel sistema ubiquitina-proteasoma. Il gene *Parkin* codifica per una E3 ubiquitina-ligasi, enzima implicato nella ubiquitinazione dei substrati, mentre il gene *UCHL1* co-difica per una proteina implicata nel riciclo delle molecole di ubiquitina.

Ulteriori evidenze a favore di un deficit primario dei meccanismi di **clearance** nella patogenesi della MP sono laboratoristiche: inibendo la funzione del proteosoma in colture di neuroni mesencefalici, si genera la formazione di accumuli di alfa-sinucleina e la perdita selettiva di neuroni dopaminergici.

Neuroinfiammazione. Qualunque modificazione patologica abbia luogo a carico del tessuto cerebrale, essa si associa sempre a un processo infiammatorio che coinvolge sia la microglia che l'astroglia. Questa regola, applicabile a qualunque patologia neurodegenerativa, è valida anche per la MP.

Differenti studi dimostrano direttamente o indirettamente l'esistenza di un processo flogistico in corso di MP. Indagini epidemiologiche mostrano un minor rischio di insorgenza di MP nei pazienti che fanno uso cronicamente di farmaci anti-infiammatori non steroidei. Ricerche in ambito di immunologia clinica hanno

associato specifici *loci* HLA alla MP e hanno riscontrato che i livelli ►

di citochine liquorali sono significativamente più alti nei pazienti parkinsoniani rispetto agli individui sani di controllo. A ulteriore sostegno del ruolo dell'infiammazione nella MP, tecniche PET hanno mostrato un'attivazione della microglia nella *substantia nigra* dei pazienti affetti e studi *post mortem* hanno permesso il riscontro di alti livelli di mediatori infiammatori cerebrali nei soggetti affetti. Un aumento dei livelli plasmatici di TNF- α e IL1- β è stato rilevato in modelli animali di MP e un recente studio condotto *in vitro* e su un modello murino ha dimostrato che la neutralizzazione del TNF α solubile attenua la perdita di neuroni dopaminergici.

In corso di MP, la risposta neuroinfiammatoria è legata al processo neurode-generativo attraverso un meccanismo a cascata: i fenomeni di morte cellulare innescano i meccanismi neuro-immunitari e la conseguente attivazione mi-crogliale contribuisce all'insulto lesivo mediante il rilascio di **molecole citotos-iche**, quali radicali liberi, ossido nitrico, proteasi e citochine pro-infiammatorie (TNF- α e IL1- β). In altri casi, seppur limitati, la risposta neuroinfiammatoria può però esitare in effetti neuroprotettivi, come quelli mediati dal rilascio di citochine anti-infiammatorie (IL4, IL10), dalla rimozione di ROS ad opera degli astrociti o dall'incre-mentata produzione locale di fattori neurotrofici, quali **BDNF** (*brain-derived neurotrophic factor*) e **GDNF** (*glial cell-derived neurotrophic factor*). Risulta evidente che il reale impatto che il processo flogistico esercita sulla patogenesi e/o l'eventuale progressione del danno tissutale in corso di MP rimane anch'esso da chiarire. La modulazione della risposta infiammatoria, che accompagna il danno neuronale nigro-striatale, viene tuttavia vista, in prospettiva, come una possibile modalità terapeutica.

PARKINSONISMI MONOGENETICI

Appartiene agli ultimi due decenni la scoperta dei diversi geni responsabili di parkinsonismo a trasmissione autosomica dominante o recessiva. Studi su

ampie casistiche hanno dimostrato che le forme monogenetiche di MP rappresentano solo il 20 per cento dei casi ad esordio giovanile (prima dei 50 anni) e il 3 per cento di quelli a comparsa tardiva. La conoscenza di questi geni ha comunque offerto un notevole contributo alla comprensione del processo degenerativo alla base della MP: è verosimile che i meccanismi patogenetici identificati nelle forme monogenetiche giochino un ruolo centrale anche nel parkinsonismo idiopatico.

I geni più comunemente associati alla MP familiare sembrano coinvol-ti in una *pathway* comune alla cui base esiste uno squilibrio tra l'accu-mulo intracellulare di proteine a conformazione anomala e la capacità dei neuroni di eliminarle in maniera appropriata attraverso le vie dell'autofagia e dell'ubiquitina-proteosoma.

I geni più comunemente associati al parkinsonismo sono:

- ♦ *PARK2/parkin*;
- ♦ *PARK6/PINK1*;
- ♦ *PARK7/DJ-1*;
- ♦ *PARK1/SNCA*;
- ♦ *PARK8/LRRK2*.

Gli altri geni, molto più rari da un punto di vista epidemiologico, sono riportati nella *tabella 1*.

Il gene **PARK2** è responsabile di un parkinsonismo a trasmissione autoso-mica recessiva che è la causa più frequente di MP giovanile. Codifica per una proteina, denominata parkina, ad attività ubiquitina-ligasica, rinvenuta anche all'interno dei corpi di Lewy. Sono state identificate più di 100 mutazioni del ge-ne, comprendenti sia mutazioni puntiformi (missense o troncanti) che riarran-giamenti genici (delezioni e moltiplicazioni di uno o più esoni): tutte finiscono con l'alterare la funzione della proteina parkina e ridurre i livelli di attività della via proteolitica dell'ubiquitina-proteosoma. Sono state altresì riportate muta-zioni in eterozigosi del gene parkina in individui con fenotipo parkinsoniano: il

Parkinsonismi monogenetici

LOCUS	EREDITARIETÀ	CROMOSOMA	GENE	NOME DELLA PROTEINA	FUNZIONE DELLA PROTEINA
PARK 1	AD	4q21-23	SNCA	a-synuclein	proteina sinaptica
PARK2	AR	6q25.2-q27	PRKN	parkin	ligasi implicata nell'ubiquitinazione dei substrati da degradare
PARK3	AD	2q13	SPR	sepiapterina reductasi	ossidoreduttasi implicata nel metabolismo della tetraidrobiopterina
PARK5	AD	4p14	UCHL-1	ubiquitin carboxyl-terminal esterase L1	idrolasi carbossi-terminale implicata nel recupero dell'ubiquitina
PARK6	AR	1p36-p35	PINK1	PTEN induced putative kinase 1	chinasi implicata nella sorveglianza della funzione mitocondriale
PARK7	AR	1p36	DJ-1	DJ-1	proteina implicata nella protezione dallo stress ossidativo
PARK8	AD	12p11-q13	LRRK2	dardarina/leucine-rich repeat kinase 2	proteina implicata nella trasduzione del segnale intracellulare, riorganizzazione del citoscheletro, traffico vescicolare, trasporto di membrana
PARK9	AR	1p36	ATP13A2	ATPase type 13A2	enzima lisosomiale
PARK11	AD	2q37.1	GIGYF2	GRB10 interacting GYF protein 2	proteina dalla funzione non ancora nota ma capace di regolare l'attività dei recettori ad azione tirosin-chinasica
PARK13	AD	2p12	OMI/HTRA2	HtrA serina peptidasi 2	serina-proteasi in grado di avviare la cascata apoptotica
PARK14	AR	22q13.1	PLA2G6	fosfolipasi A2	proteina implicata nel rimodellamento dei fosfolipidi di membrana
PARK15	AR	22q12-q13	FBXO7	F-box protein 7	ligasi implicata nell'ubiquitinazione dei substrati da degradare
PARK17	AD	16q11.2	VPS35	vacuolar protein sorting-associated protein 35	proteina implicata nel trasporto retrogrado dei vacuoli dagli endosomi all'apparato del Golgi
PARK18	AD	3q27.1	EIF4G1	eukaryotic translation initiation factor 4 gamma, 1	proteina implicata nel reclutamento dell'mRNA da parte dei ribosomi
PARK20	AR	21q22.2	SYNJ1	sinaptojanina 1	fosfatasi lipidica implicata nel recuperodelle vescicole sinaptiche

AD: autosomica dominante; AR: autosomica recessiva

Tabella 1

significato di queste mutazioni rimane incerto, potendo rappresentare condizioni causali di malattia o semplici fattori di rischio.

Il fenotipo clinico dei soggetti omozigoti è indistinguibile da quello della malattia idiopatica, se non per l'esordio precoce, talvolta dominato dalla distonia, per una maggiore simmetria dei segni, per la conservazione della funzione olfattiva e per la precoce comparsa di fluttuazioni motorie in corso di trattamento con L-Dopa; più raramente si riscontrano iperreflessia osteotendinea, neuropatia periferica, disautonomia e disturbi affettivi. I reperti autoptici consistono in una tipica perdita neuronale e gliosi con assenza dei corpi di Lewy nella *pars compacta* della *substantia nigra* e nel *locus coeruleus*.

Il gene **PARK6-PINK1** è causa della seconda forma più comune di MP familiare a trasmissione autosomica recessiva. Il gene codifica per una serin-treonin-chinasi implicata nel controllo della funzione mitocondriale: questa proteina sarebbe capace di riconoscere i mitocondri danneggiati e di indirizzarli verso il processo autofagico. Le mutazioni del gene più comuni, quasi tutte *missense*, cadono sul dominio enzimatico e alterano la funzione della proteina, determinando in tal modo un accumulo di mitocondri malfunzionanti e un incremento dello stress ossidativo intracellulare. Gli individui omozigoti per l'allele patologico sviluppano la malattia intorno alla quarta-quinta decade d'età e presentano un corteo di sintomi e segni identico a quello di **PARK2**.

Mutazioni del gene **DJ-1** rappresentano una rara causa MP familiare a trasmissione recessiva, con una frequenza inferiore all'1 per cento nei pazienti con esordio precoce della malattia. Il gene codifica per una proteina ad azione neuroprotettiva dotata di diverse funzioni, potendo svolgere il ruolo sia di chaperonina che di enzima proteolitico destinato ai processi di controllo della trascrizione, ai meccanismi di regolazione mitocondriale ed alle reazioni dirette a limitare lo stress ossidativo intracellulare.

Il quadro clinico è sovrapponibile a quello delle forme precedentemente descritte, con frequente riscontro di segni atipici come la distonia all'esordio, che può interessare anche il distretto craniale e cervicale.

Comuni anche i disturbi psichiatrici, talora gravi. Le rare mutazioni sinora descritte sono sia di tipo *missense* sia delezioni multiesoniche, e sono state descritte sia in condizione di omozigosi che, come per il gene *Parkin*, in eterozigosi, in quest'ultimo caso con significato patogenico dubbio.

Il gene **PARK1/SNCA** è stato il primo a essere identificato come causa di una forma ereditaria di MP, più precisamente di un parkinsonismo a trasmissione autosomica dominante. Codifica per la proteina alfa-sinucleina, principale co-stituyente dei corpi di Lewy. Le mutazioni del gene rappresentano una causa molto rara di parkinsonismo: sono state descritte sia duplicazioni/triplicazioni che alterazioni di tipo *missense*.

Tali mutazioni esitano nell'aumentata produzione della proteina o nella conversione della proteina in una forma strutturalmente alterata e per questo insolubile. Il parkinsonismo risultante compare mediamente intorno ai 45 anni e si esprime con tremore asimmetrico a riposo, rigidità, problemi di equilibrio e difficoltà nella deambulazione. La risposta alla L-Dopa è buona, ma la progressione della malattia è piuttosto rapida, visto che il decesso sopraggiunge in genere dopo circa dieci anni dall'esordio. Precoce risulta anche il deterioramento cognitivo associato alla disabilità motoria.

Gli studi autoptici dimostrano atrofia della *substantia nigra* e numerosi corpi di Lewy positivi per alfa-sinucleina e ubiquitina all'interno dei neuroni aminergici residui, non solo della *substantia nigra* ma anche del tronco encefalico e delle regioni corticali, un quadro neuropatologico sovrapponibile a quello osservato nella demenza con corpi di Lewy.

Il gene **PARK8/LRRK2** è causa della forma più comune di parkinsonismo monogenetico, essendo riconosciuto come causa dell'1,6 per cento circa delle forme sporadiche di MP e del 2,8-6,6 per cento di quelle familiari. Esso codifica per l'enzima **dardarina** (il termine *dardarina* deriva dal vocabolo basco "dar-dara", che ha il significato di "tremore"), appartenente alla superfamiglia delle **proteine Ras-GTPasi**.

La **dardarina** presenta una struttura complessa, formata dall'associazione di diversi domini altamente conservati; è una proteina a localizzazione primariamente citoplasmatica, adesa alla membrana esterna dei mitocondri in misura maggiore, e a quella del reticolo endoplasmatico e dell'apparato del Golgi, in frazione minore. La funzione della *dardarina* è ancora poco conosciuta. Sarebbe implicata nell'interazione con diverse strutture citosoliche e nello svolgimento di numerose attività quali trasduzione del segnale intracellulare, riorganizzazione del citoscheletro, traffico vescicolare, trasporto di membrana. Sono a tutt'oggi note più di 50 varianti del gene **LRRK2** di cui solo il 10 per cento sembrerebbe alterare significativamente la funzionalità della proteina.

Le mutazioni del gene **LRRK2** si trasmettono in maniera autosomica dominante, ma questo *pattern* di ereditarietà risulta spesso mascherato dal fenomeno della penetranza variabile: esordio e gravità della sintomatologia risultano assai variabili nei soggetti portatori delle mutazioni, facendo pensare che ulteriori fattori genetici e ancora non noti fattori ambientali concorrano a indurre la comparsa della malattia e a modificarne l'espressione clinica. Il concetto di penetranza variabile della mutazione spiega perché alcuni portatori delle varianti patologiche del gene manchino di una storia familiare positiva.

PARK8 ha, nel complesso, un esordio variabile (tra i 28 e gli 82 anni) e presenta, solitamente, una lenta progressione. Dal punto di vista clinico, la malattia **LRRK2**-correlata non differisce dalla forma idiopatica, se non per il rapporto di prevalenza M/F che è di 1/1 contrariamente alla MP idiopatica dove è 3/1; dal fenotipo parkinsoniano classico, si discostano soltanto rarissimi casi ad esordio anomalo.

Dal punto di vista dell'espressione anatomico-patologica, **PARK8** risulta variabile, potendo passare dall'assenza di una qualsiasi modificazione patologica al riscontro di reperti tipici e/o al rinvenimento di alterazioni non tipicamente parkinsoniane, ma appartenenti ad altre patologie, come la malattia di Alzheimer o l'atrofia multisistemica.

Accanto ai geni causativi di forme di parkinsonismo monogenetico, recenti studi di *linkage* hanno identificato geni le cui alterazioni sono riconosciute come fattori di rischio per lo sviluppo di MP. Il gene più rilevante in questo ambito

probabilmente il **GBA**. Esso codifica per l'enzima lisosomiale beta-glucocerebrosidasi; mutazioni in stato di omozigosi o di eterozigosi composta sono responsabili della malattia di Gaucher.

L'interesse per questo gene è nato quando si è dimostrato che nei pazienti affetti da MP l'attività enzimatica della **beta-glucocerebrosidasi** nella *substantia nigra* era ridotta di circa un terzo. Una singola mutazione del gene **GBA** è oggi rinvenuta nel 3 per cento delle forme sporadiche di MP e nel 25 per cento dei parkinsonismi a esordio precoce. Negli individui eterozigoti l'attività della beta-glucocerebrosidasi a livello della *substantia nigra* è ridotta del 58 per cento rispetto agli individui sani.

ANATOMIA PATOLOGICA DELLA MALATTIA DI PARKINSON

La degenerazione di cellule nervose della **substantia nigra** rappresenta a tutt'oggi l'aspetto più significativo della MP.

Negli anni Sessanta Hornykiewicz dimostrò nei soggetti con MP una riduzione della dopamina (DA) striatale e, contemporaneamente, una efficace risposta terapeutica alla L-Dopa, un precursore della DA, carente nei soggetti con MP a causa della degenerazione delle cellule nigro-striatali (Hornykiewicz, 1966). L'aspetto anatomico-patologico più caratteristico della MP è la perdita di neuroni che producono la DA, i cui corpi cellulari sono nella *substantia nigra pars compacta (SNpc)* (figura 1) e la presenza al loro interno di inclusioni citoplasmatiche denominate corpi di Lewy, costituite da differenti proteine, principalmente alfa-sinucleina e poi ubiquitina (figura 2).

I corpi cellulari dei neuroni dopaminergici, collocati nella **SNpc**, proiettano principalmente verso il **putamen** e la deplezione di DA è più pronunciata nel *putamen* dorso-laterale che rappresenta il principale sito di proiezione per questi neuroni. All'esordio dei sintomi della MP, il DA nel *putamen* è ridotto di circa l'80 per cento, mentre il 60 per cento dei neuroni dopaminergici della **SNpc** sono già distrutti. La perdita di questi neuroni, che normalmente contengono neuromelanina, produce il tipico aspetto macroscopico della **SNpc** in corso di MP, la depigmentazione (figura 2), e tale perdita appare correlata anche con i livelli del trasportatore di DA.

Anche se l'età è un importante fattore di rischio per la MP, come sopra riportato, i processi alla base della perdita di neuroni dopaminergici, in corso dell'invecchiamento fisiologico, sono probabilmente differenti da ciò che succede nella MP.

Alcuni autori hanno affermato che la differenza tra degenerazione in corso di PD e invecchiamento fisiologico delle cellule dopaminergiche sarebbe legato solo all'intensità dei processi degenerativi più che al tipo di cellule coinvolto. In realtà il sottogruppo di cellule nigrali dopaminergiche che degenerano nella MP non sono le stesse che vengono distrutte durante il normale invecchiamento. Come detto in precedenza, nella MP la perdita di cellule è concentrata nelle porzioni ventrali e caudali della **SNpc**, mentre nel corso del normale

Substantia nigra e corpi di Lewy

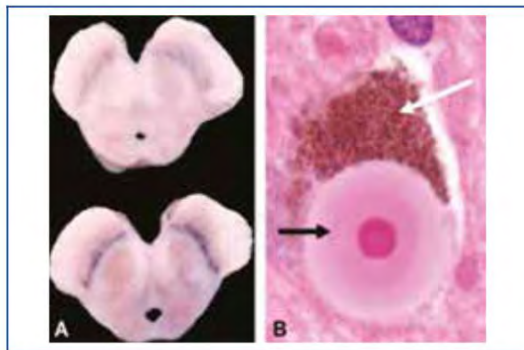


Figura 2. (A) In basso sezione di mesencefalo che mostra una normale pigmentazione della *substantia nigra* in un cervello normale; in alto depigmentazione della *substantia nigra* proveniente da un cervello di soggetto con MP. **(B)** Sezione al microscopio di *substantia nigra* con un neurone contenente neuromelanina (freccia bianca) e un corpo di Lewy (freccia nera) all'interno del citoplasma del neurone. Osservare che il corpo di Lewy ha una parte centrale densa e un alone più chiaro. (da Fahn S, Hallett M, Jankovic J. The 2013 Aspen Course on Parkinson's Disease and Other Movement Disorders. Medscape Education Neurology & Neurosurgery).

Figura 2

invecchiamento è più colpita la porzione dorsale della **SNpc** (Damier et al, 1999). Un altro aspetto interessante è che il grado di compromissione del nucleo striato appare più pronunciato rispetto all'entità della perdita dei neuroni dopaminergici. Questo dato suggerisce che le terminazioni nervose dopaminergiche striatali sono gli obiettivi primari del processo degenerativo: la morte neuronale nella MP sarebbe pertanto il risultato di un processo di tipo **dying back**. Questi dati si basano anche su risultati sperimentali: in scimmie trattate con MPTP, è stato dimostrato che la distruzione dei terminali striatali precede quella delle cellule nervose della **SNpc** (Herkenham et al, 1991), mentre la protezione delle terminazioni striatali, in ratti trattati con MPTP, previene la perdita dei neuroni dopaminergici della **SNpc** (Wu et al, 2003).

Si pensa comunemente che la neuropatologia della MP sia caratterizzata soltanto dalla perdita di neuroni dopaminergici. In realtà la neurodegenerazione si estende ben oltre i neuroni dopaminergici.

La neurodegenerazione e la presenza di corpi di Lewy sono stati riscontrati nei sistemi noradrenergici (**locus coeruleus**), serotonergici (**raphe**), e colinergici (**nucleo basale di Meynert**, **nucleo dorsale motorio del vago**), ma anche nella corteccia cerebrale, specie quella cingolata ed entorinale, nel bulbo olfattorio e nel sistema nervoso autonomo. La degenerazione di queste strutture è alla base dei sintomi non motori della MP; in particolare la degenerazione delle **strutture ippocampali e corticali** contribuisce nei soggetti con MP al manifestarsi della compromissione dei processi cognitivi che può giungere in alcuni casi sino alla demenza.

La diagnosi di MP, come vedremo nei capitoli successivi, è fatta abitualmente sulla base degli aspetti sintomatologici, ma una diagnosi definitiva richiede, come sopra riportato, l'identificazione sia della perdita di neuroni dopaminergici della **SNpc** sia della presenza dei corpi di Lewy. In realtà questi ultimi non sono specifici per la MP, potendosi riscontrare in una forma di demenza denominata "a corpi di Lewy," e occasionalmente anche in soggetti di età avanzata. Il ruolo dei corpi di Lewy nella morte delle cellule neuronali è controversa come anche le ragioni di un loro incremento nella malattia di Alzheimer.

Fotomicrografia di sezioni di *substantia nigra* (SN) di ratto

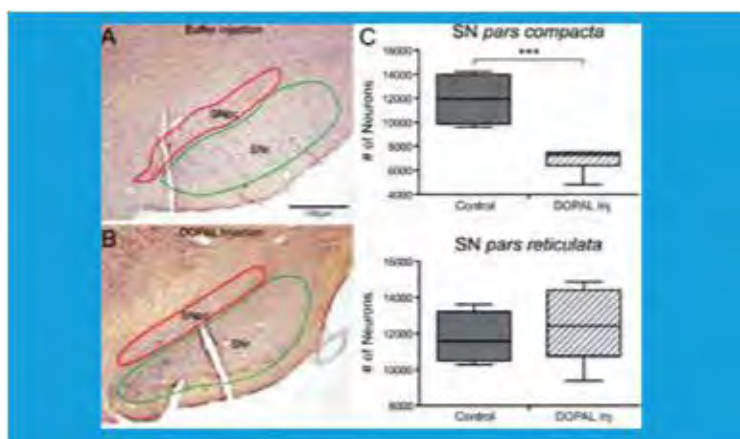


Figura 1. Cerchiata in rosso la *pars compacta* (pc), cerchiata in verde la *pars reticulata* (pr) della *substantia nigra*. La sezione A proviene da ratti non trattati, la sezione B da ratti trattati con una sostanza neurotossica per le cellule dopaminergiche, DOPAL. Nella immagine B si nota un notevole depauperamento delle cellule dopaminergiche della SNpc che non si osserva invece per le cellule della SNpr. Notare in C la significativa perdita di neuroni della SNpc dopo iniezione di DOPAL confrontata con i ratti di controllo, mentre nessuna riduzione di cellule si osserva nella SNpr sia dei ratti trattati sia di quelli non trattati (da Panneton WM, Kumar VB, Gan Q, Burke WJ, Galvin JE. The Neurotoxicity of DOPAL: Behavioral and Stereological Evidence for Its Role in Parkinson Disease Pathogenesis. PLoS ONE, 2010)

Figura 1

BIBLIOGRAFIA

- Abou-Sleiman PM, Muqit MM, Wood NW. *Expanding insights of mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease*. Nat Rev Neurosci. 2006;7:207-19.
- Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. *Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease*. Neurobiol Aging. 2003; 24:197-211.
- Damier P, Hirsch EC, Agid Y, et al. *The substantia nigra of the human brain. II. Patterns of loss of dopamine-containing neurons in Parkinson's disease*. Brain. 1999;122:1437-48.
- De Michele G, Filla A, Volpe G, et al. *Environmental and genetic risk factors in Parkinson's disease: a case-control study in southern Italy*. Mov Disord. 1996;11:17-23.
- Foltynie T, Kahan J. *Parkinson's disease: an update on pathogenesis and treatment*. J Neurol. 2013;260:1433-40.
- Gibb WRG, Lees AJ. *The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease*. J Neurol Neurosurgery and Psychiatry 1988;51:745-52.
- Goldman SM, Quinlan PJ, Ross GW, et al. *Solvent exposures and Parkinson disease risk in twins*. Ann Neurol. 2012;71:776-84.
- Goldman SM. *Environmental toxins and Parkinson's disease*. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2014;54:141-64.
- Harding AJ, Broe GA, Halliday GM. *Visual hallucinations in Lewy body disease relate to Lewy bodies in the temporal lobe*. Brain. 2002; 125:391-403.
- Herkenham M, Little MD, Bankiewicz K, et al. *Selective retention of MPP+ within the mono-aminergic systems of the primate brain following MPTP administration: an in vivo autoradiographic study*. Neuroscience. 1991;40:133-58.
- Hirsch EC, Vyas S, Hunot S. *Neuroinflammation in Parkinson's disease*. Parkinsonism Relat Disord. 2012;18 Suppl 1:S210-2.
- Hornykiewicz O. *Dopamine (3-hydroxytyramine) and brain function*. Pharmacol. Rev. 1966;18: 925-964.
- Jafari S, Etminan M, Aminzadeh F, et al. *Head injury and risk of Parkinson disease: a systematic review and meta-analysis*. Mov Disord. 2013;28:1222-9.
- Jellinger KA. *Formation and development of Lewy pathology: a critical update*. J Neurol. 2009;256 Suppl 3:270-279.
- Jenner P. *Oxidative stress in Parkinson's disease*. Ann Neurol. 2003;53 Suppl 3:S26-36.
- Kamel F, Goldman SM, Umbach DM, et al. *Dietary fat intake, pesticide use, and Parkinson's disease*. Parkinsonism Relat Disord. 2014;20:82-7.
- Klein C, Westenberger A. *Genetics of Parkinson's disease*. Cold Spring Harb Perspect Med. 2012;2:a008888.
- Lesage S, Brice A. *Parkinson's disease: from monogenic forms to genetic susceptibility factors*. Hum Mol Genet. 2009;18:R48-59.
- Liu R, Guo X, Park Y, et al. *Caffeine intake, smoking, and risk of Parkinson disease in men and women*. Am J Epidemiol. 2012;175:1200-7.
- Lotharius J, Brundin P. *Pathogenesis of Parkinson's disease: dopamine, vesicles and alpha-synuclein*. Nat Rev Neurosci. 2002;3:932-42.
- Luk KC, Lee VM. *Modeling Lewy pathology propagation in Parkinson's disease*. Parkinsonism Relat Disord. 2014; 20: S85-S87.
- Pezzoli G, Cereda E. *Exposure to pesticides or solvents and risk of Parkinson disease*. Neurology. 2013;80:2035-41.
- Piccini P, Burn DJ, Ceravolo R, et al. *The role of inheritance in sporadic Parkinson's disease: evidence from a longitudinal study of dopaminergic function in twins*. Ann Neurol. 1999;45:577-82.
- Pouloupoulos M, Levy O, Alcalay R. *The neuropathology of genetic Parkinson's disease. Movement disorders*. 2012; 27:831-42.
- Sheerin UM, Houlden H, Wood NW. *Advances in the Genetics of Parkinson's Disease: A Guide for the Clinician*. Movement Disorders Clinical Practice. 2014;1:3-13.
- Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, Trojanowski JQ, Jakes R and Goedert M. *Alpha-Synuclein in Lewy bodies*. Nature 388, 839-40, 1997.
- Tanner CM, Ottman R, Goldman SM, et al. *Parkinson disease in twins: an etiologic study*. JAMA. 1999;281:341-6.
- Wu DC1, Teismann P, Tieu K, et al. *NADPH oxidase mediates oxidative stress in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine model of Parkinson's disease*. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003;100:6145-50.

MODALITÀ DI PARTECIPAZIONE AL CORSO

TEST

Punto Effe, per il 2015, propone 3 corsi FAD per complessivi 37,5 crediti formativi, aperti a tutti i farmacisti territoriali.

È possibile fruire dei corsi esclusivamente in combinazione con l'abbonamento alla rivista. Per maggiori informazioni www.edracorsi.it

QUAL È LA PERCENTUALE DI FAMILIARITÀ POSITIVA NEI SOGGETTI AFFETTI DA MALATTIA DI PARKINSON?

Tra il 15 e il 25%

Tra il 5 e il 10%

Tra il 30 e il 40%

Tra il 45 e il 60%

QUAL È IL MECCANISMO D'AZIONE DI ALCUNI PESTICIDI, COME IL ROTENONE E IL PARAQUAT, CONSIDERATI QUALI FATTORI DI RISCHIO PER LA MALATTIA DI PARKINSON?

Tossicità mitocondriale

Inibizione dell'enzima tirosina-idrossilasi

Modifica dell'espressione post-recettoriale dei recettori dopaminergici

Riorganizzazione in fibrille dell'alfa-sinucleina, con

formazione di aggregati insolubili

NEI SOGGETTI AFFETTI DA MALATTIA DI PARKINSON SI RISCONTRA PIÙ FREQUENTEMENTE UNA CONDIZIONE DI IPOVITAMINOSI

D

Del complesso vitaminico B

K

A

QUALE DI QUESTE AFFERMAZIONI RIGUARDANTI I CORPI DI LEWY È VERA?

Il loro principale costituente è l'alfa-sinucleina

Sono elementi esclusivi della malattia di Parkinson

Sono riscontrabili solo nelle cellule

dopaminergiche della *substantia nigra*

Sono costituite quasi esclusivamente da molecole di ubiquitina

IL TABAGISMO

Ha un ruolo protettivo nell'insorgenza della malattia di Parkinson.

Ha un ruolo favorente l'insorgenza della malattia di Parkinson

Ha un'azione favorente l'insorgenza della malattia di

Parkinson solo nei parkinsonismi monogenetici

Non ha un ruolo preciso nell'insorgenza della malattia di Parkinson

QUAL È IL GENE PIÙ COMUNE ALLA BASE DI UN PARKINSONISMO MOGNETICO?

PARK8/LRRK2

PARK1/SNCA

PARK6/PINK1

PARK11/GIGYF2

MODULO 3

Aspetti sintomatologici della Malattia di Parkinson

ABSTRACT

In questo modulo sono descritti i sintomi della malattia di Parkinson, differenziati in motori e non motori. Tra i sintomi motori quelli più importanti sono rappresentati da tremore, rigidità e bradi-acinesia. Vengono poi descritti i sintomi non motori della malattia, spesso trascurati e misconosciuti, e se ne sottolinea la loro precocità, anche rispetto ai sintomi motori, e il loro impatto sulla qualità di vita del paziente. Il modulo si conclude con la descrizione dei diversi stadi della malattia

Giuseppe De Michele¹, Silvio Peluso¹, Pietro Biagio Carrieri¹

¹Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Riproduttive e Odontostomatologiche, Università Federico II, Napoli

SINTOMI MOTORI

La malattia di Parkinson (MP) è una patologia a esordio insidioso e a evoluzione progressiva che si arricchisce nel suo decorso di nuovi segni e sintomi. Colpisce preferenzialmente all'esordio un solo emisoma per poi successivamente diffondere all'emilato controlaterale. Tremore, rigidità e bradi-acinesia vengono usualmente riconosciuti come segni cardinali della malattia; a questi ultimi si associano nelle fasi avanzate le alterazioni dell'equilibrio. Sulla base dell'espressività clinica, è possibile riconoscere tre forme di MP:

- **tremorigena**, in cui predomina il tremore a riposo;
- **rigido-acinetica**, in cui i sintomi della rigidità e della bradicinesia risultano prevalenti;
- **bilanciata**, in cui gli aspetti motori della malattia sono omogeneamente presenti.

TREMORE

Il **tremore** è probabilmente il sintomo più conosciuto della MP. Studi differenti riportano come circa il 70 per cento dei pazienti parkinsoniani presenti il tremore all'esordio e come l'85 per cento di essi sperimenti il tremore durante il decorso della propria malattia. Il tremore accompagna solitamente il paziente durante tutta la sua vita, attenuandosi fino a scomparire nel solo 9 per cento dei casi. Il **tremore parkinsoniano** è un tipico tremore a riposo; più raramente presenta caratteristiche di tremore posturale o cinetico (tabella 1). Nasce dalle contrazioni ritmiche e alternate dei muscoli agonisti e antagonisti di un determinato segmento corporeo, responsabili nell'insieme di un movimento involontario di tipo oscillatorio. Ha per lo più elevata ampiezza e frequenza

vicina ai **4-6 Hz**. Come gli altri sintomi motori della MP, il tremore è spesso unilaterale all'esordio e classicamente coinvolge l'estremità distale degli arti superiori: il pollice compie movimenti di abduzione-adduzione e le altre dita quelli di flessione-estensione, generando nell'insieme un atteggiamento definito **"a contar monete"** o **"a confezionare pillole"** (figura 1). Nel decorso più comune della malattia, il tremore a riposo rimane generalmente confinato all'arto superiore per qualche anno per poi diffondersi all'arto inferiore omolaterale o agli arti controlaterali. Ulteriori distretti colpiti da tremore sono le labbra, la lingua, il mento e la mandibola; il capo e la voce sono raramente interessati, trattandosi di tipiche localizzazioni del **tremore essenziale benigno (TEB)** e di quello distonico. Caratteristicamente, il tremore a riposo del paziente parkinsoniano si riduce durante il movimento volontario dell'arto affetto per scomparire del tutto durante il sonno; si accentua, invece, durante la deambulazione, i movimenti dell'arto controlaterale e a seguito di forti stress fisici ed emotivi.

Tipologie di tremore riscontrabili in corso di MP	
TREMORE A RIPOSO	Tremore visibile quando la muscolatura appendicolare è completamente rilassata; si osserva tipicamente chiedendo al paziente di tenere le mani appoggiate in grembo o posate su un tavolo.
TREMORE POSTURALE	Tremore visibile quando gli arti mantengono una posizione fissa contro gravità; si osserva chiedendo al paziente di mantenere la posizione di Mingazzini
TREMORE CINETICO	Tremore visibile durante il movimento dell'arto; si osserva chiedendo al paziente di eseguire la prova indice-naso

Tabella 1

Tremore alla mano in corso di malattia di Parkinson



(da Carrieri PB et al. *L'infermiere specialista in Neurologia*. Mediserve Editoria e Formazione, Milano, Napoli)

Figura 1

In aggiunta al tremore a riposo, in circa il 15 per cento dei soggetti affetti da MP è possibile riscontrare un **tremore posturale degli arti superiori**, anch'esso frequentemente asimmetrico e ad alta frequenza; raramente esso rappresenta il sintomo di esordio della malattia, venendo a generare in questi casi, e quando non ulteriormente associato a un concomitante tremore a riposo, problemi di diagnosi differenziale con TEB. Una percentuale maggiore di pazienti parkinsoniani (fino al 44 per cento) descrive invece una sensazione di tremore interno, associata o meno al classico tremore a riposo: si tratta di una spiacevole percezione di vibrazione interna, talvolta associata a dolore, più frequentemente localizzata alle estremità e che mal risponde alla terapia dopaminergica. Le **basi neurofisiologiche** del tremore parkinsoniano sono tuttora oggetto di controversia. Ruolo crescente riveste il nucleo ventrale intermedio del talamo, oggi imputato come possibile **pacemaker** centrale generatore dell'attività ritmica. Allo stesso tempo, studi patologici hanno individuato una maggiore perdita neuronale in corrispondenza della porzione laterale della **substantia nigra** nei pazienti affetti da forma tremorigena di MP rispetto a quelli con forma rigido-acinetica di malattia.

RIGIDITÀ

La **rigidità** o **ipertono plastico** è un sintomo costante e caratteristico della MP, spesso iniziale; viene descritta dal paziente come sensazione di pesantezza di un arto o di un intero emilato e percepita dal medico come resistenza al movimento passivo. Nelle forme più gravi, alla mobilitazione articolare è possibile reperire, nell'ambito di una severa rigidità, il succedersi di rilasciamenti ripetuti che definiscono il fenomeno della **"ruota dentata"**

"troclea".

La rigidità è espressione di uno stato di contrazione subcontinua dei gruppi **muscolari flessori e adduttori**; coinvolge all'esordio la muscolatura assiale e quella appendicolare prossimale in maniera asimmetrica per poi diffondersi alle estremità distali degli arti. Come accade per il tremore, l'ipertono plastico tende ad accentuarsi con i movimenti dell'arto controlaterale (manovre di attivazione) e a seguito dello sforzo fisico; si riduce invece durante il sonno. Costituisce un fattore implicato nelle sindromi dolorose, a cui il soggetto parkinsoniano può andare frequentemente incontro, e, nelle fasi

più avanzate di malattia, può contribuire all'instaurarsi di alterazioni scheletriche (cifo-scoliosi) e di deformazioni a livello di mani e piedi (*figura 2 e 3*). Quando generalizzata, la rigidità extrapiramidale è causa di una tipica postura flessa e, con l'avanzare della malattia, di un caratteristico atteggiamento definito come **"camptocormico"** (*figura 4 e 5*): il soggetto parkinsoniano presenta il capo e il tronco in lieve flessione, le spalle in avanti, le braccia aderenti al torace, gli avambracci semiflessi e intraruotati, le cosce addotte e in modesta flessione rispetto al tronco, le gambe leggermente flesse.

BRADI-ACINESIA

Il termine **bradicinesia** indica la progressiva riduzione della velocità e dell'ampiezza con cui un movimento volontario viene ripetuto; il termine **acinesia** esprime la generica difficoltà nel dare inizio a un'attività motoria specifica. Se il tremore costituisce l'aspetto più conosciuto e "pubblicizzato" della MP, la **bradi-acinesia** ne rappresenta il sintomo più suggestivo per la diagnosi.

Il rallentamento motorio tipico della MP si esprime inizialmente nelle attività manuali più fini: il soggetto parkinsoniano trova progressivamente più difficile scrivere o allacciarsi i bottoncini della camicia. A un attento esame obiettivo neurologico, lo stesso paziente si mostra incapace di compiere con la solita agilità movimenti ripetuti come picchiettare le dita (*finger*

Mano striatale di un soggetto affetto da MP



L'immagine mostra le importanti deformità articolari da imputare all'ipertono dei piccoli muscoli della mano; si osserva, in aggiunta, la flessione delle articolazioni metacarpo-falangee e l'estensione delle articolazioni interfalangee, caratteristiche della mano striatale. (Da *Sémiologie de la main*, P. Sève, C. Broussole. Université Médicale Virtuelle Francophone. <http://campus.cerimes.fr>)

Figura 2 ►

Piede striatale di un soggetto affetto da MP



L'immagine mostra l'iperestensione dell'alluce e l'atteggiamento a martello delle altre dita del piede.
(Da Striatal toe. Kumar S, Reddy CR, Prabhakar S. Ann Indian Acad Neurol 2013;16:304-5).

Figura 3

Iperetonia extrapiramidale



(da Carrieri PB et al. *L'infermiere specialista in Neurologia*. Mediserve Editoria e Formazione, Milano, Napoli)

Figura 4

tapping), aprire e chiudere il palmo delle mani (*hand gripping*), la pronosupinazione degli avambracci. Con l'avanzare della malattia, sono progressivamente coinvolti i movimenti più complessi, quelli che impiegano gruppi muscolari più ampi, come i cambi di posizione e la deambulazione. Quest'ultima ha luogo lentamente caratterizzandosi per una progressiva riduzione dell'ampiezza e della frequenza del passo (deambulazione a piccoli passi); in aggiunta, i piedi si sollevano poco e tendono a strisciare al suolo. Particolarmente complessi sono l'avvio della marcia, i tentativi di cambiare direzione e il superamento degli ostacoli all'interno di spazi ristretti: in queste circostanze, il soggetto parkinsoniano può sperimentare una sensazione di piedi attaccati a terra, a causa della quale finisce per esitare e bloccarsi (*freezing*). In aggiunta al fenomeno del *freezing*, l'individuo affetto da MP può spesso

presentare una tendenza all'antropulsione e un'accelerazione improvvisa dell'andatura (fenomeno della **festinazione**) da imputare sia alla liberazione paradossale degli automatismi della marcia sia allo spostamento anteriore del baricentro causato dalla postura camptocormica.

Accanto alla motilità volontaria, si riduce in corso di MP anche quella automatica. Scompaiono, per esempio, i caratteristici movimenti automatici come il dondolamento delle braccia durante il cammino (**perdita delle sincinesie**) e si riduce la motilità dei muscoli facciali e il riflesso di ammiccamento palpebrale con conseguente ipomimia (*figura 6*); allo stesso tempo diminuiscono i movimenti associati come il gesticolare delle mani durante il colloquio o l'accavallarsi delle gambe.

INSTABILITÀ POSTURALE

L'**instabilità posturale** è solitamente il sintomo motorio più tardivo della MP. La compromissione dei riflessi di fissazione posturale rappresenta la causa principale di instabilità ma diversi altri fattori concorrono a inficiare l'equilibrio nell'individuo affetto: l'atteggiamento posturale in flessione, i fenomeni della festinazione e del *freezing*, l'aumento dei tempi di reazione, la presenza di ipercinesie nelle fasi di alterato controllo della sintomatologia motoria da parte della terapia dopaminergica. In corso di esame obiettivo neurologico, l'instabilità posturale viene ricercata mediante il **pull test**. L'esaminatore, posto dietro al paziente, dà un brusca spinta indietro alle spalle del paziente tirandolo a sé; in caso d'instabilità posturale, il paziente compie piccoli passi all'indietro per recuperare l'equilibrio o, nei casi più gravi, cade se non opportunamente sorretto. L'instabilità posturale risente poco del trattamento dopaminergico ed espone il paziente al rischio di frequenti cadute con elevata incidenza di fratture ossee e secondario allettamento. Studi epidemiologici dimostrano che cadute si verificano in circa il 38 per cento dei soggetti affetti da MP, con una frequenza direttamente correlata al grado di instabilità posturale.

Atteggiamento camptocormico di un soggetto affetto da MP



(Da *A case of levodopa-responsive camptocormia associated with advanced Parkinson's disease*. Bryan Ho, Rajan Prakash, John C Morgan and Kapil D Sethi. Nature Clinical Practice Neurology 2007; 3:526-530)

Figura 5



Ridotta mimica facciale
o amimia



(da Carrieri PB et al. *L'infermiere specialista in Neurologia*. Mediserve Editoria e Formazione, Milano, Napoli)

Figura 6

ALTRI SINTOMI MOTORI

Accanto agli aspetti cardine già descritti, è possibile riscontrare in corso di MP ulteriori segni e sintomi motori, anch'essi espressione della degenerazione neuronale nigro-striatale. Particolare attenzione meritano a tal proposito le distonie, la micrografia e le alterazioni del linguaggio e della deglutizione.

Il termine **distonia** indica una condizione caratterizzata da contrazioni muscolari sostenute e frequenti, spesso dolorose, responsabili di torsioni, movimenti ripetitivi e posture anomale di uno o più segmenti corporei. La distonia degli arti all'esordio non è un aspetto caratteristico della MP e indirizza solitamente il sospetto clinico verso una forma geneticamente determinata, come quella da mutazione del gene *parkin*. In fase avanzata di malattia, l'atteggiamento distonico di un braccio o di un piede diviene più comune, potendo riflettere sia una condizione di cattivo controllo della sintomatologia motoria da parte della terapia in corso sia una condizione di eccessiva stimolazione dopaminergica. Più tipiche della MP sono le distonie della muscolatura assiale. La **sindrome di Pisa** rientra in questa categoria; si tratta di un'alterazione posturale caratterizzata da una sostenuta flessione laterale del tronco, associata o meno alla rotazione della colonna vertebrale lungo il proprio asse sagittale. Si evidenzia maggiormente in posizione eretta o seduta, ed è stata variamente correlata all'assunzione di specifici farmaci (antipsicotici, antiparkinsoniani, antidepressivi appartenenti alla classe degli inibitori della ricaptazione della serotonina, inibitori delle colinesterasi centrali, eccetera).

La **micrografia**, (dal greco *mikrós*, "piccolo", e *graphía*, der. di *gráphō*, "scri-vere"), ovvero scrittura piccola, è il tipico disturbo della scrittura associato a MP. Una generalizzata diminuzione della grandezza della grafia, una riduzione della velocità dei movimenti di scrittura e una ridotta leggibilità sono visibili nei soggetti parkinsoniani, sia all'esordio sia in fase tardiva di malattia. Come già precedentemente accennato, rigidità e bradicinesia sono alla base di queste specifiche alterazioni.

Il soggetto affetto da MP presenta tipicamente una voce flebile (**ipofonia**), spesso monotona e poco espressiva. Nelle fasi più avanzate, aspetti caratteristici del linguaggio sono la ripetizione delle sillabe di una parola (**palilalia**) e l'aumento della velocità di produzione delle parole (**tachifemia**): ne consegue una sorta di balbuzie e un eloquio poco chiaro e difficile da comprendere.

La tachifemia compare generalmente negli stadi più avanzati di malattia mostrandosi in quelle fasi in cui maggiore è la stimolazione dopaminergica prodotta dal trattamento farmacologico; la logopedia è in grado spesso di ridurne la gravità e di migliorare le capacità comunicative del paziente.

I problemi legati alla deglutizione sono particolarmente frequenti in corso di MP: studi clinici ed elettrofisiologici segnalano una condizione di **disfagia** nel 53 per cento dei pazienti. Le difficoltà deglutorie sono spesso subcliniche all'esordio e diventano manifeste solo nelle fasi più tardive di malattia; come per altre patologie neurologiche, sono i liquidi a causare maggiori problematiche al paziente. L'indebolimento dei riflessi bulbari e la compromissione dei meccanismi responsabili della fase orale della deglutizione sono le alterazioni più comunemente riscontrate negli individui affetti. Con l'avanzare della malattia, la disfagia finisce poi per diventare causa di grave disabilità sociale, essendo responsabile di una fastidiosa perdita di saliva (*drooling*) e, nelle condizioni di maggiore gravità, espone l'individuo affetto da MP a gravi rischi per la propria incolumità come l'eccessiva perdita di peso, la disidratazione e la polmonite *ab ingestis*.

SINTOMI NON MOTORI
DELLA MALATTIA DI PARKINSON

Anche se spesso sottovalutati o non presi nella giusta considerazione, **sintomi non motori** sono costantemente presenti nella MP e contribuiscono al declino della qualità di vita del soggetto colpito. Possono comprendere disautonomie, ansia, depressione del tono dell'umore, turbe urinarie e

DISTURBI NON MOTORI	%	RANGE
Turbe Cognitive		
Memoria	45.8	37.9–62.5
Concentrazione	38.7	29.6–50.0
Turbe ansioso-depressive		
Depressione	42.5	22.5–56.0
Ansia	43.4	30.7–55.8
Turbe del sonno		
Eccessiva sonnolenza diurna	30.5	21.2–37.1
Insonnia	40.9	17.6–52.5
Turbe comportamentali della fase REM	34.2	29.6–38.7
Sindrome della gambe senza riposo	35.8	27.7–41.1
Fatica	41.5	31.1–58.1
Dolore	31.1	18.2–45.9
Turbe gastrointestinali		
Disturbi della deglutizione	25.4	16.1–30.3
Stitichezza	46.5	27.5–71.7
Turbe urinarie		
Urgenza	53.4	35–61
Nicturia	53.8	26.4–66.7
Confronto Globale con soggetti sani		
NMSQ nella Malattia di Parkinson	8.3	4–19
NMSQ nei Controlli	3.5	2–12

Prevalenza dei sintomi non motori attraverso la scala NMS Quest16 (Todorova et al. 2014, modificata)

Tabella 2 ►

sessuali, deficit cognitivi, disturbi del sonno e fatica (*tabella 2*).

Comuni sono i **disturbi autonomici** che comprendono ipotensione ortostatica, riduzione della velocità del transito gastrointestinale con senso di ripienezza postprandiale, stitichezza, turbe della sudorazione.

I **disturbi ansiosi** e la **depressione del tono dell'umore**, anch'essi molto frequenti, sono presenti in circa il 40 per cento dei casi.

Tra i **disturbi urinari** e **sessuali** si annoverano poliuria, talora con urgenza urinaria, e impotenza.

Turbe cognitive sono relativamente comuni soprattutto sotto forma di deficit dell'attenzione e della concentrazione, compromissione dei compiti esecutivi, della pianificazione e dell'organizzazione, talora accompagnate da disturbi comportamentali. Una franca **demenza** si verifica in circa il 30 per cento dei soggetti con aumento progressivo in relazione all'età.

Molto comuni sono anche i **disturbi del sonno**, caratterizzati da difficoltà nell'addormentamento o da frammentazione del sonno notturno, a cui si aggiungono la **sindrome delle gambe senza riposo** e le **turbe comportamentali della fase REM del sonno**. Alcuni soggetti presentano apnee notturne e sogni vividi o incubi, mentre in altri casi prevale una eccessiva sonnolenza diurna. Molto pericolose le **crisi improvvise di sonno** che possono presentarsi in qualsiasi momento della giornata, determinando condizioni di pericolo quando per esempio il soggetto si trovi alla guida di un autoveicolo. Altri sintomi non motori sono **iposmia**, **dolori**, o **eccesso di salivazione**.

Infine, un sintomo piuttosto frequente è la **fatica**, talora non facilmente differenziabile da altri disturbi simili come sonnolenza, depressione o apatia.

I sintomi non motori hanno un impatto notevole sia sulla qualità di vita del paziente sia come ricaduta sulla società in termini di costi economici.

A dispetto dei numerosi studi epidemiologici, che quantificano tali sintomi in misura percentuale superiori al 60 per cento, sono spesso gli stessi pazienti con MP a non rivelare la presenza di disturbi come incontinenza urinaria, turbe del sonno, problemi sessuali, dolori, apatia sia perché non ritengono che tali sintomi siano legati alla loro malattia, sia per la presenza di un certo imbarazzo nel manifestare tale sintomatologia (*Chaudhuri et al. 2010*). D'altro canto, anche alcuni medici non sollecitano i loro pazienti a parlare di tali sintomi.

Alcuni sintomi non-motori sono soprattutto presenti nelle fasi precoci della MP; altri, come il senso di fatica o il dolore, per tutto il decorso della malattia e infine disturbi come apatia, turbe del sistema nervoso autonomo, deficit cognitivi e demenza nelle fasi avanzate della malattia (*Hely et al. 2008*). In alcuni casi sono proprio i sintomi non motori ad aprire il quadro clinico e il mancato riconoscimento di alcuni di questi sintomi può comportare un incremento sia dei ricoveri ospedalieri, sia del ricorso alla istituzionalizzazione, con incremento ulteriore della spesa sanitaria (*Hagell et al. 2002*). Il precoce riconoscimento di questi sintomi ha invece il duplice vantaggio di poter avviare un rapido trattamento farmacologico con riduzione dell'impatto dei sintomi non motori e determinare, di conseguenza, un miglioramento della qualità di vita del paziente.

Sono state proposte alcune scale per valutare la presenza e l'impatto sulla qualità di vita dei disturbi non motori e in particolare la **Non-Motor Symptoms Questionnaire (NMSQuest)** e la **Non-Motor Symptoms Scale (NMSS)** (*Chaudhuri et al. 2007; Martinez-Martin P et al. 2009*). In uno studio condotto su un largo numero di soggetti è stata valutata nel tempo la presenza di vari sintomi **sia motori** come tremore, rigidità, turbe dell'equilibrio, **sia non motori**, come stitichezza, disfunzione erettile, disturbi urinari, ansia, depressione, declino cognitivo, apatia, fatica, anosmia, disturbi del

SINTOMI NON-MOTORI PRESENTI NELLA FASE PREMOTORIA DELLA MALATTIA DI PARKINSON

- ♦ Iposmia
- ♦ Stitichezza
- ♦ Depressione del tono dell'umore
- ♦ Ipotensione ortostatica
- ♦ Eccessiva sonnolenza diurna
- ♦ Turbe comportamentali della fase REM del sonno
- ♦ Fatica (nel senso di eccessiva stanchezza in contrapposizione a sonnolenza) ♦ Dolore spesso unilaterale, in particolare agli arti
- ♦ Disfunzione erettile

Tabella 3

sonno, negli anni precedenti la diagnosi. Si è notato che **cinque anni prima della diagnosi**, in confronto a un gruppo di controllo, i soggetti che avrebbero poi sviluppato la MP avevano una più alta incidenza di tremore, ma anche di stitichezza, ipotensione, disfunzione erettile, disturbi urinari, fatica, depressione e ansia (*tabella 3*). Come si può notare, sono in maggioranza proprio i sintomi non motori ad aprire il quadro clinico (*Schrag et al. 2015*).

Anche per i disturbi non motori, come per i disturbi motori, è possibile riscontrare fluttuazioni che spesso si accompagnano a quelle motorie. Alcuni disturbi non motori, come la fatica, la depressione e i deficit della concentrazione, possono per esempio comparire o peggiorare durante i periodi di **off**.

GLOSSARIO

- ♦ **Posizione di Mingazzini agli arti superiori**: fa parte dell'esame neurologico. Il paziente viene invitato a protendere gli arti in avanti con le palme delle mani rivolte verso il basso, e a mantenere questa posizione.
- ♦ **Distonia**: disturbo motorio caratterizzato dall'assunzione di posture anomale in maniera del tutto involontaria. Nel caso della MP le posture anomale possono essere legate a effetti collaterali di alcuni farmaci.
- ♦ **Fenomeno on-off**: è descritto come un imprevedibile cambiamento da uno stato di mobilità a una improvvisa incapacità di muoversi. Può essere un tardivo effetto collaterale della terapia con levodopa. Durante la **fase on** vi è un buon controllo della motilità; nel **periodo off** è presente difficoltà a iniziare un movimento.
- ♦ **Sindrome delle gambe senza riposo o restless legs syndrome**: i soggetti colpiti hanno difficoltà ad addormentarsi perché avvertono una sensazione di profondo fastidio agli arti inferiori, come tensione muscolare, parestesie o crampi, per cui sentono la necessità di muovere gli arti inferiori. Questa sindrome si presenta nella fase di addormentamento e può essere temporaneamente ridotta muovendo o massaggiando gli arti o camminando.
- ♦ **Turbe comportamentali nella fase REM (Rapid Eye Movements) del sonno**: si tratta di turbe comportamentali che si verificano in corso di sonno Rem. Il soggetto appare agitato, aggressivo, può colpire se stesso e la persona che dorma nello stesso letto e talora può anche cadere dal letto: è come se egli stesso partecipasse al sogno. Il disturbo è legato alla mancanza di atonia che si presenta durante la fase Rem del sonno.
- ♦ **Iposmia-Anosmia**: è la diminuita capacità di percepire in parte o completamente gli odori.

Da quanto sopra riportato emerge che i sintomi non motori precedono i sintomi motori della malattia, anche di anni rispetto ai sintomi motori (*Kingsbury et al, 2010*) e pertanto l'idea che la degenerazione dei neuroni dopaminergici della **pars compacta** della **substantia nigra** sia il primo segno neuropatologico della malattia deve essere rivisto. Del resto lo stesso Lewy descrisse per la prima volta i corpi che da lui prendono il nome nel nucleo dorsale moto-rio del vago e non nella **substantia nigra** e ancora corpi di Lewy si sviluppano nella porzione inferiore del tronco-encefalo prima che nella **substantia nigra** (*Braak et al. 2003*). Infine, è noto da tempo che neuroni non catecolaminergici sono gravemente compromessi soprattutto nel sistema autonomico di soggetti con MP (*Wakabayashi e Takahashi, 1997*).

STADI DELLA MALATTIA DI PARKINSON

La più comune classificazione in stadi della MP è quella proposta da **Hoehn and Yahr** nel 1967, che tiene conto delle condizioni cliniche del paziente. Si distinguono **cinque diversi stadi**:

♦ **Stadio I.** Il paziente presenta tremore, rigidità o bradi-acinesia, confinata a un solo emilato e di gravità tale da produrre una compromissione funzionale motoria minima o assente. I sintomi vengono spesso sottovalutati dal paziente o considerati come espressione di un periodo stressante; per questo motivo, la diagnosi di MP è spesso effettuata quando la **fase I** è già stata soppiantata dagli stadi più avanzati di malattia. Capita allora che il paziente

ricordi di aver notato il tremore intermittente di una mano diversi anni prima o che vecchi filmati mostrino la minore oscillazione di un braccio o la maggiore goffaggine nell'utilizzo di una mano o di un piede.

♦ **Stadio II.** È la fase in cui più comunemente viene effettuata la diagnosi di MP. In questo stadio i sintomi motori **divengono bilaterali**, pur conservando l'originaria prevalenza a livello di un emilato, e compaiono le prime alterazioni posturali e i primi segni assiali come l'**ipomimia**, le alterazioni del linguaggio, la rigidità della muscolatura cervicale. Il paziente continua a conservare la capacità di svolgere autonomamente tutte le attività della vita quotidiana. ♦

Stadio III. Il criterio che separa la fase III da quella precedente è la presenza dell'**instabilità posturale**. In questa fase il paziente sperimenta una condizione di perdita di equilibrio, imputabile in massima parte alla sopraggiunta impossibilità di effettuare quei rapidi movimenti automatici che permettono di correggere la postura ed evitare le cadute. In questo stadio, il malato continua a conservare l'indipendenza nelle attività di ogni giorno.

♦ **Stadio IV.** È lo stadio in cui il paziente perde la possibilità di condurre una **vita indipendente** e necessita di aiuto per alcune attività della vita quotidiana. La deambulazione rimane solitamente possibile solo attraverso l'utilizzo di specifici ausili come il bastone o il deambulatore.

♦ **Stadio V.** È l'ultimo stadio di malattia, quello in cui il paziente è confinato a letto o alla sedia a rotelle per l'incapacità ad alzarsi da solo e per il rischio di cadere una volta in posizione eretta.

MODALITÀ DI PARTECIPAZIONE AL CORSO

TEST

Punto Effe, per il 2015, propone 3 corsi FAD per complessivi 37,5 crediti formativi, aperti a tutti i farmacisti territoriali.

È possibile fruire dei corsi esclusivamente in combinazione con l'abbonamento alla rivista. Per maggiori informazioni www.edracorsi.it

QUAL È LA CARATTERISTICA PIÙ COMUNE DEL TREMORE NELLA FASE INIZIALE DELLA MALATTIA DI PARKINSON?

- a) Presente a riposo
- b) Presente nell'esecuzione di un movimento
- c) Bilaterale
- d) A scosse fini

QUAL È LA PREVALENZA MEDIA DI DEMENZA NELLA MALATTIA DI PARKINSON?

- a) 30%
- b) 10%
- c) 50%
- d) 80%

LA RIGIDITÀ (DETTA ANCHE IPERTONO PLASTICO)

- a) È caratterizzata dal fenomeno della ruota dentata
- b) Prevale nei gruppi muscolari flessori
 - È presente durante il sonno
 - Tende a ridursi dopo movimenti ripetuti degli arti

COSA VALUTA IL **PULL**

- TEST?**
- a) L'instabilità posturale
 - b) La forza nei singoli arti
 - La rigidità
 - La presenza di sincinesie agli arti superiori

NELLO STADIO INIZIALE DELLA MALATTIA DI PARKINSON

- a) I sintomi sono presenti solo in un emilato
- b) È presente solo tremore
 - Sono presenti tremore e acinesia
 - Vi sono solo turbe posturali

COME DEFINISCE IL PAZIENTE LA CONDIZIONE DI **FREEZING?**

- a) Sensazione di piedi attaccati a terra
- b) Senso di congelamento degli arti inferiori
 - Difficoltà a iniziare un movimento
 - Difficoltà ad aprire e chiudere una mano

MODULO 4

Diagnosi, indagini strumentali e scale di valutazione

ABSTRACT

In questo modulo vengono affrontati i problemi relativi alla diagnosi di Malattia di Parkinson (MP) e alla diagnosi differenziale con altre patologie che possono dare una sintomatologia di tipo parkinsoniano. Vengono poi illustrate le tecniche di *imaging* come Pet e Spect e la Ecografia transcranica. Nell'ultima parte del modulo vengono riportate le scale più utilizzate sia per la valutazione della gravità e della progressione della Malattia di Parkinson sia per misurare l'impatto della malattia sulla qualità di vita del paziente

Giuseppe De Michele¹, Silvio Peluso¹, Pietro Biagio Carrieri¹

¹Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Riproduttive e Odontostomatologiche, Università Federico II, Napoli

DIAGNOSI

Nonostante gli sforzi compiuti nel campo delle neuroimmagini e della biologia molecolare negli ultimi anni, non esistono ancora oggi indagini specifiche né marcatori inequivocabilmente associati alla Malattia di Parkinson (MP): ne risulta come la diagnosi di questa patologia resti tuttora una diagnosi clinica, basata sull'identificazione di alcune combinazioni di sintomi/ segni motori cardinali.

I primi criteri ampiamente utilizzati a scopo diagnostico appartengono alla *United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank*: perché il sospetto diagnostico di MP sia posto in un paziente, è necessario il riscontro della bradicinesia e di almeno uno dei restanti segni cardinali di malattia (rigidità muscolare, tremore a riposo, instabilità posturale). Allo stesso tempo, risulta essenziale l'esclusione di reperti anamnestici e segni clinici indicativi di parkinsonismo secondario o atipico e il riscontro di ulteriori indizi a favore di una diagnosi di MP (esordio unilaterale, decorso progressivo, risposta alla L-dopa, eccetera).

Una più recente revisione dei criteri diagnostici di MP è stata proposta nel 1999. Gelb et al. hanno ridefinito i segni cardinali di malattia, confermando il **tremore a riposo**, la **bradicinesia** e la **rigidità** come aspetti tipici di MP, ed aggiungendo a essi l'**esordio asimmetrico della sintomatologia motoria**. L'instabilità posturale non viene riconosciuta come sintomo cardinale perché spesso riscontrabile solo in fase avanzata e perché, qualora precoce, più suggestiva di un parkinsonismo atipico. Inoltre, viene posta particolare attenzione alla **risposta al trattamento dopaminergico**: la responsività alla L-dopa e ai farmaci dopamino-agonisti, seppur con sporadiche eccezioni, è presente nel 94–100 per cento dei casi di MP e costituisce dunque un requisito necessario per la diagnosi. Secondo questi nuovi criteri, **la diagnosi di MP è possibile quando si rinviene la presenza di almeno 2 dei 4 segni cardinali** (di cui uno deve essere tremore o bradicinesia) e si documenta la risposta all'uso di L-dopa o dopamino-agonisti;

la diagnosi di MP è invece **probabile** quando sono presenti 3 dei 4 segni cardinali di malattia oltre a una significativa risposta al trattamento dopaminergico. La diagnosi di **certezza** di MP è una diagnosi *post-mortem* e richiede la dimostrazione istologica della presenza dei corpi di Lewy nei neuroni dopaminergici della *substantia nigra*.

INDAGINI STRUMENTALI

Come già riferito, la diagnosi di MP è una diagnosi clinica e, quando i criteri diagnostici sono opportunamente applicati, il sospetto clinico concorda con la conferma istologica di malattia in più del 90 per cento dei casi.

Accade tuttavia che in alcuni pazienti e nelle fasi precoci di malattia non sia possibile riscontrare a pieno i segni cardinali di MP. Allo stesso tempo, può accadere che alcuni sintomi, come il tremore, presentino un'asimmetria non particolarmente marcata all'inizio o che altri aspetti clinici, più caratteristici di un parkinsonismo atipico, siano manifesti all'esordio. Queste condizioni richiedono spesso l'ausilio di metodiche strutturali e funzionali di neuroimmagine, finalizzate a supportare il sospetto clinico di MP attraverso la quantificazione del grado di degenerazione neuronale del sistema dopaminergico striatale o ad assistere il neurologo nella diagnosi differenziale con altre forme di parkinsonismo secondario e/o atipico.

Tomografia computerizzata (TC) cerebrale

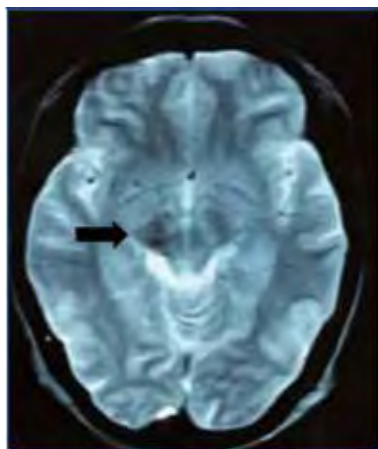
La TC cerebrale non evidenzia reperti specifici nella MP. Viene solitamente richiesta nei pazienti che non possono sottoporsi a Risonanza Magnetica cerebrale per escludere la possibile origine secondaria del quadro clinico (idrocefalo, lesioni focali vascolari o di altra natura). La TC encefalo è particolarmente utile nella discriminazione dei disturbi extrapiramidali associati a calcificazione dei gangli della base (sindrome di Fahr).

Risonanza magnetica (RM) cerebrale

Lo studio di RM dell'encefalo mostra reperti normali nei soggetti affetti da MP. Diversi studi di RM convenzionale hanno fallito nel tentativo di dimostrare un ridotto volume della *substantia nigra* nei pazienti parkinsoniani rispetto ai con-trolli sani, probabilmente a causa della difficoltà di identificare e selezionare i margini della *substantia nigra*. Moderne metodiche di RM, oggi applicate solo in ambito di ricerca, potrebbero aprire nuovi orizzonti diagnostici. Le tecniche di *Inversion Recovery* sembrano poter identificare alterazioni precoci della *sub-stantia nigra* nei pazienti parkinsoniani; l'utilizzo dei tensori di diffusione ha già permesso di individuare un alterato livello di anisotropia frazionata nella porzio-ne caudale della *substantia nigra* dei soggetti affetti da MP rispetto ai controlli sani. La sensibilità di queste metodiche non raggiunge oggi livelli tali da poterne considerare l'utilizzo nella pratica clinica, ma un ulteriore perfezionamento po-trebbe a breve consentirne la diffusione in ambito diagnostico.

La RM dell'encefalo continua a essere oggi indispensabile in ambito di **diagnosi differenziale** e deve essere sempre richiesta nel soggetto in cui si pone il so-spetto clinico di MP. La RM è in grado di rilevare formazioni neoplastiche prima-rie o secondarie che, infiltrando o comprimendo le strutture mesencefaliche, diencefaliche o i lobi frontali, possono produrre una sintomatologia vicina alla MP. La RM encefalo può suggerire una diagnosi di **parkinsonismo vascola-re** quando mostra esiti lacunari o depositi emosiderinici in corrispondenza dei gangli della base o della *substantia nigra* o quando ancora evidenzia un accu-mulo di alterazioni della sostanza bianca dei lobi frontali, causa di una condizione di disconnessione tra gangli della base e corteccia encefalica (*figura 1*). Le se-quenze T2*-pesate della RM sono particolarmente utili nell'identificazione degli accumuli di ferro nei gangli della base dei soggetti affetti da malattia di Wilson o dalle altre patologie neurodegenerative da accumulo di ferro (**NBIA, Neurode-generation with brain iron accumulation**). La RM encefalo permette di discrimi-nare la MP dalla condizione di **idrocefalo normoteso**, rinvenendo in quest'ultimo caso una dilatazione del terzo ventricolo e dei ventricoli laterali. La RM è ancora

RM encefalo, sequenza T2*-pesata, sezione assiale



Area ipointensa in corrispondenza della porzione destra del mesencefalo dei depositi emosiderinici (freccia nera) in una paziente affetta da parkinsonismo vascolare conseguente a emorragia mesencefalica (da Peluso S, De Rosa A, Antenora A, Lieto M, Criscuolo C, Barbieri F, Pappatà S, De Michele G. *Efficacy of dopamine agonist treatment in delayed-onset parkinsonism due to midbrain hemorrhage*. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015;21(2):156-8).

Figura 1

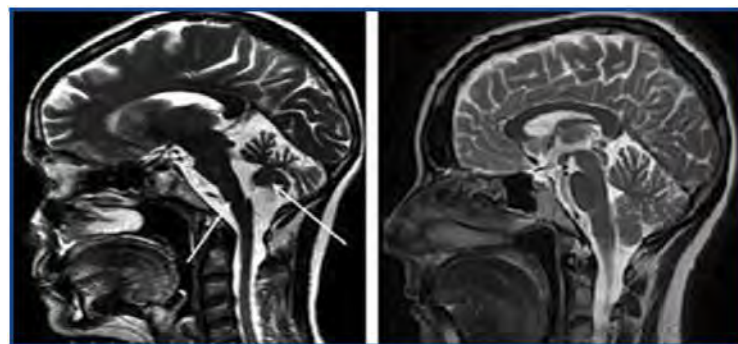
utile nella differenziazione della MP dai parkinsonismi atipici. Il riscontro di un'**atrofia olivoponto-cerebellare** (segni di atrofia del ponte e del cervelletto con ampliamento del 4° ventricolo) è per esempio tipica delle forme di **Atrofia Multi-Sistemica** (*Multisystem Atrophy*, MSA, *figura 2*), l'appiattimento del tegmento mesencefalico è specifico della **Paralisi Sopranucleare Progressiva** (PSP, *figura 3*), una evidente asimmetria tra i due emisferi in termini di atrofia è indicativa della **Degenerazione Cortico-Basale** (*Cortico-basal Degeneration*, CBD).

Tomografia a emissione di positroni (PET) cerebrale

I traccianti più comunemente utilizzati nello studio dei disordini del mo-vimento sono il 2-deossi-2-[¹⁸F] fluoro-D-glucosio (¹⁸FDG) e la 6-[¹⁸F] fluoro-L-DOPA (¹⁸F-Dopa).

Il glucosio è il principale substrato energetico della corteccia cerebrale e dei nuclei grigi sottocorticali; la ¹⁸FDG PET cerebrale costituisce lo strumento più adatto alla valutazione del metabolismo cerebrale. Il reperto più co-mune nei soggetti affetti da MP iniziale è un incrementato metabolismo nei *putamen* e nei globi pallidi a cui può far seguito una captazione lievemente

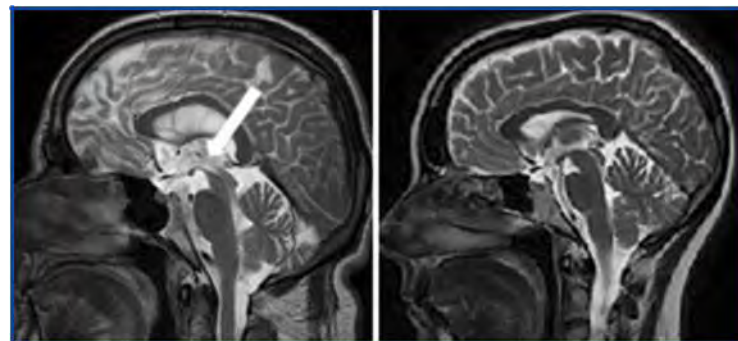
RM encefalo, sequenze T2-pesate, sezioni sagittali



A sinistra paziente affetto da MSA con evidenza di atrofia del ponte e del cervelletto (freccie bianche); a destra individuo sano con cervelletto e ponte di normale trofismo. (da Mondal S, Chakraborty S, Chakraborty A, Sinha D, Ete T, Nag A. *MRI features of multiple system atrophy*. *West African Journal of Radiology*, 2014; 21, 1: 35-37).

Figura 2

RM encefalo, sequenze T2-pesate, sezioni sagittali



A sinistra paziente affetto da PSP con evidenza di appiattimento del tegmento mesencefalico (freccia bianca); a destra individuo sano con mesencefalo di normale trofismo. (da Bohlhalter S, Kägi G. *Parkinsonism: heterogeneity of a common neurological syndrome*. *Swiss Med Wkly*. 2011;141:w13293)

Figura 3

ridotta del radio-farmaco nella corteccia frontale e parietale; quest'ultimo dato frequentemente si correla con le alterazioni delle funzioni esecutive (attenzione, memoria di lavoro, *problem solving*, eccetera) e visuo-spaziali mediate dai lobi frontali e parietali e frequentemente riscontrate nei pazienti tramite una valutazione neuropsicologica. Come per la RM, l'utilizzo più frequente della ^{18}F FDG PET cade nell'ambito della diagnosi differenziale: i diversi *pattern* di ipometabolismo cerebrale possono indirizzare verso le diverse forme di parkinsonismo atipico. In generale, l'ipocaptazione dei gangli della base rappresenta un *marker* costante e specifico dei parkinsonismi atipici. L'associazione di questo reperto all'ipometabolismo della porzione superiore del verme cerebellare depone per l'**MSA**; la ridotta captazione del mesencefalo e dei lobi frontali è caratteristica della **PSP**; una netta ipocaptazione di un emisfero rispetto all'altro (sia della corteccia sia delle strutture sottocorticali) è a favore di un sospetto diagnostico di **CBD**; un diffuso ipometabolismo con marcata riduzione della captazione a livello della corteccia occipitale è indicativa della **Malattia a corpi di Lewy** (*Lewy Body Disease*, LBD).

La **PET con ^{18}F -Dopa** ha storicamente fornito la prima dimostrazione in vivo di danno del sistema dopaminergico in pazienti con MP. La ^{18}F -Dopa è un analogo radiomarcato della L-Dopa. Viene captata dalle terminazioni dopaminergiche nigro-striatali e successivamente metabolizzata a ^{18}F -dopamina dall'enzima dopa-decarbossilasi, permettendo di ottenere informazioni sulle funzioni enzimatiche residue e sulle capacità di immagazzinamento nelle vescicole neurotrasmettitoriali dei terminali presinaptici delle cellule dopaminergiche della *substantia nigra*. Nel paziente parkinsoniano, la PET con ^{18}F -Dopa mostra un'asimmetria nei valori di captazione tra i gangli della base dei due lati: tale asimmetria riflette l'asimmetria clinica e i minori valori di captazione sono contralaterali al lato maggiormente affetto dal punto di vista sintomatico. Nell'ambito dei gangli della base dello stesso lato, i minori livelli di captazione si riscontrano nella parte posteriore del *putamen*; la testa del caudato e la porzione ventrale dello striato presentano valori di captazione solo lievemente ridotti nelle fasi iniziali di malattia (*figura 4*). Il grado di captazione del radiotracciante si correla strettamente con il numero di cellule residue nella *substantia nigra* e con la gravità del quadro motorio, in particolare con il grado di rigidità e di bradicinesia. Le prime manifestazioni cliniche di MP sembrano comparire quando la captazione di ^{18}F -Dopa a livello striatale si è già ridotta del 50 per cento rispetto ai valori normali: ne risulta come questa metodica possa permettere l'identificazione di un parkinsonismo in fase precoce o addirittura preclinica.

L'utilizzo della PET con ^{18}F -Dopa è oggi riservato alla diagnosi differenziale tra MP ed entità cliniche che possono dividerne alcuni aspetti clinici, come il tremore essenziale benigno e le distonie. Un altro utilizzo, in termini di diagnosi differenziale, è tra MP e parkinsonismi secondari non associati a degenerazione nigro-striatale. La PET con ^{18}F -Dopa non è, invece, indicata nella diagnosi differenziale tra MP e parkinsonismi atipici.

Tomografia computerizzata ad emissioni di singoli fotoni (SPECT) cerebrale

Il tracciante SPECT più comunemente utilizzato nei pazienti parkinsoniani è il ^{123}I -ioflupane. Lo ioflupane, analogo della cocaina, forma un legame ad elevata affinità con il **trasportatore pre-sinaptico della dopamina (DAT)** così da poter essere utilizzato come marcatore sostitutivo per esaminare l'integrità dei neuroni dopaminergici nigrostriatali.

Come per la PET con ^{18}F -Dopa, anche la scintigrafia con ^{123}I -ioflupane permette di rilevare nel paziente parkinsoniano un'asimmetria tra i valori di captazione dei nuclei striati dei due lati (la minore captazione è contralaterale al lato maggiormente colpito dai sintomi di malattia) e, all'interno di ogni nucleo striato,

una differente captazione tra caudato e *putamen* (il *putamen* ha valori di captazione solitamente più bassi rispetto al caudato) (*figura 5*). Una riduzione della captazione, di almeno il 40 per cento rispetto ai soggetti di controllo, è riscontrabile già nelle prime fasi di malattia e addirittura in fase presintomatica.

La SPECT cerebrale con ^{123}I -ioflupane presenta una sensibilità del 98 per cento e una specificità del 94 per cento nella diagnosi di MP; come la PET, non rappresenta tuttavia una pratica routinaria nella diagnosi di MP e viene solitamente riservata ai casi di diagnosi differenziale più difficili. L'indicazione principale per l'utilizzo di questo esame è la diagnosi differenziale con il tremore essenziale (le immagini fornite dal DaTSCAN permettono di discriminare in circa il 90 per cento le due condizioni), con le condizioni distoniche e con i parkinsonismi su base vascolare e iatrogena. L'esame non consente la diagnosi differenziale tra MP idiopatica e parkinsonismi atipici.

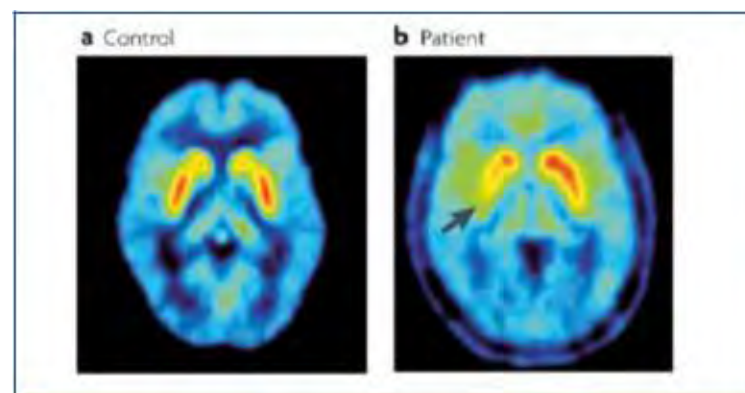
Ecografia transcranica (*Transcranial sonography*, TCS)

L'accumulo di ferro nella *substantia nigra* dei pazienti parkinsoniani è un marcatore precoce di malattia e può essere rilevato dalle tecniche ecografiche come segnale iperecogeno all'interno del tessuto mesencefalico (*figura 6*). La TCS è una metodica non invasiva che utilizza la finestra acustica temporale per esplorare le caratteristiche sonografiche della *substantia nigra* del paziente parkinsoniano. Recenti studi riportano come la TCS abbia una sensibilità del 91 per cento e una specificità dell'82 per cento nella diagnosi di MP. L'iperecogenicità della *substantia nigra* sembra una caratteristica comune sia alla MP che ai parkinsonismi atipici; il contemporaneo rilevamento della ecogenicità del nucleo lentiforme e del *raphe* mediano e la misurazione delle dimensioni del terzo ventricolo oggi vengono indicati come fonti di informazioni per distinguere la MP dai parkinsonismi atipici e discriminare tra di loro quest'ultimi.

Diversi limiti vengono tuttavia riconosciuti e limitano la diffusione della metodica nella pratica clinica:

- ♦ una iperecogenicità della *substantia nigra* sarebbe presente anche nel 17 per cento dei pazienti con tremore essenziale e nel 10 per cento dei pazienti sani;
- ♦ in circa il 10 per cento dei pazienti la finestra acustica temporale non è ottimale per l'esecuzione dell'esame;

PET con ^{18}F -Dopa

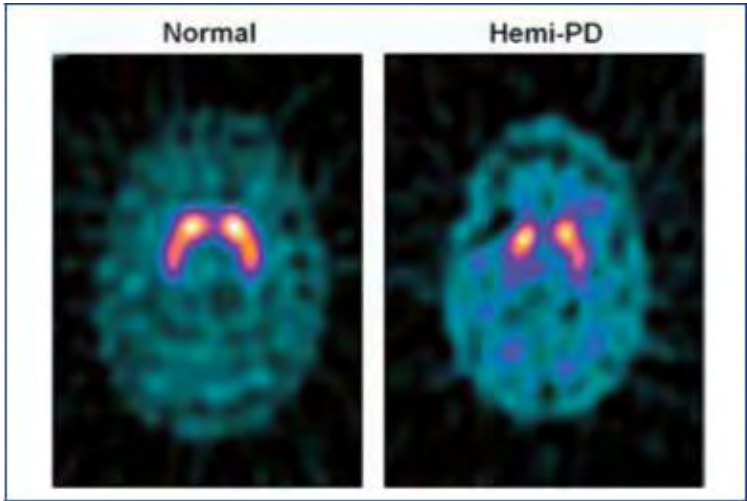


A sinistra individuo sano con normali livelli di captazione della ^{18}F -Dopa; a destra individuo affetto da MP con sintomatologia prevalente all'emisfero sinistro: si osserva una ridotta captazione del radiofarmaco nella parte posteriore del putamen di destra (freccia nera) (da Redgrave P, Rodriguez M, Smith Y, Rodriguez-Oroz MC, Lehericy S, Bergman H, Agid Y, DeLong MR, Obeso JA. *Goal-directed and habitual control in the basal ganglia: implications for Parkinson's disease*. Nature Reviews Neuroscience. 2010; 11, 760-772).

Figura 4

♦ la TCS non è poi in grado di fornire correlazioni con gli aspetti clinici; le dimensioni dell'iperecogenicità della *substantia nigra* non correlano infatti con la gravità della compromissione motoria nei campioni di pazienti finora studiati.

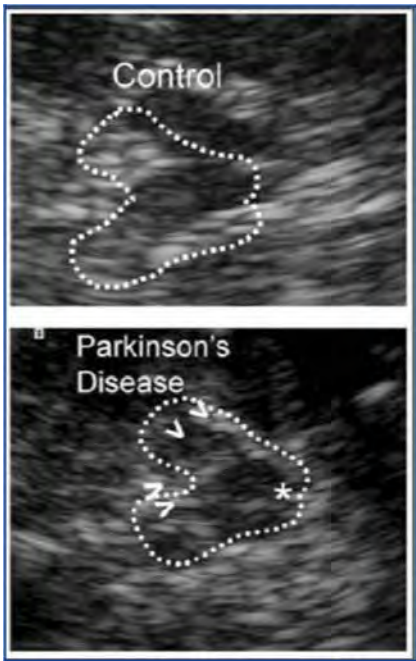
SPECT con ¹²³I-loflupane (DaT-SCAN)



A sinistra individuo sano con normali livelli di captazione di ¹²³I-loflupane; a destra individuo affetto da MP con sintomatologia prevalente all'emilato sinistro: si osserva una ridotta captazione del radiofarmaco nella parte posteriore di entrambi i putamen, con captazione minore nel putamen di destra (da *Parkinson's Biomarkers and Rating Scales. A Train Education*, http://www.atranceu.com/course-module/2441019-143_parkinsons-module).

Figura 5

Studio di ecografia transcranica



In alto, in un paziente sano, normale ecogenicità della SN; in basso iperecogenicità della *substantia nigra* in un soggetto affetto da MP. (da Berg D, Siefker C, Becker G. *Echogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease and its relation to clinical findings*. J. Neurol. 2001; 248, 684–689).

Figura 6

ULTERIORI STRUMENTI DIAGNOSTICI
PER LA DIAGNOSI DI MP

Negli ultimi decenni, alle tecniche diagnostiche tradizionali si sono affiancate nuove indagini. Si tratta di metodiche attualmente utilizzate prevalentemente in ambito di ricerca ma che, in un futuro non particolarmente lontano, sapranno sicuramente fornire un prezioso contributo nel campo della diagnostica differenziale. L'**analisi dei marcatori liquorali** è una metodica ampiamente utilizzata nello studio delle patologie demenziali; la scarsa conoscenza degli specifici marcatori ne ha limitato l'utilizzo nella diagnostica della MP e dei parkinsonismi fino a oggi. Moderne e crescenti evidenze hanno tuttavia aperto nuovi scenari. I livelli di α -sinucleina liquorale sono significativamente ridotti nella MP e il dosaggio di questo marcatore presenta una sensibilità dell'88 per cento e una specificità del 40 per cento nella diagnosi di questa patologia. L' α -sinucleina appare ridotta anche nei pazienti affetti da LBD e MSA. Bassi livelli liquorali di proteina β -amiloide sono tuttavia caratteristici della LBD e consentono di discriminare questa condizione dalla MP associata a problematiche cognitive; questo stesso marcatore, qualora rinvenuto a bassi dosaggi nel liquor, permette di predire il decadimento cognitivo in un paziente con recente diagnosi di MP. L'analisi del liquido cerebro-spinale risulta utile anche nella diagnostica differenziale tra MP e PSP: i pazienti affetti da quest'ultima condizione presentano solitamente un basso rapporto tra le concentrazioni dell'isoforma della proteina *tau* avente massa molecolare di 33 kDa e quelle dell'isoforma con massa molecolare pari a 55 kDa.

La **scintigrafia con ¹²³I-metaiodiobenzilguanidina (¹²³I-MIBG)** è una metodica tradizionalmente utilizzata per lo studio delle patologie cardiache e per la diagnosi precoce di alcuni tumori neuroendocrini. La dimostrazione di una significativa denervazione noradrenergica post-gangliare a livello cardiaco in corso di MP ne ha prodotto l'indicazione per lo studio delle patologie della sfera extrapiramidale. Il tracciante metaiodiobenzilguanidina è un analogo della noradrenalina; viene captato da uno specifico trasportatore all'interno delle terminazioni nervose ortosimpatiche post-gangliari dirette al cuore e immagazzinato all'interno di granuli. Negli individui affetti da MP, indipendentemente dalla presenza o meno di segni riconducibili a disfunzione del sistema nervoso autonomico, è possibile riscontrare una progressiva perdita dell'innervazione adrenergica diretta al cuore; ne consegue come la captazione di ¹²³I-MIBG diminuisce in corso di patologia. La SPECT con ¹²³I-MIBG può essere oggi utilizzata

Scala di Hoehn e Yahr (1967)

Stadio	Descrizione
1	Localizzazione soltanto monolaterale, con compromissione funzionale minima o assente
2	Compromissione bilaterale, senza alterazione dell'equilibrio
3	Primi segni di compromissione dei riflessi di postura, evidenziati da instabilità che si manifesta quando il paziente si gira o dal <i>pull test</i> . Il paziente è parzialmente limitato nelle sue attività, ma può avere qualche possibilità di lavoro in rapporto al suo tipo di professione. È in grado di condurre una vita autonoma e la disabilità è lieve o moderata
4	Patologia gravemente disabilitante; il paziente è ancora in grado di camminare e stare in piedi senza assistenza
5	Confinato a letto o sulla sedia a rotelle, a meno che non sia aiutato

Tabella 1 ►

per la diagnosi differenziale con l'MSA e la PSP, essendo queste condizioni non associate a depauperamento dell'innervazione adrenergica del cuore e dunque non contraddistinte da una significativa riduzione della captazione di questo ra-dio-tracciante. La metodica non si presenta in grado di discriminare la MP dalla LBD. Le **indagini genetiche** sono abitualmente praticate in quei casi in cui forte il sospetto di parkinsonismo monogenetico; le condizioni che più comunemente suggeriscono un'eziologia geneticamente determinata sono l'esordio

Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)

Ogni parametro deve essere valutato con un punteggio da 0 a 4, dove 0 è assenza del disturbo, 4 è il più alto livello di compromissione. Ecco come viene assegnato il punteggio:
0 = Disturbo assente
1 = Disturbo lieve o infrequente;
2 = Disturbo lieve ma persistente oppure moderato ma presente in maniera intermittente.
3 = Disturbo di entità moderata presente per la maggior parte del tempo
4 = Disturbo marcato e presente per la maggior parte del tempo

I. CAPACITÀ COGNITIVE, COMPORTAMENTO E UMORE
Deterioramento Mentale
Disordini del Pensiero
Depressione
Motivazioni/Iniziativa
Tot. Capacità cognitive, comportamento e umore da 0 a 16

ATTIVITÀ DELLA VITA QUOTIDIANA
5. Linguaggio
6. Salivazione
7. Deglutizione
8. Scrittura
9. Tagliare cibi e usare utensili
10. Vestirsi
11. Igiene
12. Girarsi nel letto e aggiustarsi le coperte
13. Cadute
14. *Freezing* durante la marcia
15. Marcia
16. Tremore
17. Disturbi sensoriali correlati al parkinsonismo
Tot. Attività, vita quotidiana da 0 a 52

VALUTAZIONE MOTORIA
18. Linguaggio
19. Espressione Facciale
20. Tremore a riposo
21. Tremore alle mani
22. Rigidità
23. Destrezza digitale
24. Movimenti delle mani
25. Movimenti rapidi alternanti delle mani
26. Agilità dei piedi
27. Alzarsi da una sedia
28. Postura
29. Marcia
30. Stabilità posturale
31. Bradichinesia e Ipocinesia
Tot. Valutazione motoria da 0 a 56

IV. COMPLICAZIONI DELLA TERAPIA (NELL'ULTIMA SETTIMANA)
A. Discinesie da 0 a 13
B. Fluttuazioni Cliniche da 0 a 7
C. Altre Complicazioni da 0 a 3
Totale Complicazioni Terapia da 0 a 23
Punteggio totale UPDRS da 0 a 147

Insieme all'UPDRS si considerano anche la Scala di Hoehn e Yahr e quella per le attività della vita quotidiana di Schwab e England, modificata 100-0%.

Tabella 2

precoce e la presenza di una familiarità per malattia. Una trasmissione verticale della malattia (dai genitori ai figli) indirizza verso le forme autosomiche domi-nanti. L'analisi molecolare indicata in questo caso mira a ricercare le mutazione del gene *LRRK2*; è utile ricordare che, a causa del fenomeno della penetranza variabile di questo gene, la malattia spesso interessa il paziente senza che una precisa familiarità sia descritta. Laddove la malattia ricorra tra fratelli e sorel-le, risparmiando le generazioni precedenti, è immaginabile una trasmissione autosomica recessiva. Il gene che per primo dovrebbe essere "screenato" in questo caso è *parkin*, soprattutto quando il quadro clinico si arricchisce di un

Scala di Hoehn e Yahr, modificata

♦ Stadio 0 = Nessun segno di malattia ♦
Stadio 1 = Malattia unilaterale.

♦ Stadio 1.5 = Interessamento unilaterale con coinvolgimento assiale ♦
Stadio 2 = Malattia bilaterale, senza compromissione dell'equilibrio ♦
Stadio 2.5 = Malattia bilaterale lieve, con recupero al pull test.

♦ Stadio 3 = Malattia da lieve a moderata; alcune instabilità posturali; fisicamente indipendente.
♦ Stadio 4 = Disabilità grave; ancora in grado di deambulare o di stare in piedi senza assistenza
♦ Stadio 5 = Obbligato alla sedia a rotelle o costretto al letto se non assistito

Tabella 3

Scala per le attività della vita quotidiana di Schwab e England, modificata

Considera il livello di dipendenza del soggetto con malattia di Parkinson dall'ambiente familiare e fornisce una valutazione globale della disabilità e della dipendenza causate dalla malattia.
♦ 100% = Completamente indipendente; in grado di svolgere tutti i compiti, senza lentezza o difficoltà; sostanzialmente normale.
♦ 90% = Completamente indipendente; in grado di svolgere tutti i lavori con un certo grado di lentezza e difficoltà; il soggetto inizia a essere consapevole di alcune difficoltà.
♦ 80% = Completamente indipendente nella maggior parte dei lavori, anche se impiega il doppio del tempo; consapevole delle difficoltà e della lentezza.
♦ 70% = Non completamente indipendente; aumentano le difficoltà in alcune attività.
♦ 60% = Può svolgere la maggior parte delle attività, ma con estrema lentezza e molti sforzi; alcuni dei compiti diventano impossibili.
♦ 50% = Sempre più dipendente; compare difficoltà per ogni attività.
♦ 40% = Molto dipendente; deve essere assistito in tutte le attività; solo pochi compiti possono essere gestiti in autonomia.
♦ 30% = Necessita di molto aiuto; di tanto in tanto qualche attività può essere iniziata o svolta senza aiuto.
♦ 20% = Nessuna attività può essere effettuata in autonomia; solo per alcune attività può essere sufficiente un piccolo aiuto; è presente un notevole grado di invalidità.
♦ 10% = Totalmente dipendente e invalido.
♦ 0% = Costretto a letto; compromesse le funzioni vegetative in particolare quelle sfinteriche e la deglutizione.

Tabella 4

esordio giovanile e della comparsa precoce di distonie o di ipercinesie indotte da L-dopa. Per una trattazione più ampia delle forme monogenetiche di par-kinsonismo, si rimanda al modulo 2 già pubblicato.

SCALE DI VALUTAZIONE

Differenti scale sono state proposte sia per la valutazione della gravità e della progressione della MP sia per misurare l'impatto della malattia sulla qualità di vita del paziente. Attraverso alcune di queste scale è possibile anche determinare l'eleggibilità di un soggetto affetto da MP a partecipare a una ricerca clinica. La scala più semplice per valutare la gravità della MP è quella di **Hoehn e Yahr**, usata per descrivere i sintomi della progressione della MP (*tabella 1*). Pubblicata nel 1967 da Melvin Yahr e Margaret Hoehn comprendeva gli stadi da 1 a 5, successivamente modificata con l'aggiunta degli stadi 1,5 e 2,5, per valutare le fasi intermedie della malattia (*tabella 3*). Questa scala si è dimostrata poco sensibile ai mutamenti della malattia e all'analisi dell'efficacia dei differenti interventi terapeutici.

Nel 1987 fu costituito un comitato di esperti con l'obiettivo di elaborare uno strumento di misura unificato, anche per superare la grande variabilità e la scarsa adeguatezza delle scale sino ad allora proposte (Fahn e Elton, 1987). Venne così proposta una nuova scala definita *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS). Questo sistema di valutazione (*tabella 2*) comprende quattro differenti sezioni (stato mentale, attività della vita quotidiana, segni motori, complicanze della terapia farmacologica); la scala è completata da altre due valutazioni, la Hoehn e Yahr modificata (*tabella 3*) e la Schwab e England (*tabella 4*). La scala

di Schwab e England valuta il livello globale della disabilità e della dipendenza causate dalla malattia e, in particolare, la dipendenza del soggetto dall'ambiente familiare, fornendo una valutazione compresa tra 100 e 0 per cento.

Della UPDRS esiste una versione più recente (Goetz et al, 2003), che è attualmente lo strumento più utilizzato per valutare la gravità e la progressione della malattia ed è in particolare impiegata negli studi clinici. La nuova versione dell'UPDRS, promossa dalla *Movement Disorder Society* (MDS), denominata MDS-UPDRS (*Movement Disorders Society-Unified Parkinson Disease Ra-ting Scale*), si compone di quattro parti.

- ◆ **Parte I:** incentrata sulle esperienze non-motorie della vita quotidiana, valuta l'impatto dei disturbi non-motori sulle attività di vita quotidiana dei pazienti; è a sua volta divisa in due sezioni, la prima più complessa compilata dal valutatore e la seconda, che comprende domande su esperienze non motorie, compilata dallo stesso paziente coadiuvato, se necessario, dal *caregiver*.
- ◆ **Parte II:** valuta le esperienze motorie della vita quotidiana.
- ◆ **Parte III:** è basata sulla valutazione motoria.
- ◆ **Parte IV:** si occupa delle complicanze motorie.

Vi sono infine altre scale di valutazione che indagano non solo sullo stato funzionale, ma anche sulle ricadute psicosociali della malattia e sulla sua qualità di vita del paziente. Tra queste scale sono presenti il **PDQ-39** (*Parkinson's Disease Questionnaire*), costituito da 39 domande e il più breve PDQ-8, che valutano vari aspetti della vita del soggetto con MP, come le attività di tutti i giorni, la motilità, il benessere, gli aspetti cognitivi, il sostegno sociale e la pre-senza di disagi fisici.

MODALITÀ DI PARTECIPAZIONE AL CORSO

TEST

Punto Effe, per il 2015, propone 3 corsi FAD per complessivi 37,5 crediti formativi, aperti a tutti i farmacisti territoriali.

È possibile fruire dei corsi esclusivamente in combinazione con l'abbonamento alla rivista. Per maggiori informazioni www.edracorsi.it

COME VIENE EFFETTUATA LA DIAGNOSI DI CERTEZZA DELLA MALATTIA DI PARKINSON?

Esame autoptico

Risonanza magnetica encefalo

SPECT cerebrale

Sulla base della presenza dei quattro segni cardinali della malattia

QUAL È IL TRACCIANTE SPECT PIÙ COMUNEMENTE USATO PER LA DIAGNOSI DI MALATTIA DI PARKINSON?

a) ^{123}I -iofluopane

b) ^{18}F -Dopa[illegible]

2-deossi-2-[18F]

HTP)

Carbonio-11 (C-

IL TRACCIANTE SPECT PIÙ COMUNEMENTE UTILIZZATO
NEI SOGGETTI CON MALATTIA DI PARKINSON SI LEGA A:

Trasportatore pre-sinaptico della dopamina

Recettori post-sinaptici per la dopamina

Terminazioni dopaminergiche nigro-striatali

Recettori pre e post-sinaptici per la dopamina

L'IPOCAPTAZIONE DEI GANGLI DELLA BASE RAPPRESENTA UN MARKER COSTANTE E SPECIFICO

Dei parkinsonismi atipici

Della malattia di Parkinson

Dell'idrocefalo triventricolare

Delle patologie da accumulo di ferro (m. di Wilson, NBIA)

LA SCALA DI VALUTAZIONE HOEHN E YAHR HA UN MINIMO E UN MASSIMO COMPRESO TRA:

1 e 5

0 e 5

1 e 10

0 e 7

LA SCALA PER LE ATTIVITÀ DELLA VITA QUOTIDIANA DI SCHWAB E ENGLAND

Valuta la dipendenza del soggetto con malattia di Parkinson

Ha un valore di normalità pari a 0

Valuta i disturbi motori e i disturbi non motori

Valuta prevalentemente la qualità di vita del soggetto con malattia di Parkinson

MODULO 5

Trattamento farmacologico della malattia di Parkinson

ABSTRACT

Il modulo illustra i farmaci attualmente disponibili per il trattamento sintomatologico della malattia di Parkinson. La terapia si differenzia essenzialmente in orale e infusionale. Sono descritte le principali categorie terapeutiche impiegate in monoterapia e in regime di associazione e i piani terapeutici applicati nell'attuale pratica clinica

Ettore Novellino¹, Enrica Menditto¹,
Daria Putignano¹, Denise
Fiorentino¹, Pietro B. Carrieri²

¹Dipartimento di Farmacia,
Università Federico II, Napoli

²Dipartimento Neuroscienze,
Scienze riproduttive Odontostomatologiche,
Università Federico II, Napoli

INTRODUZIONE

La **malattia di Parkinson (MP)** è una patologia neurodegenerativa a evoluzione lenta, ma progressiva che riguarda principalmente il controllo dei movimenti e dell'equilibrio. Tale malattia fa parte di un gruppo di patologie definite **“disordini del movimento”** e tra queste è la più frequente. Circa quattro milioni di persone al mondo ne sono affette e diversi studi epidemiologici europei e americani riportano un tasso d'incidenza della malattia da 1,5 a 2 volte maggiore negli uomini rispetto alle donne. In Italia attualmente sono circa 220.000 le persone affette da MP e si prevede che entro il 2030 il numero dei casi raddoppierà, a causa del crescente invecchiamento della popolazione. L'età media di esordio è tra i 58 e i 60 anni, ma oltre il 5 per cento dei pazienti può presentare un esordio giovanile tra i 21 e i 40 anni.

La MP è caratterizzata principalmente dall'insorgenza di disturbi del movimento, ma negli ultimi anni è apparso evidente come la sintomatologia motoria sia associata anche a sintomi non motori. Questi possono divenire rilevanti nelle fasi avanzate e rappresentano i determinanti della disabilità e del peggioramento della qualità della vita.

ormai accertato che la maggior parte dei sintomi della MP sia causata dalla **manca di dopamina in alcune aree cerebrali** e che tali sintomi compaiono quando la perdita neuronale supera il 60-70 per cento delle cellule nervose dopaminergiche.

A oggi non esiste un trattamento risolutivo in grado di arrestare la progressione della malattia: le strategie terapeutiche attualmente disponibili hanno infatti solo un'efficacia sintomatica, mirata al controllo dei sintomi senza capacità di interferire con il decorso della patologia. La terapia farmacologica della MP è pertanto di tipo **sostitutivo**: la carenza di dopamina viene corretta con diverse strategie che consistono nella **somministrazione di levodopa, di farmaci dopamino-agonisti o di bloccanti della degradazione della dopamina stessa**. La terapia va personalizzata ed effettuata in maniera cronica.

Gli anticolinergici hanno rappresentato la prima classe di farmaci utilizzata per la terapia della MP, ma, a seguito dell'introduzione in commercio della

levodopa, sono diventati farmaci di seconda scelta. A cinquant'anni dalla sua prima apparizione, la levodopa, un precursore della dopamina capace di attraversare la barriera emato-encefalica (BEE) e impiegato in terapia in associazione agli inibitori della DOPA-decarbossilasi, resta tuttora il farmaco più efficace nella cura della MP.

A seguito del trattamento continuativo e persistente con levodopa possono tuttavia verificarsi molteplici complicazioni, come la comparsa di discinesie, o la riduzione e/o fluttuazione della risposta terapeutica. Fortunatamente, negli ultimi anni sono stati individuati trattamenti alternativi basati sull'utilizzo di agonisti dopaminergici e di inibitori delle catecol-O-metil transferasi (COMT).

GENERALITÀ SUL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

Secondo le linee guida del *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) al sospetto di una potenziale diagnosi di MP il medico di medicina generale (MMG) deve indirizzare il paziente verso lo specialista neurologo, il quale è tenuto a valutare la presenza di eventuali specifici sintomi motori, come la bradicinesia, la rigidità e il tremore a riposo, e non motori, tra cui i disturbi disautonomici, psichiatrici e cognitivi, allo scopo di effettuare la diagnosi e impostare la terapia.

Data la complessità della patologia, lo specialista neurologo dovrà coordinarsi con altri professionisti, sia medici sia socio-sanitari, al fine di fornire e garantire la migliore assistenza possibile al paziente. Proprio per questo motivo, durante il suo percorso clinico, il paziente incontrerà numerose figure professionali, sia mediche (neurologo, medico di medicina generale, genetista, geriatra, fisiatra, neurofisiologo, neuroradiologo, psichiatra, neurochirurgo, ortopedico, urologo, nutrizionista), sia socio-sanitarie (fisioterapista, logopedista, terapista occupazionale, psicologo, infermiere, assistente sociale).

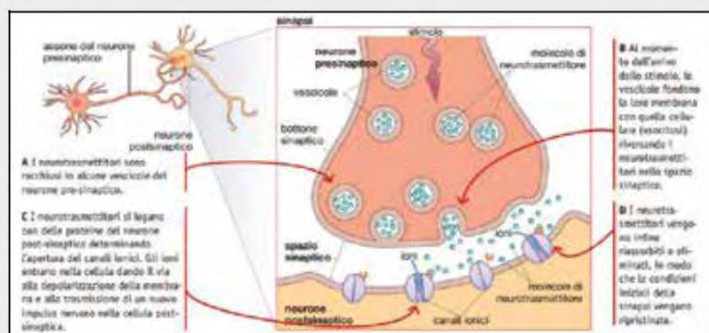
Per quanto riguarda il trattamento farmacologico, l'introduzione dei precursori della dopamina è stato il pilastro della terapia dei sintomi motori della MP e, a circa cinquant'anni dalla sua introduzione, la **levodopa** è tuttora il

CENNI SULLA TRASMISSIONE DELL'INFORMAZIONE

L'impulso nervoso viene trasferito da una cellula nervosa all'altra e alle cellule muscolari attraverso le **sinapsi**. Le **sinapsi** sono i punti di contatto tra due neuroni o tra un neurone e una cellula muscolare. Si riconoscono due tipi di sinapsi: **elettriche e chimiche**.

Nelle **sinapsi elettriche** il potenziale d'azione passa da una cellula alla successiva con un meccanismo del tutto simile a quello di propagazione dell'impulso all'interno della cellula stessa. Molto spesso le sinapsi elettriche possono trasmettere l'impulso nervoso in entrambe le direzioni.

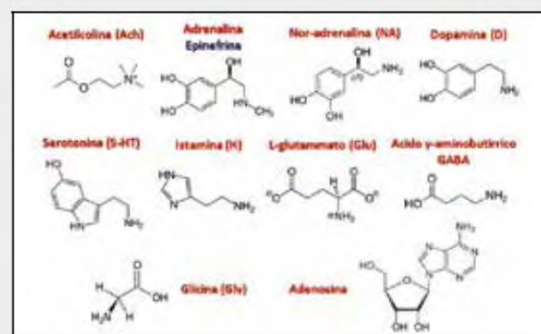
La **sinapsi chimica** è la tipica giunzione delle cellule nervose, con la caratteristica di essere mono-direzionale nella trasmissione del segnale. L'elemento presinaptico è esclusivo dei neuroni poiché quello postsinaptico può appartenere, oltre che ad altri neuroni, anche a cellule non nervose che rappresentano le effettrici somatiche delle informazioni nervose. La trasmissione dell'informazione attraverso tale giunzione cellulare si basa sul rilascio da parte della cellula presinaptica di **mediatori chimici (neurotrasmettitori)**, i quali si legano a recettori posti sulla membrana postsinaptica e li attivano, generando in questa cellula un potenziale d'azione e/o una risposta



cellulare più complessa. Il rilascio è un processo secretorio molto rapido, sotto il controllo di meccanismi cellulari scatenati dalla depolarizzazione della membrana presinaptica.

Durante questo processo, pacchetti di vescicole si fondono con la membrana presinaptica riversando il loro contenuto nella fessura sinaptica. La fessura è riempita di liquido extracellulare, nel quale le molecole di neurotrasmettitore diffondono con grande velocità fino a riversarsi sulla membrana postsinaptica e sui recettori che sono posti su di essa. Il legame del neurotrasmettitore con il suo recettore produce una risposta allo stimolo nervoso da parte della cellula postsinaptica, che dipende dal tipo di neurotrasmettitore, dal tipo di recettore e dal tipo di cellula postsinaptica.

Sono più di 50 le sostanze chimiche con la funzione di **neurotrasmettitori** a livello sinaptico e risultano suddivise in due gruppi: neurotrasmettitori a basso PM e ad azione rapida, detti anche classici; neuropeptidi di dimensioni molecolari maggiori e ad azione più lenta. I primi, sono responsabili della maggior parte delle risposte immediate del Sistema Nervoso, come la trasmissione di segnali della sensibilità all'encefalo e dei comandi motori ai muscoli. I secondi, invece, sono di solito responsabili di effetti protratti, come modificazioni prolungate del numero di recettori.



Box1

farmaco di elezione della malattia, soprattutto per l'efficacia nel trattamento dei disturbi motori, specie nelle fasi iniziali di malattia. Nelle fasi più avanzate, a seguito del depauperamento delle cellule dopaminergiche, il trattamento con levodopa perde parte della sua efficacia e compaiono effetti collaterali, quali **movimenti involontari**, come le discinesie, o **fluttuazioni motorie**, in cui si alternano, nell'ambito della stessa giornata, periodi di mobilità, **fase on**, a periodi di relativa immobilità, **fase off**. Nelle fluttuazioni sono compresi anche il **wearing-off**, legato a un prevedibile effetto fine dose della levodopa con il passare del tempo, e il **freezing**, improvvisa comparsa di un blocco motorio che si manifesta nei cambiamenti di direzione della marcia o nel passaggio attraverso zone anguste o di porte. Il paziente che sperimenta la condizione di **freezing** riferisce la sensazione di avere i piedi incollati al pavimento.

Anche se l'introduzione degli inibitori a livello periferico delle decarbossilasi, come carbidopa o benserazide, e successivamente degli inibitori delle catecol-O-metiltransferasi (COMT), ha ridotto i tempi di dimezzamento della levodopa, resta, tuttavia, l'inconveniente della breve emivita del farmaco nel plasma. Per tale motivo nelle fasi più avanzate di malattia è necessario ricorrere al frazionamento del farmaco con assunzioni più volte al giorno: anche questo accorgimento non elimina tuttavia le fluttuazioni della sintomatologia, né previene la comparsa delle discinesie.

Nel periodo iniziale di trattamento della MP vi è una buona risposta terapeutica della durata di 5-10 anni, la cosiddetta *"luna di miele terapeutica"*.

Successivamente compaiono fluttuazioni della risposta con **fenomeni on-off** che si riscontrano sino all'80 per cento dei soggetti in trattamento con levodopa. Molto importante è anche l'età di esordio delle MP, in quanto un inizio dopo i 70 anni di età può essere gestito molto meglio nel tempo rispetto a un esordio prima dei 60 anni.

È preferibile, nelle fasi iniziali di malattia, ricorrere alla monoterapia, scegliendo tra i farmaci dopamino-agonisti o inibitori delle MAO. In fase iniziale

anche possibile l'impiego della amantadina. Quando il trattamento con questi farmaci diviene meno efficace si aggiunge alla terapia la levodopa, che determina un deciso miglioramento delle **performances** motorie. Tutta-via dopo un periodo variabile di alcuni anni, per la comparsa di fluttuazioni motorie e discinesie, si deve ricorrere al frazionamento della levodopa e all'impiego di inibitori delle COMT.

Nonostante i benefici effetti sui deficit motori, i farmaci attualmente disponibili non sono tuttavia in grado di arrestare o di rallentare la progressione della malattia, in quanto non prevengono la perdita delle cellule nervose nigrostriatali.

LA TERAPIA ORALE DELLA MALATTIA DI PARKINSON* LEVODOPA

La **levodopa (L-DOPA o 3, 4-diidrossi-L-fenilalanina)** è un precursore meta-bolico della dopamina ed è un suo **stereoisomero levogiro**, capace di oltre-passare la BEE (**box 1 e 3**).

Stereoisomero levogiro: composto che rispetto a un altro presenta medesima formula bruta, atomi legati nello stesso ordine e sequenza, ma che differiscono per la loro disposizione spaziale. Inoltre con il termine levogiro si intende un composto capace di far ruotare verso sinistra, cioè in senso antiorario, il piano della luce polarizzata. ►

*Vedere pag. 41 per SAFINAMIDE (aggiornamento del Luglio 2016)

CLASSIFICAZIONE DEI RECETTORI

Un recettore è una molecola proteica che lega in modo specifico, definito e con un'affinità precisa uno o più ligandi e che, a seguito di tale legame, subisce una trasformazione conformazionale determinando un effetto biologico. L'interazione di neurotrasmettitori, ormoni, messaggeri intracellulari o farmaci con il proprio recettore provoca cambiamenti nella funzione cellulare. Essi vengono classificati in base alla localizzazione in **Recettori di Membrana** e in **Recettori Intracellulari**.

• **I RECETTORI DI MEMBRANA:** sono una classe di recettori che possiedono domini extracellulari, transmembrana e intracellulari. Vengono a loro volta distinti in due differenti classi, recettori ionotropi e metabotropici.

Recettori ionotropi o recettori canale sono costituiti da glicoproteine formate da diverse subunità che si assemblano a formare un canale idrofilico. Le subunità sono formate da singole catene polipeptidiche che attraversano la membrana cellulare da due a sei volte, a seconda del tipo di recettore, in corrispondenza di altrettante regioni ricche di aminoacidi idrofobici (denominate M1-M6). Il legame con il ligando a un sito generalmente presente nella porzione extracellulare del recettore determina modificazioni conformazionali che rendono il poro-canale intrinseco al recettore permeabile agli ioni; il canale passa così da uno stato conformazionale di riposo ad uno stato attivato. Questo passaggio di cariche induce una serie di eventi quali la modificazione del potenziale transmembrana (depolarizzazione se entrano cationi o escono anioni, iperpolarizzazione se entrano anioni o escono cationi) e/o l'attivazione di cascate enzimatiche. I recettori canale sono presenti su più tipi cellulari ma la loro concentrazione è massima a livello delle cellule nervose.

Recettori appartenenti a tale gruppo sono: il recettore colinergico nicotinico, **recettore sigma** (s), **della glicina**, del GABA (tipo A e C), del glutammato (AMPA e NMDA) ed infine quelli serotoninergici (5 HT-3).

Recettori metabotropici riconducibili a 4 distinte tipologie recettoriali:

2.1 Recettori accoppiati a proteina G (GPCR) mediano i loro effetti attraverso l'attivazione di una proteina G; la trasmissione è più lenta rispetto ai recettori canali a causa della lunga sequenza di eventi. Strutturalmente sono composti da un'unica catena polipeptidica. L'estremità amino- terminale è extracellulare, quella carbossi-terminale è intracellulare. Questi recettori si aggregano a formare particelle globulari nella membrana e in seguito al legame con il ligando (neurotrasmettitore o agonista in genere) dimerizzano. Fanno parte di questo gruppo: i recettori colinergici muscarinici, adrenergici, dopaminergici, serotoninergici, per i cannabinoidi e per gli oppiacei e le purine. I principali bersagli delle proteine G, attraverso i quali i GPCR controllano diversi aspetti delle funzioni cellulari, sono i seguenti: adenil ciclasi: l'enzima responsabile della formazione del cAMP; fosfolipasi C; canali ionici: in particolare i canali del calcio e del potassio.

2.2 Recettori dotati di attività tirosin-chinasica (RTK) agiscono fosforilando residui di tirosina nella proteina bersaglio. I ligandi degli RTK sono molecole solubili o più spesso ormoni peptidici tra cui numerosi fattori di crescita come l'*Epidermal Growth Factor* (EGF). Il legame tra il recettore e il ligando provoca la dimerizzazione dei domini recettoriali extracellulari e promuove l'attività chinasica. Di questi recettori fanno parte quelli per i fattori di crescita (EGF, IGF, NGF, PDGF, M-CSF, FGF, VEGF), per alcune citochine e per gli ormoni peptidici (insulina).

2.3 Recettori ad attività guanilato-ciclasica a struttura semplice, formati da un'unica catena che attraversa la membrana una sola volta, attivano la guanilato-ciclasa con la formazione del secondo messaggero GMP-ciclico (cGMP) il quale a seconda del target mima una serie di effetti biologici. Anche questi recettori dimerizzano in seguito al legame con il ligando (si riconoscono ligandi selettivi come l'ossido d'azoto), ma non sono molto rappresentati nell'organismo.

2.4 Recettori per le citochine hanno struttura e meccanismo d'azione simili a quello dei recettori tirosin-chinasici; al contrario di questi, però, non hanno attività tirosin-chinasica intrinseca, ma la loro attività è mediata da una chinasi cellulare.

• **I RECETTORI INTRACELLULARI** sono strutture di natura proteica che interagiscono con ligandi di natura ormonale o molecole lipofile specifiche. I recettori intracellulari, in base alla loro localizzazione, possono essere distinti in citosolici e nucleari. I recettori citosolici (recettori dei glucocorticoidi e dei mineralcorticoidi) sono localizzati a livello del citosol, accoppiati a strutture proteiche che mantengono il recettore in una forma inattiva. I recettori nucleari (recettori degli estrogeni, del progesterone, degli androgeni, degli ormoni tiroidei, della vitamina D, dell'acido retinoico) sono presenti a livello del nucleo cellulare, anch'essi in forma inattiva.



Classificazione dei recettori

Recettori di membrana	
Ionotropi	- Colinergico nicotinico
	- Sigma(s)
	- Della glicina
	- Del GABA (tipo A e C)
	- Del glutammato (AMPA e NMDA)
	- Serotoninergico (5 HT-3)
Metabotropici	- Accoppiati a proteina G (GPCR)
	- Dotati di attività tirosin chinasica (RTK)
	- Ad attività guanilato-ciclasica
	- Per le citochine
Recettori intracellulari	
Citosolici	- Dei glucocorticoidi
	- Dei mineralcorticoidi
Nucleari	- Degli ormoni steroidei
	- Della vitamina D
	- Degli ormoni tiroidei
	- Dell'acido retinoico

Box 2

Viene **somministrata per via orale** ed entra nel circolo sistemico dopo assorbimento a livello intestinale da parte dei *carrier* per gli aminoacidi aromatici. Oltrepassata la BEE, la levodopa viene captata dalle terminazioni dopaminergiche e, penetrando nei neuroni, viene trasformata in dopamina dalla **dopa-decarbossilasi**. La dopamina così prodotta, accumulata sotto forma di vescicole, viene liberata nel vallo sinaptico e, agendo sui neuroni post-sinaptici a livello dei quali sono presenti i recettori specifici (**D1 e D2**), esplica l'effetto terapeutico (**box 2 e 3**).

La levodopa ha un'emivita plasmatica che varia tra 1 e 3 ore e un picco plasmatico che viene raggiunto in 1-2 ore; subisce per il 70 per cento l'effetto di primo passaggio, mentre il restante 30 per cento si distribuisce nella cir-

colazione sistemica. Della quantità assorbita nel sangue, solo il 3 per cento raggiunge il tessuto cerebrale, mentre il restante 27-29 per cento si diffonde nei tessuti periferici determinando diversi effetti avversi.

Dal momento che lo svuotamento gastrico influenza l'assorbimento della levodopa a livello intestinale, un' iperacidità gastrica e la competizione con le proteine nell'intestino tenue potrebbero comportare un rallentamento nel processo di assorbimento. Per questo motivo il farmaco, qualora assunto nelle prime ore pomeridiane, potrebbe avere scarsa efficacia. È consigliabile, pertanto, assumerlo prima dei pasti principali e prestare attenzione sia alla quantità che alla qualità del cibo ingerito, soprattutto per quanto concerne il pranzo.

Il 70-80 per cento della dose di levodopa viene eliminato per via renale in 24

Decarbossilasi: classe di enzimi che catalizzano la rimozione di una molecola di acido organico di uno o più gruppi carbossilici sotto forma di anidride carbonica meglio nota come reazione di decarbossilazione. Inoltre, tali enzimi prendono il nome dal substrato su cui catalizzano la decarbossilazione, per esempio la dopadecarbossilasi catalizza la decarbossilazione della L-Dopa.

ore sotto forma di dopamina e metaboliti quali acido diidrossifenilacetico (DO-PAC) e acido omovanillico (HVA), che rappresentano circa il 50 per cento della dose eliminata. Solo una piccola quota della dose di levodopa somministrata (2 per cento) viene escreta con le feci in forma immutata. Gli effetti collaterali correlati alla levodopa possono essere così sintetizzati:

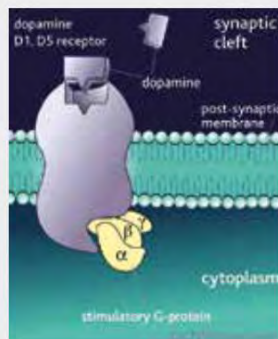
- **Disturbi gastrointestinali:** nell'80 per cento dei pazienti che seguono una terapia con levodopa si verificano anoressia, nausea e vomito. Tali disturbi possono essere ridotti somministrando la levodopa a dosi frazionate durante o dopo i pasti ed aumentando gradualmente la dose giornaliera totale.
- **Disturbi cardiovascolari:** le affezioni più comuni registrate sono ipotensione ortostatica asintomatica, talvolta associata a ipostenia e capogiri, palpitazioni e *flushing* accompagnati da un'aumentata sudorazione. Raramente sono presenti sincope, aritmie cardiache (specie in soggetti anziani), tachicardia sinusale, extrasistole atriale e ventricolare, *flutter* e fibrillazione atriale. Episodi di tachicardia ventricolare possono presentarsi in soggetti affetti da coronaropatie.
- **Discinesie:** sotto forma di **movimenti coreici**, ballismo, atetosi, distonia, mio-clono, tic che riguardano zone del corpo, quali il viso, il tronco e gli arti.

RECETTORI DOPAMINERGICI

La **dopamina** è un neurotrasmettitore secreto da neuroni localizzati nella *substantia nigra*. Essa, dopo essere stata rilasciata nel vallo sinaptico, può presentare affinità di legame per due famiglie di recettori **metabotropici accoppiati a proteine G** identificati con la sigla, D₁ e D₂.

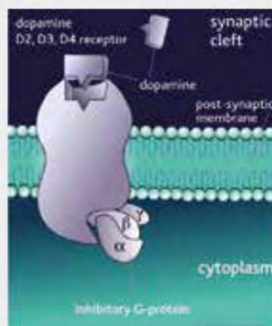
Alla famiglia D₁ appartengono i recettori post-sinaptici D₁ e D₅: i primi localizzati essenzialmente nello striato, nel talamo, nell'ipotalamo, nel sistema limbico, i secondi nell'ippocampo e nell'ipotalamo.

Attivano l'adenilato ciclasi modulando la dilatazione dei vasi sanguigni periferici, a livello renale, mesenterico, coronarico e cerebrale. Al contempo mediano l'attivazione anche della fosfolipasi provocando la mobilitazione di ioni Ca²⁺.



Alla famiglia D₂ appartengono i recettori pre e post-sinaptici D₂, D₃ e D₄. I D₂ si trovano principalmente nello striato, nella *substantia nigra* e nell'ipofisi, i D₃ nel bulbo olfattorio, nello striato laterale e nell'ipotalamo, mentre quelli D₄ nella corteccia frontale, nel bulbo e nel mesencefalo.

Inibiscono l'adenilato ciclasi, con conseguente riduzione del cAMP comportando l'apertura di canali del K⁺ e la chiusura di quelli del Ca²⁺ con il fine di modulare il metabolismo del fosfoinositolo.



- **Disturbi comportamentali:** quali ansia, agitazione, confusione, illusioni, incubi, turbe della personalità; possono anche essere presenti sonnolenza e alterazioni dell'umore come depressione.

- **Fluttuazioni nella risposta clinica**, note come fenomeni *on-off*, *wearing-off* e *freezing*, come illustrato in precedenza. Tali complicazioni possono manifestarsi con sintomi disabilitanti, ma anche come fenomeni impercettibili, e possono variare da persona a persona. Le fluttuazioni non sono solo di natura motoria, ma anche non motoria, come agitazione, sbalzi d'umore, sudorazione.

- **Altri effetti collaterali più rari:** midriasi e glaucoma acuto, discrasie ematiche, aggravamento della gotta, alterazione del gusto e dell'olfatto, priapismo, aumento delle concentrazioni ematiche di transaminasi, azotemia, fosfatasi alcalina e bilirubina.

In considerazione dei suddetti effetti collaterali e delle problematiche correlate alla biodisponibilità, attualmente in commercio sono disponibili esclusivamente associazioni precostituite di levodopa con inibitori delle dopa-decarbossilasi periferiche (DDI) e/o con catecol-O-metil transferasi (COMT).

Levodopa e inibitori della dopa-decarbossilasi periferiche (DDI)

La **benserazide** e la **carbidopa** sono inibitori delle DDI. Tali molecole si legano alle DDI per omologia strutturale con la levodopa. L'ingombro sterico che esse determinano blocca la reazione di decarbossilazione catalizzata dall'enzima, cui consegue un aumento della quota della levodopa disponibile a passare la BEE. La terapia combinata fa in modo che non si producano effetti dopamino-simili della levodopa e rende possibile la somministrazione di questa a dosi più basse. Si riduce infatti di circa l'80 per cento la dose di levodopa necessaria ad indurre una risposta terapeutica.

L'associazione benserazide e levodopa è disponibile in compresse dispersibili (da 25 mg/100 mg, rapporto di 1:4), da preferire nella terapia di pazienti con disfagia o che soffrono di acinesia, o in capsule rigide, indicate in soggetti con andamento oscillante nella risposta alla terapia con levodopa, e per meglio controllare la sintomatologia notturna.

L'associazione cardidopa e levodopa (da 25 mg/100 mg, in proporzioni fisse da 1:4) prevede uno schema posologico iniziale pari a 25 mg di cardidopa e 100 mg di levodopa, 3 volte al dì, da aumentare in base alla risposta terapeutica ed alla comparsa di effetti collaterali.

Levodopa e inibitori delle COMT

Le COMT appartengono a una classe di enzimi, localizzati nella fessura sinaptica e responsabili della degradazione delle catecolamine. Gli **inibitori delle COMT** prevengono la degradazione della levodopa nei tessuti periferici e ne implementano la biodisponibilità a livello cerebrale, permettendo una riduzione del dosaggio. Attualmente l'unico inibitore COMT in commercio è l'**enta-capone** sotto forma di combinazioni precostituite con levodopa e carbidopa. La principale indicazione d'uso riguarda pazienti che presentano fluttuazioni motorie giornaliere di **"fine dose"** che non sono stabilizzate con il trattamento a base di levodopa/inibitori DDI. La dose giornaliera deve essere ottimizzata preferibilmente utilizzando uno dei dosaggi disponibili per il prodotto. Le formulazioni con i tre principi attivi sempre in associazione, a dosaggi diversi, sono: levodopa da 50 mg a 200 mg; cardidopa da 12,5 mg a 50 mg; entacapone 200 mg fisso.

- L'**entacapone**, così come il tolcapone ritirato dal commercio per elevata epatotossicità, è un inibitore selettivo e reversibile. Esso agisce soprattutto sulle COMT extracerebrali, a differenza del tolcapone che inibisce anche quelle cere-

brali. L'entacapone viene rapidamente assorbito dopo somministrazione orale e raggiunge la concentrazione plasmatica di picco dopo un'ora circa. Un consistente effetto di primo passaggio epatico ne riduce la biodisponibilità media al 36 per cento. L'80-90 per cento del principio attivo viene eliminato per via biliare, mentre la restante quota subisce la glucurono-coniugazione e successiva eliminazione nelle urine. Tale composto sembra ben tollerato e le uniche problematiche registrate sono affezioni gastrointestinali minori, quale diarrea.

Inibitori delle monoamminossidasi (I-MAO)

Gli I-MAO bloccano la deaminazione ossidativa delle amine endogene catalizzata dalle monoamminossidasi mitocondriali, determinando un aumento dei livelli pre-sinaptici e sinaptici delle catecolamine e della serotonina. Il blocco indotto può essere di due tipi:

- irreversibile (come quello causato dai tradizionali I-MAO);
- reversibile (come quello causato dagli inibitori reversibili delle monoammino-ossidasi o RIMA).

Attualmente gli unici farmaci in commercio per la classe degli I-MAO sono la **rasagilina** e la **selegilina**. Le indicazioni d'uso prevedono la possibilità di som-

ministrare questi farmaci nelle fasi iniziali della MP in regime di monoterapia in quanto clinicamente efficaci nel migliorare l'invalidità dei pazienti, ritardando significativamente la necessità di iniziare la terapia con levodopa. La somministrazione può avvenire eventualmente anche in associazione a levodopa o con inibitori delle decarbossilasi.

Il trattamento con gli I-MAO in associazione a levodopa è particolarmente indicato nei pazienti che durante la terapia con dosaggi elevati di levodopa hanno presentato fenomeni *on-off*, discinesie e acinesia. I principali eventi avversi degli I-MAO (rasagilina e selegilina) sono riportati in *tabella 4*."

- La **rasagilina** ha dimostrato di essere un potente ed irreversibile **inibitore selettivo delle MAO-B₃** e può determinare un aumento dei livelli extracellulari di dopamina nello striato. Tale aumento e il conseguente incremento dell'attività dopaminergica sono responsabili degli effetti benefici osservati con rasagilina nei modelli di disfunzione motoria su base dopaminergica. L'1-aminoindano è il maggiore metabolita attivo di rasagilina e non è un inibitore delle MAO-B. La rasagilina viene somministrata per via orale alla dose di 1 mg, una volta al giorno, associata o meno a levodopa, e può essere assunta sia a digiuno che a stomaco pieno. Viene assorbita rapidamente, raggiungendo

RECETTORI ADRENERGICI

I **recettori adrenergici** appartengono al gruppo dei metabotropici accoppiati a proteine G e le **catecolammine**; in particolare l'**adrenalina** e la **noradrenalina**, sono deputate all'interazione con tali recettori. Degli adrenorecettori sono note due classi principali, α e β , ulteriormente suddivise in sottotipi recettoriali α_1 (post-sinaptici), α_2 (pre-sinaptici) e β_1 , β_2 , β_3 . La **noradrenalina** attiva prevalentemente i **recettori α** , anche se possiede una minima attività sui β_1 , mentre l'**adrenalina** attiva **entrambi i recettori** in misura approssimativamente uguale.

α -adrenorecettori

Recettore	Secondi messaggeri	Effettori biochimici	Tessuti effettori	Risposte
α_1	G _q	↑ Fosfolipasi C	• Muscolatura liscia dei vasi ed urogenitale • Muscolatura liscia intestinale • Fegato • Cuore	• Contrazione • Rilassamento • Glicogenolisi • Aumento della forza contrattile
α_2	G _i	↓ Adenilato ciclasi Canali Le N del Ca ²⁺	Cellule β , del pancreas Piastrine Terminazioni nervose Muscolatura liscia dei vasi	Diminuita secrezione di insulina Aggregazione Riduzione del rilascio di NA Contrazione

β -adrenorecettori

Recettore	Secondi messaggeri	Effettori biochimici	Tessuti effettori	Risposte
β_1	G _s	↑ Adenilato ciclasi Canali L del Ca ²⁺	• Cuore • Cellule iuxtaglomerulari	• Aumento della forza e frequenza, delle contrazioni e velocità di conduzione AV • Aumento della secrezione di renina
β_2	G _s	↑ Adenilato ciclasi	• Muscolatura liscia (vascolare, bronchiale, gastrointestinale, genitourinaria) • Muscolo scheletrico • Fegato	• Rilassamento • Glicogenolisi e captazione di K ⁺ • Glicogenolisi e gluconeogenesi
β_3	G _s	↑ Adenilato ciclasi	Tessuto adiposo	Lipolisi

Box 4

MAO: enzimi, legati al cofattore flavin-adenin dinucleotide (FAD), appartenenti alla classe delle ossidoreduttasi, che catalizzano la reazione di ossidazione dei gruppi amminici primari, secondari o terziari presenti sulle molecole biologiche in aldeidi, con liberazione di una molecola di ammoniaca. Esistono due isoforme delle MAO che mostrano una diversa specificità d'azione in funzione del substrato:
- le **MAO-A** metabolizzano la noradrenalina e la serotonina; - le **MAO-B** metabolizzano la dopamina.

la concentrazione plasmatica massima in circa 30 minuti. La biodisponibilità assoluta in dose singola è di circa il 36 per cento. Il legame alle proteine plasmatiche dopo singola dose orale è circa il 60-70 per cento. Prima di essere escreta, la rasagilina subisce una biotrasformazione quasi completa a livello epatico grazie all'attività del citocromo CYP1A2. Le vie metaboliche principali sono due: N-dealchilazione e/o idrossilazione con formazione di 1-aminoindano, 3-idrossi-N-propargil-aminoindano e 3-idrossi-1-aminoindano. Dopo somministrazione orale il farmaco viene eliminato principalmente attraverso le urine (62,6 per cento) e le feci (21,8 per cento).

- ♦ La **selegilina** è un **inibitore selettivo delle MAO-B**, in grado di rallentare il catabolismo della dopamina e di potenziare e prolungare l'effetto della levodopa con riduzione dei fenomeni *on-off*. La dose consigliata giornaliera è di 5 mg a colazione e 5 mg a pranzo. La farmacocinetica della selegilina è caratterizzata da rapido assorbimento, rapida distribuzione e più lenta eliminazione. A seguito della biotrasformazione epatica e dell'elevata distribuzione, le concentrazioni plasmatiche di principio attivo immodificato sono basse. Sono stati identificati 5 metaboliti plasmatici tra cui il derivato demetilato, la (l)-metil-3-fenil-2-propilamina e la (l)-3-fenil-2-propilamina. L'eliminazione è praticamente completa nell'arco di 72 ore e avviene in massima parte con le urine (70 per cento) e, in minor misura, per via intestinale.

Agonisti dopaminergici

I **dopamino-agonisti (DA)** costituiscono una classe di farmaci con diverse caratteristiche fisico-chimiche e affinità strutturale alla dopamina e, dal momento che stimolano direttamente i recettori dopaminergici, vengono utilizzati nella terapia della MP. Tali molecole presentano il **farmacoforo** della dopamina, che legandosi al recettore corrispondente ne stimola l'azione (**box 5**). L'utilizzo dei dopamino-agonisti è previsto sia nelle fasi precoci di malattia in regime di monoterapia, sia nelle fasi avanzate in associazione alla levodopa. Nelle fasi iniziali i dopamino-agonisti sono utilizzati prevalentemente in pazienti di età inferiore ai sessant'anni nel tentativo di ritardare la comparsa della sin-drome da trattamento cronico con levodopa. Nelle fasi avanzate, invece, vengono aggiunti alla levodopa per ridurre le ore di blocco motorio e le discinesie. I dopamino-agonisti sono suddivisi in due classi:

- ♦ **ergolinici**, quali bromocriptina, cabergolina, derivati dall'ergolina, alcaloide prodotto dall'ascomiceta *Claviceps purpurea*;
 - ♦ **non-ergolinici**, come apomorfina, pramipexolo, ropinirolo e rotigotina.
- I più comuni effetti avversi di questi farmaci sono:
- ♦ **disturbi gastrointestinali**, come anoressia, nausea, vomito, stipsi, dispepsia ed esofagite da reflusso, attenuati se il farmaco è assunto durante i pasti;
 - ♦ **disturbi cardiovascolari**, quali aritmie, edema periferico e ipotensione posturale che si manifesta soprattutto durante la fase iniziale della terapia;
 - ♦ **disturbi psichici**, come confusione, illusioni, allucinazioni, che regrediscono con l'interruzione del trattamento;
 - ♦ **discinesie**.

Derivati ergolinici

♦ Bromocriptina

è stato dimostrato che la bromocriptina inibisce a basse dosi l' secrezione della prolattina e che questa sua azione dipende probabilmente da un meccanismo dopaminergico. A dosi elevate essa mostra uno spiccato effetto dopamino-stimolante a livello post-sinaptico e per queste sue proprietà è impiegata nel trattamento della MP determinando un miglioramento della sintomatologia

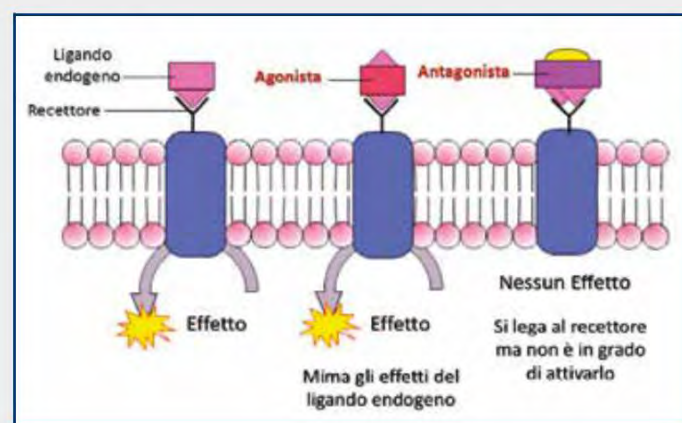
AGONISMO E ANTAGONISMO RECETTORIALE

Si definisce **agonista** una sostanza che, legandosi a un recettore, aumenta la probabilità che sia presente in stato attivo generando una risposta biologica. Si riconoscono tre tipi di agonisti:

- ♦ **agonista allosterico**: sostanza che si lega a un recettore su un sito diverso da quello dell'agonista puro e ne aumenta l'efficacia e/o la potenza;
- ♦ **agonista inverso**: sostanza che, legandosi a un recettore, riduce la probabilità che esso sia presente in stato attivo in assenza di ligando;
- ♦ **agonista parziale**: molecola che non riesce a esercitare effetto pari a quello indotto dall'agonista puro ma solo in parte, seppur presente ad alte concentrazioni e medesima affinità dell'agonista puro.

Per **antagonista**, invece, si intende una sostanza che legandosi con alta affinità a un recettore ne impedisce l'interazione con l'agonista, riducendone così l'effetto. Si riconoscono due tipi di antagonisti:

- ♦ **antagonista competitivo**, che compete con un substrato o con un enzima, e normalmente attaccano il substrato, interferendo con la normale attività metabolica. Tale tipo di antagonismo è di tipo reversibile;
- ♦ **antagonista non competitivo**, che si lega allo stesso sito recettoriale dell'agonista con un legame forte (covalente), oppure a un sito diverso sullo stesso recettore e quindi non può essere spiazzato dall'agonista. Tale antagonismo è di tipo **irreversibile**.



Fonte: <http://www.valeriano.altervista.org/testi/farmacodinamica.pdf>

Box 5

parkinsoniana in tutte le fasi della malattia. Può essere somministrata in monoterapia o in associazione con altri farmaci antiparkinson, in particolare con levodopa: tale associazione può produrre un incremento degli effetti antiparkinson, rendendo spesso possibile la riduzione del dosaggio di levodopa, oppure migliorare la risposta terapeutica nei pazienti con scarsa risposta alla levodopa o con complicazioni quali movimenti involontari o fenomeni *on-off*. Il trattamento della MP richiede dosi di bromocriptina relativamente elevate (10-20 mg/die o più). La dose massima giornaliera è di 30 mg/die, ma le dosi iniziali devono essere basse, 2,5 mg al di. L'effetto antiparkinson si osserva già a dosi giornaliere di 10-15 mg, ma l'ambito di dose ottimale, raggiunta con un lento e graduale incremento posologico, è di solito più elevato (20 mg/die o più). Se il farmaco viene somministrato in associazione con levodopa, possono non essere sufficienti anche dosi minori.

Dopo somministrazione orale, la bromocriptina è ben assorbita. L'emivita di assorbimento è di 0,2-0,5 ore e i livelli plasmatici raggiungono il picco entro 1-3 h. Il legame con le proteine plasmatiche è all'incirca del 96 per cento. La

bromocriptina è sottoposta a un'ampia biotrasformazione di primo passaggio ►

gio nel fegato, rispecchiata da un complesso profilo di metaboliti e dalla quasi completa assenza del farmaco immodificato nelle urine e nelle feci. Essa mostra un'affinità alta per il CYP 3A. Gli inibitori e/o i potenti substrati del cito-cromo 3A4 possono quindi ridurre la *clearance* di bromocriptina e causare un incremento dei suoi livelli. L'eliminazione del farmaco immodificato e dei suoi metaboliti avviene quasi completamente attraverso il fegato, con solo il 6 per cento eliminato attraverso il rene.

• Cabergolina

La **cabergolina**, derivato dell'ergotamina, ha dimostrato un potente e prolungato effetto agonista dei recettori D₂ dopaminergici, insieme all'abbassamento della prolattina sierica con dosi orali più alte esercita un effetto dopaminergico centrale per stimolazione del recettore D₂. Qualora si ritenga opportuno trattare la MP con un agonista dopaminergico, la cabergolina è indicata come terapia di seconda linea in pazienti intolleranti o *non responder* ai farmaci non derivati dall'ergotamina, in monoterapia o in associazione alla levodopa. Il beneficio derivante da un trattamento continuato deve essere controllato periodicamente tenendo conto del rischio di reazioni fibrotiche e di valvulopatia. La somministrazione, singola e giornaliera, è possibile per via orale durante i pasti. La dose ottimale sembra essere principalmente legata alla sensibilità individuale e deve pertanto essere determinata mediante gradualità aggiustamenti. Si consiglia quindi di iniziare il trattamento con una dose giornaliera compresa tra 0.5 mg (pazienti di nuova diagnosi) e 1 mg (pazienti già in trattamento con altri dopamino-agonisti). Per la prolungata cinetica del farmaco, la dose giornaliera può eventualmente essere incrementata di 0.5-1 mg con cadenza settimanale (nelle prime settimane) o bisettimanale, fino al raggiungimento della dose ottimale. La dose massima giornaliera è di 3 mg/die. Nei pazienti già in trattamento con levodopa, il dosaggio di quest'ultimo farmaco può essere gradualmente diminuito, mentre viene aumentata la posologia di cabergolina fino al raggiungimento dell'equilibrio ottimale tra i due farmaci. Dopo somministrazione orale, il prodotto viene rapidamente assorbito nel tratto gastrointestinale tra 0,5 e 4 ore dalla somministrazione. Il 18-20 per cento e il 55-72 per cento della dose vengono escreti rispettivamente nelle urine e nelle feci. Nelle urine è stata rilevata una quota di prodotto immodificato pari al 2-3 per cento della dose. L'emivita della cabergolina, calcolata sulle percentuali di escrezione urinaria, è lunga. Il cibo sembra non influenzare l'assorbimento e la biodisponibilità del farmaco.

Derivati non ergolinici

• Il **pramipexolo** è un **derivato non ergolinico** e, quale agonista della dopamina, presenta maggiore affinità per la famiglia recettoriale D₃. Dopo somministrazione orale viene assorbito rapidamente e in modo quasi completo dal tratto gastrointestinale. Si lega per circa il 20 per cento alle proteine plasmatiche raggiungendo nel giro di 3 ore la massima concentrazione plasmatica. La sua biodisponibilità è superiore al 90 per cento e l'emivita varia da 8 ore negli adulti a 12 ore nell'anziano. Il pramipexolo viene metabolizzato solo in piccola parte ed eliminato per il 90 per cento circa per via renale, in forma immodificata, e per il 2 per cento circa per via intestinale. È indicato nel trattamento sintomatologico della MP, in monoterapia o, in fase avanzata, in associazione alla levodopa, quando l'effetto di quest'ultimo farmaco si riduce e insorgono fluttuazioni *on-off*. Il trattamento iniziale prevede la somministrazione di una dose da 0,264 mg al dì, con incrementi di 0,54 mg ogni 5-7 giorni fino al raggiungimento della dose massima di 3,3 mg.

I **principali effetti avversi** comprendono cefalea, costipazione, nausea, talora vomito, diminuzione dell'appetito e perdita di peso, disturbi psichiatrici come allucinazioni e stato confusionale, edema periferico, insonnia, ipotensione ortostatica, sensazione di instabilità, movimenti coreiformi, gioco d'azzardo e ipersessualità. Va tenuta in considerazione la potenziale interferenza del pramipexolo con tutti quei farmaci eliminati per secrezione tubulare renale, come cimetidina, diltiazem e ranitidina, che possono aumentare sia la concentrazione plasmatica che l'emivita di tale dopamino-agonista.

Il pramipexolo, segnala l'EMA, si trova sotto forma di compresse **"a rilascio immediato"** (dosi da 0,088 mg ; 0,18 mg ; 0,35 mg ; 0,7 mg ; e 1,1 mg) e compresse **"a rilascio prolungato"** entro alcune ore (da 0,26 mg ; 0,52 mg ; 1,05 mg ; 2,1 mg e 3,15 mg).

• Il **ropinirolo** è un potente **agonista non ergolinico D₂ selettivo**. A seguito della somministrazione per via orale, il ropinirolo è quasi completamente assorbito dal tratto gastrointestinale e raggiunge in 1,5 ore la sua concentrazione plasmatica massima. Stabilisce un legame con le proteine plasmatiche che oscilla tra il 10 e il 40 per cento, è metabolizzato a livello epatico dal CYP 1A2 ed escreto tra il 60 e il 90 per cento per via renale in circa 6 ore.

I **principali effetti collaterali** osservati in monoterapia sono nausea, vomito, dispepsia, sonnolenza, allucinazioni, ipersessualità e gioco d'azzardo; quelli in associazione con levodopa sono invece discinesia, nausea, allucinazioni e confusione.

La monoterapia con ropinirolo ha lo scopo di posticipare l'inizio della terapia con levodopa; d'altro canto si ricorre al suo impiego in associazione alla levodopa, quando il suo effetto diviene instabile. Lo schema posologico del ropinirolo prevede una dose iniziale di 0,25 mg, tre volte al dì per una settimana, seguita da aumenti di 0,25 mg per le tre settimane successive (**tabella 1**). La dose massima di ropinirolo progressivamente raggiungibile è di 24 mg/die.

• La **rotigotina** è l'unico **dopamino-agonista sotto forma farmaceutica transdermica** attualmente in commercio. È indicata nel trattamento della MP, in fase iniziale in monoterapia o, nelle fasi tardive, in combinazione con levodopa. Per i pazienti con MP in fase iniziale è consigliato cominciare la terapia con una singola dose di 2 mg/24 h aumentando settimanalmente di 2 mg/24 h fino al raggiungimento della dose efficace e fino ad un massimo di 8 mg/24 h. Nella maggior parte dei pazienti la dose efficace viene raggiunta entro 3 o 4 settimane, con dosi di 6 mg/24 h o 8 mg/24 h, rispettivamente. Nei pazienti con MP in fase avanzata con presenza di fluttuazioni è raccomandato iniziare la terapia con una singola dose di 4 mg/24 h aumentata settimanalmente di 2 mg/24 h fino al raggiungimento della dose efficace, con un massimo di 16 mg/24 h. Nella maggior parte dei pazienti la dose efficace viene raggiunta entro 3-7 settimane (**tabella 2**). Il farmaco è assorbito costantemente dalla cute nell'arco delle 24 ore di applicazione e le sue concentrazioni plasmatiche sono proporzionali alla dose applicata.

Schema posologico del ropinirolo

Ropinirolo os	Settimana			
	1	2	3	4
Dose unitaria (mg)	0,25	0,50	0,75	1,0
Dose totale giornaliera (mg): dose unitaria per t.i.d	0,75	1,50	2,25	3,0

Tabella 1

Schema posologico della rotigotina

Rotigotina TTs - Terapia scalare ascendente		
	MP fase iniziale	MP fase avanzata
I settimana	2 mg/24h	4 mg/24h
II settimana	4 mg/24h	6 mg/24h
III settimana	6 mg/24h	8 mg/24h
IV settimana	8 mg/24h	16 mg/24h

Tabella 2

ta. Il picco plasmatico viene raggiunto in 12-18 ore e le concentrazioni di *steady-state* dopo 1-2 giorni dall'applicazione del prodotto. Si lega per il 90 per cento circa alle proteine plasmatiche, subisce a livello epatico la metabolizzazione ad opera di diverse isoforme del citocromo P450, in particolare dal CYP 1A2 ed è eliminato per via renale. All'inizio del trattamento possono verificarsi reazioni avverse di tipo dopaminergico, quali ipotensione ortostatica, nausea e vomito. Altre reazioni avverse comuni segnalate sono capogiri, sonnolenza e reazioni nel sito di applicazione del cerotto, come prurito, senso di bruciore, eritema e dermatiti. Anche per questo farmaco, come per gli altri derivati non ergolinici, sono stati riportati casi di ipersessualità e tendenze al gioco d'azzardo.

Date le caratteristiche farmacocinetiche, la rotigotina presenta diversi vantaggi rispetto agli altri dopamino-agonisti, quali migliore tollerabilità, assenza di metabolismo di primo passaggio, livelli plasmatici stabili, anche di notte, con conseguente miglioramento dei sintomi notturni e dell'acinesia mattutina.

Anticolinergici

Gli **antagonisti dei recettori colinergici o anticolinergici**, prima dell'avvento della levodopa, sono stati largamente impiegati nel trattamento della MP. Attualmente sono farmaci utilizzati nel parkinsonismo iatrogeno, indotto per lo più da farmaci neurolettici tipici (**box 6**).

Gli anticolinergici risultano efficaci nel controllo del tremore, molto meno della bradicinesia e della rigidità. Il loro impiego è sconsigliato in soggetti al di sopra dei 70 anni, poiché potrebbe causare disturbi della memoria, episodi confusionali e allucinazioni. Prima di iniziare il trattamento è opportuno che il paziente si sottoponga a una visita urologica e oculistica per escludere comorbidità, come ipertrofia prostatica e glaucoma ad angolo acuto che potrebbero peggiorare con la terapia anticolinergica. Gli effetti collaterali da anticolinergici sono stipsi, ritenzione idrica, tachicardia e secchezza delle fauci.

A tutt'oggi il biperidene ed il triesifenidile, sono gli unici anticolinergici impiegati in terapia.

- Il **biperidene** è somministrato per via orale, assorbito rapidamente e quasi completamente dal tratto gastrointestinale. La concentrazione plasmatica massima è raggiunta dopo mezz'ora dall'assunzione. La biodisponibilità del prodotto raggiunge il 33 per cento circa e l'emivita è compresa tra le 18 e le 24 ore. Viene metabolizzato nel fegato, tramite un processo di idrossilazione, ed eliminato per via renale. È indicato nel trattamento coadiuvante di tutte le forme di parkinsonismo: MP, sindrome parkinsoniana vascolare e sindrome extrapiramidale da neurolettici.

Sono disponibili in commercio compresse da 2 e 4 mg. Gli attuali schemi terapeutici prevedono che la definizione della dose ottimale avvenga attraverso due fasi di trattamento:

- fase iniziale, effettuata con 1 o 2 compresse da 2 mg 2 volte al giorno;

- fase successiva dapprima con un aumento del dosaggio fino a 1 compressa 3 volte al giorno e poi con una diminuzione del dosaggio fino alla ricomparsa dei sintomi.

La dose ottimale viene appunto delineata tra la dose massima raggiunta e la dose che ha determinato la ricomparsa dei sintomi. Essa varia, a seconda del caso, da mezza compressa tre volte al giorno sino a 2 compresse cinque volte al giorno. Se i pazienti non soffrono di intensa scialorrea, il preparato va somministrato dopo i pasti, altrimenti durante i pasti.

- Il **triesifenidile** è indicato nella MP e nel parkinsonismo vascolare. Il farmaco è dotato di una elevata azione anticolinergica centrale e da effetti anticolinergici periferici inferiori alla stessa atropina. La sua farmacocinetica è caratterizzata da un rapido e completo assorbimento intestinale; la massima concentrazione plasmatica è raggiunta dopo 3-4 ore dall'assunzione e l'emivita di eliminazione è di 10-12 ore circa. Solo l'1 per cento del farmaco viene escreto per via renale, mentre il 56 per cento viene escreto per via metabolica sotto forma di metaboliti idrossilati. La posologia del triesifenidile prevede la somministrazione *per os* di 2 mg per 2 o 3 volte al dì, fino a una dose media di 3-5 compresse al giorno, in corrispondenza dei pasti. Dosi da 6 ai 10 mg al giorno di triesifenidile sono abitualmente sufficienti a ottenere buoni risultati terapeutici. Nel trattamento della MP è necessario, in talune occasioni, somministrare dosi superiori ai 12-15 mg/die.

RECETTORI COLINERGICI

L'**acetilcolina** (ACh), liberata nel vallo sinaptico, può seguire diversi destini:

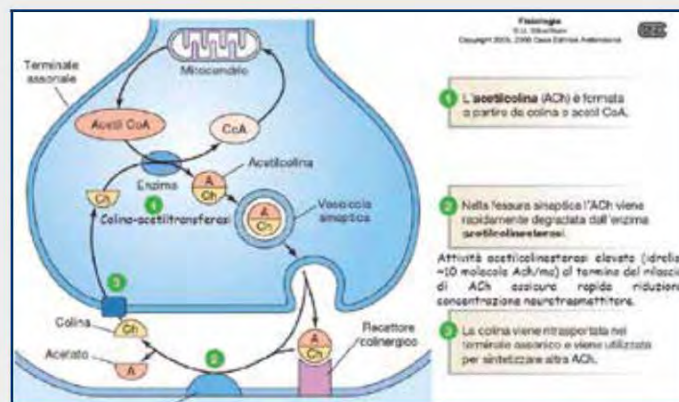
- essere **degradata** dall'enzima acetilcolinesterasi (AChE) in acetato e colina e ricaptata nel terminale presinaptico;
- legarsi ai recettori **colinergici**, di cui si riconoscono due famiglie: recettori **muscarinici (metabotropici)** e **nicotinici (canale)**.

I recettori **muscarinici**, da un punto di vista funzionale, possono essere suddivisi in:

- M₁, associati alla **fosfolipasi C (PLC)** e presenti a livello neuronale;
- M₂, collegati mediante una proteina G inibitoria (Gi) alle adenilato cicliasi; presenti a livello cardiaco, della muscolatura liscia e sul tessuto ghiandolare;
- M₃, associati alla **fosfolipasi C (PLC)** e presenti a livello ghiandolare e della muscolatura liscia.

I recettori **nicotinici**, invece, si differenziano a seconda della localizzazione in:

- N_M, recettore canale permeabile al Na⁺ e K⁺ e presente al livello delle giunzioni neuromuscolari della muscolatura scheletrica;
- N_N, recettore permeabile al Na⁺ e K⁺ e presenti sul corpo cellulare postgangliare e dei dendriti.



Amantadina

L'**amantadina** è un **farmaco antivirale**, ma con note proprietà antiparkinson. Come antivirale agisce inibendo il processo di replicazione del virus influenzale A e trova indicazione nella profilassi e nel trattamento precoce dell'influenza in pazienti anziani o immuno-compromessi o in casi in cui risulta controindicata la vaccinazione anti-influenzale.

Il meccanismo d'azione, relativamente all'effetto antiparkinson dell'amantadina, non è del tutto chiaro; avrebbe tuttavia un ruolo antagonista nei confronti dei recettori glutammatergici NMDA nei gangli della base e pertanto il ruolo del glutammato nella neurotrasmissione proprio a livello dei gangli della base supporta il potenziale utilizzo dell'amantadina nella MP e nel trattamento delle **discinesie (box 7)**.

Diversi studi scientifici (*Amandysk, 2013*) infatti hanno dimostrato che tale principio attivo migliora la condizione di discinesia in pazienti affetti da MP, influenzando la sintesi, il rilascio o la ricaptazione della dopamina.

Assunta per via orale, l'amantadina viene facilmente assorbita dal tratto gastrointestinale; presenta un'emivita che oscilla dalle 2 alle 4 ore ed i suoi picchi plasmatici sono raggiunti entro 1-4 ore dalla somministrazione. Viene escreta principalmente per via renale in forma immodificata. In dosi elevate può causare insufficienza epatica e prolungata tachicardia fino all'infarto del miocardio in soggetti anziani. Provoca una serie di effetti collaterali a livello centrale che regrediscono con l'interruzione della terapia, quali depressione, irritabilità, insonnia, agitazione, eccitazione, allucinazioni e confusione. Talora possono presentarsi anche:

- **livedo reticularis**, che generalmente regredisce entro un mese dalla sospensione del trattamento;
- episodi di manifestazioni dermatologiche, edema periferico e disturbi gastrointestinali.

La posologia consigliata è di 100 mg *per os*, 2 o 3 volte al dì. Nei pazienti anziani, a causa della ridotta *clearance* renale, è opportuno praticare, prima dell'inizio della terapia ed a distanza di 1 e 3 settimane, un ECG di controllo per soggetti con valori basali di QTc > 420 ms, oppure con un aumento di QTc > 60 ms o con intervalli QTc > 480 ms, in corso di trattamento. In questo modo è possibile evitare un effetto collaterale molto raro, ma pericoloso, la **tachicardia ventricolare da torsione di punta**.

In caso di **associazione** con altri farmaci antiparkinson, la posologia dell'amantadina deve essere modificata, ma si deve evitare di sospendere bruscamente il farmaco altrimenti si potrebbe verificare un deciso peggioramento della sintomatologia extrapiramidale, fino a crisi acinetiche o a episodi di delirio.

L'ATTUALE PRATICA CLINICA. LA TERAPIA INFUSIVA IN CORSO DI MALATTIA DI PARKINSON

Per i soggetti con MP è possibile altresì ricorrere a terapie infusionali per minimizzare le complicanze motorie della MP attraverso una somministrazione dopaminergica continua.

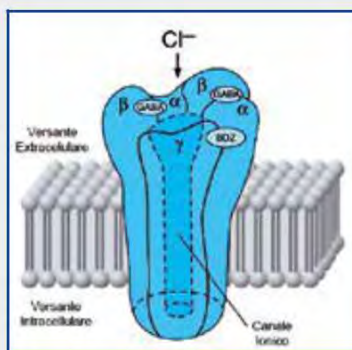
Apomorfina

L'apomorfina è un derivato semisintetico della morfina, privo di attività per i recettori degli oppiacei. Per la sua struttura chimica, simile a quella della do-

RECETTORI GABAERGICI E DEL GLUTAMMATO

L'**acido γ-aminobutirrico** (GABA), è il principale trasmettitore **inibitorio** del sistema nervoso centrale (SNC). È presente a livello dei nuclei della base, dell'ipotalamo, della sostanza grigia periacqueduttale, dell'ippocampo e si lega a tre sottotipi recettoriali, convenzionalmente denominati:

- **GABA A**, recettore canale permeabile all'ione cloro, caratterizzato da un'elevata sensibilità alla bicucullina ed al muscimolo.
- **GABA B**, recettore accoppiato alle proteine Gi attivati dall'agonista baclofen isolato agli inizi degli anni '80 a livello periferico.
- **GABA C**.



Nel SNC l'azione inibitoria del GABA sull'attività neuronale è controbilanciata da quella eccitatoria mediata dal glutammato. A quest'ultimo vengono associate due famiglie di recettori **ionotropi** e **metabotropi**

- **Recettori Ionotropi**, **NMDA** (N-metil-D-aspartato) e **non-NMDA**, a seconda dell'agonista che li attiva. Gli **NMDA** vengono attivati sia dal glutammato che dall'**NMDA** (N-metil-D-aspartato); mentre i **non-NMDA** vengono attivati dal **glutammato**, **quisqualato**, **kainato** ed **AMPA** (acido alfa-amino-3-idrossi-5-metil-4-isoxazolpropionico). L'**NMDA** lascia fluire ioni Na⁺ e Ca²⁺ all'interno del neurone e ioni K⁺ al suo esterno. È costituito da svariate subunità, le più interne delle quali costituiscono la parete del canale ionotropico che permette il flusso degli ioni attraverso la membrana plasmatica.
- **Recettori Metabotropi** attivano la via trasduzionale dei fosfoinositidi e la protein chinasi C (PKC), che fosforila, e quindi attiva, il sito di fosforilazione del recettore NMDA.

Box 7

pamina, interagisce con i recettori dopaminergici, in particolare con il sub-tipo recettoriale D₂ ed in misura minore con il recettore D₁.

L'**apomorfina cloridrato**, potente **agonista dopaminergico**, viene impiegata nella MP per il trattamento degli stati di *off* motorio improvvisi e resistenti alla terapia con levodopa ed altri dopamino-agonisti. Il farmaco viene somministrato per via sottocutanea, mediante pompa di **infusione continua** oppure, sempre per via sottocutanea, per il **trattamento "al bisogno"**.

La somministrazione effettuata in maniera continua avviene attraverso l'impiego di una micropompa di infusione allo scopo di controllare sia i fenomeni *off*, sia le discinesie. Tale forma di terapia è indicata quando il trattamento per via orale non è più in grado di controllare in modo soddisfacente la sintomatologia e pertanto in quei soggetti con fluttuazioni motorie non controllabili che presentano periodi di blocco motorio, prolungato e/o non prevedibile, e movimenti involontari.

Viene consigliata in soggetti con MP in trattamento da tempo con levodopa, di

4**Livedo reticularis**: condizione benigna della pelle dovuta ad una riduzione generalizzata del flusso sanguigno, caratterizzata da chiazze cianotiche conformate a rete che si formano attorno a zone di arti, in particolare quelli inferiori, a causa dell'abbassamento della temperatura locale.

età compresa tra 30 e 70 anni, **mai oltre i 75 anni**, in assenza di turbe psichiche, di decadimento cognitivo e di gravi malattie sistemiche, in particolare malattie cardiovascolari, con risposta ottimale al test acuto di apomorfina. Il trattamento infusivo va iniziato con 1 mg/ora (0,1 ml/ora) e tale dosaggio potrà essere aumentato sulla base della risposta terapeutica individuale, con incrementi posologici che non devono superare 0,5 mg/ora. Vengono di solito utilizzati dosaggi compresi tra 1 e 7 mg/ora e in genere l'infusione è limitata alle ore di veglia. Il sito di inserzione dell'ago nella parete sottocutanea addominale deve essere variato ogni 12 ore.

La dose totale giornaliera di apomorfina infusa non deve superare i 100 mg/ die (10 ml).

Per quanto riguarda invece le **somministrazioni intermittenti "al bisogno"**, il trattamento iniziale prevede **un'iniezione sottocutanea** di 1 mg (o 20 mcg/ kg); nel caso in cui tale dose iniziale risulti insufficiente, sono consigliati graduali incrementi posologici di 1 mg fino ad ottenere un'adeguata risposta terapeutica (effetto di sblocco).

La posologia dovrà essere ottimizzata nel singolo paziente in relazione alla risposta motoria. Il dosaggio comunemente utilizzato è compreso fra 3 e 30 mg al giorno da ripartirsi in varie somministrazioni giornaliere. La frequenza di somministrazione può variare da 1 a 10 iniezioni giornaliere. L'apomorfina, somministrata per iniezione singola sottocutanea, è caratterizzata da una rapida insorgenza dell'effetto farmacologico (in media 2-10 minuti) e da un'emivita media di eliminazione di 34 minuti. La durata d'azione varia tra i 45 ed i 90 minuti.

La somministrazione di **domperidone**, antagonista dopaminergico periferico, è utile per prevenire l'insorgenza di nausea e vomito.

Non si osservano modificazioni dei principali parametri farmacocinetici anche dopo somministrazione a lungo termine. Il farmaco è metabolizzato per coniugazione con acido glucuronico ed escreto nelle urine prevalentemente in forma glucuro-coniugata.

Effetti collaterali più importanti: alterazioni dermatologiche sul sito di iniezione come eritema, prurito, reazioni infiammatorie locali; discinesie; nausea e vomito; allucinazioni, confusione, gioco d'azzardo, ipersessualità e iperattività.

L'apomorfina cloridrato viene preparata in soluzione iniettabile all'1 per cento (1 ml = 10 mg di p.a.) ed è attualmente in commercio sotto forma di:

- ♦ particolari penne pre-riempite che permettono l'auto-somministrazione di apomorfina per via sottocutanea (classe A, Prontuario farmaceutico del SSN);
- ♦ fiale, da utilizzarsi per via sottocutanea mediante pompa di infusione (microinfusori portatili programmati, classe H).

Infusione intraduodenale continua di L-Dopa

Nel trattamento della MP in stadio avanzato, in soggetti responder a levodopa, ma con gravi fluttuazioni motorie e discinesie, si può effettuare un trattamento a base di levodopa e carbidopa (in rapporto fisso di 4:1), disponibile sotto forma di soluzione gelificata: in 1 ml di gel devono essere contenuti 20 mg di levodopa e 5 mg di carbidopa. Tale prodotto, indicato per la terapia a lungo termine, è contenuto in cassette, intese come sacche di PVC con copertura protettiva di plastica rigida.

La cassetta è connessa ad una pompa portatile inserita direttamente nel duodeno o nel primo tratto del digiuno tramite un sondino permanente attraverso **gastrostomia endoscopica percutanea (PEG)**. Il sistema di infu-

sione è costituito da una pompa portatile, da un sondino transaddominale esterno e da un sondino intestinale interno (**figura 1**).

Prima di effettuare la PEG, per verificare se il paziente risponda positivamente, può essere eseguito preliminarmente un test con l'ausilio di un sondino nasoduodenale/nasodigunale provvisorio.

Lo schema posologico di tale trattamento prevede tre dosi: la dose bolo al mattino, la dose di mantenimento continua e dosi bolo extra somministrate approssimativamente per 16 ore.

La **dose bolo mattutina** è generalmente di 5-10 ml, corrispondenti a 100-200 mg di levodopa; non devono mai essere superati 15 ml, corrispondenti a 300 mg di levodopa.

La **dose di mantenimento continua** deve essere calcolata sulla base del quantitativo di levodopa assunto dal paziente il giorno precedente ed è generalmente di 2-6 ml/ora (40-120 mg levodopa /ora). La **massima dose giornaliera** raccomandata è di 200 ml, pari a 4,0 g di levodopa. In casi eccezionali può essere necessaria una dose maggiore.

La **dose bolo extra** si può somministrare durante il giorno qualora il paziente diventi ipocinetico ed è di 0,5-2,0 ml, pari a 10-40 mg di levodopa.

Dopo l'impostazione della dose iniziale, nell'arco di poche settimane devono essere effettuati aggiustamenti precisi della dose bolo mattutina, della dose di mantenimento e delle dosi bolo extra, in modo da incrementare i periodi *on* durante il giorno e ridurre quelli *off*.

REGIMI DI RIMBORSABILITÀ

I farmaci **levodopa, carbidopa, entacapone, rasagilina e cabergolina** sono presenti nel **Prontuario Ospedale Territorio (PHT)** (Determinazione AIFA 29.10.2004). Solo i farmaci destinati alla terapia di patologie, che necessitano di diagnosi differenziale e controllo periodico del paziente da parte della struttura specialistica, possono essere inseriti nel suddetto prontuario. Le varie modalità di dispensazione dei medicinali inclusi nel PHT devono conciliare con l'esigenza di mantenere un controllo centralizzato a livello ospedaliero della patologia e la possibilità per il paziente di accedere, senza particolari disagi, all'erogazione dei farmaci. La dispensazione può avvenire sia attraverso le farmacie ospedaliere e/o distrettuali tramite **distribuzione diretta** (DD), sia presso la rete capillare delle farmacie territoriali, tramite la **distribuzione per conto** (DPC) in base agli accordi stipulati a livello regionale.

Sistema di infusione intraduodenale continua di L-Dopa

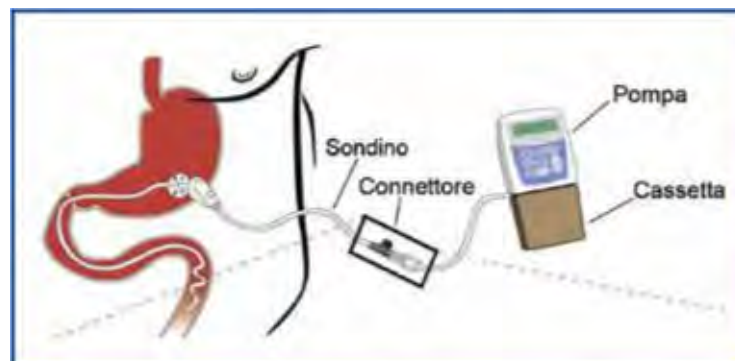


Figura 1 ►

PROSPETTIVE FUTURE

Negli ultimi anni l'attenzione della comunità scientifica è stata rivolta sia allo sviluppo di nuovi principi attivi sia alla progettazione di innovative tecniche chirurgiche.

Sebbene l'eziologia e la patogenesi della MP non siano completamente note, sono stati studiati gli **effetti neuroprotettori** di alcune molecole in relazione al rischio di insorgenza della MP. Nel 2011, infatti, uno studio pubblicato su *Brain Research* (Annadurai Anandhan et al, 2012) individuò nella **teoflavina**, polifenolo del tè nero, un fattore protettivo per la MP in virtù della sua potente

azione antiossidante, antiapoptotica e antiinfiammatoria. Altra molecola con funzione neuroprotettiva è la **caffeina**, che secondo uno studio condotto dal *Canadian Institute of Health Research* e dalla Fondazione Webster e pubblicato su *Neurology* (Ronald Postuma et al, 2012) aiuta il paziente nel controllo del movimento. Tuttavia il ruolo di questi composti non è ancora stato definito e attualmente non esiste un'indicazione terapeutica riconosciuta.

Risultati soddisfacenti sono stati pubblicati anche sulla **istradefillina**, il primo farmaco appartenente agli **antagonisti dei recettori A₂ dell'adenosina**. In particolare è stato evidenziato che gli antagonisti di tali recettori potrebbero of-

Farmaci impiegati per la terapia della Malattia di Parkinson

Terapia orale			
Categoria terapeutica	Principio attivo	Indicazione terapeutica	Posologia
Dopamina e derivati (ATC: N04BA)	Levodopa + Benserazide (DDI) (4:1)	MP e Parkinsonismo sintomatico, vascolare e tossico, escluso quello di origine medicamentosa	Dose di inizio terapia da aumentare in base alla risposta del paziente: 100 mg Levodopa e 25 mg Benserazide/die
	Levodopa + Carbidopa (DDI) (4:1)	MP e Parkinsonismo sintomatico, vascolare e tossico, escluso quello di origine medicamentosa	Dose di inizio terapia da aumentare in base alla risposta del paziente: 100 mg Levodopa e 25 mg di Carbidopa t.i.d.
	Levodopa + Carbidopa (DDI) + Entacapone (Inibitori delle COMT)	MP con fluttuazioni motorie giornaliere di “fine dose” che non sono stabilizzati con il trattamento a base di levodopa/DDI	La dose giornaliera deve essere ottimizzata secondo i dosaggi disponibili: - da 50 mg a 200 mg di Levodopa - da 12,5 mg a 50 mg di Carbidopa - 200 mg di Entacapone fisso.
Inibitori delle MAO- B (ATC: N04BD)	Rasagilina	MP, trattamento sia in monoterapia (senza levodopa) che in associazione con levodopa nei pazienti con fluttuazioni di fine dose	1 mg/die
	Selegilina	MP e parkinsonismi sintomatici	5 mg b.i.d
	Safinamide	MP idiopatica in pazienti fluttuanti in fase da intermedia ad avanzata	50 mg - 100 mg/die (in unica somministrazione)
Agonisti dopaminergici (ATC: N04BC)	Bromocriptina	MP idiopatico, vascolare in pazienti la cui risposta terapeutica alla levodopa va esaurendosi, e nei casi in cui la comparsa del fenomeno “on-off” limita il successo della terapia con levodopa	Dose iniziale: 2.5 mg/die Dose massima: 30 mg /die
	Cabergolina	Terapia di seconda linea in pazienti intolleranti ai farmaci non derivati dall'ergotamina o che non abbiano risposto a tale terapia, sia in monoterapia che in associazione alla levodopa in combinazione con DDI	Dose iniziale: da 0,5 mg a 1 mg/die Dose massima: 3 mg/die
	Pramipexolo	MP, in monoterapia o in associazione con levodopa, in pazienti la cui risposta terapeutica alla levodopa va esaurendosi, e nei casi in cui la comparsa del fenomeno “on-off” limita il successo della terapia con levodopa	da 0,264 mg a 3,3 mg /die
	Ropinirolo	MP, in monoterapia o in associazione con levodopa, in pazienti la cui risposta terapeutica alla levodopa va esaurendosi, e nei casi in cui la comparsa del fenomeno “on-off” limita il successo della terapia con levodopa	da 0,75 mg a 3,0 mg/die
	Rotigotina	MP, in monoterapia o in associazione con levodopa, in pazienti la cui risposta terapeutica alla levodopa va esaurendosi, e nei casi in cui la comparsa del fenomeno “on-off” limita il successo della terapia con levodopa	- Fase iniziale: da 2 mg/24 h a 8 mg/24 h - fase avanzata: da 4 mg/24 h a 16 mg/24 h
Anticolinergici (ATC: N04AA)	Biperidene	Trattamento coadiuvante di tutte le forme di parkinsonismo	- Fase iniziale: 4 mg/die (2 somministrazioni) - fase successiva: 6 mg/die (3 somministrazioni) seguito da una diminuzione del dosaggio
	Triesifenidile	Parkinsonismo	Da 6 mg /die a 12-15 mg/die
Derivati dell'amantadina (ATC: N04BB)	Amantadina	MP, parkinsonismi, bradipsichismi dell'età involutiva, anche su base vascolare, con o senza segni di interessamento extrapiramidale	200- 300 mg/ die
Agonisti dopaminergici (ATC: N04BC)	Apomorfina	Trattamento infusionale continuo e trattamento “al bisogno” delle fluttuazioni motorie resistenti alla terapia con levodopa e altri dopamino-agonisti, in pazienti affetti da MP	- Trattamento infusivo: da 1mg/h a 7 mg/h - trattamento “al bisogno”: 1mg fino ad ottenere un'adeguata risposta terapeutica
Dopamina e derivati (ATC: N04BA)	Levodopa + Carbidopa (4:1) (soluzione gelificata)	MP in stadio avanzato rispondente a levodopa, con gravi fluttuazioni motorie e iper/discinesia, quando le combinazioni disponibili di medicinali antiparkinson non hanno dato risultati soddisfacenti.	Dose massima: 200 ml/die

Tabella 3

Principali eventi avversi dei farmaci impiegati nella MP

Principi attivi	Eventi avversi
Levodopa e Inibitori della Dopa decarbossilasi (DDI)	
Levodopa e Benserazide	Cardiovascolari: ipotensione ortostatica; discinesie: atetosi e corea (in trattamenti prolungati) g.i.: nausea e vomito; psichici: disturbi dell'alimentazione, gioco d'azzardo, ipersessualità, sonnolenza diurna; disturbi del sistema connettivo e muscolo-scheletrico e sindrome delle gambe senza riposo.
Levodopa e Carbidopa	Discinesie: spasmi muscolari, tic e tremori; g.i.: nausea; psichici: degenerazione cognitiva, depressione, ipereattività, paranoia, tendenze suicide; sindrome neurolettica maligna (sudorazione, aumento del battito cardiaco, febbre, muscolatura rigida e coma).
Levodopa, DDI e inibitori delle Catecol-O-metil transferasi (COMT)	
Levodopa e Carbidopa e Entacapone	Cardiovascolari: aumento o diminuzione della pressione sanguigna, cardiopatie o dolore toracico, irregolarità del ritmo e della frequenza cardiaca; discinesie; g.i.: bruciore di stomaco, diarrea, fastidio addominale, nausea, secchezza della bocca e stitichezza; psichici: ansia, allucinazioni, capogiri, disturbi del sonno e problemi di memoria; ulteriori effetti: anemia, aumento della frequenza di cadute e della sudorazione, disturbi dell'alimentazione, eruzione cutanea, infezioni alle vie urinarie, offuscamento della vista.
Inibitori MAO	
Rasagilina	Cardiovascolari: angina pectoris, ipotensione ortostatica; Discinesie; g.i.: costipazione, dolori addominali, nausea e vomito; psichici: cefalea, depressione, vertigini; ulteriori effetti: artralgia, leucopenia, congiuntivite, diminuzione dell'appetito, perdita di peso, rinite, sindrome del tunnel carpale e sindrome influenzale.
Selegilina	Cardiovascolari: diminuzione della frequenza cardiaca; g.i.: nausea; psichici: capogiro, cefalea, disturbi del sonno, vertigini; ulteriori effetti: lieve aumento delle transaminasi.
Dopamino-agonisti ergolinici	
Bromocriptina	G.i.: nausea, stipsi, vomito; psichici: cefalea, iperattività, vertigini, torpore; allucinazioni e confusione mentale ulteriori effetti: congestione nasale, disturbi dell'alimentazione, incremento della libido e ipersessualità., ipotensione ortostatica
Cabergolina	Cardiovascolari: pericardite e valvulopatie; g.i.: dispepsia, dolore addominale, gastrite, nausea, stipsi e vomito; psichici: depressione e sonnolenza; ulteriori effetti: astenia e dispnea.
Dopamino-agonisti non ergolinici	
Apomorfina	Alterazioni dermatologiche sul sito di iniezione: eritema, prurito, reazioni infiammatorie locali; discinesie; Cardiovascolari: ipotensione; g.i.: nausea e vomito; psichici: allucinazioni, confusione, ipersessualità, iperattività, sonnolenza..
Pramipexolo	Discinesie: movimenti coreiformi; g.i.: costipazione, nausea e talora vomito; psichici: allucinazioni, cefalea, confusione, insonnia, sensazione di instabilità, gioco d'azzardo e ipersessualità ulteriori effetti: alterazione della vista, diminuzione dell'appetito, edema periferico ed ipotensione ortostatica.
Ropinirolo	G.i.: dolore addominale, nausea e vomito; psichici: allucinazioni, confusione, sonnolenza, ipersessualità e gioco d'azzardo; ulteriori effetti: edema periferico.
Rotigotina	Alterazioni dermatologiche sulla zona di applicazione: bruciore, dermatite, eritema e prurito; g.i.: bruciore di stomaco, nausea e vomito; psichici: capogiri, disturbi del sonno; ulteriori effetti: ipersessualità, aumento della pressione sanguigna.
Anticolinergici	
Biperidene	Cardiovascolari: tachicardia; g.i., ritenzione idrica, secchezza delle fauci e stipsi;
Triesifenidile	psichici: allucinazioni, confusione e disturbi della memoria.
Antivirale con proprietà parkinsoniane	
Amantadina	Cardiovascolari: edema periferico, ipotensione arteriosa o tachicardia ventricolare da torsione di punta; g.i.: nausea, secchezza delle fauci e vomito; livedo reticularis; psichici: agitazione, allucinazioni, confusione, depressione, eccitazione, insonnia, inquietezza, irritabilità.
Levodopa (Infusione intraduodenale continua)	
Levodopa (Infusione intraduodenale continua)	Cardiovascolari: battito irregolare ed alterazione della pressione sanguigna; discinesie; g.i: costipazione, diarrea, dispepsia, nausea, secchezza delle fauci; psichici: allucinazione, confusione, disturbi del sonno, comportamento impulsivo; ulteriori effetti: disturbi dell'alimentazione, aumento dei livelli di amminoacidi, carenza di vitamina B6 e B12, aumento dell'omocisteina. Disturbi relativi all'inserimento del dispositivo infusoriale: dolore ed irritazione alla bocca e alla gola; gonfiore e lesioni dello stomaco; infezione della ferita dopo l'intervento chirurgico; ispessimento della cicatrice; rossore nel sito di incisione e secrezione post-procedura; sanguinamento interno; ostruzione del sondino.

fruire un beneficio sintomatico della MP, estendendo i periodi *on* oltre le ore di veglia senza provocare discinesie.

□ attualmente all'esame anche un **antagonista del glutammato** che influisce sui recettori mGluR5 e che potrebbe essere in grado di sopprimere le discinesie nella MP. L'obiettivo primario consiste nel diminuire i movimenti anomali senza però peggiorare la mobilità. Nel caso specifico, si mira a indebolire gli effetti del glutammato, un neurotrasmettitore di tipo eccitatorio: si ipotizza infatti che all'origine dei movimenti anomali dei pazienti parkinsoniani vi sia anche un'iperattività del sistema glutammatergico. I risultati scaturiti finora dallo studio di fase II sono incoraggianti poiché la suddetta sostanza agirebbe senza provocare gli effetti collaterali che finora hanno sempre impedito l'approvazione di altri antagonisti del glutammato testati in precedenza.

In pazienti con malattia avanzata, scarsamente responsiva alla farmacoterapia, sono state sperimentate diverse tecniche chirurgiche che non sono in grado di frenare la progressione della malattia, ma possono determinare una attenuazione dei sintomi. Le procedure di ablazione chirurgica includono strategie di lesione, soprattutto talamotomia e la pallidotomia. Tali procedure sono state sostituite con tecniche funzionali, in cui le lesioni sono reversibili e indotte da stimolazioni encefaliche profonde.

La **Deep Brain Stimulation** (DBS), ovvero **Stimolazione Cerebrale Profonda**, di cui si discuterà più diffusamente in altro modulo, prevede l'inserimento di un elettrodo in un punto definito del cervello. L'elettrodo viene poi collegato

a un generatore d'impulsi (*pace-maker*) collocato sottocute nella regione antero-superiore del torace. Tuttavia solo il 5-10 per cento di tutti i pazienti affetti da MP si rivela idoneo a questo trattamento. I fattori decisivi per stabilire l'idoneità o meno all'intervento sono il decorso della malattia, il quadro sintomatico, l'età e l'ambiente di vita del paziente. Risultati promettenti sono stati ottenuti con l'installazione dello stimolatore elettrico nel **talamo** per attenuare il tremore, nel **pallido** per le discinesie e nel **nucleo subtalami-co** per tutti i sintomi parkinsoniani.

Altre eventuali strategie terapeutiche promettenti riguardano la **terapia genica** che ha l'obiettivo di «riprogrammare» le cellule malate, utilizzando dei vettori virali codificati per la tirosina-idrossilasi o per fattori neurotrofici, e cellule secernenti dopamina incapsulate da biopolimeri. Un recente gruppo di ricercatori dell'Oxford BioMedica ha testato su quindici pazienti, trattati in un *trial* di fase 1-2, una miscela di tirosina-idrossilasi, ciclo-idrolasi 1 e L-amino-decarbossilasi, inseriti in un vettore virale. La terapia viene somministrata per iniezione diretta nel **putamen**, un'area cerebrale contenente neuroni dopaminergici, che vanno incontro a distruzione in corso di MP. Il risultato sarebbe quello di stabilizzare i livelli di dopamina, assicurandone una produzione, locale e continua, nei pazienti in fase avanzata di malattia. L'uso di tale miscela a distanza di dodici mesi dal trattamento ha determinato in tutti i pazienti un miglioramento delle funzioni motorie. Il principale vantaggio di questo metodo è che utilizzando cellule ottenute dallo stesso paziente non sussiste alcun rischio di rigetto.

NOTA AGGIUNTIVA: SAFINAMIDE (aggiornamento luglio 2016)

La safinamide (**A.I.C. 22.05.2015**) presenta molteplici meccanismi d'azione, in particolare una potente azione selettiva inibitoria, ma reversibile, sulle mono-aminoossidasi di tipo B (MAO-B). Gran parte della dopamina, sino all'80%, è metabolizzata dalle MAO-B e pertanto una inibizione di queste ultime può determinare risultati positivi nel trattamento della MP. Il farmaco agisce, altresì, bloccando il **reuptake** della dopamina e la liberazione del glutammato, fattore eccitotossico che accelera la morte cellulare. Esso è in grado anche di bloccare i canali del sodio voltaggio-dipendente e di modulare i canali del calcio.

La safinamide è indicata nel trattamento di soggetti adulti affetti da **MP idiopatica**, in aggiunta a una dose stabile di levodopa o in associazione ad altri farmaci antiparkinsoniani in **pazienti con fluttuazioni della sintomatologia sia nelle fasi intermedie della malattia sia in quelle avanzate**.

L'assorbimento **orale** è rapido e completo; si lega per l'88-90% alle proteine plasmatiche con una biodisponibilità del 95%. Il metabolismo non dipende dagli enzimi del citocromo P450 (CYP), ma dalle **amidasi**, principali responsabili non solo della sua metabolizzazione, ma anche dell'eliminazione dall'organismo. L'emivita del farmaco è di 20-30 ore e lo **steady state** viene raggiunto entro una settimana dalla prima somministrazione.

Le **reazioni avverse** segnalate sono le **discinesie**, soprattutto nelle fasi iniziali del trattamento nonché capogiri, insonnia, ipotensione ortostatica, nausea e sonnolenza.

L'uso concomitante di safinamide con inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (**SSRI**), o con inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (**SNRI**) o con antidepressivi triciclici/tetraciclici può determinare **gravi** reazioni avverse come:

- **crisi ipertensive**: pressione arteriosa elevata e collasso;
- **sindrome neurolettica maligna**: stato confusionale, sudorazione, rigidità muscolare, ipertermia, aumento della creatininfosfochinasi (CPK);
- **sindrome serotoninergica**: stato confusionale, ipertensione, rigidità muscolare e allucinazioni.

La safinamide è disponibile in compresse da 50 o 100 mg. Il trattamento deve essere iniziato a un dosaggio di 50 mg/die, aumentato a 100 mg/die, in unica somministrazione, in base alle esigenze cliniche individuali. Se una dose viene saltata, la dose successiva sarà assunta all'orario abituale il giorno successivo.

MODALITÀ DI PARTECIPAZIONE AL CORSO

TEST

Punto Effe, per il 2015, propone 3 corsi FAD per complessivi 37,5 crediti formativi, aperti a tutti i farmacisti territoriali.

È possibile fruire dei corsi esclusivamente in combinazione con l'abbonamento alla rivista. Per maggiori informazioni www.edracorsi.it

IN CHE RAPPORTO SONO CARBIDOPA E LEVODOPA NELLE ASSOCIAZIONI PRECOSTITUITE?

- ☐ 1:10 o 1:4
- ☐ 1:8 o 1:3
- ☐ 1:4 o 1:2
- ☐ 1:3 o 1:6

LA DOSE GIORNALIERA RACCOMANDATA DELLA SELEGILINA RISULTA PARI A:

- ☐ 5mg a colazione e 5 mg a pranzo
- ☐ 2 mg al dì
- ☐ 4 mg a pranzo e 2 mg a cena
- ☐ 7 mg al dì

LA PRINCIPALI ASSOCIAZIONI PRECOSTITUITE DI LEVODOPA SONO:

DDI, COMT
Solo con MAO
Solo con COMT
Solo con DDI e MAO

L'APOMORFINA È:

- ☐ Agonista dopaminergico D₁ e D₂ selettivo
- ☐ Antagonista dopaminergico
- ☐ Anticolinergico
- ☐ Inibitore delle MAO-B

LA LEVODOPA È ECRETATA PER VIA:

- ☐ Renale e fecale
- ☐ Biliare
- ☐ Inalatoria
- ☐ Epatica

LA ROTIGOTINA È L'UNICO DOPAMINO-AGONISTA:

Somministrato per via transdermica
Impiegato nella malattia di Parkinson iatrogena
Eliminato per via biliare
D₃ selettivo

MODULO 6

Terapia non farmacologica, aspetti medico-legali, costi e punto di vista del paziente

ABSTRACT

In questo modulo vengono trattati vari argomenti relativi alla Malattia di Parkinson (MP). In particolare: la terapia chirurgica, le terapie riabilitative e i costi dell'assistenza, sia di quella a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) sia di quella affrontata direttamente dal paziente o dalla sua famiglia. Un cenno viene infine fatto sia alle tutele legali attualmente previste per il soggetto con MP con problemi fisici o psichici, sia alle agevolazioni sociali ed economiche. La conclusione del modulo è affidata a due pazienti che hanno voluto, attraverso la loro testimonianza, sottolineare i problemi, le difficoltà e soprattutto il cambiamento della qualità di vita delle persone colpite dalla MP

Pietro Biagio Carrieri¹, Giuseppe De Michele¹, Silvio Peluso¹, Giuseppe Orefice¹, Ettore Novellino², Vincenzo Iadevaia²

¹Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Riproduttive e Odontostomatologiche, Università Federico II, Napoli,

²Dipartimento di Farmacia, Università Federico II, Napoli

TERAPIA CHIRURGICA

Negli ultimi decenni, la gestione delle fasi avanzate della MP si è arricchita di differenti approcci chirurgici e da interventi di ablazione di varie strutture encefaliche si è passati alla stimolazione di specifiche aree cerebrali.

I gangli della base hanno ricevuto nel tempo particolari attenzioni, scaturite dalle prime occasionali osservazioni di interventi a carico del nucleo caudato o di accidentali lesioni striatali, in corso di interventi di neurochirurgia, in grado di determinare la scomparsa del tremore e della rigidità nei soggetti con MP. Successivamente furono prodotte chirurgicamente, attraverso tecniche stereotassiche, lesioni irreversibili su specifiche strutture sottocorticali come il **talamo**, il **globo pallido** e il **nucleo subtalamico** (figura 1).

Benabid et al. (1987) osservarono che la stimolazione elettrica ad alta frequenza del nucleo erogata sul nucleo intermedio-ventrale del talamo migliorava i tremori nella MP, aprendo di fatto la porta a una nuova terapia conosciuta oggi come **Deep Brain Stimulation (DBS)** o **stimolazione cerebrale profonda**. Questa procedura chirurgica è stata approvata dalla US Food and Drug Administration per il trattamento della MP nel 2002 e, più di recente, per il tremore essenziale, la distonia e i disturbi ossessivo-compulsivi.

Rispetto alle tecniche di ablazione impiegate in passato, come la talamotomia o la pallidotomia, molti autori sottolineano la reversibilità, la programmabilità e la sicurezza delle procedure della DBS.

MECCANISMO D'AZIONE DELLA DBS

Nonostante il largo impiego in ambito terapeutico, i meccanismi d'azione della DBS rimangono a tutt'oggi non completamente chiariti. L'effetto principale di questa metodica potrebbe risiedere nella modulazione dei *pattern* di scarica di strutture sottocorticali. Quando applicata al nucleo subtalamico, la DBS sembra aumentare la scarica del nucleo ventrale del talamo e ridurre la frequenza di scarica dei neuroni della *pars reticulata* della *substantia nigra* e della porzione interna del globo pallido.

I processi di neuromodulazione coinvolgono sia i neuroni posti nelle immediate vicinanze dell'elettrodo stimolatore sia le fibre afferenti alla struttura stimolata. La stimolazione ad alta frequenza potrebbe esercitare un effetto inibitorio sia attraverso un blocco depolarizzante sia attraverso l'induzione di uno stato di iperpolarizzazione. Gli effetti della neuromodulazione prodotta dalla DBS risultano evidenti anche in strutture lontane dai *target* anatomici stimolati. Studi condotti su animali hanno mostrato come, a seguito della DBS del nucleo subtalamico, sia possibile rinvenire un aumento delle capacità metaboliche delle cortecce sensorimotoria, supplementare motoria, cingolata, insulare e dell'emisfero cerebellare controlaterale.

Accanto agli effetti neuromodulatori, la DBS sembra poter modificare le concentrazioni intracerebrali di neurotrasmettitori inibitori ed eccitatori, stimolare la neurogenesi e svolgere un'azione plastica a carico non solo

Nuclei della base: talamo, globo pallido e nucleo subtalamico

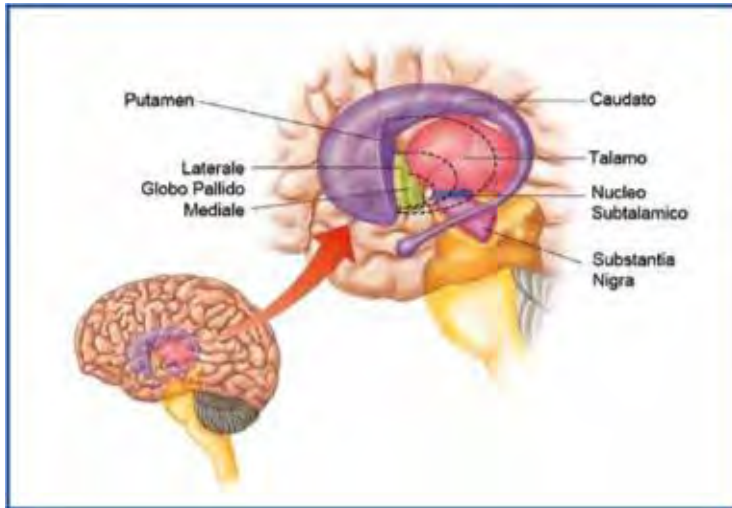


Figura 1

delle membrane neuronali e delle sinapsi, ma anche di altre cellule, come gli astrociti (Fenoy et al, 2014). La DBS potrebbe aumentare i livelli di attività delle cellule dopaminergiche residue della *substantia nigra* e aumentare i livelli intrastratiali di dopamina; in aggiunta, potrebbe agire sulla trasmissione purinergica, incrementando il rilascio di adenosina a opera degli interneuroni colinergici presenti all'interno dello striato.

SELEZIONE DEI PAZIENTI CANDIDATI PER LA DBS

□ di fondamentale importanza la selezione dei pazienti, perché oltre il 30 per cento degli insuccessi della metodica sono legati a scelte non corrette. I fattori critici sono in particolare l'età, la durata della malattia, la risposta alla levodopa e la presenza di altre comorbidità. I miglioramenti sono più significativi in soggetti di età al di sotto dei 56 anni, con una durata di malattia inferiore a 16 anni, anche se allo stato attuale non vi sono specifici limiti di età. È necessario altresì valutare la presenza di comorbidità o di rischio di ictus ischemico o emorragico. Importante è anche la risposta alla levodopa che è un fattore predittivo per il buon esito del trattamento con DBS. Da considerare inoltre che la DBS non sarebbe molto efficace in presenza di segni assiali, come l'instabilità posturale o il *freezing*, specie nei soggetti con modesta risposta alla levodopa. Anche i fattori neuropsicologici o psichiatrici vanno valutati prima dell'intervento e nel decorso postoperatorio. Sono riportati casi di ipomania o depressione postoperatoria e talora anche un incremento dei tentativi suicidari soprattutto entro il primo anno dall'intervento rispetto alla popolazione generale, evento, quest'ultimo, forse correlato alla riduzione dell'assunzione di farmaci dopaminergici. Sono anche descritti deficit neuropsicologici e declino della fluenza verbale. C'è infine un consenso unanime sulla esclusione dei soggetti che presentino una franca demenza o marcati deficit esecutivi. I pazienti con MP devono essere esaminati da un pool di esperti, tra cui, oltre a neurologi e neurochirurghi, anche psichiatri, neuropsicologi e fisiatristi. Solo una percentuale compresa tra il 10 e il 20 dei pazienti con MP è candidata alla DBS.

TECNICA

Il sistema DBS ha tre componenti: l'**elettrodo**, l'**estensione** e il **neuro stimolatore** (figura 2a). L'**elettrodo** viene inserito attraverso una piccola apertura nel cranio e impiantato nel cervello con la punta posizionata all'interno della specifica area individuata, mentre l'**estensione** è un filo isolato che viene fatto passare sotto la cute della testa, del collo e della spalla e connette l'elettrodo al **neurostimolatore**. Quest'ultimo è il dispositivo generatore di impulsi (**Im-plantable Pulse Generator - IPG**) (figura 2b), simile a un *pacemaker* cardiaco e dalle dimensioni di un cronometro, responsabile della stimolazione elettrica (figura 3).

Impianto della Deep Brain Stimulation (DBS)



1 Neurostimolatore; 2 Estensione; 3 Elettrodo

Figura 2a

Implantable Pulse Generator - IPG



Figura 2b

Per l'installazione dell'elettrodo viene utilizzata un'apparecchiatura stereotassica da applicare sul cranio del paziente il giorno dell'intervento. Allo scopo di identificare e localizzare l'esatto bersaglio all'interno dell'encefalo e per scegliere una traiettoria sicura viene utilizzato un **sistema di coordinate**, individuate con l'impiego di avanzate tecniche di *imaging*. Per catturare le immagini possono essere utilizzate la tomografia computerizzata o la risonanza magnetica o una combinazione delle due procedure. Le zone bersaglio sono rappresentate, in generale, dal nucleo subtalamico, dal globo pallido o dal talamo (*figura 4*). L'IPG è di solito impiantato sotto la cute vicino alla clavicola o più in basso nel torace o in sede addominale, in anestesia generale. L'impianto per la DBS potrà essere mono o bilaterale. A questo punto sono poi inviate, attraverso l'IPG, correnti di bassa intensità che vengono gradualmente intensificate fino a ottenere un'ottimale regolazione, definita come quella in grado di dare i massimi benefici con modesti o nulli effetti collaterali. Il *training* del paziente e del *caregiver* è condotto da persona esperta che di solito è un neurologo, ma può essere anche un neurochirurgo.

Esempi di neurostimolatori



Figura 3

Sezione coronale dell'encefalo: traiettoria per l'impianto della DBS

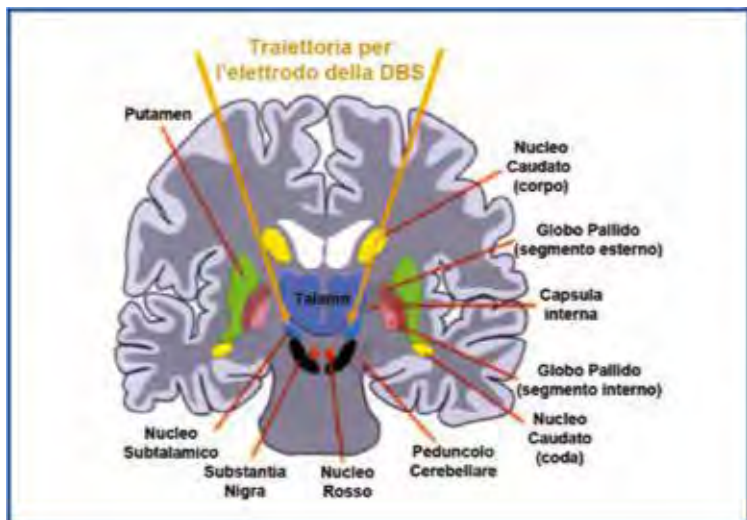


Figura 4

La DBS può causare effetti collaterali in una percentuale oscillante fra l'1 e il 3 per cento caratterizzati da sanguinamento intracranico, infezioni cutanee in corrispondenza della tasca di permanenza dell'IPG o complicanze legate all'anestesia. È opportuno inoltre ricordare che l'IPG può essere rimosso e che i parametri di stimolazione possono essere opportunamente modificati per ottimizzare il risultato clinico.

EFFICACIA DELLA DBS

La rigidità e il tremore sono i sintomi che più facilmente vengono influenzati favorevolmente dalla DBS. Vari studi hanno anche dimostrato la superiorità della DBS rispetto alla migliore terapia farmacologica per il trattamento delle fluttuazioni motorie, naturalmente in soggetti accuratamente selezionati (Follett et al, 2005; Deuschl et al, 2006; Williams et al, 2010). In particolare,

è stato osservato un decremento dei periodi *off* e delle discinesie e un miglioramento della qualità di vita del paziente e si assiste, in maniera variabile da soggetto a soggetto, a una significativa riduzione degli effetti collaterali causati dal trattamento a lungo termine con levodopa come le discinesie, anche se molti individui sono costretti ad assumere ugualmente la terapia farmacologica, seppure con un carico ridotto.

Per molti anni si è preferito come *target* il **nucleo subtalamico**, rispetto al **globo pallido**, ma più di recente è stata dimostrata un'efficacia pari tra la DBS applicata al nucleo subtalamico e quella applicata al globo pallido.

La DBS non migliora i disturbi cognitivi e in qualche caso può anche peggiorarli, se già presenti, per cui è opportuna un'attenta valutazione neuropsicologica prima dell'intervento. Come tutti i farmaci utilizzati in corso di MP, neanche la DBS rallenta la progressione della neurodegenerazione.

TERAPIA RIABILITATIVA

La maggior parte dei pazienti non ha risposte sempre positive con farmaci o terapie di fase avanzata, per quanto riguarda l'instabilità posturale, il *freezing* della marcia, i cambiamenti di direzione, l'esitazione di inizio deambulazione, o la festinazione. Inoltre, molte attività della vita quotidiana come guidare, lavorare o cucinare sono compromesse, nonostante un buon trattamento farmacologico dei sintomi motori. Ancora più importante, i farmaci intervengono solo parzialmente sui disturbi della parola e della deglutizione. Pertanto, un servizio integrato di riabilitazione per la MP dovrebbe essere in grado di coprire tali aspetti per migliorare l'indipendenza e le funzioni quotidiane.

Fisioterapia

Valutazione generale

Il fisiatra e il fisioterapista devono innanzitutto valutare le ragioni delle difficoltà del movimento, che potranno essere motorie o anche cognitive, in modo da eseguire un trattamento specifico e personalizzato. Ci sono prove sufficienti che la **plasticità neuronale** operi anche nelle fasi avanzate di malattia e, pertanto, la fisioterapia ha un ruolo essenziale nel mantenimento e nel consolidamento delle capacità motorie (Van der Kolk e King, 2012).

Approccio standard

La fisioterapia potrà essere iniziata con esercizi tradizionali di riscaldamento, *stretching* e rafforzamento, di tipo aerobico. In seguito, il fisioterapista dovrebbe prendere in particolare considerazione gli esercizi di equilibrio che si sono dimostrati efficaci sulla coordinazione generale e sulla prevenzione delle cadute. Risulta fondamentale educare le persone con MP a processare coscientemente le informazioni sui movimenti: per esempio si chiederà loro

di concentrarsi sul camminare a grandi passi o sull'eseguire volontariamente le sincinesie pendolari. Inoltre, l'uso di stimoli esterni a carattere sensitivo (tattile, visivo) potrà notevolmente migliorare la marcia.

Tecniche di supporto: idroterapia ed exergame

Risultati incoraggianti sono stati recentemente presentati per l'idroterapia, che sembrerebbe più efficace della tradizionale fisioterapia, presentando un rilevante beneficio sull'equilibrio e sulle cadute (Volpe et al, 2014 b). In particolare, le proprietà dell'acqua possono giocare un ruolo importante nel miglioramento dell'equilibrio nella MP, consentendo l'esercizio in un ambiente sicuro e riducendo la paura e il rischio di cadere. Inoltre, la resistenza opposta dall'acqua all'esercizio fisico potrà trasformare un movimento automatico in uno volontario, con lo sviluppo di nuovi schemi cognitivi a significato motorio. Negli ultimi anni, l'uso di nuove tecnologie ha favorito la creazione di **exergame**, giochi che fanno da esercizio, facilitando notevolmente la disponibilità di sedute fisioterapeutiche (Barry et al, 2013). Allo stato ci sono ancora pochi dati, sull'efficacia a lungo termine di queste terapie.

Tecniche riabilitative per il *freezing* della marcia

Il **freezing** della marcia si caratterizza per un arresto brusco del passo con una difficoltà nel ricominciare a camminare ed è presente dal 7 per cento delle persone in fase iniziale di MP, fino al 60 in fase avanzata. Oltre a essere particolarmente penoso per la persona che ne è colpito, il **freezing** è frequente causa di cadute, con conseguente tendenza al ritiro sociale. Può essere peggiorato dallo **stress**, dall'ansia o da stati emozionali ed essere scatenato da fattori ambientali come passaggi stretti o luoghi affollati. Nonostante i numerosi studi sull'uso di alcuni farmaci, non sembrano esserci strategie farmacologiche efficaci per il **freezing** della marcia, e, pertanto, la fisioterapia può rivestire un ruolo fondamentale (Morris et al, 2008).

A oggi la tecnica di maggior efficacia nel ridurre la gravità del **freezing** sembra essere la **fisioterapia con l'ausilio di stimoli sensoriali ritmici** (per esempio suoni ritmici generati da un metronomo settato sul passo ideale del paziente, **flash** generati da una luce Led inserita negli occhiali, o vibrazioni periodiche prodotte da un braccialetto). Bisogna poi educare il paziente a superare i momenti improvvisi di **freezing** con tecniche adeguate, come contare ad alta voce oppure sollevare il piede a ritmo di musica. Vale la pena segnalare che l'uso del deambulatore peggiora il **freezing**, probabilmente a causa delle sequenze motorie obbligate che questo ausilio richiede.

Tecniche riabilitative per l'instabilità posturale

L'instabilità posturale è di estrema importanza nella progressione della MP, in quanto può provocare cadute, immobilità e ospedalizzazioni. Dal punto di vista fisiopatologico, l'instabilità posturale nella MP dipende da un progressivo peggioramento delle interazioni tra i vari sistemi deputati al mantenimento dell'equilibrio (visivo, vestibolo-cerebellare, somato-sensitivo).

Il controllo posturale, nelle persone con MP, dipende in larga parte dal controllo visivo, che pertanto rappresenterebbe un sistema compensatorio di una compromissione prevalentemente propriocettiva. Pertanto, in aggiunta a un programma **standard** di riabilitazione, la stimolazione vibratoria rappresenterebbe un valido approccio per il miglioramento delle funzioni motorie nella MP, come ha già dimostrato sulle oscillazioni del tronco e sulla marcia.

Un recente studio randomizzato in doppio cieco ha mostrato l'efficacia sull'instabilità posturale di uno strumento portatile: si tratta di un disposi-

tivo con nanotecnologie in grado di trasformare il calore umano in energia vibratoria (Volpe et al, 2014). Queste vibrazioni determinerebbero impercettibili contrazioni muscolari con stimoli che implementerebbero l'integrazione spinale delle informazioni propriocettive, rendendo il soggetto più abile a rispondere alle possibili influenze esterne e interne. Questo strumento si è mostrato sicuro e ben tollerato ed è risultato efficace nel migliorare la percezione di equilibrio, la disabilità, le cadute e, di conseguenza, la qualità di vita.

Terapia occupazionale

Alla prima valutazione occorre definire le capacità del paziente nelle cure personali, nel lavoro e nelle attività di tempo libero, considerando non solo la componente motoria, ma anche quella psichica e cognitiva. Si insegneranno quindi al paziente e a chi lo assiste tecniche e strategie alternative (anche mediante l'uso di stimoli esterni a carattere sensitivo, tra cui la musica). Si raccomanderà poi l'uso di appositi presidi, come sediolini all'interno di una doccia, rendendo così l'ambiente domestico più sicuro e accogliente, con il fine ultimo di prevenire le cadute. Infine si educerà il paziente a tecniche di conservazione dell'energia e di economia del movimento, per massimizzare le capacità motorie e per favorire al massimo le interazioni sociali.

In ultima analisi, ci si prefigge di migliorare le **attività a casa e sul lavoro**, per rendere il paziente più capace di prendersi cura di se stesso e di provare piacere nella vita di tutti i giorni (Foster et al, 2014).

Logopedia

La MP colpisce frequentemente la respirazione, la produzione vocale, la ricchezza della voce e la chiarezza dell'eloquio con una tipica incoordinazione tra emissione della parola e respiro. Un paziente può presentare sintomi come **ipofonia**, **freezing della parola**, **perdita della mimica facciale o difficoltà nella deglutizione**. Il logopedista dovrà pertanto individuare questi singoli aspetti per trattarli singolarmente. Tra le varie metodiche oggi disponibili, vale la pena citare la **Lee Silverman Voice Treatment (LSVT)**, una metodica di esercizio intensivo che si focalizza sull'altezza vocale e che ha mostrato notevole efficacia nella MP (Fox et al, 2012). Per quanto riguarda la deglutizione e il conseguente rischio di aspirazione, la prevenzione

assolutamente essenziale. La terapia della disfagia ha come obiettivo il miglioramento della funzione dei muscoli colpiti attraverso l'uso di strategie compensatorie per una deglutizione più sicura, prevenendo quindi tutte le possibili complicanze. In linea generale, andrebbero preferiti i cibi morbidi e cremosi, che richiedono una minore masticazione.

TERAPIE ALTERNATIVE E COMPLEMENTARI

Aspetti generali

Ci sono diversi termini volti a identificare questo gruppo di trattamenti alternativi a quelli tradizionali e che andrebbero intesi come supporto alle terapie convenzionali. L'uso di queste terapie è estremamente diffuso (fino al 42 per cento dei pazienti nordamericani), ma c'è una notevole variabilità in considerazione delle differenze culturali tra le differenti aree regionali e nazionali.

pertanto molto difficile ottenere studi metodologicamente confrontabili su tali terapie. Tuttavia, specialmente quando i risultati delle cure farmacologiche sono insoddisfacenti, le terapie alternative rappresentano una scelta valida contribuendo anche a una maggiore socializzazione e umanizzazione del suo trattamento.

Terapie alternative

Nell'ambito delle terapie alternative è possibile individuare almeno cinque diverse categorie:

- medicines alternative, come i preparati di *Mucunapruniens*, erba di origine indiana che verosimilmente contiene levodopa;
- interventi mente-corpo, come la meditazione e il *biofeedback*;
- terapie naturali;
- massaggi e interventi sul corpo, per esempio chiropratica o agopuntura;
- terapie energetiche, come il *Qigongo* e il *Tai Chi*.

Anche se non ci sono evidenze di attività sui sintomi motori, tali pratiche possono migliorare la percezione del movimento e soprattutto la qualità di vita del paziente (Wang et al, 2013).

Integratori alimentari

Vanno citati in particolare gli integratori con possibile attività neuroprotettiva, come l'acido alfa-lipoico, coenzima q10, gli acidi grassi Omega-3 e la vitamina E. Mancano tuttavia studi metodologicamente validi che ne dimostrino l'efficacia nell'uomo. Solamente il coenzima Q10 sembrerebbe avere qualche capacità di modificare il decorso della MP.

I COSTI DELL'ASSISTENZA

Negli ultimi cinquant'anni l'invecchiamento demografico delle popolazioni, che ha riguardato anche il nostro Paese, ha determinato un cambiamento del quadro epidemiologico, caratterizzato dal prevalere delle patologie croniche ad elevato impatto assistenziale. Questa nuova condizione di salute della popolazione ha determinato un'enorme crescita della domanda di prestazioni sanitarie, generando un rapporto "critico" tra il "bisogno di salute" e le risorse economiche che risultano progressivamente insufficienti. In tale contesto si colloca la MP che rappresenta una delle patologie neurodegenerative più diffuse nel mondo con un notevole impatto economico e sociale.

L'esigenza di disporre di informazioni economiche attendibili sulla qualità e sulla quantità delle risorse impiegate per la MP riguarda, a tutt'oggi, le varie realtà nazionali e internazionali. Le analisi comparative dei costi degli interventi o programmi alternativi in ambito sanitario sono molto comuni in tutte le forme di valutazione economica, anche se con un'ampia variabilità nei risultati ottenuti dalle ricerche disponibili attualmente in letteratura.

Alcuni autori (Cicchetti et al.) hanno valutato sia l'impatto economico della MP sia la qualità di vita dei pazienti affetti da tale patologia in Italia. Al fine di identificare le risorse consumate è stato somministrato ai malati di MP un questionario elaborato dal Censis.

La prospettiva adottata per l'analisi dei costi è stata quella del SSN, del paziente e della società e per questo sono stati stimati i **costi diretti sanitari e non sanitari** (esami diagnostici, la riabilitazione, le visite e le prestazioni ambulatoriali, farmaci, trasporti, eccetera) e i **costi indiretti** (perdita di produttività correlata alla malattia).

I dati di costo e di efficacia raccolti con il questionario sono stati stratificati in base all'età, al sesso e alla gravità della patologia. Il campione dello studio è risultato costituito da **312 pazienti** provenienti dal Lazio, dalla Lombardia, dall'Emilia Romagna, dal Veneto e dal Sud con Abruzzo, Calabria, Campania, Puglia, Sardegna e Sicilia.

I risultati hanno rivelato che il SSN ha sostenuto, per i 220.000 casi di Parkinson al 2011, una spesa compresa tra 1,1 e 1,3 miliardi di euro. Un malato

di MP pertanto è costato mediamente al SSN, per diagnosi e terapia, tra i 3.500 e i 4.800 euro con un'ampia variabilità regionale (Nord 4.032 euro, Centro 4.291, Sud 3.637).

In particolare i Servizi sanitari regionali del Centro hanno sostenuto costi maggiori rispetto a quelli del Nord e del Sud. Ulteriori differenze significative sono risultate evidenti rispetto all'età e, in particolare, come del resto atteso, costi medi più elevati sono stati registrati per pazienti di età superiore ai 71 anni. L'impatto economico maggiore per il SSN infine è dato dai pazienti gravi e molto gravi: sono stati registrati infatti costi pari a 2.774 euro per i pazienti lievi e a 5.196 per i pazienti molto gravi. I farmaci antiparkinson sono risultati uno dei principali componenti di tale spesa. I costi sostenuti direttamente dai pazienti nel 2011 sono quantificabili invece tra i 550 e i 770 milioni di euro, con una media per paziente tra i 3.500 e i 4.800 euro.

TUTELE MEDICO-LEGALI

Nel soggetto con MP possono manifestarsi, negli stadi più avanzati di malattia, una compromissione cognitiva, definita anche come *mild cognitive impairment*, o una franca demenza, la cui prevalenza in corso di MP è molto variabile, collocandosi mediamente intorno al 30 per cento dei casi. C'è da sottolineare tuttavia che il profilo della demenza nella MP differisce rispetto a quello della malattia di Alzheimer. Infatti i soggetti con demenza in corso di MP hanno maggiore compromissione dell'attenzione, delle funzioni esecutive e visuo-spaziali, mentre risultano meno compromessi la memoria ed il linguaggio. In particolare nelle demenze in corso di MP, rispetto alla malattia di Alzheimer, sono più frequenti le allucinazioni, la depressione del tono dell'umore, i disturbi del sonno e le fluttuazioni cognitive.

Pertanto anche il soggetto con MP, in caso di compromissione delle sue capacità cognitive e dei poteri di critica e di giudizio, può andare incontro a particolari condizionamenti con effetti giuridici dannosi nei suoi stessi confronti, come la circoscrizione d'incapace (articolo 643 del Codice Penale). In altre situazioni, la persona affetta da MP potrebbe trovarsi a stipulare un atto, per esempio un contratto di compravendita di un immobile, pur non essendo in grado di valutare appieno le conseguenze del suo stesso atto: questa condizione va sotto il nome di incapacità naturale o di fatto (art. 428 C.C.). In questo caso l'atto potrebbe anche essere annullato se venisse dimostrato una condizione di incapacità proprio nel momento di compimento dello stesso atto.

Quando il soggetto con MP si trova «in condizioni di abituale infermità di mente che lo rende incapace di provvedere ai propri interessi» (artt. 414 e seguenti del C.C.) si può fare ricorso all'**interdizione** che è uno strumento previsto dalla legge per tutelare il soggetto incapace di intendere e di volere, o nei casi meno gravi all'istituto dell'**inabilitazione**. Tuttavia oggi si preferisce ricorrere alla nomina di un **amministratore di sostegno** (Legge n. 6 del 9/1/2004), figura giuridica che tutela le persone in cui sia ravvisabile una compromissione nelle funzioni della vita quotidiana, allo scopo di tutelare sia gli interessi patrimoniali sia la cura della persona.

Nei soggetti con MP le menomazioni possono essere sia di natura fisica, per esempio impaccio motorio nella deambulazione, sia cognitiva, con impossibilità a provvedere ai propri interessi. Al contrario dell'interdizione, l'ufficio dell'amministrazione di sostegno non prevede l'annullamento delle capacità del beneficiario a compiere validamente atti giuridici e può essere limitata anche solo ad alcuni atti. Può essere proprio la persona

affetta da MP a richiedere l'intervento del giudice tutelare per la nomina dell'amministratore di sostegno, oppure il coniuge, un parente prossimo, un affine o il pubblico ministero. In altri casi saranno i responsabili dei servizi sanitari e sociali a chiedere la nomina di un amministratore di sostegno quando vengano a conoscenza di particolari situazioni di disabilità fisica o psichica.

Agevolazioni sociali ed economiche

Il soggetto con MP può ricevere delle agevolazioni sociali ed economiche quali il riconoscimento della invalidità civile, dell'indennità di accompagnamento o dello stato di *handicap*. Sono anche previste agevolazioni fiscali per i figli a carico, per l'acquisto di autoveicolo o di sussidi tecnici ed informatici, o per l'abbattimento di barriere architettoniche.

Invalidità civile

una condizione caratterizzata dalla presenza di infermità fisiche o psichiche, come quelle presenti nella MP, che comportino una riduzione permanente della capacità lavorativa non inferiore a un terzo.

Inabilità

Agli invalidi civili, di età compresa tra i 18 e i 65 anni, in cui sia stata individuata dalle apposite Commissioni sanitarie una condizione di invalidità civile, può essere riconosciuta anche una inabilità lavorativa permanente e totale (del 100 per cento), ma solo quando il reddito personale sia inferiore a determinate soglie stabilite annualmente.

Indennità di accompagnamento

concessa agli invalidi civili con 100 per cento di invalidità, quando non siano in grado di deambulare senza l'aiuto permanente di un accompagnatore, oppure quando non siano in grado di compiere, in maniera autonoma, gli atti quotidiani della vita, come alimentarsi, lavarsi o andare in bagno. L'indennità di accompagnamento è indipendente dall'età e dal reddito.

IL PUNTO DI VISTA DEL PAZIENTE

“Ogni medico dovrebbe essere ricco di conoscenze e non soltanto di quelle che sono contenute nei libri: i suoi pazienti dovrebbero essere i suoi libri”.

Paracelso

Le continue ricerche sulle malattie neurologiche, in particolare, nei campi della epidemiologia, della neurogenetica e della farmacoterapia, insieme alle sempre più sofisticate e perfezionate strumentazioni diagnostiche e al diffondersi di sempre più raffinati *medical device*, sono componenti fondamentali della moderna medicina al servizio dell'umanità.

Tuttavia, questo immenso universo scientifico può generare nel medico la tentazione di essere solo un interprete *ex cathedra* di tanta dottrina, lontano dalla realtà quotidiana. Ma fortunatamente viene in suo soccorso la sintesi scientifica e umana dell'esperienza clinica e soprattutto il confronto con il vero protagonista: la persona che soffre. È proprio questa persona, che nonostante tutti i problemi che incontra sulla sua strada, riesce a esprimere ancora un inno alla vita. Questo sentimento si può cogliere in maniera intensa nelle testimonianze, di seguito riportate, di due persone affette dalla MP. E in effetti il primo dei due autori, D'Antuono, afferma: «Sono consapevole che questa malattia non la si può sconfiggere (almeno per il momento), però la si può vivere in

maniera costruttiva e non distruttiva». Il secondo autore, Corda, ribadisce: «Da questa malattia non si guarisce. Il trauma è enorme, sufficiente a far sprofondare chiunque nel baratro della depressione suicida, ma bisogna reagire alle angherie del mostro, non sentirsi più vittime ma antagonisti. Combattere per risentirsi vivi, per riconquistare la speranza di una vita migliore».

La scelta dei due contributi non è stata casuale, in quanto sia Corda sia D'Antuono hanno voluto testimoniare la loro vita, le loro preoccupazioni e il loro disagio in due libri, citati in bibliografia, senza paure e senza ipocrisie.

♦ “Il Parkinson è un ospite indesiderato che abita dentro di noi” (di Francesco D'Antuono)

La mia storia

Voglio raccontare la mia storia con una punta di ironia e tanta consapevolezza, che maturano con il tempo e la calma, quando la rabbia e la disperazione lasciano il posto alla saggezza di chi sa che quell'ospite sarà difficile da sfrattare del tutto. *“Ma si potrà controllarlo, governarlo”*, aspettando un miracolo della ricerca scientifica in grado di guarire me e tutte le persone che soffrono di questa malattia invalidante. Che gusto c'è, in fondo, a godere di un miracolo da soli?

Ho scoperto la malattia nel 2005, all'età di 37 anni. Una mattina d'agosto ho preso in mano lo spazzolino da denti e mi sono accorto che non riuscivo a muovere ritmicamente la mano. Un semplice gesto quotidiano era diventato impossibile da praticare. Naturalmente mi sono preoccupato e ho fatto una visita neurologica; i medici mi hanno consigliato una risonanza magnetica, ma il radiologo, esaminando il referto, **ha ipotizzato una so-spetta demielinizzazione**, che equivale alla Sclerosi Multipla. Sono stato ricoverato in una clinica romana per un mese e durante questo tempo ho fatto tutti gli accertamenti del caso atti a confermare l'ipotesi di Sclerosi Multipla ma gli esami svolti non corroborarono tale ipotesi. Il giorno seguente sono andato a Napoli per essere visitato da un neurologo dell'Università Federico II. Fu lui il primo a dirmi che non ero malato di Sclerosi Multipla e che il problema era la dopamina. Così, a seguito di accertamenti ho scoperto di essere malato di Parkinson. Naturalmente da quel giorno ho iniziato ad assumere medicinali, inizialmente la amantadina, un farmaco blando che ha il potere di ridurre notevolmente il tremore corporeo. Nel frattempo ho iniziato a star male psicologicamente, perché avevo il terrore di dover **tremare** tutta la vita: l'idea di condurre un'esistenza da malato di Parkinson era insopportabile. Paradossalmente, a rovinarti la vita sono solo cinquecentomila misere cellule dopaminergiche. Purtroppo il tremore, seppur mitigato dai farmaci, aumenta con l'ansia e ogni qual volta uscivo di casa per fare la spesa il mio tremore aumentava vistosamente, perché sentivo lo sguardo delle persone su di me, sulle mie mani. La maggior parte delle volte inventavo una scusa con la cassiera del supermercato: dicevo di aver dimenticato il portafogli, lasciavo lì la spesa e fuggivo più in fretta che potevo, lontano dagli sguardi della gente. In quel periodo vivevo male, non uscivo più di casa, litigavo con tutti i familiari.

Nel 2006 ho inviato una lettera alla redazione di un quotidiano locale di Ladispoli, la mia cittadina. Nella missiva, pubblicata dal giornale, raccontavo la mia situazione, dicevo di essere malato di Parkinson, di non essere quindi né un drogato né un alcolizzato; raccontavo le difficoltà quotidiane legate alla mia situazione, l'impossibilità di compiere alcune azioni o la len-

tezza nel riuscire a compierne altre, azioni che per le persone sane sono ►

semplici e automatiche. Narravo in sostanza la mia vita di malato, nella speranza di essere compreso e **accettato** dagli abitanti della mia città. La lettera venne letta da un giornalista, Giovanni Piazza, il quale mi contattò e mi propose di scrivere un libro con la sua collaborazione. E così è stato. Nel 2008 il libro ***L'inquilino dentro***, scritto a quattro mani, ha visto la luce. *L'inquilino dentro* è il titolo del libro che, attraverso una divertente metafora, descrive il mio difficile rapporto con il Parkinson. Per descrivere al meglio il rapporto tra il malato e la malattia ho immaginato un condominio e ho scritto che un tale, il signor P., ne aveva occupato abusivamente il piano attico, provvisto anche di giardino pensile, insomma, la parte più bella del condominio. Proprio sotto di lui abito io, anzi fino a poco tempo prima l'attico era mio. Il signor P. non è un inquilino tranquillo: fa continuamente dispetti e per di più tiene accesa una radio a tutto volume 24 ore al giorno, e di conseguenza ai piani inferiori tutto trema. Nel libro racconto le tante avventure poste in atto per tentare di cacciarlo dallo stabile, tutte miseramente fallite. Poi mi sono arreso e adesso do qualche indicazione per una **convivenza** più civile possibile.

Sono consapevole che questa malattia non la si può sconfiggere (almeno per il momento), però la si può vivere in maniera costruttiva e non distruttiva. La metafora che ho utilizzato nel libro è calzante, perché il Parkinson come una radiolina sparata a tutto volume nelle orecchie, ogni ora del giorno e della notte, ed è un disturbo che non puoi cancellare spegnendo definitivamente la radio, ma puoi abbassare il volume, puoi governare la malattia e smettere di sentirti completamente in sua balia. Non intendo fare l'eroe, anche se cerco di sorridere e mostrarmi ottimista con mia moglie e i miei figli, non sono poche le volte in cui vorrei piangere: mi rendo conto che se facessi così risulterei insopportabile e questo non mi piace.

I farmaci

Gli effetti collaterali sono devastanti. Come si può facilmente immaginare, nel tempo ho provato tutti i medicinali disponibili, comprese le medicine agli effetti collaterali più potenti. Prendiamo per esempio il pramipexolo: tra gli effetti collaterali ci sono **allucinazioni, gioco d'azzardo compulsivo, ipersessualità, atteggiamenti compulsivi e ossessivi in genere**. Personalmente ho avuto diversi episodi allucinatori: una volta stavo guidando e, guardando dallo specchietto retrovisivo, ho visto distintamente una persona che mi ha detto «Vai piano». Io ero consapevole che in macchina con me non ci fosse nessuno. Il fatto di assumere farmaci con importanti effetti collaterali crea anche pregiudizi nei familiari, perché se compri anche un solo «Gratta e vinci» tutti pensano che si stia innescando dentro di te la voglia di giocare d'azzardo. Oppure se fai un acquisto dettato da un impulso improvviso nasce subito il timore che tu stia sviluppando una forma di **shopping** compulsivo e siffatti timori non agevolano la serenità familiare e coniugale. Questi particolari non vengono esposti durante i congressi medici, ma sono molto comuni e talora anche imbarazzanti per un parkinsoniano.

Quasi mai i malati di Parkinson sono invitati a esprimere le proprie considerazioni o i propri timori. Di solito si preferisce dare la parola alla classe medica, che si dilunga sulla questione dei farmaci affermando che le ultime medicine sono molto efficaci, oppure sulle ultime scoperte nell'ambito della ricerca, ma dei pesanti effetti collaterali di questi medicinali non parla mai nessuno e nessuno racconta tutte le difficoltà che un malato di Parkinson incontra lungo il cammino della sua malattia. Se si iniziasse a

dar voce ai malati, forse il vero quadro della situazione sarebbe finalmente svelato.

caregiver

A loro raccomando di avere pazienza, di rispettare i ritmi e i tempi (lenti) del loro caro. Non è facile convivere con un malato di Parkinson e per lui non è facile convivere con la società nella quale è immerso, perché la fretta regna sovrana, tutti sono sempre di corsa, la società li vuole svelti, efficienti, attivi. Chi soffre di questa patologia, al contrario, è **rallentato** dai farmaci e dalla malattia, e tante sono le azioni che compie con difficoltà. Quando non ce la faccio, mi siedo, anche se corro il rischio di passare per un pigro.

Spero di guarire dal Parkinson, ma se un giorno qualcuno mi offrisse la possibilità di guarire gli direi che non vorrei farlo da solo, vorrei che tutte le persone, che come me soffrono a causa di questa patologia, potessero uscirne e non stare male un giorno di più. La mitologia greca narra che il sapiente Chirone, un centauro immortale, un giorno fu ferito a un ginocchio da una freccia scoccata da Eracle. La ferita causava a Chirone sofferenze indicibili, ma non lo portava mai alla morte (era immortale): così Chirone conviveva ogni giorno con questo enorme dolore. Ecco, il malato di Parkinson si sente proprio così e nessuno dovrebbe sperimentare questa sensazione.

♦ La lotta tra Cesare e Mister Parkinson (di Cesare Corda)

Il 14 aprile del 1999, prima della mia elezione nel Consiglio Regionale, andò in onda nel TG5 il mio ultimo servizio. Erano trascorsi dodici anni dall'inizio della mia intensa collaborazione con Mediaset.

Durante i cinque anni di mandato elettorale, non per incompatibilità ma per correttezza, interruppi l'attività giornalistica. Lasciai anche la politica. Ancora pochi anni e le mie mani iniziarono a tremare, ero scoordinato nei movimenti, avevo difficoltà a camminare. Preso da una grande debolezza facevo fatica anche a salire un gradino. Mi si contraevano i muscoli dai piedi alla schiena e al collo, provocandomi una disabilitante rigidità. Il viso divenne sempre più inespressivo. La mancanza di coordinazione mi mandava in confusione.

Scendere le scale era un problema perché, totalmente scoordinato, sbagliavo gradino e cadevo come un sacco di patate. Per fortuna me la sono sempre cavata con qualche ammacatura. Iniziai a biasciare le parole e a perdere bava dall'angolo della bocca. Durante la notte il mio sonno era popolato da mostri, serpenti, assassini.

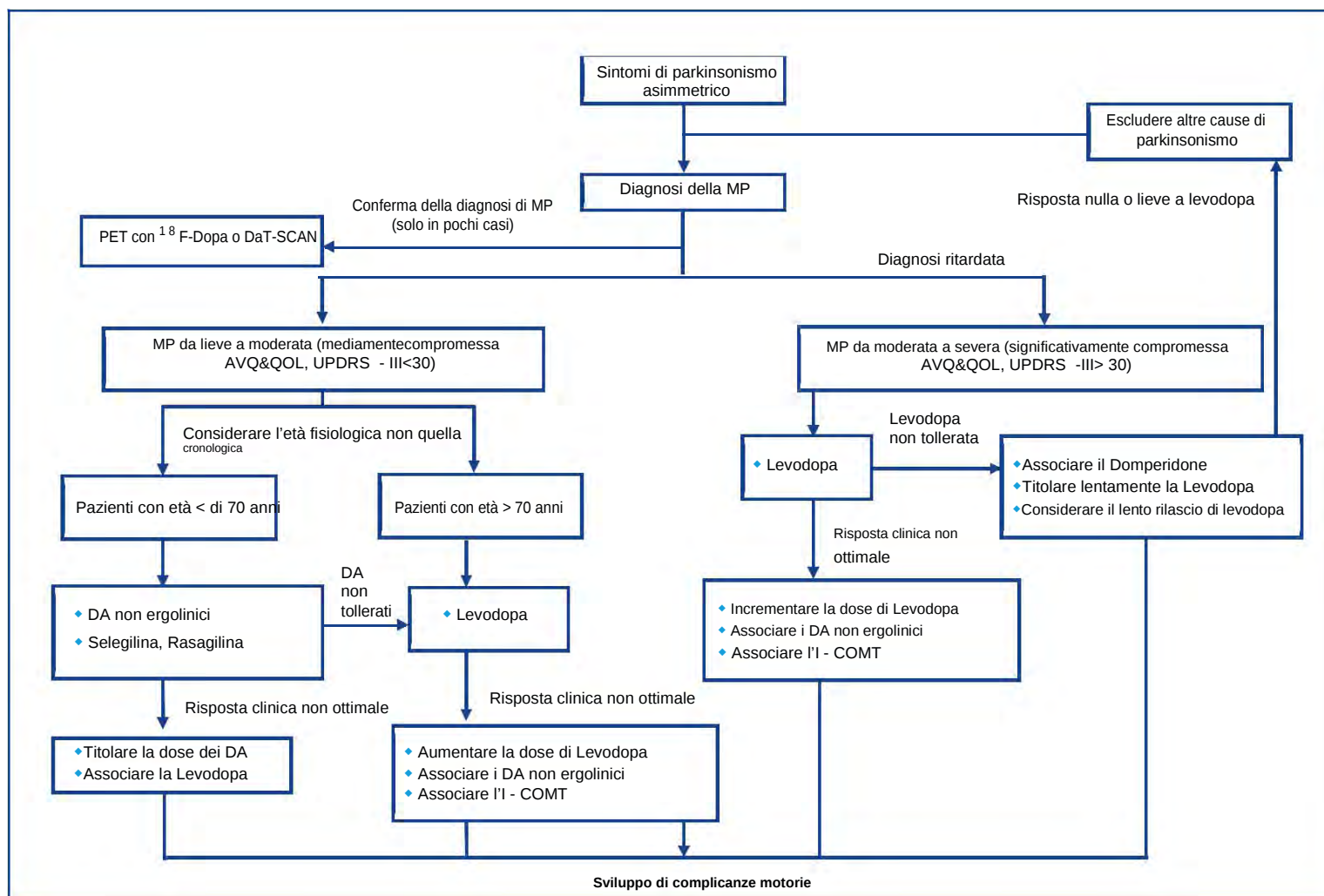
Avevo degli scatti improvvisi incontrollabili e colpi di sonno fulminanti: a cento all'ora abbattei un palo dell'illuminazione pubblica disintegrando la macchina. Decine di volte mi sono addormentato mentre fumavo il sigaro, svegliandomi per il bruciore della brace. Le mie tute e maglioni che uso in casa sono pieni di buchi per le bruciature. Per fortuna mi sono sempre svegliato prima che la combustione si trasformasse in fiamma.

Non ero più padrone del mio corpo. Mi vergognavo e cercavo di nascondere la malattia raccontando bugie, temevo la compassione, la commiserazione della gente. Ma un amico medico mi convinse a fare dei controlli, il risultato: morbo di Parkinson.

Iniziai subito la terapia farmacologica. Dopo lo scoramento iniziale, la reazione, la voglia di non arrendermi. Ma battersi contro un avversario invisibile, impalpabile, inimmaginabile, era difficile.

Avevo studiato il comportamento della bestia, le strategie, la temporali-

Schema riassuntivo: diagnosi e trattamenti della malattia di Parkinson - 1



Box1a

tà, la ferocia dei suoi attacchi. Lo immaginai come un folletto magrissimo, con gli occhi piccoli e feroci, denti sporgenti e insanguinati, pelle biancastra ricoperta da una peluria rossiccia e per voce, un grugnito raggelante. Gli detti il nome di **Mister Parkinson**. Dopo un periodo di riflessione decisi di accettare la proposta di rendere pubblica la mia malattia. Insomma di rimettermi a fare il giornalista come inviato dal fronte del Parkinson.

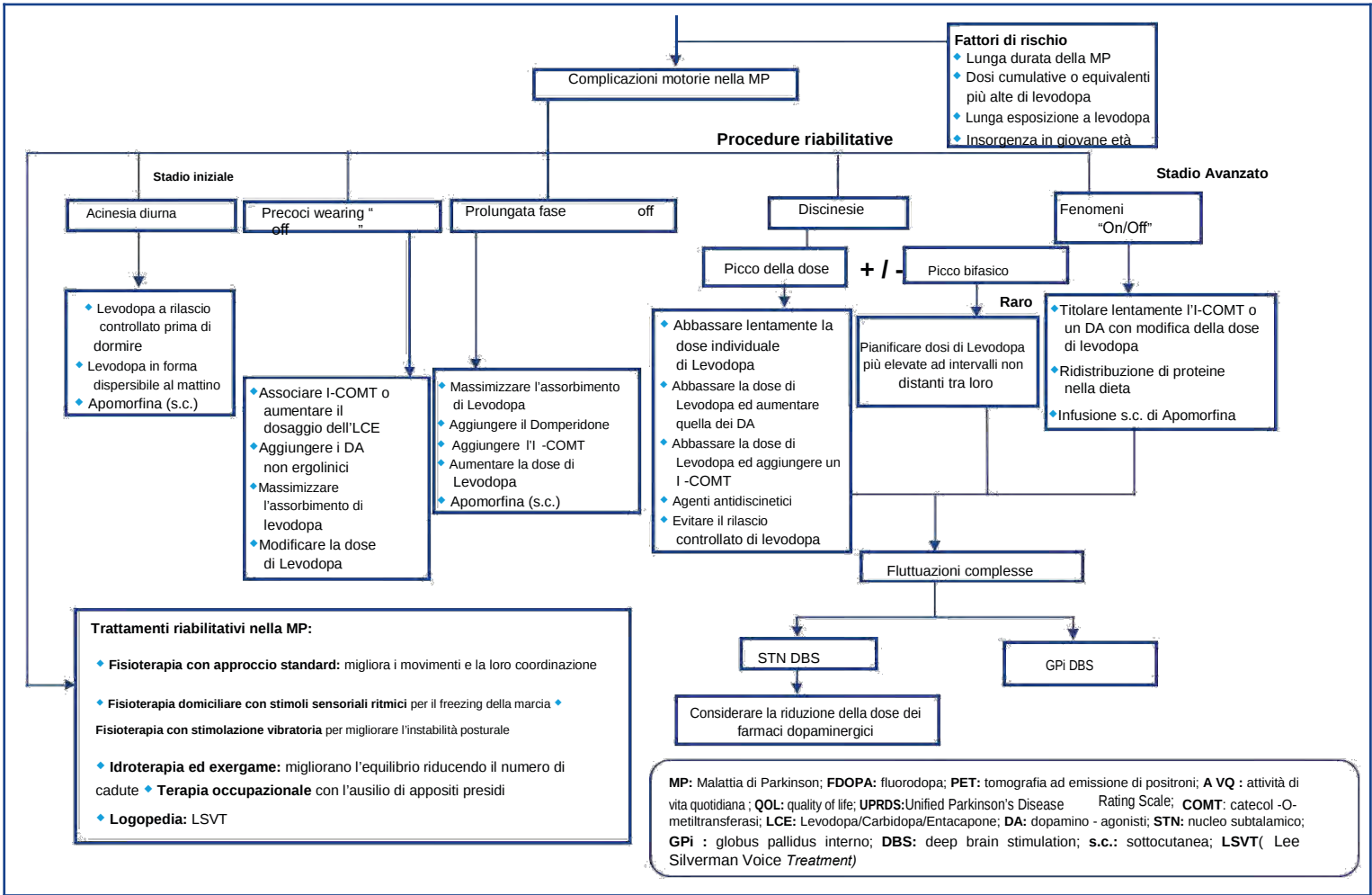
Per trovare la forza di sopportare gli attacchi del mostro, per superare il timore di perdere la battaglia ed essere destinato a diventare un disabile, per continuare ad affrontare **un nemico così agguerrito**, dovevo trovare il coraggio e la forza per accettare la sofferenza senza risentimento, senza piangermi addosso. Dal libro:

«Iniziai a vagare nei ricordi e mi ritrovai bambino a Villamassargia, un paese di poche migliaia di abitanti, a 50 km da Cagliari nel cuore del Sulcis Iglesiente. Lì sono cresciuto dai primi giorni di vita fino a 14 anni. Eravamo 12 figli, 11 viventi. Io (Cesarino), l'ultimo arrivato, dovetti fare i conti con la fame che segnò la mia vita fin dalla nascita. Furono anni di stenti e di privazioni.

Ma in un paese dove comunque si lottava per sopravvivere, si apprendono tante cose. Imparavi a correre veloce a piedi scalzi, i primi sandali di sughero fatti da mia madre li ebbi all'età di otto anni, quando avevi rubato una mela da un albero, perché avevi fame e i barracelli, una sorta di guardiani delle campagne, ti inseguivano. Ma imparai a essere leale, scoprii cosa sono l'amicizia, l'appartenenza, la generosità. Poteva accadere che quella mela rubata la dividessi con un tuo compagno che aveva fame quanto te».

Grazie a una corretta terapia farmacologica, all'attività sportiva, agli straordinari stimoli che mi danno le mie bambine, mia moglie, gli amici, alle centinaia di persone che mi scrivono e mi chiedono aiuto, richieste che io naturalmente giro ai medici, grazie al mio ruolo di sfidante del manigoldo, alla mia attività di narratore, ma grazie alla mia irrefrenabile voglia di vivere senza desiderare nulla di più di quello che ho, ho fatto regredire tutti i sintomi della malattia. Così come recita il sottotitolo del mio libro **Così ho zittito il mostro**. Concludendo, per esorcizzare la sofferenza bisogna conoscere il mostro

Schema riassuntivo: diagnosi e trattamenti della malattia di Parkinson - 2



Box1b

che ci affligge e con gli stimoli giusti della famiglia, degli amici, del grande amore per la vita, accettando con serenità e con ottimismo ciò che viene, troveremo il coraggio di combattere, abbandonando così il ruolo di vittima per essere un avversario con pari dignità del mostro. L'importante è avere al fianco un buon medico. Combattendo si può vincere o perdere ma sa-re-mo di nuovo padroni e artefici del nostro destino.

Ecco le pagine finali del mio libro **Benvenuto Mister Parkinson:**

«Scrivere questo libro mi ha aiutato a sopportare meglio la malattia. Mi ha consentito di avere un ruolo diverso da quello di vittima. Mi sono sentito controparte di **un avversario infido e malefico**, attribuendomi il diritto di contrastarlo quasi da pari grado, con pari dignità. Ho vissuto momenti di panico e anche di scoramento, ma almeno per il momento li ho superati. Mai dire mai, perché lui è sempre lì. Sono proprio una persona fortunata. Grazie al Parkinson ho potuto riprendere l'attività giornalistica avendo il privilegio di fare un reportage dall'interno di una delle malattie più invalidanti che ci siano. Vi ho potuto raccontare di questo folletto spietato e delle sue feroci strategie. Della sofferenza, della paura, dei momenti di sconforto che ho sempre cercato di nascondere sotto l'ombrello dell'ot-

timismo. Ma anche della speranza o forse dell'illusione di sconfiggere un nemico mortale. Ho cercato di rendere meno cruda la cronaca di que-sti anni di sofferenza, descrivendo momenti di svago e fotografie di una comunità in festa. Poiché è un'autobiografia, in parte, vi ho raccontato le cose più salienti della mia vita, lasciando, solo per me, qualche piccolo o grande segreto, legati a sogni, speranze o rimpianti che ognuno ha il diritto di custodire nel proprio cuore.

In chiusura consentitemi un'autocelebrazione.

Vorrei dire un grazie particolare a Cesarino, un bambino nato a Cagliari ma sfollato a Villamassargia. Quel piccolo indiano con i piedi scalzi, che nelle strade di quel piccolo paese del Sulcis Iglesiente, ha imparato a sopportare la fame, la sofferenza, ha scoperto la lealtà, il senso dell'ap-partenenza, dell'amicizia, il coraggio. Insomma ha imparato a diventa-re uomo. Lui è stato, in questa durissima avventura, il mio più grande alleato. Grazie Cesarino, abbiamo combattuto una bella battaglia, forse abbiamo anche vinto.

Sshh!, cittiri, non arriasta, de ghinò s' inglese s' incazzara (Sshh, stai zitto, non ridere che sennò l'inglese si incazza)».

BIBLIOGRAFIA

- Benabid AL, Pollak P, Lohveau A, et al. *Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease*. Appl. Neurophysiol 1987;50:344–346
- Barry G, Galna B, Rochester L. *The role of exergaming in Parkinson's disease rehabilitation: a systematic review of the evidence*. J Neuro Eng Rehab. 2014;11:33.
- Corda Cesare. *Benvenuto Mister Parkinson*, Vertigo Edizioni, 2013
- D'Antuono Francesco, Piazza Giovanni: *L'inquilino dentro*. Sovera Edizioni, 2008
- Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, et al. *A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease*. N Engl J Med 2006;355:896–908.
- Fenoy AJ1, Goetz L, Chabardès S, Xia Y. *Deep brain stimulation: are astrocytes a key driver behind the scene?* CNS NeurosciTher. 2014;20:191-201
- Follett K, Weaver F, Stern M, et al. *Multisite randomized trial of deep brain stimulation*. Arch Neurol 2005;62:1643–1644.
- Foster ER, Bedekar M, Tickle-Degnen L. *Systematic review of the effectiveness of occupational therapy-related interventions for people with Parkinson's disease*. Am J Occup Ther. 2014;68:39-50.
- Fox C, Ebersbach G, Ramig L, et al. *LSVT LOUD and LSVT BIG: behavioural treatment programs for speech and body movement in Parkinson's disease*. Parkinsons Dis. 2012;2012:391946.
- Ghika J, Villemure JG, Fankhauser H, et al. *Efficiency and safety of bilateral contemporaneous pallidal stimulation (deep brain stimulation) in levodopa-responsive patients with Parkinson's disease with severe motor fluctuations: a 2-year follow-up review*. J Neurosurg 1998;89:713–718.
- Morris ME, Iansek R, Galna B. *Gait festination and freezing in Parkinson's disease pathogenesis and rehabilitation*. Mov Disord. 2008;23(S2):S451-60.
- Odekerken VJ, van Laar T, Staal MJ, et al. *Subthalamic nucleus versus globus pallidus bilateral deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease (NSTAPS study): a randomised controlled trial*. Lancet Neurol 2013;12:37–44.
- Van der Kolk N, King LA. *Effects of exercise on mobility in people with Parkinson's disease*. Mov Disord. 2013;28:1587-97.
- Volpe D, Giantin MG, Fasano A. *A Wearable Proprioceptive Stabilizer (Equistasi®) for Rehabilitation of Postural Instability in Parkinson's Disease: A Phase II Randomized Double-Blind, Double-Dummy, Controlled Study*. PLoS one. 2014;9:e112065.
- Volpe D, Giantin MG, Maestri R, Frazzitta G. *Comparing the effects of hydrotherapy and land-based therapy on balance in patients with Parkinson's disease: a randomized controlled pilot study*. Clin Rehabil. 2014;28:1210-1217.
- Volkman J, Allert N, Voges J, et al. *Long-term results of bilateral pallidal stimulation in Parkinson's disease*. Ann Neurol 2004;55:871–875.
- Wang Y, Xie C, Wang W, et al. *Epidemiology of complementary and alternative medicine use in patients with Parkinson's disease*. J Clin Neurosci. 2013;20:1062-7.
- Weaver FM, Follett KA, Stern M, et al. *Randomized trial of deep brain stimulation for Parkinson disease: thirty-six-month outcomes*. Neurology 2012;79:55–65.
- Williams A, Gill S, Varma T, et al. *Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, open-label trial*. Lancet Neurol 2010;9:581–591.

MODALITÀ DI PARTECIPAZIONE AL CORSO

TEST

Punto Effe, per il 2015, propone 3 corsi FAD per complessivi 37,5 crediti formativi, aperti a tutti i farmacisti territoriali.

È possibile fruire dei corsi esclusivamente in combinazione con l'abbonamento alla rivista. Per maggiori informazioni www.edracorsi.it

1) QUALI SONO I SINTOMI PIÙ FACILMENTE INFLUENZATI DALLA STIMOLAZIONE CEREBRALE PROFONDA O DBS? 4) QUALI SERVIZI SANITARI REGIONALI HANNO

STIMOLAZIONE CEREBRALE PROFONDA O DBS?

Rigidità e tremore
Tremore ed equilibrio
Freezing e instabilità posturale
Tremore e instabilità posturale

QUALI SONO I TARGET PREFERITI PER LA STIMOLAZIONE CEREBRALE PROFONDA O DBS?

Globo pallido e nucleo subtalamico
Putamen e nucleo subtalamico
Globo pallido e *substantia nigra*
Substantia nigra e nucleo subtalamico

LA SPESA SOSTENUTA DAL SSN PER TUTTI I PAZIENTI CON MP NEL 2011 È COMPRESA TRA:

- 1) 1,1 e 1,3 miliardi di euro
- 2) 3,5 e 4,0 miliardi di euro
- 3) 0,5 e 0,8 miliardi di euro
- 4) 2,0 e 2,4 miliardi di euro

I COSTI MAGGIORI?

- a) Centro
Sud (escluso Sicilia e Sardegna)
- Nord
- Sicilia e Sardegna

COSTI SOSTENUTI DIRETTAMENTE DAI PAZIENTI NEL 2011 SONO QUANTIFICABILI TRA:

- 0,5 e 0,8 miliardi di euro
- 2) 1,1 e 1,4 miliardi di euro
- 3) 2,6 e 2,9 miliardi di euro
- 4) 1,7 e 2,1 miliardi di euro

QUAL È MEDIAMENTE LA PERCENTUALE DI DEMENZA NEI SOGGETTI AFFETTI DA MP?

- 30%
- 2) 10%
- 3) 50%
- 4) 40%

MODULO 1

La BPCO: definizione, epidemiologia e fattori di rischio

ABSTRACT

La Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) è una malattia caratterizzata da sintomi respiratori, quali tosse con espettorazione e dispnea da sforzo o a riposo, che possono in modo ricorrente riacutizzarsi. I sintomi sono causati da un'ostruzione bronchiale irreversibile o parzialmente reversibile che si sviluppa solitamente dopo i quarant'anni in fumatori o ex fumatori. La BPCO rappresenta a livello mondiale una delle principali cause di morbosità e mortalità e comporta un costo economico e sociale consistente e crescente.

Alessandro Vatrella, Carmine Nicoletta

Dipartimento di Medicina Clinica e
Chirurgia, Università degli Studi, Salerno

INTRODUZIONE

La BPCO è una patologia cronica caratterizzata da ostruzione al flusso aereo, irreversibile o solo parzialmente reversibile, associata a sintomi respiratori quali dispnea e tosse e a un progressivo deterioramento dello stato di salute, spesso connesso alla concomitante presenza di patologie sistemiche ed extrapolmonari. Essa rappresenta un importante problema di sanità pubblica, costituendo una delle principali cause di mortalità e morbidità nei Paesi industrializzati e in quelli in via di sviluppo (*World Health Organization*, 2000). Si prevede che nei prossimi decenni il peso globale della BPCO aumenterà, sia a causa della continua esposizione ai fattori di rischio, in primo luogo al fumo di sigaretta, sia per l'invecchiamento della popolazione.

DEFINIZIONE

Nell'ultimo report del progetto mondiale GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) (box 1), aggiornato al 2014, la BPCO viene così definita: «Una frequente malattia prevenibile e trattabile, caratterizzata da una persistente limitazione al flusso aereo, che è solitamente evolutiva e si associa a una aumentata risposta infiammatoria cronica delle vie aeree e del polmone a particelle nocive o gas. Le riacutizzazioni e la presenza di comorbidità contribuiscono alla gravità complessiva nei singoli pazienti».

La BPCO è caratterizzata dal punto di vista clinico da sintomi respiratori cronici (dispnea da sforzo o a riposo e tosse cronica solitamente con espettorazione). Solitamente la malattia, a differenza dell'asma, altra patologia ostruttiva delle vie aeree (vedi capitolo asma), si manifesta in età adulta, dopo i quarant'anni, in soggetti fumatori o ex fumatori. La diagnosi clinica viene confermata dalla dimostrazione di presenza di ostruzione bronchiale persistente

attraverso l'esame spirometrico (box 2). Nella storia naturale della BPCO i pazienti possono presentare episodi più o meno frequenti di riacutizzazione, durante i quali si osserva un peggioramento clinico e funzionale, che richiede il ricorso all'intervento medico e, in alcuni casi, al ricovero ospedaliero.

Il termine BPCO non identifica un'entità anatomopatologica definita, ma comprende quadri diversi caratterizzati essenzialmente dall'infiammazione cronica e dal rimodellamento delle vie aeree sia a livello periferico (bronchioli) sia centrale (bronchi) e dall'enfisema polmonare, cioè la distruzione del tessuto polmonare (parenchima polmonare) deputato allo scambio gassoso (figura 1).

Le alterazioni sopra descritte contribuiscono in varia misura alla realizzazione dell'ostruzione cronica bronchiale e si sviluppano in maniera progressiva e di-somogenea in ogni singolo paziente.

Enfisema o distruzione delle superfici di scambio dei gas del polmone (alveoli) è un termine anatomopatologico, spesso utilizzato impropriamente in ambito clinico, che esprime solo una delle alterazioni morfologiche della BPCO.

La definizione di **bronchite cronica** (presenza di tosse ed espettorazione per almeno tre mesi l'anno per due anni consecutivi) rimane utile in ambito clinico ed epidemiologico, tuttavia è importante riconoscere che la tosse cronica e la produzione di espettorato rappresentano un'entità nosologica indipendente che può precedere o seguire lo sviluppo della limitazione del flusso aereo e può essere associata con la comparsa e/o la progressione di una persistente ostruzione bronchiale. La bronchite cronica può manifestarsi anche in soggetti con spirometria normale.

In sintesi si può parlare di BPCO in presenza di:

- ♦ sintomi respiratori cronici;
- ♦ ostruzione bronchiale persistente;

IL PROGETTO GOLD

Quando, nel 1998, viene lanciato il programma *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD), uno degli obiettivi è produrre raccomandazioni per la gestione della BPCO basate sulle migliori informazioni scientifiche disponibili. Il primo report, *Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention* è stampato nel 2001.

Nel 2006 e, ancora, nel 2011 viene preparata una revisione completa basata sulla ricerca pubblicata. Questi report e i loro documenti accompagnatori sono stati largamente distribuiti, tradotti in molte lingue e inseriti nel sito www.goldcopd.org. Il Comitato Scientifico GOLD viene formato nel 2002 per controllare il materiale pubblicato sulla ricerca relativa a gestione e prevenzione della BPCO, valutandone l'impatto nelle raccomandazioni dei documenti GOLD ed inserendo gli aggiornamenti annuali sul sito. I membri del Comitato sono esperti riconosciuti nel campo della ricerca e della pratica clinica, invitati ad adempiere al compito come volontari. Il primo aggiornamento del report 2011 è stato distribuito nel 2013. Il secondo aggiornamento, distribuito nel gennaio 2014, è basato sull'impatto delle pubblicazioni dal 1 gennaio al 31 dicembre 2013. Sul sito web sono pubblicate, oltre ai documenti aggiornati, una lista di tutte le pubblicazioni revisionate dal Comitato. Nel 2011 il GOLD ha pubblicato il report **Strategie globali per la diagnosi, il trattamento e la prevenzione della BPCO**. Questo raccomandava una revisione importante nel trattamento della BPCO rispetto al documento originale pubblicato nel 2001. I report aggiornati pubblicati nel gennaio 2013 e gennaio 2014 sono basati sulla letteratura scientifica dal completamento del documento del 2011 ma mantengono lo stesso paradigma di trattamento. La diagnosi di BPCO si basa sul livello dei sintomi del paziente, sul rischio di future esacerbazioni, sulla severità delle anomalie spirometriche e sull'identificazione delle comorbidità.

Box1

- ♦ fattori di rischio (fumo, esposizione ambientale, deficit di α -1 antitripsina); ♦ età superiore ai 40 anni.

EPIDEMIOLOGIA

La BPCO rappresenta una delle principali cause di morbosità e mortalità nel mondo e comporta un costo economico e sociale consistente e crescente (Mathers CD et al, 2006).

La prevalenza, la morbidità e la mortalità della BPCO variano tra i diversi Paesi e tra i diversi gruppi di popolazione nell'ambito di una stessa nazione. La BPCO è il risultato di un'esposizione persistente ai fattori di rischio nel corso del tempo e anche se spesso la sua prevalenza è direttamente correlata alla prevalenza dell'abitudine tabagica, oggi in molti Paesi l'inquinamento ambientale, professionale e degli ambienti interni, dovuto alla combustione di legna o di altri biocombustibili, sta rivestendo un ruolo importante tra i fattori di rischio prevalenti di malattia. Nei prossimi decenni è previsto un aumento della prevalenza e dell'impatto della BPCO dovuto alla persistente esposizione ai fattori di rischio e al progressivo invecchiamento della popolazione mondiale (Mathers CD et al, 2006).

PREVALENZA

I dati disponibili sulla prevalenza della BPCO mostrano una notevole variabilità, imputabile alle differenze nei metodi d'indagine, nei criteri diagnostici e negli approcci analitici usati per rilevarli.

La prevalenza di BPCO a livello europeo si attesta tra il 4 per cento e il 7 per cento: i maschi e le età più avanzate sono maggiormente interessati da tale condizione patologica. Tuttavia, dal confronto dei dati di diverse nazioni, emerge un'importante eterogeneità nelle stime di prevalenza della malattia.

Questo dato può essere spiegato dal diverso profilo di rischio delle popolazioni, ma anche dalla definizione di caso e dai criteri diagnostici utilizzati. La prevalenza dei sintomi aumenta con l'età e interessa più del 50 per cento dei maschi fumatori di età superiore ai sessant'anni. In ogni caso, anche nella popolazione più giovane, si dimostra una prevalenza non trascurabile dei sintomi di ostruzione.

Lo studio multicentrico **ECRHS** (*European Community Respiratory Health Survey*)

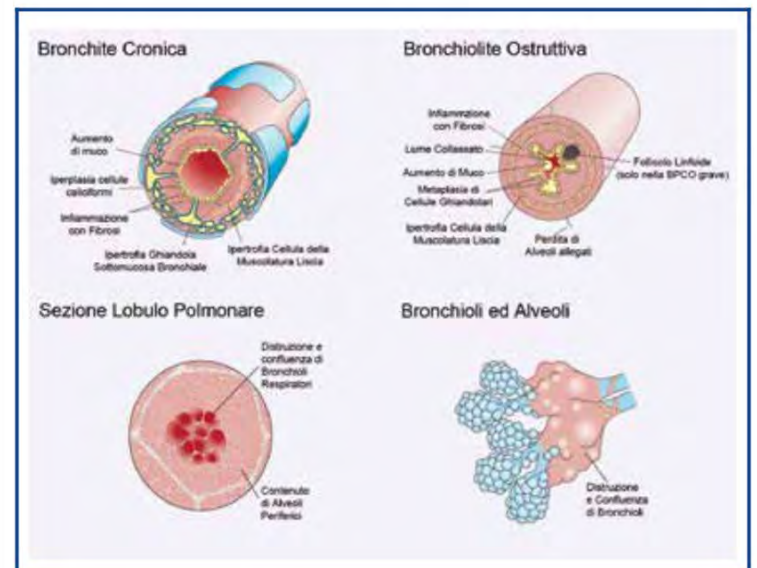
- condotto in sedici nazioni su una popolazione di quasi 18.000 soggetti di età compresa tra i 20 e i 44 anni - ha rilevato una prevalenza media di bronchite cronica pari al 2,6 per cento e, comunque, variabile dallo 0,7 al 9,7 per cento. A dimostrazione dell'eterogeneità delle stime di prevalenza, un successivo studio condotto sulla medesima popolazione, ma che ha fatto uso dei criteri diagnostici GOLD relativi al periodo d'indagine, ha dimostrato una prevalenza complessiva di BPCO del 3,6 per cento, con l'11,8 per cento dei pazienti (IC 95 per cento: 11,3-12,3 per cento) in stadio 0, cioè senza segni di ostruzione ma con sintomi cronici, 2,5 per cento (IC 95 per cento: 2,2-2,7 per cento) in stadio I, e 1,1 (IC 95 per cento: 1,0-1,3 per cento) in stadio II-III (de Marco et al, 2004).

Le stime più basse di prevalenza sono di solito quelle che si basano sui casi di BPCO o condizione equivalente riportati dai singoli medici. Per esempio, la maggior parte dei dati nazionali evidenzia che la diagnosi di BPCO si riscontra in meno del 6 per cento della popolazione, dimostrando che la BPCO è diffusamente sottostimata e sottodiagnosticata. Malgrado tali complessità, i dati emergenti permettono di trarre conclusioni sulla prevalenza della BPCO, grazie anche all'aumento del controllo di qualità dei dati.

Una revisione sistematica e una meta-analisi di studi condotti in 28 Paesi tra il 1990 e il 2004 e uno studio aggiuntivo giapponese forniscono evidenze di una prevalenza di BPCO significativamente più elevata nei fumatori e negli ex-fumatori rispetto ai non fumatori, nei soggetti di quarant'anni e oltre rispetto a quelli di età inferiore e più alta negli uomini che nelle donne.

Lo studio **PLATINO** (*Latin American Project for the Investigation of Obstruc-*

Alterazioni patologiche nella BPCO



Fonte: Hansel TT e Barnes PJ, Lancet 2009

Figura 1 ►

tive Lung Disease) ha esaminato la prevalenza dell'ostruzione bronchiale post-broncodilatatore tra soggetti di età superiore ai quarant'anni nelle cinque principali città dell'America Latina, in Brasile, Cile, Messico, Uruguay e Venezuela. In tutti i Paesi la prevalenza della BPCO cresce progressivamente con l'aumento dell'età, con un picco massimo tra i soggetti di età superiore ai sessant'anni, dal 7,8 per cento di Città del Messico (Messico) al 19,7 di Montevideo (Uruguay). In tutti i Paesi la prevalenza era sensibilmente superiore negli uomini rispetto alle donne, in contrasto con i risultati rilevati in alcune città europee come Salisburgo (Schirnhöfer L et al, 2007).

Il programma **BOLD** (*Burden of Obstructive Lung Diseases*) ha svolto indagini in varie parti del mondo, documentando tra i non fumatori una condizione più grave di quanto precedentemente riportato e una prevalenza di BPCO compresa fra il 3 e l'11 per cento. Le stime di prevalenza della BPCO si basano su una serie di misure, tra cui **self-report**, **database** amministrativi e test di funzionalità polmonare. In generale, si riscontra una maggiore prevalenza tra gli uomini con le analisi di **database** amministrativi, mentre il **self report** mostra una maggiore prevalenza tra le donne (Camp PG et al, 2007).

Negli Stati Uniti, tra il primo e il terzo **NHANES** (*National Health and Nutrition Examination Surveys*), la prevalenza della BPCO determinata con la spirometria è risultata in aumento tra le donne da 50,8 a 58,2 per 1.000, mentre è diminuita tra gli uomini da 108,1 a 74,3 per 1.000. I risultati del **NHIS** (*National Health Interview Survey*) mostrano che la prevalenza della BPCO **self-report** (bronchite cronica ed enfisema) negli Stati Uniti non è cambiata tra il 1998 e il 2009, rimanendo più elevata tra le donne che tra gli uomini. Modelli simili sono stati osservati in altri Paesi a elevato sviluppo economico come Canada, Olanda e Austria (Schirnhöfer L et al, 2007).

Per quanto concerne il nostro Paese, a oggi, non esistono dati precisi circa la reale prevalenza di BPCO nella popolazione italiana. Ciò a causa di diversi problemi, tra cui la mancanza di studi epidemiologici condotti su scala nazionale adeguati alla rilevazione della porzione di popolazione con una patologia ancora non diagnosticata, e le difficoltà nell'attribuire una corretta stadiazione della malattia in assenza di un dato spirometrico ancora scarsamente presente.

Dai dati **ISTAT** (Istituto Nazionale di Statistica) disponibili emergono percentuali di prevalenza di bronchite cronica di 5,9 per cento tra le donne e 7 tra gli uomini, con valori tuttavia superiori al 18 per cento dopo i 65 anni, e al 33 dopo i 75 anni, nella popolazione maschile (ISTAT, 2001).

L'entità della sottodiagnosi della BPCO oscilla, tuttavia, tra il 25 e il 50 per cento raggiungendo, talora, livelli anche più elevati. Si stima, infatti, che solo a una modesta quota di pazienti la patologia sia correttamente diagnosticata e curata: è quindi d'obbligo una maggiore attenzione alla malattia, a livello sia di programmazione sanitaria nazionale e regionale sia, soprattutto, di ap-proccio diagnostico-terapeutico-assistenziale dei singoli professionisti nei confronti dei pazienti affetti.

MORTALITÀ

Le malattie dell'apparato respiratorio rappresentano la terza causa di decesso in Italia e la BPCO è responsabile di circa il 50 per cento dei decessi da patologia respiratoria. A livello mondiale, le malattie respiratorie croniche ostruttive costituiscono la quarta causa di decesso, rendendosi responsabili del 5 per cento di tutte le morti; si stima peraltro che la BPCO sia destinata a divenire la terza causa di mortalità nel 2020 (Murray CJL et al, 1997).

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) pubblica statistiche di mortalità per cause selezionate di morte ogni anno per tutte le regioni; ulteriori infor-

mazioni sono disponibili dall'Evidenza del Dipartimento per la Politica Sanitaria dell'OMS (www.who.int/evidence).

importante sottolineare che i dati vanno interpretati con cautela a causa di un uso improprio della terminologia relativa alla BPCO. Nella decima revisione dell'ICD (*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th*), proposta dall'OMS, i decessi per BPCO o per ostruzione cronica delle vie aeree sono compresi nella vasta categoria delle "condizioni di BPCO e affini" (ICD-10 codici J42-46). Anche la sottostima e la sottodiagnosi di BPCO influenzano l'accuratezza dei dati sulla mortalità (Pena VS et al, 2000) e sebbene la BPCO sia spesso una delle cause principali di decesso essa vie-

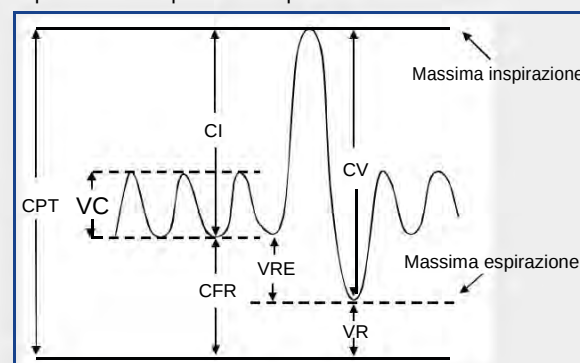
LA SPIROMETRIA

Attraverso questa prova è possibile misurare alcuni volumi polmonari e alcune capacità (intendendo per queste ultime l'insieme di più volumi polmonari). L'indicazione dei valori assoluti sotto riportata ha solo un valore indicativo proporzionale in quanto bisogna tener conto della variabili peculiari di ogni individuo.

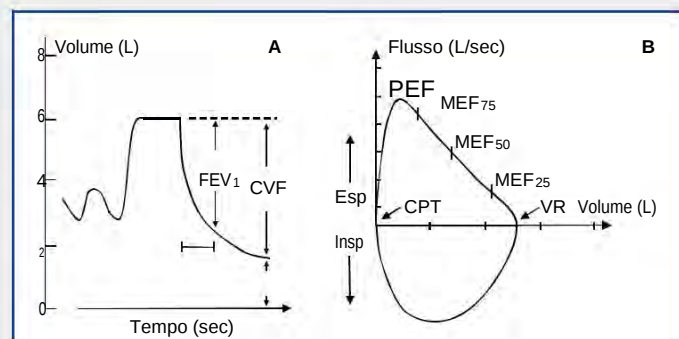
Volume corrente (VC): volume che viene mobilitato a ogni atto respiratorio tranquillo. È pari a circa 500 ml.

Volume di riserva espiratoria (VRE): volume d'aria che può essere ulteriormente espirato dopo una espirazione tranquilla. Corrisponde a circa 1.500 ml. **Volume di riserva inspiratoria (VRI):** volume d'aria che può essere ulteriormente inspirato dopo una normale inspirazione. Corrisponde a circa 3.000 ml. **Capacità vitale (CV):** è la quantità di aria che può essere mobilitata durante un atto respiratorio massimale. È composta da: VRE + VC + VRI. Corrisponde a circa 4.800-5.000 ml.

Capacità inspiratoria (IC): volume d'aria che può essere inspirato dopo una espirazione tranquilla. È composta da: VC + VRI. È di circa 3.500 ml.



Lo studio dei **volumi polmonari dinamici** si effettua mediante la lettura delle curve volume-tempo e flusso/volume ottenibili attraverso l'esecuzione di una manovra respiratoria forzata. Con le prime è possibile misurare la capacità vitale forzata (CVF) ed il volume espiratorio forzato al primo secondo (VEMS o FEV₁). Con la curva flusso volume si possono misurare anche il picco di flusso espiratorio (PEF), il massimo flusso espiratorio medio (MMEF₂₅₋₇₅) e i flussi espiratori forzati relativi a determinati volumi polmonari (MEF₂₅, MEF₅₀, MEF₇₅).



ne indicata come concausa di morte oppure viene omessa del tutto nel certificato di morte. È chiaro comunque che la BPCO rappresenta una delle più importanti cause di morte in molti Paesi. L'aumento della mortalità per BPCO è determinato dall'incremento dell'abitudine tabagica, dalla riduzione di mortalità per altre cause (per esempio la cardiopatia ischemica e le malattie infettive) e dall'invecchiamento della popolazione mondiale.

Attualmente la distribuzione della mortalità nella popolazione dimostra una maggiore prevalenza nelle fasce d'età più avanzate e nel sesso maschile (in cui la mortalità è due-tre volte maggiore rispetto al sesso femminile) tut-tavia, negli ultimi anni si è osservata un'inversione di tendenza, con un aumento di mortalità per BPCO nelle donne, verosimilmente legata al fatto che sempre più uomini smettono di fumare mentre sempre più donne iniziano o continuano a fumare.

COSTO ECONOMICO

Il costo economico della BPCO è significativamente elevato. In Europa, i costi diretti complessivi delle malattie respiratorie ammontano a circa il 6 per cento del *budget* sanitario totale, su cui la BPCO grava per il 56 per cento (38,6 miliardi di euro). Negli Stati Uniti i costi diretti per BPCO sono stati di 29,5 miliardi di dollari e i costi indiretti di 20,4 miliardi di dollari (NHS, 2009).

Le riacutizzazioni della BPCO rappresentano la causa di maggior spesa per il Sistema Sanitario.

Non sorprende che esista una stretta relazione diretta tra il livello di gravità della BPCO e il costo del trattamento e che la distribuzione dei costi cambi con la progressione di malattia. Per esempio, i costi dei ricoveri ospedalieri e quelli dell'ossigenoterapia aumentano con l'incremento di gravità della BPCO. Qualsiasi stima delle spese mediche dirette sottovaluta il costo reale delle cure domiciliari per la società, in quanto non considera il valore economico dell'assistenza fornita dai familiari ai pazienti con BPCO. Nei Paesi in via di sviluppo, le spese mediche dirette possono essere meno importanti rispetto al costo della BPCO sulla produttività lavorativa e domestica. Poiché le strutture sanitarie possono non fornire servizi di cura di supporto a lungo termine per i pazienti gravemente invalidi, la BPCO può costringere i soggetti ad abbandonare il lavoro, sia il paziente sia il familiare che deve restare a casa per accudire il malato invalido. Poiché il capitale umano è spesso la principale risorsa per i Paesi in via di sviluppo, i costi indiretti della BPCO possono rappresentare una seria minaccia per la loro economia.

COSTO SOCIALE

Poiché la mortalità offre una prospettiva limitata sul carico della malattia sull'uomo, è auspicabile identificare altri indicatori coerenti e misurabili nei vari Paesi. Gli Autori del *Global Burden of Disease* hanno disegnato un metodo per stimare la quota di mortalità e di invalidità attribuibili alle principali lesioni e malattie, utilizzando una misura composita del costo di ogni problema sanitario, il **Disability-Adjusted Life Year (DALY)** (Murray CJ et al, 1997). Il DALY per una specifica condizione rappresenta la somma degli anni persi a causa di morte prematura e anni di vita trascorsi in condizione di invalidità, aggiustata per gravità di disabilità. Nel 1990, la BPCO era al dodicesimo posto tra le principali cause di perdita di DALY nel mondo, responsabile del 2,1 per cento del totale. Secondo le ultime proiezioni, nel 2020 la BPCO rappresenterà la quinta causa di perdita di DALY nel mondo (figura 2).

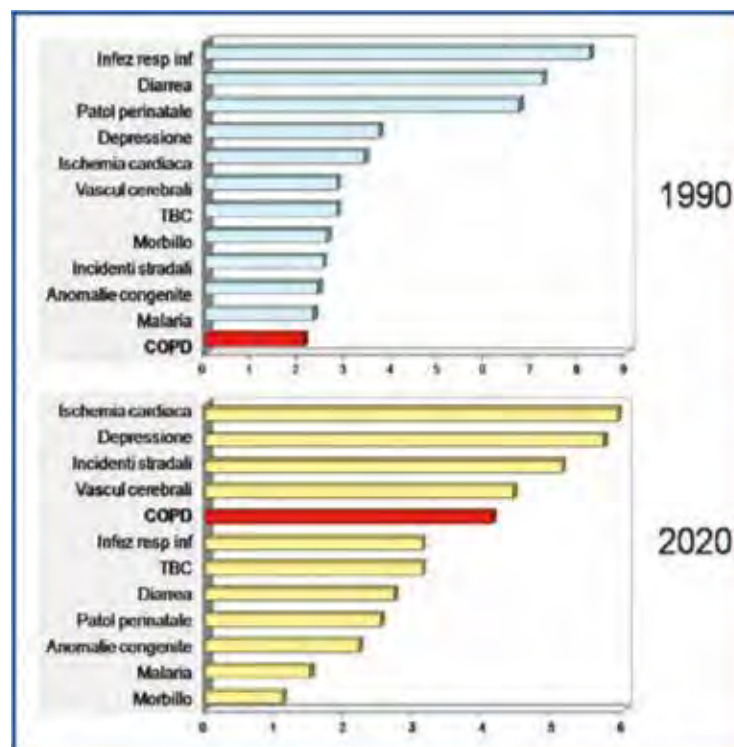
La BPCO, oltre a rappresentare una patologia ad alta rilevanza epidemiologica e clinica, ha anche un importante impatto sulle risorse economiche: utilizzan-

do una stima conservativa, viene attribuito alla patologia almeno il 6 per cento dell'intera spesa sanitaria italiana.

In uno studio del 2003, attraverso una *survey* telefonica, è stato stimato che la spesa media annuale attribuibile ai costi diretti della BPCO era di circa 1.200 euro per paziente: per tre quarti essa veniva spiegata dai costi di ospedalizzazione. I costi indiretti erano risultati, invece, di minore entità dal momento che la popolazione maggiormente interessata dalla patologia era in età avanzata. Recentemente, lo studio **SIRIO** (*Social Impact of Respiratory Integrated Outcomes*), condotto a livello multicentrico nell'arco di un anno, si è focalizzato sui costi dei pazienti con BPCO, stimando un costo medio totale per paziente/anno di oltre 2.100 euro, con una preponderanza dei costi per ricoveri ospedalieri e per il trattamento farmacologico (Dal Negro RW et al, 2008). Va anche ricordato come le riacutizzazioni della malattia possano, infatti, rendere necessario sia il ricovero in ospedale sia terapie complesse e costose, come l'ossigenoterapia domiciliare a lungo termine. Per esempio, nello studio **ICE** (*Italian Costs for Exacerbations in COPD*), condotto su 24 centri italiani e su un totale di 706 pazienti, il costo medio generale dei ricoveri ospedalieri per riacutizzazioni di BPCO, misurato su tutti i DRG (*Diagnosis-Related Group*), è risultato pari a 3.218 euro (IC 95 per cento: 2.923-3.513 euro). I costi sono pertanto notevolmente diversi a seconda del livello di severità della malattia.

Le patologie respiratorie figurano al terzo posto tra le cause di assenza dal lavoro per malattia: tra queste, la BPCO è responsabile del 56 per cento per il sesso maschile e del 24 per quello femminile. Si stimano pertanto, annualmente, circa dieci milioni di giornate lavorative perse.

Principali cause di DALY nel mondo



Fonte: WHO, 2000

Figura 2 ►

FATTORI DI RISCHIO

Sebbene il fumo sia il fattore di rischio più importante e meglio studiato della BPCO, esso non rappresenta l'unico fattore; vari studi indicano in maniera evidente che anche i non fumatori possono sviluppare un'ostruzione cronica delle vie aeree. La maggior parte delle evidenze che riguardano i fattori di rischio per la BPCO deriva da studi epidemiologici trasversali, che identificano un'associazione piuttosto che un rapporto di causa-effetto. Nonostante diversi studi longitudinali sulla BPCO abbiano seguito gruppi e popolazioni (Anthoni-sen NR et al, 2002) per periodi fino a vent'anni, nessuno di essi ha monitorato la progressione della malattia nel suo intero decorso oppure ha compreso il periodo pre- e peri-natale, che possono essere importanti nella determinazione del rischio futuro individuale di BPCO. Pertanto, la comprensione attuale dei fattori di rischio della BPCO è per molti aspetti ancora incompleta.

La BPCO deriva da un'interazione gene-ambiente. Tra le persone con la medesima storia di fumo non tutti svilupperanno BPCO a causa delle differenze di predisposizione genetica verso la malattia o della durata di vita. I fattori di rischio per la BPCO possono anche essere correlati in un modo più complesso. Per esempio, il sesso può influenzare il fatto che una persona cominci a fumare o sia esposta a determinati inquinanti professionali oppure ambientali; lo stato socioeconomico può correlarsi al peso del bambino alla nascita (questo influisce sulla crescita e sullo sviluppo polmonare e a sua volta sulla suscettibilità a sviluppare la malattia); una più lunga aspettativa di vita permetterà una maggiore esposizione ai fattori di rischio. La comprensione delle relazioni e delle interazioni fra i vari fattori di rischio richiede comunque ulteriori ricerche.

GENETICA

Il fattore di rischio genetico meglio documentato è il **deficit ereditario grave di α -1 antitripsina** (Wilk JB et al, 2009), un importante inibitore delle proteasi sieriche. Sebbene il deficit di α -1 antitripsina sia rilevante solo per una piccola parte della popolazione, esso rappresenta un esempio evidente di interazione tra i geni e l'esposizione ambientale che conduce alla BPCO.

Un rischio familiare significativo di ostruzione al flusso aereo è stato osservato nei fratelli fumatori di pazienti affetti da BPCO grave, suggerendo che i fattori genetici potrebbero influenzare questa suscettibilità. Singoli geni, come il gene che codifica per la **metallo-proteinasi 12 (MMP12)**, presentano una relazione con il declino della funzionalità polmonare. Sebbene gli studi di genetica abbiano apportato importanti conoscenze sul ruolo di alcuni geni specifici come il gene del recettore α nicotinico dell'acetilcolina e altri pochi geni, rimane comunque una discrepanza tra i risultati dell'analisi di BPCO e della funzionalità polmonare così come tra l'analisi di studi sull'intero genoma e l'analisi di geni candidati (Sorheim IC et al, 2010).

ETÀ E SESSO

L'età è spesso indicata come un fattore di rischio per lo sviluppo di BPCO. Non è chiaro se un invecchiamento in condizioni di salute conduca alla BPCO oppure se l'età rifletta invece la somma di esposizioni cumulative durante la vita. In passato, la maggioranza degli studi ha mostrato che la prevalenza e la mortalità della BPCO erano maggiori negli uomini rispetto alle donne, ma dati di studi condotti in Paesi sviluppati evidenziano che oggi l'incidenza della malattia è praticamente uguale nei due sessi, riflettendo probabilmente il cambiamento dell'abitudine tabagica. Alcuni studi suggeriscono anche che le donne possano essere più suscettibili degli uomini agli effetti nocivi del fumo (Svanes C et al, 2010).

CRESCITA E SVILUPPO POLMONARE

La crescita polmonare è correlata ai processi che accompagnano la gravidanza, la nascita e alle esposizioni durante l'infanzia e l'adolescenza. La massima riduzione della funzionalità polmonare raggiunta e misurata con metodica spirometrica può identificare i soggetti che presentano un aumentato rischio di sviluppare BPCO. Qualsiasi fattore che influenza la crescita polmonare durante la gestazione e l'infanzia ha la capacità di aumentare il rischio individuale di BPCO. Per esempio, un ampio studio e una meta-analisi hanno confermato un'associazione positiva tra il peso alla nascita e il volume espiratorio forzato al primo secondo (**VEMS**) in età adulta, e numerosi studi hanno trovato un effetto delle infezioni respiratorie nella prima infanzia. Uno studio ha osservato che nei primi anni di vita i fattori denominati **"fattori di svantaggio infantili"** sono stati tanto importanti quanto il consumo significativo di fumo nel predire il livello di funzionalità polmonare nella prima età adulta (Kohansal R et al, 2009).

ESPOSIZIONE AL FUMO DI SIGARETTA E AD ALTRI PARTICOLATI

In tutto il mondo il fumo di tabacco rappresenta di gran lunga il principale fattore di rischio per la BPCO. I fumatori presentano una maggior prevalenza di sintomi respiratori e di alterazioni della funzionalità polmonare, un maggior tasso annuale di riduzione del VEMS e un più alto tasso di mortalità per BPCO rispetto ai non fumatori (Leuenberger P et al, 1994). Altri tipi di tabacco, per esempio pipa, sigaro, pipa ad acqua e marijuana rappresentano fattori di rischio per lo sviluppo di BPCO. **L'esposizione al fumo passivo** (conosciuta anche come **Environmental Tobacco Smoke** o **ETS**) può contribuire alla sintomatologia respiratoria e alla BPCO, aumentando il carico globale di particelle e gas inalati dal polmone (Gan WQ et al, 2006). Fumare durante la gravidanza può rappresentare un rischio per il feto, influenzando la crescita e lo sviluppo del polmone in utero e forse anche lo sviluppo del sistema immunitario.

Uomini e donne possono avere una differente suscettibilità al fumo di tabacco. Le donne sviluppano una forma di BPCO più severa in giovane età rispetto agli uomini e con più bassi livelli di esposizione al fumo.

Nello studio **NETT (National Treatment Trial Enfisema)**, forme ugualmente gravi di BPCO erano associate ad una minore quantità totale di sigarette fumate nelle donne rispetto agli uomini. Inoltre una meta-analisi del 2006 su fumo e BPCO ha mostrato che le fumatrici presentavano una caduta annuale del VEMS più rapida rispetto ai fumatori (Hnizdo E et al, 2002). Inoltre, Sørheim et al hanno osservato che tra le persone con BPCO di età inferiore a 60 anni, le donne avevano un VEMS mediamente più basso e una forma più grave di BPCO pur con una minore esposizione.

La maggiore suscettibilità al fumo di sigaretta riscontrata nelle donne potrebbe avere diverse cause, in particolare:

- ♦ **predisposizione genetica sesso-specifica;**
- ♦ **maggiore suscettibilità al tabacco dose-dipendente**, avendo polmoni e vie aeree più piccoli rispetto agli uomini, la stessa quantità di fumo si associa ad una maggiore esposizione, anche l'esposizione al fumo passivo; le differenti preferenze riguardo la marca di sigarette e la tecnica di inalazione sembrano anche essere coinvolte;
- ♦ **differenze ormono-mediate nel metabolismo del fumo di tabacco**, studi su animali dimostrano che gli enzimi del citocromo P450 sono sovra-regolati dall'estradiolo, rendendo i polmoni femminili potenzialmente più suscettibili agli agenti ossidanti fumo-correlati.

Le esposizioni professionali a polveri organiche e inorganiche, agenti chimici e fumi, sono fattori di rischio sottostimati per la BPCO.

Lo studio epidemiologico **NHANES III** su un'ampia popolazione statunitense di circa 10.000 adulti di età compresa tra 30 e 75 anni ha stimato che la frazione di BPCO attribuibile al lavoro era in totale del 19,2 per cento, mentre era del 31,1 (Abbey DE et al, 1998) tra coloro che non avevano mai fumato. Queste stime erano coerenti con un rapporto dell'*American Thoracic Society* in cui risultava che l'esposizione professionale è responsabile del 10-20 per cento dei sintomi e del deterioramento funzionale presenti nella BPCO. Il rischio per l'esposizione professionale in aree meno controllate del mondo è probabilmente più grande di quello riportato in studi europei e nordamericani. Legno, escrementi animali, avanzi delle coltivazioni e carbone, solitamente bruciati in fuochi all'aria aperta, e stufe malfunzionanti, possono condurre a elevati livelli d'inquinamento degli ambienti interni.

L'esposizione cronica a polveri sul luogo di lavoro è un fattore di rischio per lo sviluppo delle patologie respiratorie. Esposizioni professionali comuni legate alla BPCO comprendono quelle che provengono da miniere (carbone, metalli pesanti), l'agricoltura (polveri organiche), e altre industrie (fumi metallici come cadmio e alluminio). Queste occupazioni sono classicamente svolte da uomini. Tuttavia, con la riassegnazione dei ruoli sessuali e più famiglie monoparentali, un numero maggiore di donne si sta dedicando a quei lavori storicamente svolti dai maschi. Inoltre, le donne, in particolare nei paesi in via di sviluppo, lavorano in settori come la produzione di tessuti, rubinetteria, ceramiche e vetro, associati a esposizione alle polveri.

Evidenze continuamente crescenti mostrano che **l'inquinamento interno da combustibili di biomasse** per cucinare e riscaldare abitazioni scarsamente ventilate è un fattore di rischio importante per la BPCO. Almeno tre miliardi di persone al mondo utilizzano biomasse e carbone come fonte principale d'energia per cucinare, riscaldare e per altre necessità domestiche, di conseguenza la popolazione mondiale a rischio è molto alta. Gli elevati livelli di **inquinamento urbano** sono dannosi nei soggetti cardiopatici o con patologia respiratoria. Il ruolo dell'inquinamento ambientale nel determinare la BPCO non è chiaro, ma sembra essere inferiore rispetto a quello del fumo di sigaretta. È difficile stabilire anche gli effetti dei singoli contaminanti nelle esposizioni a lungo termine agli inquinanti atmosferici. Tuttavia, l'inquinamento da combustibili fossili, in primo luogo derivante dalle emissioni dei veicoli a motore in ambito urbano, è associato a riduzione della funzionalità respiratoria (Vonk JM et al, 2003). Gli effetti relativi di esposizioni a basso grado a breve termine, a picco di elevata esposizione e a lungo termine, restano ancora da chiarire.

STATO SOCIOECONOMICO

La povertà è chiaramente un fattore di rischio per la BPCO, ma i componenti della povertà che contribuiscono a questo fenomeno non sono ancora chiari. Esiste una forte evidenza che il rischio di sviluppare la BPCO sia inversamente correlato allo stato socioeconomico. Non è chiaro, tuttavia, se questo rifletta l'esposizione a inquinanti degli ambienti interni ed esterni, il vivere in ambienti affollati, la carenza di alimentazione, le infezioni o altri fattori correlati al basso livello socioeconomico.

ASMA/IPERREATTIVITÀ BRONCHIALE

L'asma può rappresentare un fattore di rischio per lo sviluppo della BPCO anche se non esistono evidenze conclusive. Nei risultati dello studio longitudinale

Tucson Epidemiological Study of Airway Obstructive Disease, gli adulti

asmatici mostravano un rischio di sviluppare la BPCO nel tempo dodici volte superiore rispetto ai soggetti non asmatici, anche dopo correzione per l'abitudine tabagica.

Un altro studio longitudinale su una popolazione con asma ha trovato che il 20 per cento circa dei soggetti sviluppa limitazione irreversibile del flusso aereo e riduzione del coefficiente di diffusione (de Marco R et al, 2011) mentre in un altro studio longitudinale l'asma riferita dal paziente era associata ad un importante declino del VEMS nella popolazione generale.

Nella **European Community Respiratory Health Survey**, l'iperreattività bronchiale era seconda solo al fumo di sigaretta come fattore di rischio principale per la BPCO, responsabile del 15 per cento per il rischio attribuibile di popolazione (rispetto al fumo che aveva un rischio attribuibile di popolazione del 39 per cento). L'ostruzione bronchiale cronica negli asmatici non fumatori e nei fumatori non asmatici è decisamente diversa, suggerendo che le due entità di malattia possono rimanere diverse, anche quando si presentano con simile riduzione della funzionalità polmonare.

Distinguere clinicamente l'asma dalla BPCO può, tuttavia, non essere facile. L'iperreattività bronchiale può esistere anche in assenza di una diagnosi clinica di asma e ha dimostrato di essere un **fattore predittivo** indipendente di BPCO in studi di popolazione, così come un **indicatore** del rischio di declino elevato della funzionalità polmonare nei pazienti con lieve BPCO. Le persone con asma sono a rischio molto più elevato di sviluppare BPCO. Uno studio longitudinale ha evidenziato che, rispetto ai non asmatici, gli asmatici avevano un rischio **dieci volte superiore, di sviluppare i sintomi di bronchite cronica, un rischio diciassette volte maggiore di enfisema e dodici volte più elevato di sviluppare BPCO**, anche dopo normalizzazione per storia di fumo e altri potenziali fattori confondenti. (Silva GE et al, 2004).

L'influenza del sesso sull'asma è stata ampiamente studiata. Diversi studi mostrano un aumento dell'incidenza e della prevalenza di asma nelle donne e che le donne asmatiche, nonostante un trattamento medico e una funzione polmonare simili a quella degli uomini, presentano, rispetto a questi, una **qualità di vita inferiore (QoL)** ed un maggior ricorso all'assistenza sanitaria. Le cause di questa differenza tra i due sessi sono da ricercare nel potenziale effetto degli ormoni sessuali, una differente percezione dell'ostruzione delle vie aeree, atopia, una più accentuata iperreattività bronchiale, aderenza alla terapia, eccetera.

BRONCHITE CRONICA

Nello studio fondamentale di Fletcher et al, la bronchite cronica non era associata a declino della funzionalità polmonare. Tuttavia, studi successivi hanno trovato un'associazione tra ipersecrezione di muco e declino del VEMS, e nei giovani adulti che fumano la presenza di bronchite cronica aumenta significativamente la probabilità di sviluppare BPCO (de Marco R et al, 2007).

INFEZIONI

Un'anamnesi positiva per gravi infezioni respiratorie infantili è stata posta in relazione con una riduzione della funzionalità polmonare e con un aumento dei sintomi respiratori nell'adulto. La suscettibilità alle infezioni gioca un ruolo sicuro nelle riacutizzazioni di BPCO ma l'effetto sullo sviluppo della malattia è meno chiaro. L'infezione da HIV accelera l'insorgenza dell'enfisema fumo-correlato. È stato scoperto che la tubercolosi rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo di BPCO, costituisce una potenziale comorbidità ed entra in diagnosi differenziale con la BPCO.

BIBLIOGRAFIA

Abbey DE, Burchette RJ, Knutsen SF, Mc Donnell WF, Lebowitz MD, Enright PL. Long-term particulate and other air pollutants and lung function in nonsmokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:289-98

Annuario Statistico Italiano. Roma: Istituto Nazionale di Statistica, 2001.

Anthonisen NR, Connett JE, Murray RP. Smoking and lung function of Lung Health Study participants after 11 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:675-9

Camp PG, Goring SM. Gender and the diagnosis, management, and surveillance of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2007;4:686-691

Dal Negro RW, Tognella S, Tosatto R, Dionisi M, Turco P, Donner CF. Costs of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Italy: the SIRIO study (social impact of respiratory integrated outcomes). *Respir Med* 2008;102(1):92-101.

de Marco R, Accordini S, Cerveri I, et al. An international survey of chronic obstructive pulmonary disease in young adults according to GOLD stages. *Thorax* 2004;59:120-5.

de Marco R, Accordini S, Cerveri I, et al. Incidence of chronic obstructive pulmonary disease in a cohort of young adults according to the presence of chronic cough and phlegm. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:32-9

de Marco R, Accordini S, Marcon A, et al. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:891-7

Gan WQ, Man SF, Postma DS, Camp P, Sin DD. Female smokers beyond the perimenopausal period are at increased risk of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res*. 2006;7:52.

Hnizdo E, Sullivan PA, Bang KM, Wagner G. Association between chronic obstructive pulmonary disease and employment by industry and occupation in the US population: a study of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 2002;156:738-46

Kohansal R, Martinez-Camblor P, Agusti A, Buist AS, Mannino DM, Soriano JB. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:3-10

Leuenberger P, Schwartz J, Ackermann-Liebrich U, et al. Passive smoking exposure in adults and chronic respiratory symptoms (SAPALDIA Study). *Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults, SAPALDIA Team*. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1222-8

Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006;3:e442

Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1498-504

National Heart, Lung, and Blood Institute. Morbidity and mortality chartbook on cardiovascular, lung and blood diseases. Bethesda, Maryland: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health. Accessed at: <http://www.nhlbi.nih.gov/resources/docs/cht-book.htm>; 2009

Pena VS, Miravittles M, Gabriel R, et al. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest* 2000;118:981-9

Schirmer L, Lamprecht B, Vollmer WM, et al. COPD prevalence in Salzburg, Austria: results from the Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) study. *Chest*. 2007;131:29-36.

Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, Barbee RA. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest*. 2004;126:59-65.

Sorheim IC, Johannessen A, Gulsvik A, Bakke PS, Silverman EK, De Meo DL. Gender differences in COPD: are women more susceptible to smoking effects than men? *Thorax* 2010;65:480-5

Svanes C, Sunyer J, Plana E. Early life origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2010;65:14-20

Vonk JM, Jongepiet H, Panhuysen CI, Schouten JP, Bleecker ER, Postma DS. Risk factors associated with the presence of irreversible airflow limitation and reduced transfer coefficient in patients with asthma after 26 years of follow up. *Thorax* 2003;58:322-7

Wilk JB, Chen TH, Gottlieb DJ, Walter RE, Nagle MW, Brandler BJ, et al. A genome-wide association study of pulmonary function measures in the Framingham Heart Study. *PLoS Genet* 2009;5:e1000429

World Health Report. Geneva: World Health Organization. Available from URL: <http://www.who.int/whr/2000/en/statistics.htm>; 2000

MODALITÀ DI PARTECIPAZIONE AL CORSO

TEST

Punto Effe, per il 2015, propone 3 corsi FAD per complessivi 37,5 crediti formativi, aperti a tutti i farmacisti territoriali.

È possibile fruire dei corsi esclusivamente in combinazione con l'abbonamento alla rivista. Per maggiori informazioni www.edracorsi.it

LA BPCO SI MANIFESTA PIÙ

FREQUENTEMENTE IN: a) Giovani allergici

b) Adulti fumatori c)

Adulti allergici d)

Giovani fumatori

LA PREVALENZA DI BPCO IN ITALIA È COMPRESA TRA:

15-20%

1-5%

5-10%

10-15%

LA BPCO È UNA

MALATTIA: a) Cronica evolutiva

b) Ostruttiva reversibile

c) Ereditaria

d) Poco frequente

NELLA BPCO I FATTORI DI RISCHIO

SONO: a) Esclusivamente genetici

b) Importanti solo nell'età adulta

c) Esclusivamente le sigarette

d) Soprattutto rappresentati da fumo e inquinanti

I COSTI PER BPCO SONO DOVUTI

SOPRATTUTTO A: a) Riabilitazioni

b) Farmaci

c) Cicli di riabilitazione

d) Prove funzionali

LA BPCO È RESPONSABILE DI DECESSO PER PATOLOGIA RESPIRATORIA NEL:

10% dei casi

50% dei casi

20% dei casi

15% dei casi

MODULO 2

La BPCO: basi patogenetiche e fisiopatologia

ABSTRACT

Nel modulo sono discussi due aspetti fondamentali della Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO): la patogenesi e la fisiopatologia. Sono presentate con particolare rilevanza le diverse ipotesi ritenute alla base dei meccanismi patogenetici della malattia e infine sono spiegate le condizioni fisiopatologiche caratteristiche della malattia.

Alessandro Vatrella, Carmine Nicoletta

Dipartimento di Medicina Clinica e
Chirurgia, Università degli Studi, Salerno

BASI PATOGENETICHE

I meccanismi patogenetici che portano all'insorgenza della BPCO sono al momento solo in parte noti. Nei pazienti fumatori che sviluppano la malattia, la risposta fisiologica dell'immunità innata agli irritanti presenti nel fumo di sigaretta viene successivamente sostituita da una reazione infiammatoria acquisita anomala, amplificata e capace di automantenersi anche dopo la cessazione dell'esposizione al fumo.

In merito alle complesse alterazioni morfologiche che si osservano nelle biopsie di questi pazienti, numerosi studi hanno dimostrato che le vie aeree periferiche, cioè i bronchioli di diametro inferiore a 2 mm, sono la sede delle principali alterazioni responsabili dell'ostruzione bronchiale (*figura 1* del modulo 1, *Punto Effe* n. 7/2015). Le alterazioni principali sono costituite da infiammazione cronica, ipertrofia del muscolo liscio, iperplasia delle cellule caliciformi mucipare e fibrosi della parete bronchiale.

L'ostruzione bronchiale, tuttavia, non dipende solo dalle alterazioni delle vie aeree periferiche ma anche dalla distruzione dei bronchioli respiratori e del parenchima polmonare, questa condizione è nota come **enfisema**. Distinguiamo due forme di enfisema polmonare:

- **Enfisema centrolobulare**, caratterizzato da aree di distruzione dei bronchioli terminali nella zona centrale dell'acino circondate da aree di parenchima intatto (questa forma si localizza prevalentemente ai lobi superiori) (*figura 1A*).
- **Enfisema panlobulare**, caratterizzato da aree di distruzione parenchimale omogeneamente distribuite nell'acino (questa forma è tipica dei soggetti con deficit di $\alpha 1$ -antitripsina) e si localizza prevalentemente nei campi polmonari medio-inferiori (*figura 1B*).

Nel loro insieme le alterazioni strutturali sopra descritte causano riduzione del calibro delle vie aeree, intrappolamento aereo nelle vie aeree periferiche, distruzione e allargamento degli spazi alveolari con conseguente riduzione del flusso aereo.

La fibrosi e il rimodellamento delle vie aeree periferiche, insieme all'enfisema polmonare, rappresentano la componente completamente irreversibile

dell'ostruzione bronchiale. Al contrario, la contrazione della muscolatura liscia, l'infiltrazione di cellule infiammatorie nella parete delle vie aeree e l'accumulo di muco nel lume bronchiale rappresentano invece la componente dell'ostruzione bronchiale potenzialmente reversibile, spontaneamente o dopo adeguata terapia.

Squilibrio proteasi/antiproteasi

Nella patogenesi del danno polmonare nella BPCO uno dei meccanismi patogenetici storicamente ritenuto rilevante è rappresentato dallo squilibrio del sistema proteasi/antiproteasi (*figura 2*). Secondo questa ipotesi patogenetica

Enfisema centrolobulare di grado lieve

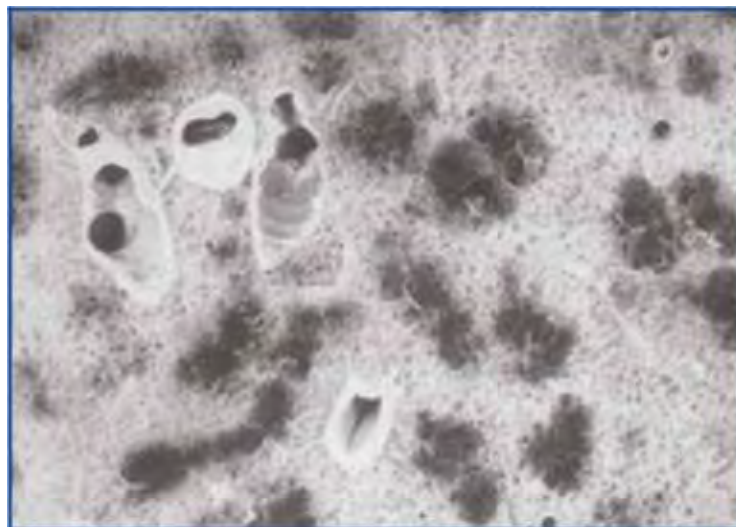


Figura 1A

Enfisema panlobulare di grado severo

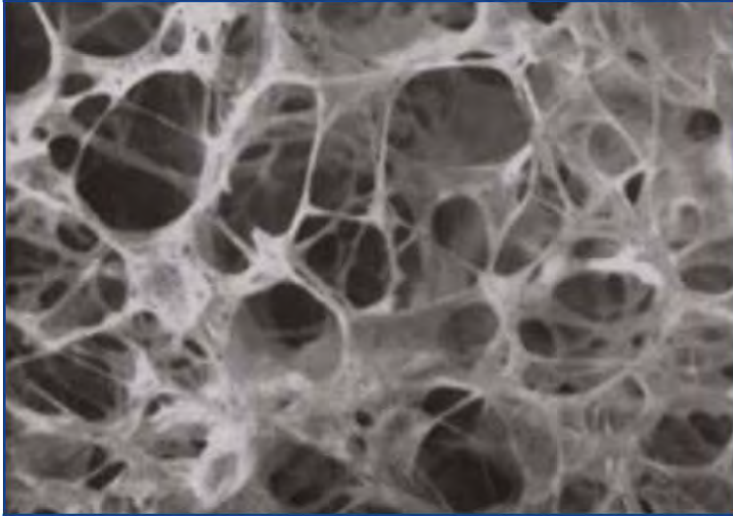
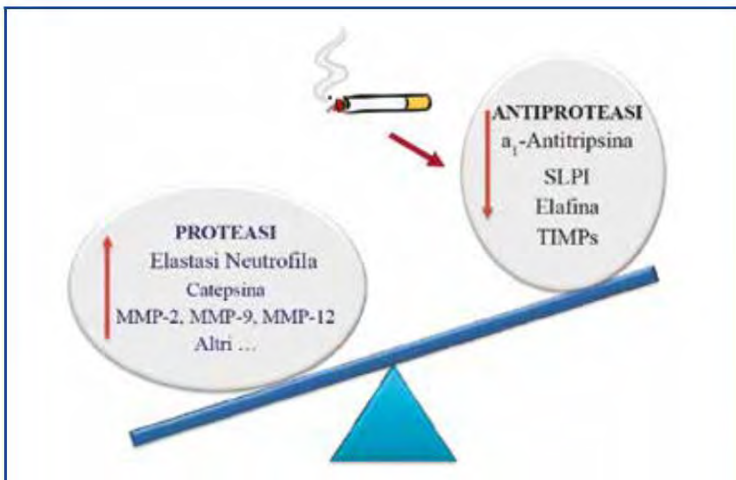


Figura 1B

Squilibrio proteasi/antiproteasi



MMP (metalloproteasi), SLPI (*Secretory Leukocyte Protease Inhibitor* o inibitore secretorio della proteinasi leucocitaria), TIMPs (*Tissue Inhibitors of Metalloproteinase*)

Figura 2

l'inalazione di agenti nocivi, come il fumo di sigaretta, determina il richiamo e l'attivazione nel polmone di cellule infiammatorie (principalmente macrofagi alveolari e neutrofili) capaci di secernere proteasi. Nel parenchima polmonare queste proteasi, se non adeguatamente neutralizzate dalle antiproteasi tissutali, degradano le diverse componenti del tessuto connettivo, in particolare l'**elastina**, dando luogo all'enfisema polmonare. Tra le proteasi, l'elastasi neutrofila, unitamente alle **cathepsine**, è capace di indurre enfisema polmonare negli animali da laboratorio. Numerose evidenze indicano inoltre, che le **metalloproteasi della matrice** (MMPs), prodotte dai macrofagi e dai neutrofili, sono implicate nello sviluppo dell'enfisema polmonare.

Stress ossidativo

Lo stress ossidativo sembra avere un ruolo importante nella patogenesi della malattia (figura 3). Nei pazienti con BPCO si instaura uno squilibrio tra agenti ossidanti e antiossidanti a vantaggio dei primi, che può contribuire all'insorgenza della patologia mediante vari meccanismi, tra cui l'induzione della trascrizione di *tumor necrosis factor* (TNF α), dell'interleuchina-8 (IL-8) e di altri mediatori infiammatori. A causa del fumo di sigaretta, nella BPCO si riscontra, inoltre, una **diminuita produzione a livello polmonare di glutathione** (GSH), un importante fattore antiossidante. La presenza di alte concentrazioni di **perossido di idrogeno** nell'esalato di pazienti con BPCO rispetto ai soggetti normali rappresenta una misura diretta dello stress ossidativo a livello delle vie aeree.

Ruolo dei linfociti T

Nonostante lo squilibrio del sistema proteasi/antiproteasi venga considerata l'ipotesi più accreditata che può spiegare il danno polmonare nei pazienti con BPCO, è stato osservato che, in pazienti con malattie polmonari caratterizzate da significativa neutrofilia, come la polmonite e il *distress* respiratorio acuto, non si sviluppa enfisema polmonare, mentre ci si potrebbe aspettare un danno rilevante per eccesso di proteasi neutrofila. Queste osservazioni hanno fatto ipotizzare che altri meccanismi siano coinvolti nella patogenesi della malattia. Tra le cellule coinvolte nel processo infiammatorio polmonare dei soggetti con BPCO, i **linfociti CD8+** sono quelle più rappresentate, sia nelle vie aeree periferiche che nel resto dell'albero bronchiale, nel parenchima e nei vasi (figura 4). I linfociti CD8+ non solo sono aumentati di numero ma sono anche correlati direttamente con il grado di ostruzione delle vie aeree, mostrando quindi un ruolo centrale nella patogenesi della riduzione del flusso aereo.

Caratteristiche dell'infiammazione in fase di riacutizzazione

La BPCO può essere caratterizzata da episodi più o meno frequenti di riacutizzazione, che si manifestano come eventi nel decorso naturale della malattia, caratterizzati da una variazione dei sintomi di base del paziente (dispnea, tosse e/o espettorazione) in misura superiore rispetto alla normale variabilità quotidiana, con esordio acuto e tali da richiedere un cambiamento della

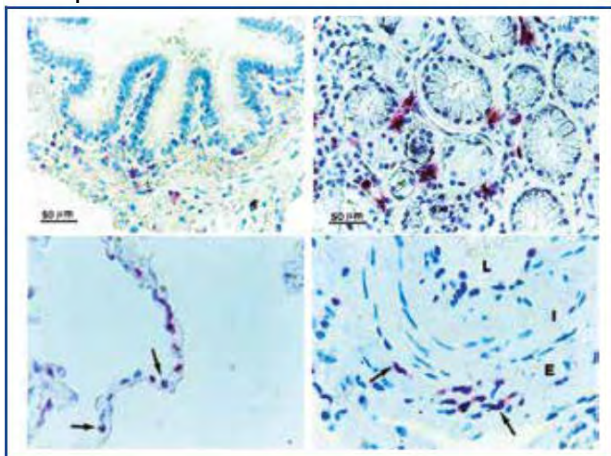
Ruolo dello stress ossidativo nella patogenesi della malattia



O $_2^-$ (Radicale libero superossido), H $_2$ O $_2$ (Perossido d'idrogeno), OH $^-$ (Ione ossidril), ONOO $^-$ (Perossinitrito), SOD (Superossido Dismutasi).

Figura 3 ►

Linfociti CD8+ nelle diverse strutture polmonari di un paziente fumatore con BPCO



Sottomucosa, ghiandole, pareti alveolari, parete dei vasi.
Da Saetta M. et al AJRCCM 1999.

Figura 4

terapia regolare. Le cause più frequenti delle riacutizzazioni sono le infezioni (virali e batteriche) dell'albero tracheo-bronchiale e l'**inquinamento atmosferico**. I meccanismi attraverso cui gli agenti eziologici sono capaci di causare le riacutizzazioni della malattia sono ancora poco conosciuti. Alcuni studi hanno evidenziato, tuttavia, la presenza di amplificazione del processo infiammatorio di fondo associato ad aumentata produzione di **citochine pro-infiammatorie**.

Infiammazione sistemica

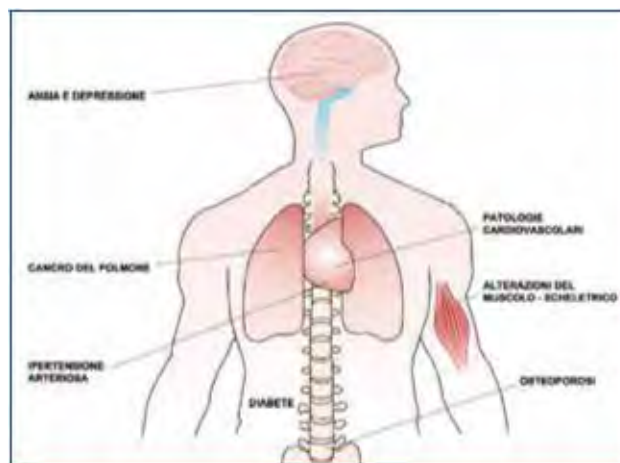
Diversi studi sembrano indicare che nella BPCO l'infiammazione non sia circoscritta al solo polmone, ma sia riscontrabile anche a livello sistemico interessando altri organi e tessuti. A supporto di questo, nel sangue periferico di soggetti affetti da BPCO sono evidenziabili alte concentrazioni di cellule e molecole pro-infiammatorie, tra cui la **proteina C reattiva (PCR)**, i granulociti neutrofili, i linfociti T CD4+ e CD8+ e il TNF α . Le manifestazioni cliniche extrapolmonari determinate dall'infiammazione sistemica comprendono le patologie cardiovascolari, le alterazioni del muscolo scheletrico, l'osteoporosi, l'ipertensione arteriosa, la depressione, i disturbi del sonno e il diabete, e vanno quindi considerati nella valutazione di gravità del paziente con BPCO (figura 5).

FISIOPATOLOGIA

L'ostruzione al flusso aereo, non completamente reversibile, rappresenta l'elemento fisiopatologico fondamentale che definisce la BPCO. Essendo il flusso il risultato del rapporto tra la pressione che lo genera e le resistenze che vi si oppongono ($\text{Flusso} = \text{DP}/R$), una limitazione di flusso può essere determinata sia da una **riduzione della pressione di spinta** sia da un **aumento delle resistenze**. Poiché la pressione che genera il flusso è determinata dalla forza di ritorno elastico del polmone, la perdita di tessuto polmonare, caratteristica dell'enfisema polmonare, provoca una riduzione di questa pressione e, di conseguenza, una limitazione di flusso. La riduzione del flusso provocata invece dall'incremento delle resistenze è quella che si instaura per il contributo dell'infiammazione cronica che determina ispessimento della parete delle vie aeree con accumulo di cellule ed essudato a livello intraluminale (bronchiolite) (figura 6).

Il calibro bronchiale non cambia solamente in base alle condizioni anatomiche e funzionali delle pareti bronchiali, ma anche in base al rapporto con il parenchima circostante. Le pareti bronchiali, soprattutto a livello delle vie aeree periferiche, sono strutture flessibili, vengono sottoposte a una forza di trazione da parte del parenchima, che a sua volta dipende dalla forza di retrazione elastica del polmone e dell'integrità strutturale della zona di connessione tra vie aeree e parenchima. L'enfisema polmonare contribuisce alla limitazione di flusso non solo riducendo la forza di retrazione elastica del pol-

Comorbidità della BPCO



Fonte: Decramer M. et al, Lancet 2012

Figura 5

Meccanismi della ridotta capacità di generare flusso nella BPCO

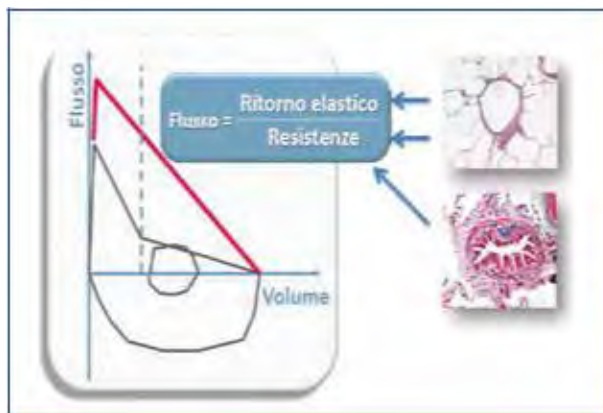


Figura 6

lone, ma anche mediante la rottura degli attacchi alveolari che ancorandosi alle vie aeree contribuiscono a mantenerle pervie. Sono le prove di funzionalità respiratoria, in particolare la **spirometria**, a dimostrare una ostruzione bronchiale non reversibile o scarsamente reversibile. Le linee guida nazionali e internazionali identificano il VEMS (Volume

Espiratorio Massimo nel primo Secondo) e il rapporto VEMS/CVF (VEMS/ Capacità Vitale Forzata) come i parametri fondamentali principali per la diagnosi, la valutazione di gravità e il monitoraggio della malattia. Il rapporto VEMS/CVF <70 per cento, dopo somministrazione di un broncodilatatore, evidenzia una broncoostruzione irreversibile o scarsamente reversibile. Il soggetto che presenta broncoostruzione per completare la normale fase espiratoria necessita di un tempo espiratorio più lungo (tanto più prolungato quanto più basso è il flusso espiratorio). In condizioni simili, la successiva inspirazione potrebbe iniziare prima che il polmone raggiunga il punto di equilibrio elastico (il punto in cui il ritorno elastico del polmone verso l'interno è controbilanciato dal richiamo della parete toracica verso l'esterno). La respirazione a volumi polmonari più elevati determina una **condizione di iperin-sufflazione polmonare**, caratterizzata da un aumento del Volume Residuo, da un aumento della Capacità Funzionale Residua e da una riduzione della Capacità Inspiratoria. Ne deriva quindi un aumento del lavoro respiratorio ed un peggioramento della dispnea, che compare sotto sforzo negli stadi iniziali della malattia ed è presente anche a riposo negli stadi più avanzati.

Nei pazienti affetti da BPCO, le caratteristiche anatomico-patologiche giustificano anche le alterazioni fisiopatologiche che condizionano gli scambi gassosi. La perdita del letto capillare a livello delle pareti alveolari distrutte a causa della malattia è in grado di diminuire la **capacità di diffusione alveolo-capillare** (DLCO). L'ostruzione delle vie aeree periferiche e la distruzione del letto capillare, inoltre, provocano una distribuzione disomogenea della ven-

tilazione e della perfusione polmonare. Il rapporto ventilazione-perfusione risulta di conseguenza alterato ed è capace di determinare anomalie negli **scambi gassosi** che si manifestano prima con ipossiemia, poi con ipossie-mia associata a aumento della CO₂ (ipercapnia). Nei gradi più avanzati della malattia l'ipercapnia viene aggravata anche dalla riduzione della ventilazio-ne provocata dall'affaticamento dei muscoli respiratori.

Nelle fasi più gravi ed estreme della BPCO in alcuni pazienti può sviluppar-si anche **ipertensione polmonare**, che comunemente è lieve o moderata (molto raramente si tratta di ipertensione polmonare di grado elevato). L'ipertensione polmonare è principalmente generata da vasocostrizione ipossica delle piccole arterie polmonari, a cui contribuiscono anche alterazioni strutturali, come il rimodellamento della tonaca intima e della tonaca media, associate all'infiammazione della parete arteriosa ed alla disfun-zione delle cellule endoteliali. La riduzione del letto capillare polmonare che si instaura nell'enfisema può, inoltre, contribuire all'incremento della pressione nel circolo polmonare. L'ipertensione polmonare aumenta a li-vello del ventricolo destro come effetto del post-carico, ovvero per l'au-mento del lavoro per lo svuotamento ventricolare, a causa dell'incremen-to delle resistenze a livello del circolo polmonare. Il ventricolo destro non ha molte capacità di aumentare la forza contrattile e, pertanto, all'aumento del suddetto lavoro conseguono **la dilatazione e l'ipertrofia ventricolare** e, successivamente, la comparsa dello scompenso del cuore destro (**cuo-re polmonare cronico**).

MODALITÀ DI PARTECIPAZIONE AL CORSO

TEST

Punto Effe, per il 2015, propone 3 corsi FAD per complessivi 37,5 crediti formativi, aperti a tutti i farmacisti territoriali.

È possibile fruire dei corsi esclusivamente in combinazione con l'abbonamento alla rivista. Per maggiori informazioni www.edracorsi.it

LA COMPONENTE IRREVERSIBILE DELL'OSTRUZIONE BRONCHIALE È RAPPRESENTATA DA:

Fibrosi, rimodellamento delle vie
aeree ed enfisema polmonare
Esclusivamente fibrosi
Fibrosi ed enfisema polmonare
Esclusivamente l'enfisema polmonare

LA PRINCIPALE SEDE ANATOMICA DELLE ALTERAZIONI RESPONSABILI DELL'OSTRUZIONE BRONCHIALE È INDIVIDUABILE NEI:

Bronchioli
Bronchi
Alveoli
Cellule mucipare

L'ENFISEMA POLMONARE È

INDOTTO DA: a) Elastasi e catepsine
b) Esclusivamente dalle metalloproteasi
Esclusivamente dalle catepsine
Transferasi

LE PRINCIPALI ALTERAZIONI RESPONSABILI DELL'OSTRUZIONE BRONCHIALE SONO:

Infiammazione cronica, ipertrofia del muscolo liscio, iperplasia delle cellule caliciformi mucipare e fibrosi della parete bronchiale
Infiammazione cronica, fibrosi della parete bronchiale e ipertrofia del muscolo
Esclusivamente la fibrosi della parete bronchiale
Esclusivamente l'ipertrofia del muscolo liscio

IL FLUSSO AEREO È IL RAPPORTO

TRA: a) Pressione/Resistenze
b) Resistenze/Pressione
Forza di trazione/Resistenza
Resistenza/Calibro bronchiale

I PARAMETRI DI VALUTAZIONE PER GRAVITÀ, DIAGNOSI E MONITORAGGIO DELLA BPCO SONO:

VEMS e VEMS/CVF
VEMS/CVF
DP/R
DLCO

MODULO 3

La BPCO: diagnosi e classificazione di gravità

ABSTRACT

Nel modulo vengono descritte le modalità per definire la diagnosi di Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO). Oltre all'anamnesi dei soggetti in esame sono descritti i sintomi patognomici: dispnea, tosse, iperproduzione di espettorato. Inoltre si parla dell'esame obiettivo del torace e di indagini strumentali, con particolare riferimento alla spirometria. Viene posta attenzione alla diagnosi differenziale con altre patologie respiratorie: asma bronchiale, insufficienza cardiaca congestizia, bronchiolite, tubercolosi polmonare e bronchiolite. Infine, viene discussa la classificazione di gravità di tale patologia che, oltre a valutare il grado di ostruzione bronchiale, comprende l'ausilio di questionari, la frequenza di riacutizzazioni e la presenza di comorbidità.

Alessandro Vatrella, Carmine Nicoletta

Dipartimento di Medicina e Chirurgia,
Università degli Studi di Salerno

DIAGNOSI

La diagnosi di BPCO va sempre considerata in tutti quei pazienti con storia di esposizione al fumo di sigaretta o ad altri inquinanti ambientali e che presentino dispnea, tosse ed espettorato cronici. La spirometria è comunque sempre necessaria per confermare la diagnosi.

Anamnesi

Nei soggetti con sospetto di BPCO, l'anamnesi deve valutare soprattutto l'esposizione al fumo di sigaretta oppure a polveri e gas inquinanti presenti nell'ambiente di lavoro. Vanno inoltre considerate le pregresse infezioni delle basse vie respiratorie contratte in età infantile e altre malattie dell'apparato respiratorio come asma, allergie, sinusiti. È altresì importante indagare l'eventuale familiarità per BPCO e i precedenti ricoveri ospedalieri per malattie respiratorie. Vanno opportunamente indagati i sintomi caratteristici come la tosse, l'espettorazione e la dispnea. È rilevante, inoltre, approfondire l'impatto che i sintomi hanno sulle attività quotidiane, indagando per esempio l'entità dello sforzo per cui compare la dispnea e la presenza di questa durante le diverse ore della giornata. Altri elementi anamnestici di notevole importanza sono la presenza di comorbidità extrapolmonari, comprese l'ansia o la depressione e le terapie farmacologiche in corso.

Sintomatologia e obiettività toracica

Sintomi caratteristici della BPCO sono la dispnea cronica ed evolutiva, la tosse e l'espettorazione che possono variare quotidianamente. La tosse cronica e la produzione di espettorato possono precedere di molti anni lo sviluppo dell'o-

struzione bronchiale. Nei soggetti con tali sintomi, in particolare nelle persone esposte a fattori di rischio per lo sviluppo di BPCO, andrebbero ricercate le cause di fondo e intrapresi appropriati interventi. Al contrario, si può sviluppare una significativa ostruzione bronchiale in assenza di tosse cronica ed espettorazione. Sebbene la BPCO sia definita sulla base della limitazione del flusso aereo, in pratica la decisione di chiedere aiuto al medico (e quindi consentire la diagnosi) è di solito determinata dall'impatto di un sintomo sulla qualità di vita del paziente. Una persona, inoltre, può richiedere aiuto al medico a causa dei sintomi cronici oppure in relazione a una riacutizzazione.

Dispnea: sintomo chiave della BPCO, è la causa principale di invalidità e ansia legate alla malattia. Il tipico paziente affetto da BPCO descrive la dispnea come una sensazione di aumentato **sforzo a respirare**, di **pesantezza**, di **"fame d'aria"** o di **respiro ansimante**, anche se i termini usati per descrivere la dispnea variano da un soggetto all'altro e per diversa cultura.

Tosse: la tosse cronica di solito rappresenta il primo sintomo che insorge in corso di BPCO e spesso dal paziente viene accettata e interpretata come una inevitabile conseguenza dell'esposizione al fumo di sigaretta e/o ai fattori ambientali. All'inizio la tosse può presentarsi saltuariamente, ma in seguito si presenta quotidianamente, spesso per tutto il giorno. La tosse cronica nella BPCO può essere anche non produttiva. In alcuni casi una limitazione significativa al flusso aereo può comparire in assenza di tosse.

Iperproduzione di espettorato: i pazienti con BPCO presentano comunemente piccole quantità di escreato estremamente denso dopo gli eccessi di tosse. La regolare produzione di escreato per tre o più mesi per due anni consecutivi (in assenza di altre cause che la possano spiegare) rappresenta la definizione

epidemiologica di bronchite cronica, sebbene sia una definizione arbitraria che non riflette le variazioni dell'escreato nei pazienti con BPCO. È spesso difficile quantificare la produzione di escreato, perché i pazienti possono deglutirlo piuttosto che espettorarlo, abitudine soggetta a significative differenze culturali e legata al sesso. I pazienti che producono grandi quantità d'escreato possono avere delle bronchiettasie sottostanti. La presenza d'espettorato purulento riflette l'aumento di mediatori della flogosi e la sua comparsa o la sua variazione possono identificare l'inizio di una **riacutizzazione batterica**.

Respiro sibilante e senso di costrizione toracica: si tratta di sintomi non specifici che possono variare in base ai giorni oppure nel corso della stessa giornata. Il respiro sibilante può provenire dalla laringe e non necessariamente essere accompagnato da anormalità all'auscultazione del torace, o viceversa possono essere presenti sibili inspiratori ed espiratori diffusi. La costrizione toracica spesso compare dopo lo sforzo e non può identificarsi in un punto preciso del torace. L'assenza di respiro sibilante e di costrizione non esclude la diagnosi di BPCO né conferma la diagnosi di asma.

Altre caratteristiche della malattia grave: astenia, calo ponderale e anoressia sono problemi comuni nella BPCO grave e molto grave. Sono importanti dal punto di vista prognostico e possono rappresentare il segno di altre malattie (per esempio, tubercolosi, tumore polmonare). Pertanto la loro presenza dovrebbe sempre essere approfondita. La sincope che consegue alla tosse

dovuta all'aumento rapido della pressione intratoracica durante gli accessi tussigeni. Gli attacchi di tosse possono anche causare fratture costali, talvolta asintomatiche. Gli edemi malleolari possono rappresentare l'unico indicatore obiettivo indicativo dell'insorgenza di **cuore polmonare**¹. I sintomi di depressione e/o di ansia meritano di essere indagati in modo specifico nella storia clinica in quanto comuni nei pazienti con BPCO e associati ad aumentato rischio di riacutizzazioni e peggior stato di salute.

Esame obiettivo del torace

Nelle fasi più avanzate della BPCO, l'esame obiettivo toracico evidenzia all'auscultazione una riduzione del murmure vescicolare, con espirazione prolungata, respiro sibilante con ronchi e sibili prevalenti nella fase espiratoria. Alla percussione possono essere apprezzate iperfonesi plessica e ridotta escursione delle basi polmonari e degli emidiaframmi, che indicano **iperinsufflazione polmonare** insieme con l'eventuale presenza di un **"torace a botte"**. I pazienti con BPCO di grado grave comunemente presentano una respirazione superficiale **"a labbra socchiuse"** che crea una pressione intrinseca per evitare il collasso delle vie aeree periferiche durante la fase espiratoria. In questi pazienti possono essere coinvolti anche i muscoli accessori della respirazione (intercostali e sternocleidomastoideo), può essere presente cianosi (visibile soprattutto a livello labiale e ungueale) e una concomitante perdita della massa muscolare (soprattutto agli arti inferiori), con significativo calo ponderale e riduzione del grasso sottocutaneo. La presenza di **dita a "bacchetta di tamburo"** con **unghie a "vetrino di orologio"** non è un segno specifico di BPCO, ma può indicare insufficienza respiratoria cronica, caratteristica anche di altre patologie.

Esami strumentali

Gli esami strumentali sono indispensabili per confermare la diagnosi di BPCO. La spirometria deve essere praticata in tutti i soggetti con sospet-

to diagnostico di BPCO. L'esame spirometrico è altrettanto importante per qualificare il grado di alterazione polmonare. Altri esami diagnostici strumentali importanti per qualificare la malattia e definire il livello di gravità e la presenza di insufficienza respiratoria, sono lo studio dei volumi polmonari, la diffusione alveolo-capillare, la saturimetria, l'emogasanalisi arteriosa ed il test del cammino in sei minuti.

Spirometria

un esame molto semplice - già descritto nel *box n. 2* del modulo pubblicato su *Punto Effé* n. 7/2015 - che permette di misurare la quantità di aria che una persona può inspirare ed espirare, facendo compiere al soggetto da esaminare una o più espirazioni forzate in un boccaglio collegato a uno spirometro. Lo spirometro rileva:

- il flusso dell'aria espirata (espresso in litri/secondo);
- il volume totale dell'aria espirata (espresso in litri);
- il tempo totale in cui si compie l'espirazione (espresso in secondi). Con questi valori, l'apparecchio costruisce due "curve":
- la curva volume/tempo;
- la curva flusso/volume.

Esse permettono di valutare diversi parametri:

- **CVF** (Capacità Vitale Forzata): volume massimo di aria che può essere espulsa in un'espirazione forzata partendo da un'inspirazione completa.
- **VEMS o FEV1** (Volume Espiratorio Massimo nel primo secondo): volume d'aria espulsa nel primo secondo di un'espirazione forzata, partendo da una inspirazione completa, e permette di misurare la velocità di svuotamento dei polmoni.
- **VEMS/CVF**: il VEMS espresso come percentuale della CVF è un indice clinicamente utile della limitazione del flusso (ostruzione) delle vie aeree. Altri due parametri fondamentali calcolati automaticamente dallo "spirometro" sono il **V_{max50}** (**o FEV50 - Volume Espiratorio Forzato**) e il **Flusso Espiratorio Forzato (FEF 25-75)**. Il primo equivale al flusso dell'aria espirata quando i polmoni hanno espulso il 50 per cento della capacità vitale, il secondo è la media dei flussi registrati dal momento in cui il polmone ha espulso il 25 per cento al momento in cui ha espulso il 75 per cento dell'aria espirata; entrambi questi parametri sono espressi in litri/secondo.

La spirometria consente anche di determinare l'entità dell'ostruzione bronchiale, utile ai fini della stadiazione di gravità della malattia. L'indagine funzionale respiratoria del paziente va completata con l'analisi dei volumi polmonari (spirometria globale) al fine di determinare il volume residuo (VR), la capacità polmonare residua (CFR) e la capacità polmonare totale (CPT). Questi parametri sono essenziali per documentare la presenza di **air trapping** e di **iperdistensione polmonare**.

La spirometria viene eseguita e interpretata secondo le linee guida ATS/ERS (American Thoracic Society/European Respiratory Society) del 2005, ed è considerata l'esame essenziale per la diagnosi di BPCO, in quanto permette di evidenziare l'ostruzione bronchiale (VEMS/CVF <70 per cento dopo broncodilatatore) e di classificarne la gravità sulla base del VEMS (% del teorico). Il limite fisso 0.7 del rapporto VEMS/CVF non considera l'andamento fisiologico dell'indice rispetto all'età e determina una sottostima della riduzione del flusso aereo nei soggetti giovani e una sovrastima nei sog-

¹ **Cuore polmonare:** condizione clinico-patologica caratterizzata da ingrandimento del ventricolo destro, secondario a patologia polmonare che produce ipertensione arteriosa polmonare (per esempio malattia del parenchima polmonare, alterazioni anatomiche della meccanica ventilatoria, depressione del drive respiratorio).

getti dopo i cinquant'anni. La *Task Force* ATS/ERS per la standardizzazione della spirometria raccomanda pertanto di basare la diagnosi di ostruzione sul Limite Inferiore della Norma (LLN) ($<5^\circ$ percentile del valore teorico).

Test della diffusione alveolo-capillare

A ulteriore completamento della valutazione diagnostica funzionale nel so-spetto di BPCO, è necessario eseguire il test della diffusione alveolo-capillare del monossido di carbonio (**DLCO**), che fornisce una stima del grado di compromissione parenchimale dovuta all'enfisema. Un'alterazione della diffusione alveolo-capillare può riflettere in primo luogo una riduzione della superficie attraverso la quale avvengono gli scambi gassosi. Ciò si realizza in corso di enfisema polmonare in quanto caratterizzato da una distruzione degli spazi alveolari.

Test del cammino in sei minuti

Il **6 Minutes Walking Test (6MWT)** o **Test del cammino in 6 minuti** è considerato un modo semplice e riproducibile, per valutare la tolleranza all'esercizio in pazienti con malattie croniche polmonari e cardiache. I principali **vantaggi** del test sono la semplicità, la minima richiesta di risorse e l'applicabilità generale; gli **svantaggi** sono la dipendenza dall'incitamento del supervisore e dalla motivazione del paziente e dall'apprendimento, quest'ultimo definito in letteratura **learning effect**.

Modalità di esecuzione: il paziente, che indossa al dito un saturimetro per il monitoraggio della saturazione di ossigeno (SpO_2 per cento) e della frequenza cardiaca (FC) deve camminare su un percorso piano alla massima andatura sostenibile per sei minuti. Al termine della prova viene registrata la distanza totale percorsa durante il periodo di tempo prefissato, analizzato il monitoraggio dei parametri funzionali saturazione arteriosa (SpO_2 per cento) e frequenza cardiaca (FC), valutata la dispnea con la **scala di Borg**.

Emogasanalisi arteriosa

L'**emogasanalisi arteriosa (EGA)** consente di valutare lo stato degli scambi gassosi ed evidenziare l'eventuale presenza di insufficienza respiratoria, che può essere associata o meno ad acidosi respiratoria. In particolare, una **ipossiemia** con $PaO_2 < 60$ mmHg e/o una saturazione $O_2 < 90$ per cento, con o senza ipercapnia in aria ambiente, indicano la presenza di insufficienza respiratoria, mentre un'acidosi moderata-grave ($pH < 7,35$) con **ipercapnia** ($PaCO_2 > 45$ mmHg) in un paziente con insufficienza respiratoria può rappresentare un'indicazione alla ventilazione meccanica non invasiva.

Esami radiologici

La radiografia del torace (nelle due proiezioni standard, postero-anteriore e latero-laterale) consente di identificare i segni di enfisema polmonare (iperdiapania del polmone, appiattimento degli emidiaframmi, orizzontalizzazione delle coste, aumento dello spazio retro-sternale, perdita della normale tortuosità dei vasi con riduzione dei rami collaterali) e di bronchite cronica (ispessimento delle pareti bronchiali e dell'interstizio polmonare) (figura 1). Nella lettura della radiografia è importante anche analizzare l'ingrandimento delle sezioni del cuore destro e del cono di efflusso dell'arteria polmonare, segni di cuore polmonare cronico e di ipertensione polmonare.

La **tomografia computerizzata (TC)** ad alta risoluzione del torace (figura 2) non è considerata un esame di base nel paziente con BPCO. Tuttavia, può essere indicata per confermare segni, morfologia ed estensione dell'enfisema polmonare identificati alla radiografia. La TC torace si dimostra ne-

Radiografia del torace nelle due proiezioni standard latero-laterale e postero-anteriore



Figura 1

cessaria, inoltre, nei pazienti candidabili alla terapia chirurgica (bullectomia, riduzione chirurgica dei volumi polmonari e trapianto polmonare).

Esami ematochimici

L'esame emocromocitometrico può evidenziare una policitemia secondaria con aumento dell'ematocrito, come conseguenza di ipossiemia cronica. Gli indici sistemici di flogosi, come **VES** (Velocità di Eritrosedimentazione) e **PCR** (Proteina C-Reattiva), possono superare i livelli normali anche in fase di stabilità dei sintomi respiratori, ma abitualmente aumentano durante le riacutizzazioni della malattia, talvolta insieme con il numero dei leucociti. Il dosaggio sierico della α_1 -antitripsina permette di individuare i soggetti con deficit enzimatico, di determinarne il genotipo e, se possibile, di attuare la terapia sostitutiva.

Tomografia computerizzata ad alta risoluzione (TCHR) di un paziente affetto da BPCO



Figura 2

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Poiché i sintomi respiratori presenti nei pazienti con BPCO non sono specifici, ma possono manifestarsi anche in altre condizioni patologiche respiratorie, deve essere effettuata una diagnosi differenziale con le seguenti malattie:

- ♦ **Asma bronchiale**
 - Esordio precoce
 - Sintomatologia intergiornaliera variabile
 - Frequenti sintomi notturni o nelle prime ore del mattino
 - Spesso allergia, rinite e/o atopia
 - Limitazione al flusso aereo completamente reversibile
 - Familiarità per asma
- ♦ **Insufficienza cardiaca congestizia**
 - Rantoli crepitanti basali all'auscultazione del torace
 - Radiografia del torace con aumento dell'ombra cardiaca, edema polmonare
 - Prove di funzionalità respiratoria con sindrome restrittiva e non ostruttiva
- ♦ **Bronchiectasie**
 - Espettorato abbondante e purulento
 - Associazione con infezioni batteriche
 - Rantoli grossolani all'auscultazione del torace
 - Radiografia/TC del torace con dilatazioni bronchiali e ispessimento delle pareti bronchiali
- ♦ **Tubercolosi polmonare**
 - Esordio in qualunque età
 - Radiografia del torace con infiltrato polmonare e lesioni nodulari
 - Esami microbiologici di conferma
 - Elevata prevalenza locale di malattia
- ♦ **Bronchiolite obliterante**
 - Esordio in età giovanile in soggetti non fumatori
 - Talvolta storia di artrite reumatoide o di esposizione a fumi
 - TC del torace in espirazione con aree ipodense

La valutazione della dispnea

Un altro aspetto importante è la valutazione del grado di **dispnea cronica**, grazie alla presenza di opportuni strumenti come la scala del *modified Medical Research Council* (mMRC) che prevede **cinque gradi di crescente gravità**:

- dispnea per esercizio intenso;
- dispnea camminando a passo svelto in pianura o camminando su una leggera salita;
- impossibilità di mantenere il passo dei coetanei o necessità di fermarsi per la dispnea camminando al proprio passo in pianura;
- necessità di fermarsi per la dispnea dopo 100 metri o dopo pochi minuti in pianura;
- impossibilità a uscire di casa a causa della dispnea.

L'**indice di dispnea cronica o mMRC**, l'indice di massa corporea (BMI), il test del cammino, più il valore del VEMS in percentuale del teorico, presi nel loro insieme, costituiscono un indice multidimensionale prognostico della sopravvivenza (**BODE index**, figura 3), molto interessante per inquadrare la gravità della patologia, in quanto ne valuta più aspetti. Alcuni studi hanno appunto proposto indici multidimensionali per la corretta valutazione del paziente, ponendo per ogni determinato parametro un punteggio. Alla fine, dalla somma dei singoli punteggi per i singoli parametri, si otterrà uno **score**, che nel complesso consentirà di valutare la gravità della patologia in quel determinato paziente, che presenta quelle determinate caratteristiche. Grazie a questa

valutazione multifattoriale, è possibile raggruppare i singoli pazienti per fasce di punteggio e si è notato come per ogni fascia di punteggio corrisponda, in percentuale, un determinato valore di sopravvivenza, espresso in mesi.

Questionari per la valutazione dei sintomi e della qualità di vita

ormai riconosciuto che la BPCO ha molteplici effetti sintomatici. Per questo motivo è raccomandata una valutazione completa dei sintomi piuttosto che una sola misura della dispnea. I più complessi questionari malattia-specifici, legati alla salute, alla qualità della vita o allo stato di salute come il **Questionnaire Chronic Respiratory (CRQ)** e il **Questionario Respiratorio di St. George (SGRQ)** sono troppo complessi da usare nella pratica clinica; invece sono stati sviluppati e sono disponibili due questionari più brevi e completi (COPD Assessment Test **CAT** e COPD Control questionnaire **CCQ**).

COPD Assessment Test (CAT)

Il COPD Assessment Test è un questionario unidimensionale composto da otto parti sul deterioramento dello stato di salute nella BPCO. È stato sviluppato per essere utilizzato in modo universale ed esistono traduzioni validate in diverse lingue. La scala di punteggio va da 0 a 40; correla molto strettamente con lo stato di salute misurato con l'utilizzo del *St. George Respiratory Questionnaire* (SGRQ) ed è stato ampiamente validato in molte pubblicazioni.

Clinical COPD Questionnaire (CCQ)

Il CCQ è un questionario con dieci domande, autosomministrato e sviluppato per misurare il controllo clinico nei pazienti con BPCO. Nonostante il concetto di "controllo" rimanga controverso nella BPCO, il CCQ è breve, facile da somministrare, affidabile e responsivo. Esso è disponibile in molte lingue ed è stato validato.

CLASSIFICAZIONE DI GRAVITÀ

Fino a pochi anni fa la classificazione di gravità della BPCO si basava esclusivamente sul grado di ostruzione bronchiale. In presenza di ostruzione bronchiale persistente confermata spirometricamente (VEMS/CVF <70 per cento dopo broncodilatatore) erano proposti **quattro stadi di gravità** (figura 4). Questa

Indice multidimensionale BODE

Valutazione e monitoraggio Ulteriori indagini - BODE index				
Variabili	Punteggio nel "BODE index" ⁽¹⁾			
	0	1	2	3
VEMS (% teorico)	≥65	50-64	36-49	≤35
Distanza percorsa in 6 min (m)	≤350	250-349	150-249	≤149
Grado di dispnea (MMRC) ⁽²⁾	0-1	2	3	4
Body-mass index	>21	≤21		

⁽¹⁾ Celli et al. New Engl J Med 2005;350:1005-12
⁽²⁾ Modified Medical Research Council

Figura 3 ►

classificazione spirometrica mantiene la sua utilità per un primo approccio diagnostico e per un orientamento terapeutico, tuttavia, per un completo inquadramento del livello di gravità della malattia nei singoli pazienti è necessario valutare anche altri aspetti di natura essenzialmente clinica. A partire dal 2011 i principali documenti di indirizzo elaborati dalle più importanti società scientifiche nazionali ed internazionali propongono una stadiazione di gravità della BPCO basata su criteri diversi. In particolare il **progetto GOLD** (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) propone una valutazione che tenga conto dei seguenti parametri:

- ♦ i sintomi riferiti dai pazienti, misurati mediante questionari validati quali il *modified Medical Research Council questionnaire* (mMRC) (tabella 1) o il *COPD Assessment Test* (CAT) (figura 5);
- ♦ la frequenza delle riacutizzazioni;
- ♦ la presenza di co-morbidità.

Utilizzando in maniera combinata questi parametri e ponendo i sintomi in atto sulle ascisse e il rischio respiratorio sulle ordinate (gravità spirometrica dell'ostruzione e storia di riacutizzazioni) si può comporre una **stadiazione di gravità** raffigurata da uno schema a quattro riquadri (figura 6). La stadiazione di gravità del paziente va opportunamente valutata a intervalli regolari in modo da poter seguire l'evoluzione clinica e funzionale della malattia e la risposta al trattamento. Questa valutazione multidimensionale, comprendente anche la presenza di eventuali co-morbidità, permette un miglior inquadramento dei singoli pazienti consentendo un adeguato trattamento personalizzato.

Classificazione spirometrica di gravità della BPCO

STADIO	CARATTERISTICHE
I LIEVE	VEMS/CVF < 0.7; VEMS ≥ 80% del teorico
II MODERATA	VEMS/CVF < 0.7; 50% ≤ VEMS < 80%
III GRAVE	VEMS/CVF < 0.7; 30% ≤ VEMS < 50%
IV MOLTO GRAVE	VEMS/CVF < 0.7; VEMS < 30% del teorico o VEMS < 50% del teorico in presenza di insufficienza respiratoria (PaO ₂ < 60 mmHg)

Figura 4

Scala di valutazione della dispnea secondo il *modified Medical Research Council* (mMRC)

Rispondere ad una sola domanda	
mMRC Livello 0.	Mi manca il respiro solo sotto sforzo intenso
mMRC Livello 1.	Mi manca il respiro quando cammino di fretta in pianura o cammino in salita
mMRC Livello 2.	A causa della mancanza di respiro cammino più piano dei miei coetanei o sono costretto a fermarmi quando cammino al mio passo in pianura
mMRC Livello 3.	Sono costretto a fermarmi per riprendere il respiro dopo 100 metri o dopo pochi minuti di cammino al mio passo in pianura
mMRC Livello 4.	La mancanza di respiro è tale che non posso uscire di casa e/o mi manca il respiro per manovre semplici quali vestirmi o svestirmi

Tabella 1

Il questionario *COPD Assessment Test* (CAT)

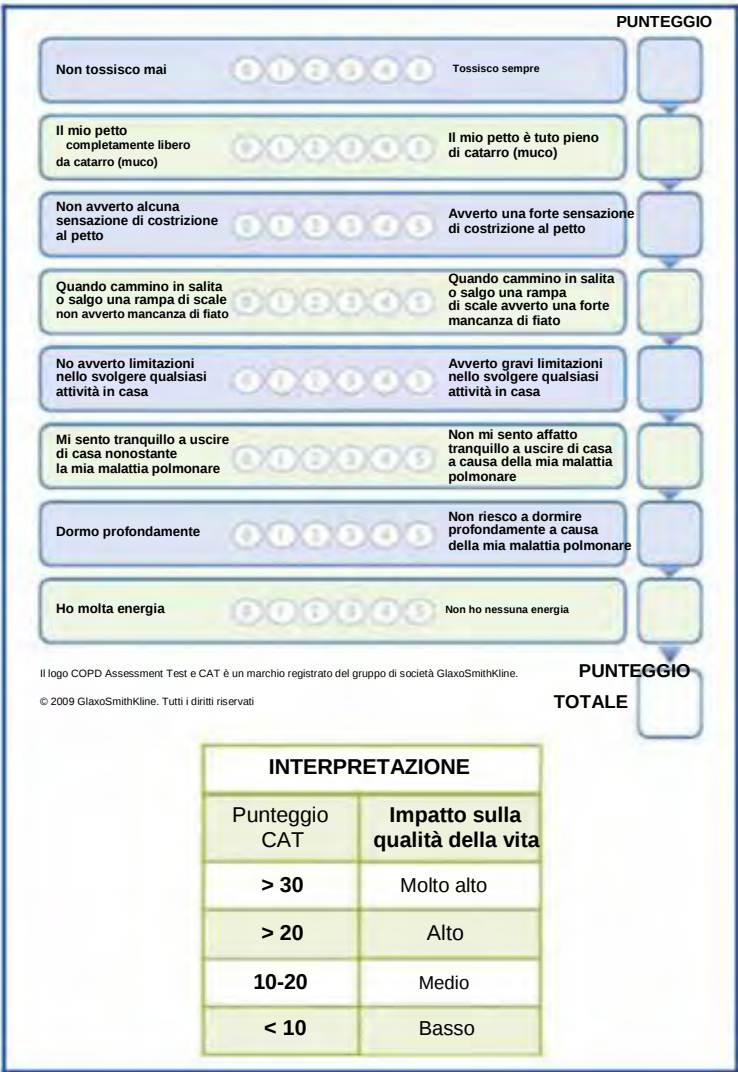


Figura 5

Livelli di gravità della BPCO

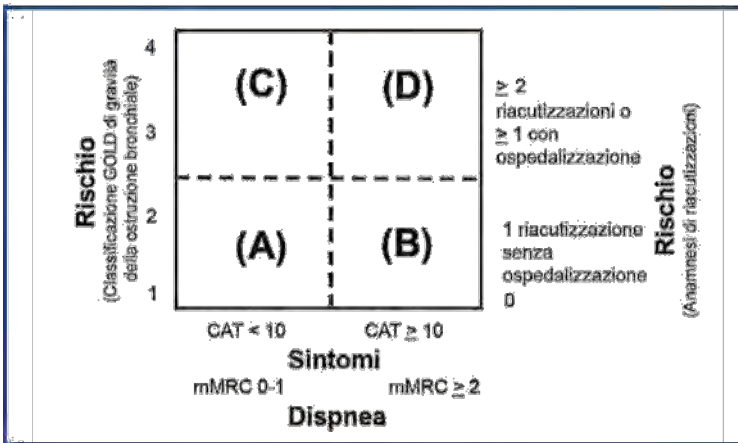


Figura 6

GLOSSARIO

- ♦ **6MWT**: dall'inglese *6 Minutes Walking Test* o Test del cammino in 6 minuti. Impiegato per valutare la tolleranza all'esercizio fisico in pazienti con malattie croniche polmonari e cardiache.
- ♦ **ATS/ERS**: Società Toracica Americana/Società Respiratoria Europea.
- ♦ **BMI**: dall'inglese *Body Mass Index* o in italiano Indice di Massa Corporea (IMC). È un parametro che permette di ottenere una valutazione generale del proprio peso corporeo.
- ♦ **BODE index**: **B** = *Body-Mass*, **O** = *Obstruction*, **D** = *Dyspnea*, **E** = *Exercise capacity* (ovvero capacità di esercizio fisico). È uno strumento prognostico di mortalità.
- ♦ **CAT**: dall'inglese *COPD Assessment Test*. Questionario di otto domande che valuta lo stato di salute del paziente affetto da BPCO.
- ♦ **CCQ**: *COPD Control Questionnaire*. Questionario di autovalutazione per valutare il controllo clinico nei pazienti affetti da BPCO.
- ♦ **CFR**: Capacità Funzionale Residua. È la quantità di aria contenuta nel polmone al termine di un'espirazione normale.
- ♦ **COPD**: dall'inglese *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. È l'acronimo inglese di BPCO.
- ♦ **CPT**: Capacità Polmonare Totale. Tale parametro indica la massima quantità di aria contenuta nel polmone.
- ♦ **CRQ**: dall'inglese *Questionnaire Chronic Respiratory*. Impiegato per valutare la qualità della vita del paziente.
- ♦ **CVF**: Capacità Vitale Forzata. Misura il volume totale di aria espulsa in un'espirazione forzata partendo da un'inspirazione massimale o viceversa.
- ♦ **DLCO**: dall'inglese *Diffusion Lung CO*. Identifica la capacità di un gas ad attraversare per diffusione la membrana alveolo-capillare del polmone, valutata come capacità di diffusione del monossido di carbonio (CO). In questo test viene fatta inalare, in una sola inspirazione, una piccola quantità di CO; si fa seguire un'apnea di circa dieci secondi, durante i quali questo gas si lega all'emoglobina che passa negli alveoli; misurando poi la concentrazione espiratoria di CO, si calcola la DLCO, che dipende dalla superficie alveolo-capillare disponibile per gli scambi gassosi, dallo spessore della sua membrana e dai livelli di emoglobina del paziente.

- ♦ **EGA**: Emogasanalisi arteriosa.
- ♦ **FC**: Frequenza Cardiaca, ossia il numero di battiti che il cuore compie in un minuto.
- ♦ **FEF 25-75**: Flusso Espiratorio Forzato. Indica il flusso (o velocità) con cui l'aria fuoriesce dal polmone durante un'espirazione forzata. È la media dei flussi registrati dal momento in cui il polmone ha espulso il 25 per cento al momento in cui ha espulso il 75 per cento dell'aria espirata.
- ♦ **FEV1**: dall'inglese *Forced Expiratory Volume* (vedi VEMS).
- ♦ **FEV 50**: Volume Espiratorio Forzato (vedi V max 50).
- ♦ **GOLD**: *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*.
- ♦ **LLN**: dall'inglese *Lower Limit of Normal* o in italiano Limite Inferiore della Norma.
- ♦ **mMRC**: dall'inglese modified *Medical Research Council*. È un indice di gravità della dispnea.
- ♦ **PaCO₂**: Pressione parziale dell'anidride carbonica.
- ♦ **PaO₂**: Pressione parziale di ossigeno.
- ♦ **PCR**: dall'inglese *C-reactive Protein*, o in italiano Proteina C-reattiva (CRP). È una proteina prodotta dal fegato e appartenente alle cosiddette proteine di fase acuta, sintetizzate durante uno stato infiammatorio. Sono rilevabili nel sangue.
- ♦ **SGRQ**: dall'inglese *St. George Respiratory Questionnaire* o Questionario Respiratorio di St. George. Impiegato per valutare la qualità della vita del paziente.
- ♦ **SpO₂**: Saturazione di ossigeno misurata con ossimetria pulsata. Permette di quantificare la percentuale di emoglobina (Hb) capace di legare l'ossigeno.
- ♦ **TC**: Tomografia Computerizzata del torace.
- ♦ **VEMS**: Volume Espiratorio Massimo nel primo secondo. Indica il volume d'aria espulsa nel primo secondo di un'espirazione forzata, partendo da una inspirazione completa e permette di misurare la velocità di svuotamento dei polmoni.
- ♦ **VES**: Velocità di eritrosedimentazione.
- ♦ **V max 50**: flusso dell'aria espirata quando i polmoni hanno espulso il 50 per cento della capacità vitale.
- ♦ **VR**: Volume Residuo. È il volume presente nei polmoni dopo un'espirazione massimale.

MODALITÀ DI PARTECIPAZIONE AL CORSO

TEST

Punto Effe, per il 2015, propone 3 corsi FAD per complessivi 37,5 crediti formativi, aperti a tutti i farmacisti territoriali.

È possibile fruire dei corsi esclusivamente in combinazione con l'abbonamento alla rivista. Per maggiori informazioni www.edracorsi.it

IL PRIMO SINTOMO CHE
INSORGE IN CORSO DI BPCO È:

Tosse cronica
Respiro sibilante
Dolori intercostali
Cianosi

UNA RIACUTIZZAZIONE BATTERICA PUÒ
ESSERE IDENTIFICATA DA:

Espettorato purulento e aumento di mediatori della flogosi
Espettorato purulento
Aumento di mediatori della flogosi
Insorgenza di cuore polmonare

I PAZIENTI CON BPCO GRAVE
PRESENTANO COMUNEMENTE:

Respirazione a labbra socchiuse
Dita a bacchetta di tamburo
Eruzioni cutanee
Xerostomia

L'ESAME STRUMENTALE ATTO A VALUTARE
IL GRADO DI ALTERAZIONE POLMONARE È:

La spirometria
La tomografia computerizzata
VES (Velocità di Eritrosedimentazione) e PCR (Proteina C-Reattiva)
CCQ (*Clinical COPD Questionnaire*)

I QUESTIONARI MALATTIA-SPECIFICI
RACCOMANDATI NELLA PRATICA CLINICA SONO:

CAT (*COPD Assessment test*) e CCQ (*Clinical COPD Questionnaire*)
CRQ (*Questionnaire Chronic Respiratory*)
SGR (*St. George Respiratory Questionnaire*)
CVF (Capacità Vitale Forzata)

LA VALUTAZIONE DEL QUADRO CLINICO COMPLESSIVO
DEL PAZIENTE AFFETTO DA BPCO COMPRENDE:

Sintomi riferiti dal paziente, frequenza di riacutizzazioni, comorbidità
Sintomi riferiti dal paziente, frequenza di riacutizzazioni
DLCO (*Diffusion Lung CO*)
Learning effect (o effetto di apprendimento)

MODULO 4

Opzioni terapeutiche per la BPCO

ABSTRACT

In questo modulo sono presentate le opzioni terapeutiche disponibili per il trattamento della Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO). In particolare sono riportate le misure preventive e gli interventi terapeutici più appropriati, farmacologici e non, a cui il paziente potrebbe essere sottoposto in ogni fase della malattia

Ettore Novellino¹, Alessandro Vatrella²,
Enrica Menditto¹, Daria Putignano¹,
Denise Fiorentino¹, Vincenzo Iadevaia¹

¹Dipartimento di Farmacia,
Università Federico II di Napoli
²Dipartimento di Medicina e Chirurgia,
Università degli Studi di Salerno

CONTESTO ATTUALE

La **BPCO** è una patologia dell'apparato respiratorio a evoluzione lenta e progressiva caratterizzata da ostruzione bronchiale e conseguente limitazione del flusso aereo. L'ostruzione è causata dall'esposizione a **inquinanti ambientali** e da **fattori genetici** che determinano l'infiammazione cronica delle vie aeree e del parenchima polmonare. Per questo motivo i sintomi tipici della BPCO sono la **dispnea ingravescente**, la **tosse** e l'**espettorato** che variano di giorno in giorno.

Circa il **5 per cento** della popolazione mondiale è affetta da tale patologia ed essa rappresenta la terza causa di morte, determinando **oltre tre milioni di decessi**. La mortalità è destinata ad aumentare dato l'elevato numero di fumatori e il progressivo invecchiamento della popolazione, riscontrabili in tutto il mondo.

Il **fumo di tabacco** risulta la causa più comune della BPCO insieme ad altri fattori di rischio come l'inquinamento ambientale atmosferico e la predispersione genetica.

Un'appropriata gestione del paziente con BPCO prevede l'integrazione professionale multidisciplinare tra il medico di medicina generale (MMG), lo specialista pneumologo, i fisioterapisti e gli infermieri. I punti chiave dell'approccio terapeutico consistono:

- nella **prevenzione primaria**, riguardante tutti gli interventi volti a evitare l'esposizione a fattori di rischio, a promuovere le vaccinazioni antinfluenzale e antipneumococcica, nonché l'attività fisica;
- nella **prevenzione secondaria**, volta al monitoraggio del quadro clinico del paziente e alla diagnosi precoce;
- nella **terapia della fase stabile**, delle **riacutizzazioni** e delle **comorbidità**.

A oggi, purtroppo, non esiste una **terapia causale** della BPCO. Gli obiettivi terapeutici sono essenzialmente indirizzati ad alleviare i sintomi, ridurre la frequenza e la gravità delle riacutizzazioni e a migliorare la qualità della vita e la tolleranza allo sforzo.

PRINCIPALI APPROCCI TERAPEUTICI DELLA BPCO IN FASE STABILE

Principi generali

Il controllo della progressione della BPCO richiede in primo luogo l'**eliminazione dei fattori di rischio** e, in secondo luogo, l'esecuzione di un **trattamento farmacologico e non farmacologico**, adeguato e protratto nel tempo, che deve essere adattato alle caratteristiche del singolo paziente, valutate sulla base di indicatori clinici e funzionali (*figura 1*). È necessario inoltre tenere bene in considerazione la presenza di complicanze e/o comorbidità soprattutto cardiovascolari e metaboliche.

Flow chart di prevenzione e assistenza delle malattie respiratorie croniche



(da La gestione clinica integrata della BPCO, 2012)

Figura 1

Abolizione dei fattori di rischio

La BPCO è stata definita dalla *Global Alliance Against Chronic Respiratory Diseases (GARD)* dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) come **condizione cronica prevenibile e curabile**. Questa definizione impone precisi-se responsabilità alle istituzioni centrali e locali, agli specialisti ospedalieri, alla medicina del territorio e alle società scientifiche. I sistemi sanitari nazionali, in funzione delle proprie competenze, devono innanzitutto perseguire gli obiettivi di prevenzione primaria e secondaria volti all'abolizione dei fattori di rischio. In particolare le attività devono riguardare:

- ♦ **il controllo del fumo di sigaretta e degli altri fattori di rischio** (es. inquinanti ambientali) attraverso il **counseling** (tabella 1). È necessario che i MMG re-gistrino la storia e lo status degli assistiti rispetto al fumo e che forniscano a essi almeno un avviso minimo per la cessazione. L'**intervento minimo**, rappresentato dal colloquio con il paziente in occasione della visita ambulatoriale, è considerato doveroso in quanto di dimostrata efficacia. Inoltre tutti i pazienti fumatori con BPCO accertata che non riescono a smettere di fumare con un intervento minimo, devono essere assistiti con **intervento secondario** ov-vero con un trattamento comportamentale e farmacologico. I **sostituti della nicotina** (gomme da masticare, spray inalatori o nasali, cerotti transdermici, compresse sublinguali, pastiglie), il **bupropione**, la **vareniclina** e la **nortriptilina** sono a oggi considerati farmaci di prima scelta per il trattamento del tabagismo. La prescrizione di questi, associata al *counseling* prolungato, consente di ottenere il maggior numero di cessazioni;

- ♦ **l'educazione sanitaria** attraverso:

le campagne per le vaccinazioni antinfluenzale e antipneumococcica da offrire ai pazienti in accordo alle indicazioni delle autorità sanitarie locali.

La somministrazione del vaccino antinfluenzale sarebbe raccomandabile in tutti i pazienti, soprattutto negli anziani, una volta l'anno. La vaccinazione antipneumococcica, invece, è raccomandata in pazienti affetti da BPCO giovani ma con comorbidità (cardiovascolari) e negli over 65 anni;

la promozione di corretti stili di vita che contrastino la sedentarietà, il sovrappeso e l'isolamento sociale;

- ♦ **la diagnosi precoce** da effettuare mediante strumenti semplici ed economici;

- ♦ **la formazione professionale del personale sanitario** per favorire l'individuazione dei fattori di rischio, per permettere una diagnosi precoce e per definire una terapia ottimale e sostenibile;

- ♦ **l'educazione terapeutica dei pazienti** per una appropriata autogestione della condizione patologica.

Terapia farmacologica

La terapia farmacologica della BPCO va opportunamente personalizzata in relazione alle caratteristiche e soprattutto al livello di gravità del paziente. Come richiamato nel precedente modulo (**La BPCO: diagnosi e classificazione di gravità**) i livelli di gravità della BPCO comprendono quattro stadi definiti dalle lettere **A, B, C e D** e per ciascun stadio di gravità esistono possibilità diverse di trattamento (I, II e III scelta) [GOLD, 2015] (figura 2).

Secondo quanto suggerito dalle vigenti linee guida, sarebbe preferibile privilegiare una **terapia inalatoria** che consentirebbe la somministrazione di dosi elevate di farmaco direttamente nelle vie aeree minimizzando gli effetti in-

Strategie per aiutare il paziente intenzionato a smettere

- ♦ **CHIEDERE.** Identificare sistematicamente ogni fumatore a ogni visita. *Realizzare un servizio a livello di sistema che assicuri che a OGNI paziente a OGNI visita sia indagata e documentata la condizione tabagica.*

- ♦ **CONSIGLIARE.** Stimolare fermamente tutti i fumatori a smettere. *Stimolare in modo chiaro, fermo e personalizzato ogni fumatore a smettere.*

- ♦ **VALUTARE.** Determinare la volontà di fare un tentativo di cessazione. *Chiedere a ogni fumatore se vuole fare un tentativo di cessazione in quel momento (per esempio entro i prossimi 30 giorni)*

- ♦ **ASSISTERE.** Aiutare il paziente a smettere. *Aiutare il paziente con un intervento di cessazione; offrire consigli pratici; fornire supporto sociale intra-trattamento; aiutare il paziente a ottenere il supporto sociale extra-trattamento; raccomandare l'utilizzo di terapia farmacologica approvata tranne particolari circostanze; fornire materiale di supporto.*

- ♦ **ORGANIZZARE.** Programmare un contatto di follow-up. *Programmare un contatto di follow-up sia personalmente sia per telefono.*

(da *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD, 2015*)

Tabella 1

Opzioni di trattamento farmacologico per la BPCO

Paziente	Prima scelta	Seconda scelta	Scelte alternative
A	SAMA prn o SABA prn	LAMA o LABA o SABA e SAMA	Teofillina
B	LAMA o LABA	LAMA e LABA	SABA e/o SAMA Teofillina
C	ICS + LABA o LABA	LAMA e LABA o LABA e inibitori PDE4 o LABA e inibitori PDE4	SABA e/o SAMA Teofillina
D	ICS + LABA e/o LABA	ICS + LABA e LABA o ICS+LABA e inibitori PDE4 o LABA + LABA o LABA + inibitori PDE4	Carbocisteina SABA e/o SAMA Teofillina

SAMA: Short acting Muscarinic Antagonist; LAMA: Long acting Muscarinic Antagonist; SABA: Short Acting -agonist; LABA: Long Acting β_2 -agonist; ICS: corticosteroidi per via inalatoria. (da GOLD, 2015- modificata)

Figura 2

desiderati e comincierebbe sin dagli stadi lievi della malattia provvedendo a un incremento di dose in relazione alla progressione e alla gravità di questa. La somministrazione dei farmaci indicati nel trattamento farmacologico della BPCO si realizza con l'ausilio di dispositivi erogatori: **aerosol dosati o bombolette pressurizzate** (MDI: *Metered-Dose Inhaler*), **erogatori per polveri** (DPI: *Dry Powder Inhaler*) e **nebulizzatori predosati**. Questi, oltre a depositare il farmaco direttamente nel tratto respiratorio permettono l'erogazione di dosi

♦ **Counseling:** attività professionale che tende ad orientare, sostenere e sviluppare le potenzialità di un utente promuovendone atteggiamenti attivi, propositivi e stimolando le capacità di scelta.

predefinite di farmaco costanti nel tempo. Inoltre, per ottenere l'effetto farmacologico desiderato, il farmaco erogato deve osservare alcuni pre-requisiti:

- ♦ **idrosolubilità:** i farmaci devono essere dotati di buona idrosolubilità, in modo da risultare maggiormente solubile nel secreto bronchiale e quindi più dispo-nibili per l'assorbimento;
- ♦ **dimensione:** le particelle di farmaco erogate devono presentare un diametro medio ottimale compreso tra **2,5 e 6µm**. I broncodilatatori, sia β_2 -agonisti sia antimuscarinici, al fine di interagire con i rispettivi recettori per mediare l'effeto broncodilatatore, devono necessariamente rispettare le dimensioni delle vie aeree sui cui agiscono (*tabella 2*);

Tratti dell'apparato respiratorio e dimensioni necessarie delle particelle

TRATTI DELLE VIE AEREE	DIMENSIONE PARTICELLE
Fosse nasali, laringe e faringe	>30 µm
Trachea	20-30 µm
Bronchi e polmoni	10-20 µm
Bronchioli terminali	3-10 µm
Canali alveolari e alveoli polmonari	<3 µm

Tabella 2

- ♦ **condizioni cliniche del paziente:** in un soggetto tachipnoico₂ per esempio si osserva il depositarsi di una maggior quota di farmaco a livello orofaringeo, mentre in caso di bradipnea₃ il farmaco raggiunge più agevolmente le zone di-stali dell'albero bronchiale.

Si comprende pertanto quale importante ruolo giochi il comportamento del paziente stesso in questo tipo di trattamento. Pertanto, in vista dell'inizio della terapia inalatoria, è essenziale formare il paziente sulle modalità e tecniche di somministrazione dei farmaci, dal momento che una tecnica inalatoria non corretta è spesso alla base di una mancata risposta al farmaco (*tabella 3*).

I principali broncodilatatori sono i **β_2 -agonisti, gli anticolinergici e le metilxanti-ne**, somministrati **da soli o in associazioni precostituite**.

I **β_2 -agonisti** a breve e lunga durata d'azione, insieme con gli anticolinergici, sono i broncodilatatori di prima scelta impiegati nello stadio lieve al bisogno oppure in cronico negli stadi più gravi della BPCO. Qualora il trattamento con un singolo broncodilatatore non risulti efficace in termini di miglioramento della sintomatologia e/o della funzionalità polmo-nare, è preferibile:

- ♦ aumentare la dose del broncodilatatore somministrato negli episodi acuti di BPCO;
- ♦ associare un **corticosteroide** per via inalatoria nei pazienti con frequenti riacutizzazioni (>2/anno). L'utilizzo regolare di corticosteroidi inalatori in aggiunta al broncodilatatore è raccomandato nei pazienti gravi e molto gravi o con riacutizzazioni ripetute. L'associazione di un glucocorticoide inalatorio con un β_2 -agonista a lunga durata d'azione infatti è più efficace dei singoli farmaci da soli [GOLD 2015];

Utilizzo dei *device* pressurizzati per la terapia inalatoria: tecnica corretta, errori e conseguenze

TECNICA CORRETTA	ERRORI PIÙ COMUNI	CONSEGUENZE DELL'ERRORE
Agitare la bomboletta prima dell'uso	Non agitare la bomboletta	Mancato scioglimento del farmaco
Tenere la bomboletta a 10 cm circa dalla bocca	♦ Bomboletta troppo lontana ♦ Bomboletta troppo vicina	♦ Il farmaco si disperde nell'ambiente ♦ Il farmaco si deposita quasi tutto in bocca
Espirare a fondo	Non espirare prima di inalare	Non può compiere inspirazione profonda, il farmaco non raggiunge le zone periferiche del polmone
Iniziare una inspirazione profonda solo con la bocca e nel contempo premere l'erogatore	♦ Premere l'erogatore prima o dopo l'inspirazione ♦ Inspira anche col naso	♦ Il farmaco non arriva nei bronchi ♦ Flusso alla bocca non sufficiente
Trattenere il respiro per alcuni secondi prima di espirare	Espirare subito	Il farmaco non si deposita abbastanza per essere assorbito

(Da: *"Criteri per l'utilizzo della terapia inalatoria nelle patologie ostruttive delle vie aeree"*, G.Bettoncelli)

Tabella 3

- ♦ **associare un secondo broncodilatatore a lunga durata d'azione**, con un meccanismo d'azione differente, la cui combinazione potrebbe migliorare l'efficacia e ridurre i rischi di effetti collaterali. La terapia regolare con **broncodilatatori a lunga durata d'azione** è più efficace e comoda del trattamento con **broncodilatatori a breve durata** e proprio la combinazione di broncodilatatori con diverse caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche può rappresentare un'ottima strategia per il miglioramento dell'efficacia e la riduzione degli effetti indesiderati.

La teofillina, tra le metilxantine, è il farmaco che risulta più efficace nella BPCO ma, data la sua potenziale tossicità, si preferiscono i broncodilatatori inalatori. In tutti gli stadi della malattia la terapia farmacologica può essere accompa-gnata da **programmi di riabilitazione polmonare**, basati su un allenamento fisico graduale, interventi educativi e psicologici/comportamentali. Tutti i pa-zienti con BPCO traggono infatti beneficio da programmi di riabilitazione e ri-condizionamento fisico che conducono al miglioramento della tolleranza allo sforzo, della dispnea e dell'affaticabilità.

β_2 -Agonisti

I farmaci **β_2 -agonisti** interagiscono con i recettori adrenergici β_2 situati sulla muscolatura liscia di diversi apparati, mimando l'attività del ligando endoge-no (adrenalina). In questo modo essi determinano l'attivazione della proteina Gs sottesa al recettore e un conseguente aumento dell'cAMP e del calcio in-tracellulare. Si attiva così una chinasi (PKA) che inibisce la fosforilazione della miosina e quindi la contrazione muscolare (*box 1*).

I **β_2 -agonisti** inducono dilatazione a livello bronchiale sia per stimolazione di-retta dei recettori β -adrenergici localizzati a livello di muscolatura liscia delle vie aeree, che per stimolazione indiretta, con l'inibizione del rilascio di media-

Tachipnoico: paziente che presenta aumento della frequenza degli atti respiratori.
Bradipnea: condizione caratterizzata da diminuita frequenza degli atti respiratori rispetto a valori fisiologici di 16-24 atti respiratori al minuto.

tori della broncocostrizione da parte di cellule infiammatorie e di neurotrasmettitori a livello delle fibre nervose localizzate nelle vie aeree.

In base alle loro caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche attualmente sono disponibili:

♦ **β_2 -agonisti a breve durata d'azione** (SABA: *Short Acting β_2 -Agonist*)

♦ **β_2 -agonisti a lunga durata d'azione** (LABA: *Long Acting β_2 -Agonist*).

I LABA sono più facili da utilizzare e più efficaci nel produrre un sollievo prolungato dai sintomi riducendo le riacutizzazioni e i ricoveri ospedalieri.

I β_2 -agonisti possono essere somministrati **per via inalatoria, orale e parenterale**.

I SABA, assunti per via inalatoria hanno una durata d'azione tra le 3 e le 6 ore, vengono ben assorbiti a livello polmonare ed eliminati nelle urine in forma immodificata o coniugata.

I LABA hanno effetti prolungati fino a dodici ore.

Le **reazioni avverse** dei β_2 -agonisti sono in gran parte dovute alla stimolazione dei β_2 recettori extrabronchiali. La terapia per via orale provoca reazioni avverse più marcate rispetto a quella per via inalatoria. Ai normali dosaggi terapeutici la terapia con LABA può determinare **stimolazione cardiovascolare** (tachicardia, extrasistoli), **tremori muscolari e ipopotassiemia**. Tali eventi sono rispettivamente legati alla stimolazione diretta dei β -recettori localizzati a livello cardiaco, a livello della muscolatura scheletrica e all'attivazione delle pompe Na⁺/K⁺ ATPasi annesse alle varie membrane cellulari su cui sono localizzati i β_2 recettori. Il trattamento cronico con β_2 -agonisti può indurre **tolleranza farmacologica su base farmacodinamica ovvero riduzione dell'intensità dell'effetto**. Alla base di tale fenomeno vi è la **desensibilizzazione dei recettori β_2** , che perdono la capacità di trasduzione del segnale e, al contempo, il loro numero si riduce (*down-regulation*) determinando una progressiva riduzione della risposta al farmaco. Le conseguenze della tolleranza possono comportare:

- ♦ aumento del dosaggio del farmaco per ottenere l'effetto desiderato;
 - ♦ effetto di rimbalzo, caratterizzato dall'insorgenza di gravi crisi respiratorie data la sospensione brusca e repentina della terapia.
- Tuttavia la tolleranza resta un fenomeno reversibile con la sospensione della somministrazione del farmaco.

Short acting β_2 -agonist (SABA)

► Salbutamolo

Dopo somministrazione per via inalatoria, circa il 10-20 per cento di salbutamolo raggiunge le basse vie respiratorie e tale porzione è assorbita lentamente attraverso il tessuto polmonare e raggiunge la circolazione sistemica. Subisce il metabolismo epatico ed è eliminato principalmente per via urinaria in forma immodificata o in forma coniugata come solfato fenolico. L'emivita è di circa 4/6 ore. Tra gli effetti collaterali più comuni si segnalano **ansia, cefalea, cardiopalmo, secchezza delle fauci e crampi muscolari**. In alcuni pazienti il salbutamolo può determinare tremori delle mani e broncospasmo paradossale. Il **salbutamolo** è disponibile in commercio sottoforma di:

- ♦ **soluzione da nebulizzare: da 5 mg/ml**: dosi raccomandate 2,5 mg 2-3 volte al dì;
- ♦ **sospensione pressurizzata per inalazione: da 100 mcg**, di cui sono consigliati 2 spruzzi (200 mcg) ripetuti fino a 8 volte/die nei soggetti adulti;

- ♦ **polvere inalatoria: da 200 mcg**. Dose 1 o 2 inalazioni prima di effettuare uno sforzo;
- ♦ **comprese: da 2 mg**. Dosi consigliate da 2 mg/b.i.d a 4 mg/b.i.d.;
- ♦ **sciroppo: da 2 mg/5 ml o da 2 mg /10 ml**. Dose per os da 4 mg a 8 mg/die;
- ♦ **soluzione iniettabile: da 100 mcg o da 500 mcg**.
 - per i.m. 500 mcg da ripetersi, se necessario, ogni 4 ore;
 - per e.v. da 100 mcg a 250 mcg/die somministrati lentamente (3-5 minuti);
 - per i.c (infusione continua) si consiglia una dose iniziale di 5 mcg/min. con appropriate variazioni del dosaggio in base alla risposta clinica del paziente. La soluzione per infusione si può approntare diluendo 2 fiale da 0,5 mg in 100 ml di soluzione fisiologica.

Sono disponibili in commercio anche **associazioni precostituite di salbutamolo con ipratropio bromuro o beclometasone**.

Il meccanismo d'azione dell'associazione **adrenergico-anticolinergico** consente di intervenire direttamente sul momento patogenetico della broncocostrizione sia spastica che ipersecreta permettendo, da una parte, una riattivazione dei recettori adrenergici e, dall'altra, una riduzione del potenziale colinergico. L'azione antispastica bronchiale sinergica del preparato è determinata dalla specificità e dal diverso meccanismo d'azione dei due componenti che hanno come obiettivo un effetto sui nucleotidi ciclici della cellula muscolare liscia: AMP (adenosin-monofosfato) e GMP (guanosin-monofosfato) ciclico, responsabili della dinamica bronchiale.

L'associazione **salbutamolo e l'ipratropio bromuro** è commercializzata come **aerosol** ai dosaggi rispettivamente di **0,375 per cento + 0,075 per cento; 1,875 /0,5 mg + 0,375 / 0,5 mg o 0,5 mg + 2,5 mg/ 2,5 ml**. Dei primi due la posologia raccomandata è di 10 gocce 3-4 al dì, mentre per il terzo è consigliata l'assunzione di **0,5 mg + 2,5 mg 3-4 volte al dì**.

► Terbutalina

La **terbutalina**, somministrata in polvere inalatoria esclusivamente **al bisogno**, agisce in pochi minuti e ha una durata di azione fino a 6 ore. È disponibile in commercio in forma di polvere per inalazione e la posologia raccomandata è di 500 mcg al bisogno, da aumentare fino ad un massimo di 1 mg (1000 mcg) o 1,5 mg (1500 mcg) in funzione dell'età. In presenza di un normale flusso inalatorio circa il 20-30 per cento della dose erogata si deposita nei polmoni. È metabolizzata principalmente mediante coniugazione con acido solforico ed escreta per via urinaria come solfato coniugato.

Fra gli effetti indesiderati si riscontrano **tremore, crampi muscolari, cefalea, insonnia e tachicardia**.

► Fenoterolo

Il **fenoterolo** è un composto a lenta insorgenza e breve durata d'azione da somministrare per **via inalatoria**. Esso raggiunge le vie respiratorie inferiori per il 10-30 per cento. La restante quota si deposita nelle vie aeree superiori e nel cavo orofaringeo. Parte del fenoterolo che è stato assunto viene rapidamente assorbito nel tratto gastroenterico. È disponibile come **aerosol** da 10 ml, di cui sono consigliate 1-2 erogazioni per ogni somministrazione, fino ad un massimo di 8 erogazioni al giorno, oppure in associazione precostituita con **ipratropio bromuro** come **soluzione o sospensione per inalazione**.

L'associazione in **soluzione per inalazione** è in commercio nel dosaggio di **20 mcg + 50 mcg**, di cui si consigliano 1-2 erogazioni al dì, fino ad un massimo di 8

«**Broncospasmo paradossale**: condizione di grave broncocostrizione, che si manifesta con peggioramento della tosse e del respiro affannoso e sibilante. Viene definito **paradossale** in quanto l'effetto farmacologico determinato è esattamente opposto a quello desiderato. Nell'eventualità che si presenti tale effetto, è necessario assumere immediatamente un broncodilatatore a rapida insorgenza d'azione, interrompere la terapia precedente e istituire una alternativa.

erogazioni al giorno, mentre la **sospensione per inalazione**, da **0,5 mg/4 ml + 1,25 mg/4 ml da 4 ml**, si può utilizzare in monodose (4 ml) fino a un massimo di 4 volte al giorno. Effetti indesiderati comuni registrati sono il **tremore** e la **tosse**.

Long acting β_2 -agonist (LABA)

► Salmeterolo

Il salmeterolo è impiegato nel **trattamento a lungo termine** della BPCO. Il **salmeterolo**, somministrato per via inalatoria, raggiunge le basse vie respiratorie depositandosi nell'orofaringe ed è rapidamente assorbito dal tratto gastrointestinale. È metabolizzato dal citocromo CYP3A4 ad α -idrossisalmeterolo attraverso una reazione di ossidazione ed eliminato principalmente per via intestinale. La broncodilatazione indotta dal salmeterolo permane per **almeno 12 ore** risultando vantaggiosa per il controllo dei sintomi notturni.

disponibile come **sospensione pressurizzata da 25 mcg**, di cui si consiglia-no due inalazioni al dì. Qualora il paziente presenti difficoltà di coordinamento dei movimenti è indicata la forma in **polvere da 50 mcg**, di cui sono consigliate due inalazioni al dì.

Fra gli effetti indesiderati si riscontrano **tremore, crampi muscolari, cefalea, artralgia, tachicardia, vertigini, rash cutaneo e nausea e broncospasmo paradosso**.

L'associazione con il fluticasone, disponibile in commercio come **polvere per inalazione**, è indicata in particolar modo nel trattamento sintomatico di pa-zienti con FEV1 < 60 per cento del valore teorico ed una storia di riacutizzazioni ripetute. La posologia consigliata è di 50 mcg di salmeterolo e 500 mcg fluticasone, 2 volte al dì.

► Formoterolo

Il **formoterolo** è risultato efficace nei pazienti con BPCO nel migliorare la funzionalità polmonare e nell'aumentarne la tolleranza allo sforzo. Inoltre, riduce l'insorgenza di riacutizzazione ed il ricorso ai farmaci cosiddetti "al bisogno". Il picco plasmatico è raggiunto in circa dieci minuti e il farmaco si lega alle proteine plasmatiche per il 61-64 per cento. È metabolizzato a livello epatico per coniugazione e O-demetilazione, coinvolgendo gli isoenzimi citocromiali: CYP2D6, 2C19, 2C9, 2A6. Inoltre subisce il ricircolo enteroepatico in quanto è escreto nella bile come glucuronide e successivamente riassorbito. Della quota riassorbita, il 48 per cento è nuovamente eliminato nella bile, mentre il restante 52 per cento è escreto nelle urine. È importante tenere presente che il formoterolo **permea la placenta raggiungendo nel feto concentrazioni pari al 35 per cento ed è secreto anche nel latte materno**.

Presenta un'emivita di 10 ore con una insorgenza d'azione molto rapida (va-riabile da 1 a 3 minuti) ed un effetto broncodilatatore che si prolunga fino a **dodici ore** dall'assunzione.

I principali eventi avversi manifestati sono: **cefalea, tremori, palpitazioni, tosse e dispnea**.

disponibile in commercio come polvere per inalazione, soluzione, capsula o spray. Lo schema posologico prevede l'assunzione di 12 mcg 2 volte al dì. Il dosaggio massimo è di 48 mcg al dì.

Nel trattamento della BPCO moderato-grave è indicata **l'associazione con la budesonide**, commercializzata come **aerosol** a dosaggi di 320/9 mcg/ dose o 160/4,5/ mcg/dose. È consigliata una inalazione di 320/9 mcg/ dose 2 volte al dì.

Ultra Long acting β_2 -agonist (Ultra-LABA)

► Indacaterolo

Indacaterolo è il primo β_2 -agonista ad **ultra-lunga durata d'azione (ultra-LABA)**. Commercializzato in Italia a partire dal 2010, è caratterizzato da una **rapida insorgenza d'azione (5 minuti)** e da un **effetto broncodilatatorio pro-lungato** che dura **24 ore**, che consente la mono-somministrazione giornaliera. A seguito della somministrazione **per via inalatoria** raggiunge le basse vie respiratorie e una frazione si deposita nell'orofaringe e viene rapidamente assorbita dal tratto gastrointestinale. La concentrazione plasmatica di picco viene raggiunta in circa 15 minuti.

La biodisponibilità assoluta dopo inalazione di una dose è in media del 43 per cento. Il legame alle proteine plasmatiche si aggira intorno al 95-96 per cento. Viene metabolizzato nella forma idrossilata dal CYP3A4. L'eliminazione avviene per via intestinale principalmente in forma immodificata (54 per cento) e, in misura ridotta, come metabolita idrossilato (23 per cento). L'eliminazione per via urinaria svolge un ruolo decisamente minore. L'emivita risultata essere compresa tra 40 e 52 ore.

I principali effetti collaterali sono: **faringite, sinusite, cardiopatia ischemica, tosse, rinorrea, cefalea, iperglicemia, diabete mellito, spasmo muscolare ed edema periferico**.

Usato nella terapia di mantenimento per ridurre il broncospasmo nella BPCO

disponibile sotto forma di **capsula per uso inalatorio da 150 mcg o 300 mcg** da assumere una volta al dì, per una dose massima giornaliera di 300 mcg. L'indacaterolo è presente in commercio dal 2014 anche **in associazione al gli-copirronio (anticolinergico) sotto forma di capsula da 85 mcg/43 mcg** racco-mandato in regime di monosomministrazione.

► Vilanterolo

Il **vilanterolo** è un agonista β_2 -adrenergico selettivo a ultra lunga durata d'azione (Ultra-LABA), disponibile in commercio esclusivamente in associazione precostituita al **fluticasone furoato**.

Il meccanismo d'azione di tale associazione è essenzialmente **attribuibile a interazioni sinergiche che si verificano tra i due principi attivi**, in base alle quali il corticosteroide stimola il gene del recettore β_2 , aumentandone il numero e il vilanterolo avvia il recettore del glucocorticoide così da aumentare la trasloca-zione nucleare delle cellule.

La **biodisponibilità assoluta** di fluticasone furoato e vilanterolo è rispettivamente del 15,2 e 27,3 per cento mentre il legame alle proteine plasmatiche corrisponde al 99,6 e 93,9 per cento.

La metabolizzazione è mediata dal CYP3A4 attraverso idrolisi per il fluticasone e una O - dealchilazione per il vilanterolo. L'eliminazione avviene prevalentemente per via renale per circa il 70 per cento circa e intestinale per il 30.

Le reazioni avverse più comunemente segnalate sono: **cefalea, emicrania e naso-faringite**.

È indicato per il trattamento sintomatico di pazienti affetti da BPCO con FEV1 < 70 per cento (**Forced Expiratory Volume in 1 second** o volume espiratorio forzato in 1 secondo) al valore normale previsto con una storia di riacutizzazione nonostante la terapia regolare con broncodilatatore.

È somministrato per via inalatoria ed è disponibile in commercio al dosaggio di 92/22 mcg. La posologia raccomandata è quella di una inalazione da 92/22 mcg una volta al giorno alla stessa ora (*figura 3*). Generalmente i pazienti per-

FEV1 (Forced Expiratory Volume in 1st second) o **VEMS (Volume Espiratorio Massimo in 1 secondo)** indica il volume di aria che può essere espirato con uno sforzo massimale in un secondo, dopo che il paziente ha eseguito una piena ispirazione.

Dispositivi di somministrazione del vilanterolo+fluticasone furoato

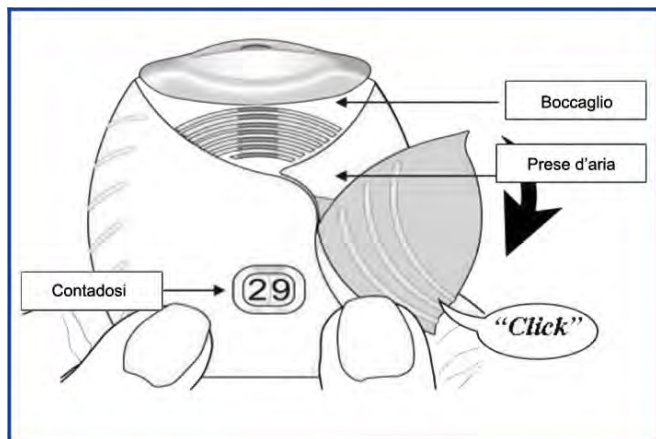


Figura 3

cepiscono un miglioramento della funzione polmonare entro quindici minuti dall'inalazione.

► Olodaterolo

Olodaterolo è un β_2 -agonista a ultra lunga durata d'azione (Ultra-LABA) altamente selettivo.

Rispetto ad altre molecole con attività β_2 -stimolante, olodaterolo si caratterizza per un effetto prolungato nel tempo che si prolunga per 24 ore offrendo l'opportunità della monosomministrazione giornaliera della molecola in pazienti che necessitano di terapia broncodilatatrice di mantenimento. La broncodilatazione indotta dall'olodaterolo si manifesta entro cinque minuti dopo la prima dose. Gli effetti avversi più comuni sono: **cardiopalmò, tachicardia, diminuzione transitoria della pressione parziale di ossigeno (PaO_2) e tremori.**

disponibile come **soluzione per inalazione da 2,5 mcg**, di cui sono raccomandate 2 inalazioni 2 volte al giorno possibilmente sempre alla stessa ora (figura 4).

Dispositivo di somministrazione dell'olodaterolo



Figura 4

GLI ANTICOLINERGICI

I farmaci anticolinergici in funzione del proprio *target* si distinguono in due gruppi: **antagonisti dei recettori nicotinici** e **antagonisti dei recettori musca-rinici o antimuscarinici**.

Gli **antimuscarinici** sono derivati ammonici quaternari che trovano applicazione negli schemi terapeutici della BPCO **esplicando la loro attività farmacologica attraverso il blocco dei recettori M_3** e determinando, di conseguenza, il rilassamento della muscolatura liscia delle vie aeree riducendo l'edema flogistico e le secrezioni ghiandolari (box 2). L'efficacia dei farmaci antimuscarinici dipende dal ruolo del tono vagale colinergico nella fisiopatologia dell'ostruzione bronchiale.

Tali farmaci sono somministrati **per via inalatoria** e circa il 90 per cento della loro dose viene eliminata per via intestinale. Per il loro trascurabile assorbimento, i farmaci antimuscarinici provocano raramente effetti collaterali sistemici e sono generalmente ben tollerati.

Possibili effetti collaterali sono costituiti da **xerostomia, nausea, stipsi, cefalea**. I **broncodilatatori antimuscarinici dovrebbero essere somministrati con cautela nel glaucoma, ipertrofia prostatica benigna ed ostruzione urinaria**. Non sono presenti effetti collaterali centrali poiché questi composti non attraversano la barriera emato-encefalica (BEE).

Gli antimuscarinici si distinguono, in funzione della durata d'azione, in due famiglie:

- **antimuscarinici a breve durata d'azione** (SAMA: *Short acting Muscarinic Antagonist*);
- **antimuscarinici a lunga durata d'azione** (LAMA: *Long acting Muscarinic Antagonist*).

Short acting Muscarinic Antagonist (SAMA)

I **SAMA non presentano selettività di legame verso alcun sottotipo recettoriale**. La loro insorgenza d'azione è rapida, infatti trovano applicazione negli attacchi acuti di broncospasmo, e gli effetti broncodilatatori persistono fino a otto ore dalla somministrazione.

► L'**ipratropio**, somministrato per via inalatoria sotto forma di **aerosol**, esplica il suo effetto massimo dopo 30- 60 minuti che persiste per 3-6 ore. Generalmente, ipratropio provoca lo stesso effetto broncodilatatore di modesta entità che si ottiene con dosi massimali di farmaci β_2 -agonisti. È disponibile in commercio sia da solo che in **associazione precostituita con salbutamolo e fenoterolo**: da solo come **soluzione da nebulizzare** al dosaggio di 250 mcg o 500 mcg, di cui sono raccomandati 500 mcg 3 a 4 volte al giorno.

► L'**oxitropio** ha effetti farmacologici simili all'ipratropio ed è disponibile come **soluzione da nebulizzare da 1,5 mg**, di cui si consiglia l'assunzione per via inalatoria di circa **18 gocce 2-3 volte al giorno**.

Long-acting Muscarinic Antagonist (LAMA)

I **LAMA presentano una maggiore selettività per i recettori M_3** .

► Il **tiotropio bromuro** è un anticolinergico a lunga durata di azione che consente **un'unica somministrazione giornaliera**. Ha una efficacia simile o addirittura maggiore rispetto ad altri broncodilatatori ed è utile nelle associazioni di farmaci per la BPCO. È somministrato per via inalatoria ed è disponibile in forma di **polvere in capsule** o **soluzione per inalazione**. Ogni capsula contiene **18 mcg** di principio attivo da assumere una volta al giorno. La soluzione per inalazione, di contro, contiene **2,5 mcg** di principio attivo e sono consigliate due erogazioni al dì (5 mcg al dì). Il principale evento avverso è dato dalla **secchezza delle fauci**. ►

➤ Il **glicopirronio** a seguito di somministrazione per via inalatoria è rapidamente assorbito per circa il 90 per cento a livello polmonare. È disponibile in **capsule per uso inalatorio**, al dosaggio di **44 mcg** oppure in associazione preconstituita con l'**indacaterolo**. È caratterizzato da **una rapida insorgenza ed una lunga durata d'azione (24 ore)**. La biodisponibilità assoluta è pari a circa il 45 per cento della dose somministrata. Il legame con le proteine plasmatiche varia tra il 3 e il 41 per cento. Subisce l'ossidazione da molteplici isoenzimi del citocromo P-450, tra cui il CYP3A4. È eliminato per circa l'85 per cento per via renale e per un ulteriore 5 per cento per via biliare. Nei pazienti in trattamento con glicopirronio si possono verificare: **secchezza delle fauci, disturbi dell'accomodazione visiva, tendenza alla ritenzione urinaria e palpitazioni**. Relativamente comuni sono risultati anche altri sintomi quali insonnia, cefalea, dispepsia, diarrea e talvolta costipazione, irritazione della gola, nasofaringite, rinite e sinusite.

➤ L'**aclidinio** è un antagonista competitivo e selettivo del recettore muscarinico, con un tempo di legame maggiore a livello dei recettori M₃ rispetto ai recettori M₂. Disponibile sotto forma di **polvere per inalazione** da 322 mcg. La dose raccomandata è pari a un'inalazione di 322 µg due volte al giorno. La broncodilatazione si ottiene già dopo 10-15 minuti dall'assunzione e studi di efficacia clinica hanno indicato che l'aclidinio determina miglioramenti funzionali significativi della funzione polmonare per 12 ore, evidenti entro 30 minuti dalla prima dose somministrata.

➤ L'**umeclidinio** è antagonista del recettore muscarinico raccomandato nella terapia di mantenimento della BPCO per alleviare i sintomi. È disponibile in commercio in associazione al vilanterolo sotto forma di **polvere per inalazione** al dosaggio rispettivamente di 22 mcg di vilanterolo e 55 mcg. La dose raccomandata è un'inalazione al giorno da 22 mcg di vilanterolo e 55 mcg di umeclidinio (sotto forma di umeclidinio bromuro) alla stessa ora.

METILXANTINE

Tre composti appartengono a questo gruppo: **la teofillina, la teobromina e la caffeina**. Di queste, la **teofillina** è il broncodilatatore più efficace, agendo sulla muscolatura liscia e migliorando la contrattilità del diaframma in pazienti con BPCO. Questo effetto sulla prestazione diaframmatica può spiegare la capacità della teofillina di migliorare la risposta ventilatoria all'ipossia e di diminuire la dispnea anche in pazienti con ostruzione irreversibile del flusso aereo.

Il **meccanismo d'azione** della teofillina non è ancora ben conosciuto nei suoi dettagli ma sono state avanzate diverse ipotesi:

- **inibizione della fosfodiesterasi (PDE):** tale azione determina l'aumento dell'AMPc, che attiva la protein-chinasi determinando una inibizione del *Tu-mor Necrosis Factor-α* (TNF-α) e dei leucotrieni. Delle isoforme identificate di fosfodiesterasi, quella di tipo 4 (PDE4) sembra essere l'isoenzima maggiormente coinvolto;
- **blocco dei recettori per l'adenosina;**
- **blocco del trasporto intracellulare del calcio.**

A seguito di somministrazione orale l'assorbimento della teofillina è rapido e completo: la concentrazione plasmatica di picco è raggiunta entro due ore dalla somministrazione. Presenta un volume di distribuzione di 0,4-0,6 L/kg e un legame alle proteine plasmatiche del 40-60 per cento. Inoltre l'emivita mediamente di 8/9 ore nell'adulto e > 60 ore nei pazienti con insufficienza cardiaca e cirrosi. È ampiamente metabolizzata a livello epatico dal CYP 3A4 attraverso otto reazioni di ossidrilazione e una metilazione. È escreta in forma immodificata per via renale.

Gli eventi avversi frequentemente segnalati sono stati: **aritmie atriali e ventri-colari, attacchi epilettici, insonnia, nausea ed epigastralgia**.

A causa dell'ampia variabilità interindividuale nella biodisponibilità di tale composto e del ristretto margine di sicurezza, è necessario il monitoraggio terapeutico delle sue concentrazioni plasmatiche, il cui **range** deve essere compreso tra 10 e 20 mg/l.

L'uso della teofillina è limitato in pazienti con BPCO in fase avanzata, qualora i sintomi, nonostante l'uso corretto di trattamenti pregressi, persistano. È per-tanto un farmaco di **seconda scelta**. È meno tollerata e meno efficace rispetto ai farmaci broncodilatatori per via inalatoria a lunga durata d'azione, e viene quindi sconsigliata laddove questi farmaci sono disponibili. Somministrata a basse dosi la teofillina è in grado di ridurre le riacutizzazioni ma non ha effetto sulla funzionalità respiratoria. In commercio è disponibile in forma di **soluzione, compressa** da 200 mg o 250 mg e **compressa a rilascio prolungato** da 200 mg, 300 mg, 350 mg e 400 mg (*tabella 4*). Della soluzione è raccomandata l'assunzione di 25 ml quattro volte al dì mentre delle compresse 700 mg 1 volta al dì.

Schema posologico della teofillina per compresse a rilascio prolungato

Posologia iniziale		
Catabolismo regolare della teofillina	Peso corporeo (kg)	Dosaggio giornaliero (mg)
	< 60	200
	< 60	400
Posologia di mantenimento		
Catabolismo regolare della teofillina	Peso corporeo (kg)	Dosaggio giornaliero (mg)
	60 - 75	12
	75 - 90	
Catabolismo aumentato teofillina	Peso corporeo (kg)	18
	45 - 75	
	75 - 90	8
Catabolismo ridotto teofillina	45 - 75	

Tabella 4

INIBITORI DELLE FOSFODIESTERASI-4 (PDE4)

Gli inibitori della fosfodiesterasi di tipo 4 (PDE4) aumentano le concentrazioni intracellulari dell'AMPc bloccandone l'idrolisi. Appartiene a tale gruppo di composti il **roflumilast** che è un inibitore della PDE4 a lunga durata d'azione. Somministrato per via orale, viene rapidamente assorbito nel tratto gastrointestinale ed una volta nel torrente ematico, è metabolizzato nel fegato ad opera degli enzimi CYP3A4 e CYP1A2 in roflumilast N-ossido. I più comuni effetti collaterali sono: **diarrea, depressione, dimagrimento, nausea, cefalea, insonnia, ipotensione, anoressia, dolore addominale e potenziale cancerogenesi**.

Sebbene tale composto migliori la funzionalità polmonare, riducendo l'insorgenza di riacutizzazioni, non migliora la qualità di vita del paziente e per questo motivo è indicato come farmaco di **seconda scelta** in aggiunta alla regolare terapia con LAMA o LABA nella terapia di mantenimento della BPCO in forma grave.

disponibile in **compresse** e la dose raccomandata da assumere quotidiana-mente è di 500 µg/die.

Fosfodiesterasi: classe di enzimi in grado di idrolizzare i legami fosfodiesterici.

ANTINFIAMMATORI

In corso di BPCO la riduzione del calibro delle vie aeree è imputabile all'insorgenza di processi infiammatori in cui i **neutrofili**, i **macrofagi**, il **Tumor Necrosis Factor- α** (TNF- α), l'**interleuchina 8 (IL-8)**, le **citochine pro-infiammatorie** e i **linfociti CD8+** risultano essere le componenti cellulari principalmente coinvolte. I **glucocorticoidi** (o corticosteroidi- CS) agiscono **inibendo la sintesi e il rilascio** dei suddetti mediatori a livello delle vie respiratorie riducendo le manifestazioni infiammatorie da essi modulate.

I CS attraversano liberamente le membrane cellulari e si legano a recettori presenti nel citoplasma, normalmente annessi alle **Heat Shock Protein (HSP) 90**. L'interazione tra il corticosteroide e il recettore forma un complesso instabile che provoca la dissociazione della HSP 90. In tal modo il complesso steroide-recettore è in grado di penetrare nel nucleo dove si lega a sequenze regolatrici genetiche, modulando la trascrizione da parte della RNA polimerasi di proteine implicate **nella regolazione di fattori di crescita e citochine pro-infiammatorie**.

L'impiego di tali composti nell'ambito terapeutico della BPCO è previsto in **se-conda linea** ovvero quando il trattamento con broncodilatatori a lunga durata d'azione risulta insoddisfacente in termini di sintomatologia e/o funzionalità polmonare. Inoltre i CS sono indicati nel trattamento delle **riacutizzazioni** in quanto riducono la convalescenza, migliorano la funzionalità respiratoria e l'i-possiemia, riducono il rischio di ricadute, il fallimento della terapia e la durata della degenza in ospedale.

La somministrazione dei corticosteroidi è eseguita per via inalatoria (CSI) in modo da ridurre gli effetti collaterali della somministrazione sistemica. Inoltre, la terapia con glucocorticoidi dovrebbe essere evitata in pazienti con tubercolosi, osteoporosi, glaucoma, diabete e grave depressione.

Le attuali Linee Guida GOLD raccomandano per pazienti sintomatici nono-stante l'uso regolare di broncodilatatori a lunga durata d'azione, con VEMS <60 per cento del valore teorico e storie di frequenti riacutizzazioni, l'utilizzo di associazioni precostituite di **LABA+ CSI** o **LAMA+ LABA+ CSI**. Quest'ulti-ma, in particolare con il tiotropio, sembra portare ulteriori benefici in termini di funzionalità ventilatoria, qualità di vita del paziente e riduzione del numero di ospedalizzazioni.

Gli effetti indesiderati possono essere **locali o sistemici** e quelli comunemen-te registrati sono:

- ♦ **cardiaci:** aritmie, ipertensione;
- ♦ **cutanei:** acne, ascessi, dermatite da contatto, ematomi, fragilità capillare, orticaria, ponfi, strie rubre;
- ♦ **gastrointestinali:** candidosi oro-faringea, esofagite, nausea, vomito, diar-rea, crampi e dolori addominali;
- ♦ **epatici:** aumento delle transaminasi, della bilirubina, degli enzimi digestivi (amilasi, lipasi), del glucosio nel sangue, dei valori del test per il monitoraggio della fluidità del sangue (INR), crasi ematiche;
- ♦ **muscolo/scheletrici:** deterioramento e debolezza dei muscoli, deteriora-mento delle ossa che porta ad un aumento del rischio di fratture ossee (oste-openia e osteoporosi), nonché paralisi transitoria degli arti e in particolare della mano.
- ♦ **psichici:** agitazione, capogiri, confusione, depressione, irascibilità, mal di te-sta, sonnolenza, vertigini;

- ♦ **altri:** edema, ritenzione idrica, aumento/diminuzione di peso, diabete, glaucoma, cataratta, inibizione della sintesi di cortisolo endogeno, linfocitopenia.

CORTICOSTEROIDI INALATORI

► Beclometasone

Il beclometasone è uno steroide di sintesi, derivato dal cortisone. L'impie-go in terapia del suo profarmaco, il beclometadone dipropionato, è preferito in quanto l'esterificazione con l'acido propionico ne incrementa la lipofilia e quindi l'assorbimento. Dopo somministrazione inalatoria il 20-25 per cento circa del composto viene assorbito mentre il 51-60 per cento si deposita nel tratto respiratorio. Il picco di concentrazione plasmatica è raggiunto dopo 30 minuti. È metabolizzato dal CYP3A4 nella sua forma attiva, il beclometasone, ed eliminato principalmente per via intestinale e meno del 10 per cento per via renale. Il legame con le proteine plasmatiche è pari all'87 per cento circa. L'emivita è di 2,8 ore. Tale composto è disponibile in associazione con il salbu-tamolo sottoforma di **aerosol** o **soluzione ai dosaggi rispettivamente di 250 mcg e 100 mcg**, di cui sono raccomandati 2 spruzzi-dose 2 volte al giorno e 0,8 mg + 1,6 mg da assumere 1/ 2 volte al dì.

L'associazione **salbutamolo e beclometasone** è in commercio come **aerosol ai dosaggi di 250 mcg e 100 mcg**, di cui sono raccomandati 2 spruzzi-dose 2 volte al giorno e **o come soluzione da 0,8 mg + 1,6 mg** raccomandati 1/ 2 volte al dì. Tale associazione migliora la funzione respiratoria controllando l'iperatti-vità bronchiale, riducendo l'edema e l'ipersecrezione bronchiale. L'attività del beclometasone dipropionato è limitata a livello dell'albero bronchiale senza dar luogo, ai dosaggi consigliati, ad effetti generali e quindi senza inibire la fun-zionalità surrenalica.

► Budesonide

un corticosteroide a elevata attività antinfiammatoria locale, fenomeno attri-buibile al legame che la budesonide sviluppa con gli acidi grassi intracellulari. Il 20-30 per cento della dose somministrata per via inalatoria viene rapidamente assorbita a livello polmonare mentre la restante quota si deposita a livello del cavo orale e si lega alle proteine plasmatiche per l'85-90 per cento e il picco pla-smatico viene raggiunto in 30 minuti. Dopo metabolizzazione epatica a opera del CYP450, la budesonide viene eliminata per via renale (30 per cento) e per via intestinale (15 per cento) e in minima percentuale anche nel latte materno. A causa dell'esteso metabolismo di primo passaggio epatico, la budesonide ha una biodisponibilità pari all'11 per cento. L'emivita è pari a circa tre ore.

La budesonide è disponibile in commercio nelle seguenti forme farmaceutiche: ♦

sospensione da nebulizzare: da 0,25 mg/ml; 0,5 mg/ml o 1 mg/2 ml;

♦ **soluzione pressurizzata:** da 200 mcg;

♦ **spray:** da 50 e 100 mcg;

♦ **polvere per inalazione:** da 100, 200 e 400 mcg;

♦ **capsule rigide a rilascio modificato e gastroresistenti:** da 3 mg;

Inoltre, gli schemi terapeutici della BPCO prevedono la somministrazione dell'associazione precostituita **budesonide e formoterolo**. Essa è disponibi-le in commercio come **aerosol** ai dosaggi di 320/ 9 mcg/dose oppure come **soluzione** al dosaggio di 80 mcg/ 4,5 mcg.

► Fluticasone

un glucocorticoide di sintesi, caratterizzato da una scarsa attività mineral-corticoide ma dotato di una potente azione antinfiammatoria. A seguito di

HSP 90: è una proteina con peso molecolare di circa 90 kDa (dai cui il nome) presente nelle cellule eucariote. Svolge la funzione di **chaperon**, ossia assiste il ripiegamento di diversi tipi di proteine in modo da assicurarne una struttura corretta e funzionale; è coinvolta nella trasduzione dei segnali cellulari e inoltre esercita la sua azione di protezione e contrasto dall'effetto denaturante del calore qualora le condizioni ambientali lo richiedano.

somministrazione per via inalatoria, si lega per il 91 per cento alle proteine plasmatiche e viene metabolizzato a livello epatico dal CYP3A4 con formazione di un derivato 17- β -acido carbossilico, suo metabolita. Il fluticasone è escreto principalmente per via intestinale e meno del 5 per cento per via urinaria. La biodisponibilità di tale composto è estremamente variabile a seconda del tipo di erogatore usato. L'emivita è pari circa a otto ore.

In associazione pre-costituita con il **salmeterolo**, in **polvere per inalazione**, è disponibile ai dosaggi di: salmeterolo 50 mcg e fluticasone 100 mcg, 250 e 500 mcg. La dose raccomandata giornaliera prevede l'assunzione di 50 mcg di salmeterolo e 500 mcg di fluticasone 2 volte al dì. Inoltre è disponibile in commercio in associazione al vilanterolo nella forma farmaceutica di polvere per inalazione.

CORTICOSTEROIDI SISTEMICI

►Prednisone

Il prednisone è un corticosteroide sintetico che si distribuisce rapidamente nell'organismo ed è metabolizzato a livello epatico dal CYP3A4 in prednisolone. Tale composto rappresenta il metabolita attivo responsabile dell'azione farmacologica. Esso subisce reazioni di coniugazione con l'acido glucuronico per il 70 per cento e di solfatazione per il 30 con formazione di metaboliti inattivi escreti principalmente per via renale. Il farmaco permea la placenta e viene escreto nel latte materno.

Tale composto va somministrato per via orale, infatti, è disponibile in compresse da 5 mg e 25 mg. La **dose terapeutica iniziale** prevede l'assunzione di 20-30 mg al dì e può essere ridotta entro una settimana ad una **dose di mantenimento** di 10-15 mg al giorno. È importante però sottolineare che la posologia va individualizzata tenendo conto della risposta terapeutica del paziente.

►Metilprednisolone

Il metilprednisolone è un glucocorticoide derivato dalla metilazione sul carbonio in posizione 6 del prednisolone. Gli eventi avversi, in casi di terapia particolarmente prolungata, verificati a seguito di assunzione di tale principio attivo sono: squilibri del bilancio elettrolitico, perdita di calcio e quindi **osteoporosi, miopatia, debolezza muscolare, ulcera, esofagite e pancreatite**. Il processo di cicatrizzazione è rallentato, si ha redistribuzione del grasso corporeo, ecchimosi ed eritemi facciali. A livello centrale si possono verificare **vertigini, ce-falea, convulsioni, irregolarità endocrine, variazioni dell'asse ipofisi-surrene**.

disponibile in **compresse** da 4 o 16 mg. Il dosaggio iniziale di metilprednisolone può variare da 4 a 48 mg al giorno a seconda della gravità della malattia. Si deve sottolineare che le necessità di dosaggio sono variabili e devono essere individualizzate sulla base della patologia in funzione della risposta del paziente. Il metilprednisolone è presente in commercio anche in forma iniettiva alle dosi di 40 mg/ml somministrabili per i.m.

►Betametasone

Il betametasone è un glucocorticoide derivato dall'idrocortisone, rispetto al quale è caratterizzato dalla presenza di un doppio legame in posizione 1-2, di un atomo di fluoro in posizione 9 e di un gruppo metilico in posizione 16. Rispetto all'idrocortisone, il betametasone possiede una spiccata attività glucocorticoide e una potente attività antiinfiammatoria. Molto bassa è, invece, l'attività mineralcorticoide del betametasone (circa 1/10 di quella dell'idrocortisone).

A seguito di somministrazione endovenosa, il betametasone possiede un'emivita di circa 4,7 minuti e viene metabolizzato a livello epatico per coniugazione con acido glucuronico ed escreto principalmente per via renale. È impiegato in caso di **gravi crisi respiratorie** ed è disponibile in commercio ai

dosaggi di 1,5 mg/2 ml e 4 mg/2 ml. La dose raccomandata varia da 1,5 mg a 4 mg per volta e va ripetuta, secondo necessità, fino ad ottenere la risposta desiderata. Le dosi possono, in determinati casi, raggiungere 10-15 mg o più, in un'unica iniezione: tale dosaggio può essere ripetuto per 3-4 volte nelle 24 ore.

TRATTAMENTO NON FARMACOLOGICO

La Riabilitazione respiratoria

La **riabilitazione respiratoria (RR)** viene definita come «un intervento globale e multidisciplinare basato sull'evidenza, rivolto a pazienti affetti da malattie respiratorie croniche che sono spesso limitati nelle attività della vita quotidiana, in tutti gli stadi di gravità. Integrata nel trattamento individuale della persona con BPCO, la RR ha lo scopo di ridurre i sintomi, ottimizzare lo stato funzionale, aumentare la partecipazione e ridurre il consumo di risorse sanitarie, attraverso la stabilizzazione o il miglioramento della condizione patologica». Lo scopo principale della RR è **riportare il paziente al livello di autonomia funzionale più elevato possibile, aiutandolo a conoscere la malattia di cui è affetto, i trattamenti e le strategie di gestione messi in atto**.

La RR inoltre è diretta al trattamento della **disability** e dell'handicap derivanti dall'**impairment** funzionale respiratorio, e agli **impairment** secondari, riconducibili alle compromissioni cardiovascolari, alla disfunzione dei muscoli periferici e respiratori, alla malnutrizione, alle malattie scheletriche, ai deficit sensoriali ed ai disturbi psicosociali.

È stato inoltre dimostrato che la RR migliora la dispnea, la tolleranza allo sforzo e la qualità della vita nei soggetti affetti da BPCO. In tal modo tali interventi sembrano in grado di ridurre l'utilizzo di risorse sanitarie, probabilmente diminuendo la durata delle ospedalizzazioni e gli accessi al Servizio sanitario non programmati. Minori evidenze sono disponibili per altri obiettivi, quali la prevenzione delle complicanze e delle riacutizzazioni, il rallentamento della progressione della condizione patologica e il miglioramento della sopravvivenza. Le attività riabilitative si possono suddividere in: **fondamentali e accessorie/complementari** (tabella 5).

Tipologie di attività riabilitative

FONDAMENTALI	COMPLEMENTARI
Ottimizzazione della terapia farmacologica	Allenamento dei muscoli respiratori
Allenamento all'esercizio fisico	Fisiokinesiterapia toracica
Attività educativa	Sostegno nutrizionale
Sostegno psicologico e psico-sociale	

Tabella 5

Ossigenoterapia

Gli stadi più avanzati e gravi della BPCO sono spesso accompagnati da insufficienza respiratoria caratterizzata da ipossiemia arteriosa che può comportare il decesso del paziente. In questi casi è necessario istituire un trattamento con ossigeno somministrato in maniera continuativa, ovvero dalle 15 alle 24 ore al giorno e a lungo termine. Tale tipologia di trattamento è definita **Ossigenoterapia a lungo termine (OLT)**.

È preferibile scegliere l'OLT qualora i pazienti in fase stabile a riposo, sottoposti al miglior trattamento possibile, presentano alla emogas-analisi, ripetuta due volte a distanza di almeno 15 giorni, una **pressione parziale di ossigeno (PaO₂) ≤55 mmHg**, oppure una PaO₂ compresa tra 56 e 59 mmHg con presenza con-

comitante di almeno una delle seguenti condizioni: ipertensione arteriosa polmonare a riposo, cuore polmonare cronico, policitemia con ematocrito >55 per cento, cardiopatia ischemica.

L'OLT si è affermata come **strategia terapeutica in grado di aumentare indiscutibilmente la sopravvivenza, migliorando contemporaneamente la qualità di vita dei pazienti affetti da ipossiemia severa**. Tuttavia i benefici dell'ossigenoterapia si osservano solo se questa è praticata correttamente, in modo regolare e continuativo.

L'efficacia del flusso di ossigeno, che deve mantenere la $\text{PaO}_2 > 60$ mmHg e la saturazione di ossigeno (SO_2) >92 per cento, e la persistenza dell'indicazione alla OLT devono essere verificate periodicamente a tre mesi, a dodici mesi e periodicamente almeno una volta all'anno o in occasione di ogni cambiamento dello stato clinico del paziente.

L'ossigenoterapia tuttavia non è accettata facilmente da tutti i pazienti per il disagio che comporta nella vita quotidiana. Per questo è importante che pazienti e familiari siano informati sulla necessità di utilizzare l'ossigeno e ricevano supporto ed assistenza in questa difficile fase della malattia. Lo specialista potrà decidere se è necessaria l'ossigenoterapia dopo avere confermato l'ipossiemia, misurata attraverso l'emogasanalisi, e prescriverà il flusso di ossigeno necessario. Per flusso si intende il numero di litri per minuto. Lo specialista può prescrivere flussi diversi in corrispondenza delle varie attività, esercizio fisico, riposo e sonno. È importante però che il flusso di ossigeno sia **usato esattamente così come è stato prescritto**. Usandone meno infatti si potrebbe verificare una diminuzione di ossigeno al cervello e al cuore, con uno stato di **affaticamento, perdita di memoria o modifiche del battito cardiaco**. Anche un apporto maggiore di ossigeno potrebbe causare problemi, persino un **peggioramento dell'ipercapnia** (aumento dell'anidride carbonica nel sangue) fino alla carbonarcosi (coma).

L'ossigenoterapia è efficace solo se è usata per più di quindici ore al giorno. In alcuni casi il paziente può aver bisogno di un flusso più elevato di ossigeno durante una riacutizzazione, ma deve poi tornare al flusso di ossigeno abituale. Le principali fonti di ossigeno sono:

- ♦ **bombole portatili** che forniscono il vantaggio di essere la fonte meno costosa;
- ♦ **concentratori di ossigeno** che filtrano azoto ed altri gas dall'aria atmosferica producendo così elevate concentrazioni di ossigeno. Tuttavia risultano collegati alla corrente elettrica e smettono di funzionare in caso di cali di tensione e inoltre limitano la mobilità del paziente, che è confinato al proprio domicilio. Sono molto rumorosi e necessitano di adeguata assistenza tecnica e di manutenzione (cambio di filtri, eccetera).
- ♦ **ossigeno liquido** al momento è il sistema più usato in Italia. Permette di mantenere a domicilio una riserva di ossigeno nel recipiente principale, che funge da madre, che viene sostituito periodicamente quando il paziente l'ha esaurita. Inoltre, viene fornito anche di un recipiente portatile (*stroller*) di dimensioni e peso inferiori (da 2,5 a 3 kg) che può essere ricaricato dal recipiente principale, e che permette al paziente di muoversi con una autonomia di alcune ore, a seconda del flusso di ossigeno adoperato. L'ossigeno viene somministrato generalmente attraverso un **sondino nasale** che presenta il **vantaggio** di lasciare libera la bocca del paziente, che può così conversare, alimentarsi ed espettorare. Gli **svantaggi** sono rappresentati dal cattivo posizionamento durante la notte in seguito agli inevitabili movimenti del capo durante il sonno. Esistono in commercio sondini nasali provvisti di un prolungamento che si allaccia dietro il capo con cui è possibile fissarli dentro le

narici anche durante la notte. Oppure si può provvedere ad allacciare con un nastro od un elastico le due estremità del sondino nasale che si collocano dietro le orecchie.

Alternativa al sondino è rappresentata dalla maschera (*Venti-Mask*) usata quando si vuole essere certi di somministrare al paziente una certa concentrazione di ossigeno in genere ad alte dosi. È indicata anche se il respiro è prevalentemente orale o se le vie nasali sono ostruite. In casi molto particolari il medico può scegliere di inserire un **sondino tracheale** con un piccolo intervento.

Inoltre i pazienti affetti da BPCO e insufficienza respiratoria cronica che manifestano frequenti riacutizzazioni e conseguenti ospedalizzazioni o ipercapnia possono beneficiare di un trattamento **Ventilatorio cronico Non Invasivo (NIV)**, dopo opportuna valutazione specialistica.

La NIV consiste nell'utilizzo di una maschera nasale, buccale o facciale collegata a un piccolo ventilatore portatile. Questi ventilatori sono in grado di sviluppare due diversi livelli di pressione, uno durante l'inspirazione e una più bassa pressione durante l'espirazione. Sono attrezzature piccole, leggere e portatili. La NIV migliora l'acidosi respiratoria, riduce la frequenza degli atti respiratori, la severità della dispnea, le complicanze, la mortalità ed il ricorso all'intubazione.

In generale la NIV è facile da gestire, non richiede particolare assistenza, ha poche complicanze, e il costo è molto più basso rispetto a quello della ventilazione invasiva.

Tecniche chirurgiche

Per migliorare la funzionalità polmonare è possibile ricorrere anche a tecniche chirurgiche come la **bullectomia**, la **chirurgia di riduzione del volume polmonare (LVRS: Lung Volume Reduction Surgery)** e infine il **trapianto polmonare**. La **bullectomia** consiste nell'asportazione di bolle polmonari e nella riduzione di volume polmonare, che può essere ottenuta attraverso l'ablazione chirurgica delle zone polmonari apicali interessate dal processo enfisematoso, o mediante l'introduzione, all'interno dei bronchi, di valvole unidirezionali finalizzate a desufflare il parenchima enfisematoso o con altre tecniche broncoscopiche ancora in fase di validazione.

La **LVRS** è una procedura chirurgica in cui parti del polmone vengono resecate per ridurre l'insufflazione e rendere i muscoli respiratori più efficaci. Inoltre, la LVRS aumenta la pressione di ritorno elastico del polmone e quindi migliora il tasso di flusso espiratorio e riduce le riacutizzazioni.

Nel caso in cui il paziente affetto da BPCO presenti una severa decurtazione funzionale ed una marcata compromissione clinica, caratterizzate da un valore di FEV1 <20 per cento, necessita di ossigenoterapia a lungo termine e ripetute ospedalizzazioni per esacerbazione della condizione patologica di base, può essere candidato al **trapianto polmonare**. Il trapianto di polmone ha un impatto favorevole sulla funzione respiratoria, la capacità di esercizio e la qualità di vita, mentre il suo effetto resta controverso sulla sopravvivenza.

Terapia delle riacutizzazioni

Le riacutizzazioni della BPCO rappresentano eventi critici nel decorso della patologia e rappresentano la principale causa di visite mediche, ospedalizzazione e morte; esse incidono per il 70 per cento sul costo di gestione del paziente affetto da BPCO.

La riacutizzazione è definita da un **peggioramento acuto** dei sintomi abituali del paziente che va al di là della normale variabilità giornaliera. In corso di BPCO l'insorgenza di un fenomeno di riacutizzazione è scatenato sia da **infezioni in-**

fettive sia non infettive. Tra le infettive quella batterica si contrae per il 40-50 per cento, per il 30-40 per cento virale, per il 5-10 dipende da batteri atipici mentre tra le cause non infettive si annoverano l'inquinamento ambientale, lo scompenso cardiaco, le aritmie, l'embolia polmonare o le interazioni iatrogene. La scelta del trattamento deve essere adeguata al singolo paziente e guidata dalla gravità del quadro clinico considerando il complesso di sintomi, le alterazioni delle funzione respiratoria, le complicanze, le eventuali comorbidità e infine le caratteristiche individuali del paziente stesso.

Gli interventi da eseguire in caso di riacutizzazioni sono complessi sia da un punto di vista terapeutico che assistenziale in generale per cui sono distinguibili in trattamento domiciliare o ospedaliero. La terapia farmacologica delle riacutizzazioni, **curabili a domicilio** consiste, sostanzialmente, nella somministrazione degli stessi farmaci utilizzati per la fase stabile con una modifica, ove possibile, dei dosaggi, della frequenza ed eventualmente della via di somministrazione e con l'aggiunta, se necessario, di altri farmaci come **gli antibiotici**, raccomandati soprattutto nelle riacutizzazioni con aumento del volume e della purulenza dell'espettorato. Infatti è prevista la somministrazione di broncodilatatori somministrati per via inalatoria (β_2 -agonisti e/o anticolinergici), e di glucocorticoidi sistemici, preferibilmente orali. Il primo intervento terapeutico da adottare nella terapia domiciliare è l'aggiunta di broncodilatatori a rapida/ breve azione (SABA e o SAMA) nella terapia ordinaria.

Inoltre è clinicamente dimostrata l'utilità della somministrazione di corticosteroidi per via sistemica durante la riacutizzazione. **La dose consigliata è di 40 mg di prednisolone al giorno per cinque giorni** non superando il dosaggio di 30-40 mg/die di prednisone per 7-14 gg. Nonostante un adeguato e tempestivo intervento terapeutico, alcuni pazienti, a causa della gravità della BPCO e/o della riacutizzazione, non rispondono prontamente al trattamento domiciliare, in questo caso sono soddisfatti i criteri che portano al ricovero in ospedale. Il rispetto di tali criteri è indispensabile per ridurre la notevole inappropriatezza che si osserva in caso di ospedalizzazione per BPCO riacutizzata. In linea generale, la presenza di comorbidità non dovrebbe modificare il trattamento della BPCO e le comorbidità stesse devono essere trattate indipendentemente. Il ricovero ospedaliero è giustificato soprattutto in caso di documentata comparsa e/o aggravamento dell'insufficienza respiratoria (tabella 6).

Condizioni di ospedalizzazione

- ♦ Marcato aumento dell'intensità dei sintomi come la comparsa della dispnea a riposo
- ♦ BPCO classificata come grave
- ♦ Comparsa di nuovi segni obiettivi (cianosi, edemi periferici)
- ♦ Mancata risposta al trattamento o impossibilità di rivalutazione ♦ Presenza di importanti patologie concomitanti
- ♦ Aritmie di nuova insorgenza
- ♦ Dubbio diagnostico
- ♦ Età avanzata
- ♦ Comparsa di disturbo del sensorio
- ♦ Non autosufficienza e/o mancato supporto familiare.

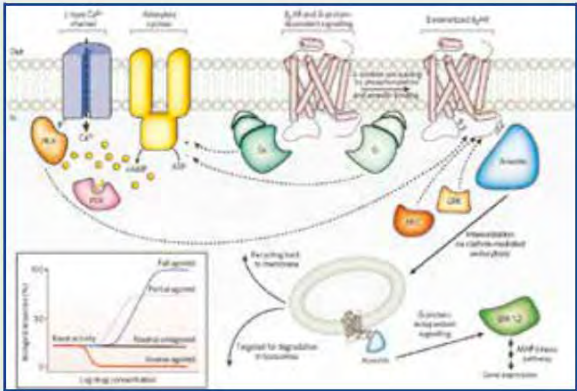
Tabella 6

Trattamento delle comorbidità

La BPCO spesso coesiste con altre malattie che possono avere un importante impatto sulla prognosi. In genere la presenza di comorbidità non modifica il trattamento della BPCO, pertanto vanno trattate come se il paziente non fosse affetto da BPCO. Le più frequenti comorbidità sono le seguenti:

- ♦ **affezioni cardiovascolari:** malattia ischemica, scompenso cardiaco, fibrillazione atriale ed ipertensione.
- ♦ **osteoporosi e ansia/depressione:** spesso sottostimate e associate a scadenti qualità della vita e prognosi;
- ♦ **tumore del polmone** rappresenta la causa più frequente di morte nei pazienti con BPCO lieve;
- ♦ **infezioni gravi;**
- ♦ **sindrome metabolica e diabete**

RECETTORI β_2 -ADRENERGICI



I recettori β_2 -adrenergici sono recettori metabotropici, accoppiati a **proteine Gs e post-sinaptici**. Si localizzano sulla muscolatura liscia di vasi e bronchi, del tratto gastro-intestinale, genito-urinario e nel fegato. L'interazione del ligando endogeno (adrenalina) con il recettore comporta la stimolazione delle proteine **Gs**, che una volta attivate determinano l'apertura dei canali del calcio voltaggio-dipendenti. Il calcio quindi, defluendo nella cellula, attiva, a sua volta, diverse chinasi tra cui la **protein-chinasi A (PKA)** che stimola l'**adenilato-ciclasi (AC)** a catalizzare la conversione dell'**Adenosin Trifosfato (ATP)** in **Adenosin monofosfato ciclico (AMPc)**. L'accumulo intracellulare di AMPc comporta, a sua volta, l'attivazione di **protein-chinasi (PK)** che, nel caso della muscolatura liscia bronchiale, riduce il grado di fosforilazione delle catene leggere della miosina o **MLCK (miosin light chain kinase)**. Ciò comporta l'inibizione del **legame del calcio al complesso actina/miosina** e conseguente rilassamento della muscolatura liscia. Inoltre, gli effetti farmacologici derivanti da tale meccanismo comprendono:

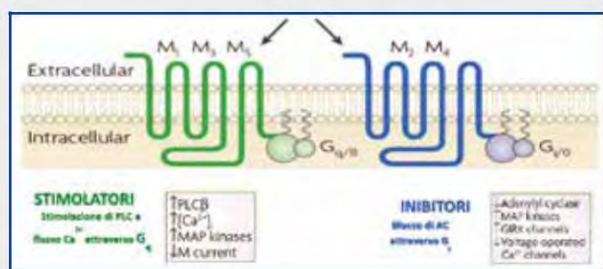
- ♦ rilassamento della muscolatura liscia bronchiale;
- ♦ rilassamento della muscolatura liscia viscerale e del tratto urogenitale; ♦ rilasciamento della muscolatura liscia uterina;
- ♦ aumento della glicogenolisi muscolare ed epatica; ♦ aumento della gluconeogenesi.

RECETTORE ADRENERGICO				
Recettore	Proteina G	Effettori biochimici	Tessuti effettori	Risposte
β_2	Gs	Adenilato ciclasi (AC)	♦ Muscolatura liscia: Vascolare ♦ Bronchiale ♦ Gastro-intestinale ♦ Genito-urinaria ♦ Muscolo scheletrico ♦ Fegato	Rilassamento Glicogenolisi e captazione di K+ Glicogenolisi e gluconeogenesi

Box 1

Recettore metabotropico: *proteina di membrana che, in risposta all'interazione con uno specifico ligando modifica la sua conformazione e attiva una cascata di eventi intracellulari.*

RECETTORI MUSCARINICI



I **recettori muscarinici** sono recettori **metabotropici accoppiati a proteine G**, localizzati sia a livello **pre sinaptico (autorecettori)** sia **post-sinaptico**. Presentano ampia distribuzione nell'organismo: sono individuabili sia sui neuroni del sistema nervoso centrale (SNC) sia sui **gangli** delle fibre afferenti del sistema nervoso autonomo (SNA) a livello cardiaco, ghiandolare e della muscolatura liscia (bronchiale, gastrointestinale o vasale). In base all'omologia della sequenza peptidica sono stati finora identificati cinque sottotipi recettoriali: M₁, M₂, M₃, M₄ e M₅. Il legame dell'acetilcolina (ACh) ai recettori **M₁, M₃ e M₅** comporta l'attivazione della proteina **Gq**, che stimola la **fosfolipasi C (PLC)** a convertire il fosfatidilinositolo 4-5 bisfosfato (PIP₂) in **diacilglicerolo (DAG)** ed **inositolo trifosfato (IP₃)**. A ciò consegue l'attivazione della **proteinchinasi C (PKC)** da parte del DAG che avvia una catena di fosforilazioni mentre l'IP₃ stimola la **liberazione del Ca²⁺ intracellulare**. Tale aumento di concentrazione del Ca²⁺ attiva le MLCK con conseguente contrazione della muscolatura liscia. Inoltre, gli effetti farmacologici riconducibili a tale meccanismo sono:

- Incremento delle secrezioni delle ghiandole
- Accomodazione visiva
- Vasodilatazione
- Induzione dell'emesi

RECETTORI MUSCARINICI				
Recettore	Proteina G	Effettori biochimici	Tessuti effettori	Risposte
M ₁	Gq	↑ Fosfolipasi C cAMP	• Cervello • Ghiandole gastriche e salivari • Gangli SNA	• Aumento secrezione delle ghiandole • Aumento delle funzioni cognitive della memoria e del movimento • Aumento dell'attività neuronale • Aumento del rilascio di dopamina
M ₂	Gi	↓ cAMP	• Cuore • Cervello • Muscolatura liscia	• Diminuzione della frequenza cardiaca • Riduzione della forza contrattile dell'atrio e della conduzione atrio-ventricolare • Aumento contrazione muscolatura liscia • Inibizione neuronale
M ₃	Gq	↑ Fosfolipasi C cAMP	• Ghiandole • Cervello • Muscolatura liscia	• Contrazione del muscolo liscio • Incremento delle secrezioni delle ghiandole • Accomodazione visiva • Vasodilatazione • Induzione dell'emesi
M ₄	Gi	↓ cAMP	• Cervello	• Inibizione del rilascio neurotrasmettitori • Aumento rilascio dopamina
M ₅	Gq	↑ Fosfolipasi C cAMP	• Cervello	• Vasodilatazione • Aumento rilascio dopamina

Formulazioni e dosaggi abituali dei farmaci per la BPCO*

Farmaco	Inalatore (mcg)	Soluzione da nebulizzare (mg/ml)	Orale	Fiale per iniezione (mg)	Durata d'azione (ore)
---------	-----------------	----------------------------------	-------	--------------------------	-----------------------

β₂-agonisti*A breve durata d'azione*

Fenoterolo	100-200 (MDI)	1	0.05% (sciroppo)		4-6
Levalbuterolo	45-90 (MDI)	0.21, 0.42			6-8
Salbutamolo o (albuterolo)	100, 200 (MDI & DPI)	5	5 mg (cpr)		4-6
Terbutalina	400, 500 (DPI)		0.024% (sciroppo)	0.1, 0.5	4-6

A lunga durata d'azione

Formoterolo	4.5-12 (MDI & DPI)	0.01**			12
Arformoterolo		0.0075			12
Indacaterolo	75-300 (DPI)				24
Salmeterolo	25-50 (MDI & DPI)				12
Tulobuterolo			2 mg (transdermico)		24

Anticolinergici*A breve durata d'azione*

Ipratropio bromuro	20, 40 (MDI)	0.25-0.5			6-8
Oxitropio bromuro	100 (MDI)	1.5			7-9

A lunga durata d'azione

Acidinio bromuro	322 (DPI)				12
Glicopirronio bromuro	44 (DPI)				24
Tiotropio	18 (DPI), 5 (SMI)				24
Umeclidinio	62.5 (DPI)				24

Combinazione β₂-agonisti a breve durata d'azione e anticolinergici in un unico inalatore

Fenoterolo/Ipratropio	200/80 (MDI)	1.25/0.5			6-8
Salbutamolo/Ipratropio	100/20 (SMI)				6-8

Combinazione β₂-agonisti a lunga durata d'azione e anticolinergici in un unico inalatore

Formoterolo/Aclidinio	12/340 (DPI)				12
Indacaterolo/					24
Glicopirronio	83/43 (DPI)				
Vilanterolo/Umeclidinio	25/62.5 (DPI)				24

Metilxantine

Aminofillina		200-600 mg (cpr)	240		Variabile, fino a 24 ore
Teofilina (SR)		100-600 mg (cpr)			Variabile, fino a 24 ore

Corticosteroidi inalatori

Beclometasone	50-400 (MDI & DPI)	0.2-0.4			
Budesonide	100, 200, 400 (DPI)	0.20, 0.25, 0.5			
Fluticasone	50-500 (MDI & DPI)				

Combinazione β₂-agonisti a lunga durata d'azione e corticosteroidi in un unico inalatore

Formoterolo/Beclometasone	6/100 (MDI)				
	4.5/160 (MDI), 9/320 (DPI)				
Formoterolo/Budesonide					
Formoterolo/Mometasone	10/200, 10/400 (MDI)				
	50/100, 250, 500 (DPI)				
Salmeterolo/Fluticasone	25/50, 125, 250 (MDI)				
Vilanterolo/Fluticasone furoato	92/22 (DPI)				

Corticosteroidi sistemici

Prednisone		5-60 mg (cpr)			
Metilprednisolone		4, 8, 16 mg (cpr)			

Inibitori fosfodiesterasi-4

Roflumilast		500 mcg (cpr)			24
-------------	--	---------------	--	--	----

MDI = inalatore predosato; DPI = inalatore a polvere secca; SMI = inalatore con emissione a nebbiolina. Non tutte le specialità medicinali sono disponibili in tutti i Paesi; in alcuni Paesi possono essere utilizzate altre formulazioni.

**La soluzione nebulizzata di Formoterolo e un flacone monodose contenente 20 mcg in un volume di 2.0 ml.

(da GOLD, 2015)

Tabella 7

Box 2

Principi attivi impiegati nel trattamento farmacologico della BPCO

β_2 -AGONISTI	ANTIMUSCARINICI
Short acting β_2-agonist (SABA) Salbutamolo Terbutalina Fenoterolo	Short acting Muscarinic Antagonist (SAMA) Ipratropio bromuro Oxitropio bromuro
Long acting β_2-agonist (LABA) Formoterolo Salmeterolo	Long-acting Muscarinic Antagonist (LAMA) Tiotropio Glicopirronio bromuro Aclidinio bromuro Umeclidinio
Ultra Long acting β_2-agonist (Ultra-LABA) Indacaterolo Olodaterolo	
COMBINAZIONI DI SABA + SAMA IN UN UNICO INALATORE	COMBINAZIONI DI LABA + LAMA IN UN UNICO INALATORE
Fenoterolo/Ipratropio Salbutamolo/Ipratropio	Formoterolo/Aclidinio Indacaterolo/Glicopirronio Vilanterolo/Umeclidinio
CORTICOSTEROIDI INALATORI	CORTICOSTEROIDI SISTEMICI
Beclometasone Budesonide Fluticasone	Prednisone Metilprednisone Betametazone
COMBINAZIONE DI LABA e Ultra-LABA + CORTICOSTEROIDE IN UN UNICO INALATORE	
Formoterolo/Beclometasone Formoterolo/Budesonide Formoterolo/Mometasone	Salmeterolo/Fluticasone Vilanterolo/Fluticasone furoato
INIBITORI DELLE FOSFODIESTERASI – 4	METILXANTINE
Roflumilast	Teofillina

Tabella 8

Altri trattamenti farmacologici

VACCINI
Antinfluenzali Antipneumococcici
TERAPIA DI AUMENTO DELLA $\alpha 1$ - ANTITRIPSILINA
ANTIBIOTICI
Azitromicina
ALTRI TRATTAMENTI FARMACOLOGICI: EVIDENZA CLINICA IN CORSO DI ULTERIORE VALUTAZIONE
AGENTI MUCOLITICI
Mucocinetici Mucoregolatori Antiossidanti: ambroxol, erdoseina, carbocisteina e glicerolo ioinato
IMMUNOREGOLATORI
Immunostimolanti Immunomodulatori
SEDATIVI DELLA TOSSE
VASODILATORI
Ossido nitrico
NARCOTICI
Morfina
ALTRI:
Nedocromile Antileucotrieni Anti-TNF- α (infliximab)

Tabella 9

MODALITÀ DI PARTECIPAZIONE AL CORSO

TEST

Punto Effe, per il 2015, propone 3 corsi FAD per complessivi 37,5 crediti formativi, aperti a tutti i farmacisti territoriali. È possibile fruire dei corsi esclusivamente in combinazione con l'abbonamento alla rivista. Per maggiori informazioni www.edracorsi.it

IL CONTROLLO DELLA PROGRESSIONE DELLA BPCO PREVEDE:

- Eliminazione dei fattori di rischio, trattamento farmacologico e non
- Trattamento in fase stabile e riacutizzazioni
- Ossigenoterapia a lungo termine
- Counseling

L'EDUCAZIONE SANITARIA PER LA BPCO PUÒ ESSERE PROMOSSA ATTRAVERSO:

- Campagne per la vaccinazione antinfluenzale e antipneumococcica e promozione di corretti stili di vita
- Campagne per la vaccinazione antipneumococcica
- Campagne per la vaccinazione antinfluenzale
- Diagnosi precoce

3) I BRONCODILATORI β_2 -AGONISTI POSSONO ESSERE SOMMINISTRATI PER VIA:

- Inalatoria, orale e parenterale
- Cutanea
- Infusione
- Esclusivamente inalatoria

L'ASSOCIAZIONE INDACATEOLO + GLICOPIRRONIO È DA SOMMINISTRARE IN TERAPIA:

- 1 volta al dì
- 2 volte al dì (mattino e sera)
- Dipende dal metabolismo del paziente
- A giorni alterni

L'OSSIGENOTERAPIA È EFFICACE SOLO SE:

- Usata per più di 15 ore al giorno
- È praticata esclusivamente con bombole portatili
- È praticata a giorni alterni
- $PaO_2 > 60$ mmHg

LA DOSE DI PREDNISOLONE RACCOMANDATA NEL TRATTAMENTO DELLE RIACUTIZZAZIONI È:

- 40 mg/die per 5 giorni
- 20 mg/die per 3 giorni
- 80 mg/die per 7 giorni
- 24 mg/die per 4 giorni

MODULO 5

Patogenesi, diagnosi e terapia dell'asma

ABSTRACT

L'apparato respiratorio è un'importante interfaccia dell'organismo con l'ambiente esterno ed è protetto da meccanismi immunitari e nervosi. La disregolazione di tali meccanismi è alla base dell'asma e di altre patologie caratterizzate da ipersensibilità delle vie aeree. Nel presente articolo sono riviste le attuali conoscenze riguardo la patologia asmatica ed è fornito un modello di approccio terapeutico al paziente, in accordo con le più recenti linee guida della *Global Initiative for Asthma* (GINA)

Ettore Novellino¹, Enrica Menditto¹,
Alessandro Rossi², Dario Bianca²,
Roberto Barra², Vincenzo Girardi²

Dipartimento di Farmacia,
Università Federico II, Napoli
²Onlus Salute in Collina, Napoli

SISTEMI DI DIFESA DELLE VIE AEREE

Il sistema respiratorio rappresenta un'importante interfaccia tra l'organismo e l'ambiente esterno. Come tale, deve essere dotato di efficaci meccanismi di difesa che permettano di eliminare i patogeni, senza però attivare risposte inappropriate verso elementi ambientali innocui. I sistemi di difesa pre-senti a livello respiratorio sono numerosi, e suddivisibili come mostrato in *tabella 1*. Il sistema immunitario e il sistema nervoso collaborano, in maniera non ridondante, al riconoscimento e all'eliminazione degli stimoli potenzialmente nocivi per l'organismo a livello respiratorio.

Sistema immunitario

Già a partire dai primi respiri, il sistema respiratorio entra in contatto con una grande quantità di contaminanti ambientali e batteri, molti dei quali sono innocui, altri nocivi. Un sistema immunitario adeguatamente funzionante dovrebbe attivare veloci ed efficienti **risposte** verso patogeni dannosi ma dovrebbe sviluppare **tolleranza** verso le sostanze innocue. Per tale motivo, in condizioni normali, il sistema immunitario respiratorio tende allo stabilimento della **tolleranza immunologica**.

Il primo passo per mantenere l'omeostasi da questo punto di vista consiste nel riconoscimento e nell'allontanamento della maggior parte degli inalanti. Ciò si realizza attraverso numerosi sistemi:

- ♦ **Clearance mucociliare:** il muco ricopre con un sottile strato l'epitelio re-spiratorio, impedendo ai patogeni di aderire e comunque, in generale, agli svariati inalanti di entrare in contatto diretto con l'epitelio respiratorio. Tale muco viene continuamente allontanato grazie al movimento coordinato delle ciglia dell'epitelio respiratorio.
- ♦ **Sostanze antimicrobiche solubili:** sono costituite da proteine del complemento, collectine, defensine, Ig secretorie. Riconoscono gli inalanti potenzialmente dannosi in maniera specifica oppure altamente *cross*-reattiva, attra-

Sistemi di difesa dell'apparato respiratorio

Barriere fisiche
♦ Vibrisse, turbinati e angolazione delle vie aeree ♦ Clearance mucociliare ♦ Barriera epiteliale
Immunità innata
Umorale ♦ Proteine del complemento ♦ Collectine ♦ Defensine ♦ Catelicidine Cellulare ♦ Macrofagi ♦ Cellule dendritiche ♦ Mastociti ♦ Granulociti ♦ Cellule NK
Immunità acquisita
Umorale ♦ Immunoglobuline (Ig) secretorie Cellulare ♦ Linfociti T
Riflessi nervosi
♦ Starnuto ♦ Tosse ♦ Secrezione mucosa ♦ Broncospasmo ♦ Neuroflogosi

Tabella1

verso i **pattern molecolari associati ai patogeni (PAMPs)** o i **pattern molecolari associati a danno (DAMPs)**.

♦ **Macrofagi alveolari:** sono l'unico tipo di macrofagi in contatto con l'esterno del corpo e, per tale motivo, esposti a una gran varietà di stimoli. Fagocitano una gran quantità di antigeni, impedendo che vengano presentati ai linfociti ed evitando quindi uno stato di infiammazione continua delle vie aeree. Gli inalanti che riescono a superare queste prime barriere entrano in contatto diretto con l'epitelio respiratorio, dal quale vengono riconosciuti attraverso recettori aspecifici (riconoscono i PAMPs ed i DAMPs). L'epitelio svolge un ruolo chiave nel regolare l'intensità e il tipo di risposte immunitarie che a questo punto si generano, interagendo prevalentemente con le **cellule dendritiche** e secernendo **chemochine** che attraggono svariati tipi di cellule infiammatorie. Studi *in vitro* supportano l'ipotesi che l'entità e la durata delle esposizioni ai contaminanti ambientali possa influenzare il tipo di risposta immunitaria che viene montata (Jeon, et al., 2007). In particolare esposizioni brevi e intense favorirebbero, attraverso una maggior espressione di molecole costimolatorie sulle cellule dendritiche, la genesi di una **risposta di tipo Th1**, caratterizzata dal richiamo di **neutrofili** e produzione di **IgG** e **IgA**. Al contrario stimolazioni meno intense ma ripetute nel tempo favorirebbero lo sviluppo di una **risposta di tipo Th2**, caratterizzata dal richiamo di **eosinofili** e dalla produzione di **IgE**, tipica dei soggetti asmatici.

Anche sostanze non vitali, come gli antigeni della polvere, sono infatti in grado di superare ripetutamente la barriera epiteliale, in virtù della loro attività proteolitica, stimolando poi il sistema immunitario attraverso analogie strutturali con i prodotti batterici, da quest'ultimo riconosciuti come nocivi (Garn & Renz, 2014).

Sistema nervoso

L'innervazione dell'albero respiratorio è provvista dal **sistema nervoso autonomo (SNA)** attraverso entrambe le sue divisioni, simpatica e parasimpatica. L'innervazione **parasimpatica** è fornita attraverso il **nervo vago (X paio)**. Il primo neurone della via efferente ha il suo corpo cellulare nel nucleo motore dorsale del vago oppure nel nucleo ambiguo, nei quali avviene una consistente sovrapposizione tra neuroni effettori deputati al controllo di varie funzioni viscerali, il che spiega in parte l'associazione di riflessi autonomi (per esempio effetti sulla frequenza cardiaca, ritmo respiratorio e calibro delle vie aeree) iniziata dalla stimolazione di vie afferenti a tali aree (Kubin, et al., 2006).

Il secondo neurone efferente ha il proprio corpo cellulare all'interno del ganglio nodoso o di quello petroso, mentre il terzo neurone si trova all'interno di gangli variamente sparsi nelle pareti dell'albero tracheobronchiale e di dimensioni variabili (da 1 a più di 100 neuroni). Tali gangli non hanno semplicemente la funzione di **relay** (collegamento) tra il sistema nervoso centrale (SNC) e i tessuti effettori, ma svolgono anche un importante **ruolo integrativo** su riflessi locali e a distanza, come dimostrato dalle loro connessioni: gli assoni che partono dai neuroni di tali gangli innervano sia la parete delle vie aeree (muscolatura liscia, vasi sanguigni e ghiandole mucose) sia altri gangli parasimpatici (Strandberg, 2009).

La trasmissione sinaptica tra neuroni pregangliari e postgangliari parasimpatici, e tra questi ultimi e gli organi effettori si realizza prevalentemente, se non esclusivamente, attraverso il rilascio di **acetilcolina (ACh)** che agisce sui recettori **muscarinici M₁ e M₃** (Undem & Canning, 2014).

L'innervazione simpatica proviene da neuroni che hanno il soma nel midollo spinale a livello cervicale, i quali contraggono sinapsi con i gangli cervicali. Da questi ultimi partono poi fibre che, viaggiando assieme alle fibre para-

simpatiche con le quali formano un unico plesso, si distribuiscono alle pareti dell'albero respiratorio.

A differenza delle fibre parasimpatiche, quelle simpatiche si distribuiscono prevalentemente ai vasi sanguigni, mentre innervano in maniera non consistente la muscolatura liscia bronchiale e le ghiandole mucose. Ne consegue che **il tono nervoso delle vie aeree è prevalentemente parasimpatico**.

Gli effetti dell'innervazione simpatica sono invece essenzialmente vasodilatatori.

La muscolatura liscia bronchiale possiede tuttavia numerosi recettori β_2 -adrenergici, la cui stimolazione determina broncodilatazione. Su di essi, più che le fibre nervose simpatiche, agiscono le catecolamine circolanti (Undem & Canning, 2014).

L'innervazione afferente del sistema respiratorio è invece più difficilmente caratterizzabile. Le fibre afferenti si distribuiscono alla mucosa e alle altre zone della parete bronchiale formando campi recettivi e sono distinguibili sulla base degli stimoli a cui rispondono, per cui distinguiamo:

♦ **Meccanocettori:** sono recettori a bassa soglia di stimolazione, attivi in parte anche durante la respirazione tranquilla.

♦ **Recettori di stimoli potenzialmente nocivi:** sono simili alle fibre C che trasportano l'informazione dolorifica nel sistema nervoso somatico. Sono quiescenti durante la respirazione tranquilla.

La stimolazione di tali recettori inizia una serie di riflessi nervosi periferici e/o centrali che, in virtù delle complesse connessioni tra i neuroni gangliari o tra i centri superiori, si diffondono più o meno ampiamente nell'albero respiratorio. Gli stimoli che, attivando tali fibre nervose, sono capaci di iniziare i riflessi vagali di tosse e broncocostrizione sono numerosi (*tabella 2*).

Allo stesso modo, vi sono stimoli in grado di determinare broncodilatazione vagale riflessa, tra cui la **stimolazione di meccano-recettori della muscolatura liscia**, che agirebbero in via riflessa primariamente attraverso un'inibizione del tono parasimpatico delle vie aeree.

Stimoli che attivano i riflessi di broncocostrizione e tosse

Stimoli che agiscono sui meccano-recettori

- ♦ Inalazione di particolato
- ♦ Muco accumulato
- ♦ Broncospasmo

Stimoli che attivano i nocicettori (stimoli chimici)

- ♦ Bradichinina
- ♦ Istamina
- ♦ Prostaglandine
- ♦ Leucotrieni
- ♦ Metacolina
- ♦ Capsaicina
- ♦ Soluzione salina ipertonica
- ♦ Soluzioni a basso pH

Altro

- ♦ Stimolazione della mucosa nasale
- ♦ Stimolazione della mucosa esofagea
- ♦ Stimolazione della mucosa laringea

ASMA

La disregolazione della risposta nei confronti dei comuni (e per lo più innocui) inalanti ambientali è alla base dell'asma e di altre patologie caratterizzate da **ipersensibilità delle vie aeree** (tabella 3). Nell'insieme tali patologie vanno sotto la denominazione di **Reactive Airway Diseases (RAD)**, termine utilizzato per descrivere una famiglia di patologie accomunate dall'**ipersensibilità e iperreattività delle vie aeree a stimoli chimici, fisici e farmacologici**. Tale ipersensibilità si estrinseca attraverso una inappropriata attivazione immunitaria e nervosa, che determina episodi di broncoostruzione e/o tosse, tipici dei pazienti con asma, BPCO, enfisema, infezioni respiratorie virali e altri disordini (Duke, 2011).

Situazione epidemiologica

L'asma è una patologia **infiammatoria cronica** delle vie aeree caratterizzata da:

- episodi ricorrenti di **dispnea, respiro sibilante, tosse e senso di costrizione toracica**;
- **ostruzione bronchiale** (di solito **reversibile** spontaneamente o dopo trattamento farmacologico);
- iperreattività bronchiale;
- infiltrazione di cellule infiammatorie, rilascio di mediatori e rimodellamento strutturale delle vie aeree.

Tra le patologie richiamate in precedenza, l'asma rappresenta un problema di salute pubblica mondiale. Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), ci sono circa **235 milioni di persone** che soffrono di questa condizione in tutto il mondo.

I dati più significativi relativi alla situazione epidemiologica dell'asma fanno parte di due studi multicentrici internazionali.

Il primo studio, condotto dall'*European Community Respiratory Health Survey* (ECRHS) ha come obiettivo quello di stimare le variazioni nella prevalenza di asma, iperreattività bronchiale, sensibilizzazione in Europa occidentale e in altri Paesi.

Il secondo, denominato ISAAC (*International Study of Asthma and Allergies in Children*), ha come obiettivo principale quello di valutare la prevalenza dell'asma nei bambini.

GINA ha integrato i risultati di entrambi questi studi nel *Global Burden of Asthma Report*, nel quale si evidenzia che, nell'Europa Occidentale, la prevalenza dell'asma è una delle più alte al mondo. I risultati di tali studi evidenziano inoltre un aumento della prevalenza di asma rispetto al passato, in misura maggiore nei bambini rispetto agli adulti.

In Italia si stima che ogni anno circa **9 milioni** di persone si ammalino di allergie respiratorie derivanti dalla presenza di pollini nell'aria e **4 milioni** di essi ricorrano a cure. Si calcola che circa il 15-20 per cento della popolazione italiana soffra di allergie, fenomeno in crescita, soprattutto tra i più giovani e le donne. L'*Italian study on asthma in young adults* (Isaya) - un'indagine multicentrica condotta tra il 1998 e il 2000 in nove città italiane su 3.000 persone tra i 20 e i 44 anni - ha permesso di evidenziare una notevole differenza delle manifestazioni asmatiche sul territorio nazionale. La malattia è più presente nelle zone mediterranee che in quelle continentali e la sua prevalenza cresce all'aumentare della temperatura media e al diminuire dell'escursione termica. (Epi-Centro, s.d.)

L'asma è, secondo l'OMS, responsabile di circa **250.000 decessi l'anno** in tutto il mondo (figura 1). Vi sono grandi differenze nei tassi di mortalità tra i vari Paesi, la cui analisi suggerisce che la mortalità sia maggiore negli Sta-



Definizioni e tipi di reazioni da ipersensibilità immuno-mediate (WAO, s.d.)

Definizioni
Sensibilizzazione Il processo che porta alla produzione di IgE in risposta ad un determinato antigene e alla loro fissazione sui recettori di mastociti, eosinofili, basofili. Tale processo richiede circa 2-4 settimane dal primo incontro con l'antigene per realizzarsi, per cui gli effetti non sono immediati. Una volta completatosi tale processo, successive esposizioni all'antigene in questione determineranno una reazione precoce con degranulazione di mastociti ed eosinofili, e una reazione tardiva , con richiamo di tali cellule dal torrente circolatorio nel tessuto coinvolto.
Ipersensibilità L'ipersensibilità è definita da un insieme di segni e sintomi oggettivi e riproducibili, in risposta a stimoli che sono tollerati dalla maggioranza dei soggetti. L'ipersensibilità si definisce allergica se mediata da meccanismi immunologici, non allergica in caso contrario.
Allergia L'allergia è una reazione di ipersensibilità mediata da meccanismi immunologici.
Atopia L'atopia è una predisposizione familiare e/o personale a sviluppare sensibilizzazioni e produrre anticorpi IgE specifici per sostanze ubiquitarie. La presenza di sensibilizzazione cutanea o IgE specifiche per antigeni meno comuni (come il veleno di imenotteri o i farmaci) ai quali l'esposizione è sempre massiva non sono criteri sufficienti per definire un'atopia.
Allergeni Gli allergeni sono antigeni che causano reazioni allergiche.
Iperreattività bronchiale Il termine iperreattività bronchiale descrive un'esagerata tendenza delle vie aeree a contrarsi in risposta ad agonisti dello stimolo costrittivo. Viene definita aspecifica se è stimolata da agenti fisici o chimici, oppure specifici se è stimolata da allergeni (Olivenstein & Taha, 2005).
Asma (definizione GINA) L'asma è una patologia infiammatoria cronica delle vie aeree caratterizzata da: • episodi ricorrenti di dispnea, respiro sibilante, tosse e senso di costrizione toracica; • ostruzione bronchiale (di solito reversibile spontaneamente o dopo trattamento farmacologico); • iperreattività bronchiale; • infiltrazione di cellule infiammatorie, rilascio di mediatori e rimodellamento strutturale delle vie aeree. L'asma viene distinta, sulla base del meccanismo patogenetico in allergica e non allergica . Termini quali estrinseca e intrinseca , che indicano quale trigger della crisi asmatica fattori esterni o interni all'organismo, non dovrebbero essere utilizzati
Tipi di reazioni da ipersensibilità immuno-mediate
Tipo I IgE mediate verso antigeni solubili, con attivazione mastocitaria.
Tipo II IgG mediate verso antigeni cellulari o della matrice extracellulare. Determinano attivazione di fagociti e cellule NK.
Tipo III Da formazione di immunocomplessi che attivano il complemento.
Tipo IV (o da ipersensibilità ritardata) Cellulo-mediate, con attivazione dei linfociti T

Tabella 3

ti dove vi è un più difficile accesso ai farmaci. Inoltre come riferisce l'OMS, la maggioranza dei decessi dovuti all'asma sarebbero prevenibili, in quanto sono il risultato di cure mediche a lungo termine non ottimali, nonché di un ritardo fatale nel trattare gli attacchi di asma.

Prevalenza di mortalità/100.000 abitanti per asma a livello mondiale nelle fasce di età 5-34



(Fonte: Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R; Global Initiative for Asthma [GINA] Program: The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee Report, Allergy 59:469-478, 2004.)

Figura 1

Fattori di rischio

L'insorgenza di asma deriva da complesse interazioni tra fattori genetici e fattori ambientali. Possiamo suddividere i fattori di rischio per la patologia in **non modificabili** e **modificabili**.

Tra i fattori di rischio non modificabili si ritrovano:

- ♦ **fattori genetici:** la presenza di questi fattori è suggerita dall'aggregazione familiare e dalla concordanza tra gemelli per la patologia. L'asma non è tuttavia una malattia ereditaria, bensì **"ereditabile"**: non viene trasmessa con modalità mendeliana ma poligenica;
- ♦ **sex:** i dati di studi epidemiologici suggeriscono che, nel periodo prepuberale, gli uomini abbiano una maggiore tendenza a sviluppare tale patologia rispetto alle donne, tendenza che si inverte dopo la pubertà. Il maggior rischio sembra attribuibile a differenze di calibro nelle vie aeree, che sarebbero più strette negli uomini in età prepuberale mentre dopo la pubertà nelle donne;
- ♦ **atopia:** l'associazione tra asma e atopia è complessa, e sono necessari studi più approfonditi rispetto a quelli finora disponibili. L'atopia e l'asma sono infatti due condizioni strettamente legate, tuttavia studi genetici hanno dimostrato che le basi genetiche delle due condizioni sono differenti. In ogni caso l'atopia può essere comunque utilizzata come criterio empirico di rischio per lo sviluppo dell'asma;
- ♦ **prematurità:** numerosi lavori scientifici hanno identificato la prematurità come un fattore di rischio per lo sviluppo di asma durante i primi anni di vita. Le ragioni di tale associazione non sono note, ma sono probabilmente da attribuirsi alla condizione di immaturità polmonare e immunologica dei nati prematuri.

Tra i fattori di rischio modificabili rientrano:

- ♦ **fumo di sigaretta:** oltre al fumo attivo, anche quello passivo è stato identificato come fattore di rischio per il successivo sviluppo di asma;
- ♦ **inquinanti occupazionali:** numerose occupazioni sono state associate all'insorgenza di asma *de novo* o a riacacerbazioni della malattia. Le sostanze responsabili di ciò sono inquinanti ambientali a cui sono esposti i lavoratori, classificate, sulla base del meccanismo patogenetico, in "agenti ad alto peso molecolare" i quali inducono **sensibilizzazione**, "agenti a basso peso mole-

lare", come gli **isocianati**, per i quali il meccanismo patogenetico è sconosciuto, "gas irritanti, fumi, vapori chimici" che determinano asma attraverso meccanismi non immunologici (*tabella 4*).

Ulteriori fattori di rischio dell'asma

L'epidemia di asma è un prodotto della società occidentale?

Oltre ai fattori di rischio sopra elencati ve ne sono altri, per i quali l'associazione causale con la patologia è meno forte. Molti di essi sono direttamente collegati alla crescente urbanizzazione e alle mutate condizioni socio-sanitarie di gran parte della popolazione.

Inquinamento outdoor: le evidenze presenti in letteratura, seppur non definitive, suggeriscono che vi possa essere un'associazione tra l'abitare in strade trafficate e lo sviluppo di asma. Tale associazione non è però stata verificata a livello di popolazione, per cui sono necessari ulteriori studi.

Infezioni respiratorie e microbioma: il ruolo dei fattori microbiologici nella patogenesi dell'asma è più che controverso. Il ruolo delle infezioni respiratorie virali e da *mycoplasma* nei primi anni di vita è stato analizzato in numerosi studi, identificando un'associazione tra infezioni virali accompagnate da broncospasma, *croup* o bronchiolite e successivo sviluppo di asma. Non è tuttavia noto se

sia un effettivo ruolo causale di tali infezioni oppure se queste esacerbino semplicemente la sintomatologia broncostrittiva in individui già predisposti. Il ruolo dei batteri sarebbe invece direttamente collegato allo sviluppo del sistema immunitario in utero e nei primi anni di vita. L'esposizione della donna gravida ad un ambiente rurale, con una grande varietà di microbi, favorirebbe la produzione di citochine in grado di modulare lo sviluppo immunitario del feto (orientandolo verso risposte di tipo Th1) oltre che quello polmonare.

Anche la determinazione del microbioma delle vie aeree subito dopo la nascita influenzerebbe lo sviluppo immunitario del neonato, tanto quanto il microbioma intestinale. In questo senso un ruolo protettivo, seppur controverso, sembra attribuibile all'allattamento al seno.

Così come nella donna gravida, anche nei bambini l'esposizione ad ambienti rurali con una grande varietà di batteri sarebbe in grado di modulare correttamente la risposta immunitaria nel suo sviluppo. Al contrario, l'assenza di colonizzazione batterica precoce delle vie aeree e la crescita in ambienti urbani piuttosto che rurali sono state associate ad un aumentato rischio di sviluppo dell'asma, consistentemente con quella che prende il nome di **ipotesi igienica**. Secondo tale ipotesi, l'aumento di incidenza delle malattie allergiche e autoimmuni caratteristico del nostro tempo sarebbe da attribuire alla crescita in ambienti eccessivamente puliti, cosa che disregolerebbe il sistema immunitario.

Dieta: numerosi studi hanno tentato di ricercare una relazione tra l'apporto di specifici micro e macronutrienti e asma. I dati in letteratura non possono considerarsi definitivi, in quanto tali studi sono gravati da difficoltà metodologiche, tuttavia le evidenze finora raccolte suggeriscono che l'apporto alimentare di vitamine A, E, zinco, frutta, verdura, e della dieta mediterranea riducano il rischio di sviluppare l'asma.

Obesità: l'obesità è in realtà l'unico caso, tra quelli qui esposti, in cui l'associazione causale con l'asma è sicura. Studi prospettici hanno infatti individuato un aumentato rischio di sviluppare asma in individui precedentemente obesi, rispetto ai soggetti normali, eliminando quindi il sospetto di causalità reciproca tra asma ed obesità da cui sono gravati gli studi epidemiologici. Non è noto se la ragione di tale associazione causale sia da attribuire all'effetto meccanico dell'obesità sulle vie aeree oppure alla produzione di sostanze **proinfiammatorie (adipochine)** da parte del tessuto adiposo.

Tabella 4

Patogenesi

L'asma viene distinto, sulla base del meccanismo patogenetico in **allergico (o immuno-mediato)** e **non allergico** (*figura 2*). Nell'ambito dell'asma allergico possiamo distinguere ancora casi **IgE-mediati** e **non IgE-mediati**. Tale distinzione non è artificiosa, ma possiede implicazioni terapeutiche. Va comunque segnalato che le alterazioni infiammatorie bronchiali risultano simili nelle varie forme di asma.

Meccanismo patogenetico dell'asma



Figura 2

Asma allergico IgE-mediato

L'evento iniziale è l'entrata in contatto con un allergene, che viene presentato dalle cellule presentanti l'antigene (APC), ossia macrofagi o cellule dendritiche, ai linfociti T. I linfociti in grado di riconoscere tale antigene iniziano a proliferare, e si differenziano verso la linea Th1 o Th2.

Nei soggetti con asma IgE-mediato e nei soggetti atopici, in genere, vi è uno sbilanciamento delle risposte immunitarie, che sono maggiormente di tipo Th2. I linfociti T cioè iniziano a produrre interleuchina 4 (IL-4) e interleuchina 13 (IL-13), richiamando le cellule B e indirizzandole verso la produzione di IgE. Tali IgE si fissano a mastociti, eosinofili e basofili, completando il processo di **sensibilizzazione**.

In seguito al successivo incontro con l'antigene avviene l'attivazione delle cellule sensibilizzate con produzione di varie interleuchine (IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13, GM-CSF-*Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor*, TNF-*Tumor Necrosis Factor*) e degranolazione con rilascio di istamina, leucotrieni e altri mediatori dell'infiammazione.

Il risultato di tutto ciò è una stimolazione diretta dei recettori sub-epiteliali vagali, con conseguente broncocostrizione riflessa, accompagnata da edema, secrezione di muco e, in condizioni estreme, ipotensione. Tale reazione viene chiamata **reazione asmatica precoce**.

Le **citochine** prodotte richiamano quindi un infiltrato infiammatorio, costituito da **mononucleati e polimorfonucleati**, soprattutto eosinofili (stimolati a proliferare e richiamati dall'IL5). Questi ultimi in particolare hanno un ruolo chiave in quanto liberano la **proteina basica maggiore (MBP)** e la **proteina cationica degli eosinofili (ECP)**, che sortiscono un duplice effetto:

- ♦ determinano direttamente danno epiteliale;
- ♦ provocano broncocostrizione.

Tale infiltrato è responsabile della **reazione asmatica ritardata**, che inizia 4-8h dopo quella precoce e persiste per 12-24h o anche più a lungo.

Asma allergico non IgE-mediato

La comprensione della patogenesi di questo tipo di asma è incompleta. Da un punto di vista anatomo-patologico, i soggetti con asma allergico non IgE-mediato mostrano infiltrazione di **eosinofili** a livello bronchiale esattamente come i soggetti con asma atopico, ma tale infiltrazione è di minore entità. Inoltre manca la produzione di IgE specifiche verso gli allergeni scatenanti. È probabile che in questi soggetti si verifichi una risposta immunitaria mista di tipo Th1/ Th2 in grado di richiamare eosinofili ma non di determinare la produzione di IgE.

Asma non allergico

I casi di asma non allergico sono tutti quelli in cui non vi è una patogenesi immuno-mediata. Esempi di tali tipologie di asma sono quello **da inalazione di ir-ritanti** (tipicamente occupazionale), i quali determinano danno diretto alla mucosa delle vie respiratorie con conseguente infiammazione e broncospasmo, oppure l'asma da Aspirina, determinato da uno squilibrio tra ciclossigenasi e lipossigenasi, con incremento della produzione di leucotrieni. Quale che sia il meccanismo patogenetico implicato nel singolo caso, lo stato infiammatorio cronico determina uno squilibrio anche a livello del SNA: la produzione continua di citochine abbassa la soglia di stimolazione dei recettori vagali delle vie aeree, mentre le stimolazioni ripetute degli archi riflessi portano a un potenziamento sinaptico periferico e centrale (il cosiddetto **wind up** neuronale, espressione della plasticità del sistema nervoso) che potenzia i riflessi di tosse e broncocostrizione. Oltre a ciò le terminazioni sensitive del SNA sembrano avere anche un proprio ruolo nel rilasciare, quando stimolate, mediatori infiammatori che a propria volta contribuiscono all'infiammazione bronchiale (**neuroinfiammazione**).

Anatomia patologica

Macroscopicamente i polmoni dei soggetti asmatici si presentano iperdistesi per iperinflazione, mentre le vie aeree sono diffusamente ristrette (il restringimento è massimo nei piccoli bronchi di 2-5 mm di diametro). Vi possono essere aree di atelettasia: per occlusione dei bronchi e bronchioli da parte di tappi mucosi spessi e adesivi.

Da un punto di vista microscopico l'infiammazione cronica, attraverso la produzione di citochine, provoca un rimodellamento della parete bronchiale. In particolare si riscontra:

- ♦ **metaplasia epiteliale** con aumento delle cellule caliciformi mucipare. Tale alterazione porta a un ispessimento dello strato di muco sopra-epiteliale che può formare tappi che ostruiscono le piccole diramazioni bronchiali (cioè i bronchioli);
- ♦ **danno epiteliale**, che si evidenzia con perdita delle ciglia e dell'orletto a spazzola delle cellule epiteliali, allentamento delle giunzioni serrate tra le cellule e, in qualche caso, creazione di spazi tra le cellule epiteliali. Tutto ciò conduce alla perdita della funzione di barriera dell'epitelio respiratorio, esponendo la sottomucosa a stimoli nocivi. Il danno epiteliale rilevabile anatomo-patologicamente correla con la severità del quadro clinico;
- ♦ **ispessimento della lamina propria**. È una delle caratteristiche anatomopatologiche distintive dell'asma. L'epitelio di rivestimento, come illustrato in precedenza, non è una semplice barriera fisica ma un tessuto immunologico-mente attivo capace di produrre numerose citochine. Il danno cronico a cui viene sottoposto stimola la produzione di citochine che determinano la cosiddetta **disfunzione epitelio-mesenchima**, con stimolo dei fibroblasti sub-epiteliali alla produzione di matrice extracellulare. Sebbene l'ispessimento della lamina propria non determini una riduzione del calibro delle vie aeree a riposo, è comunque in grado di accentuare la resistenza delle vie aeree in situazioni di broncocostrizione;
- ♦ **iperplasia e ipertrofia delle ghiandole della sottomucosa**;
- ♦ **neoangiogenesi, edema e infiltrato infiammatorio** sono il prodotto diretto dell'infiammazione cronica e contribuiscono ad incrementare lo spessore della parete bronchiale. La composizione dell'infiltrato infiammatorio può variare a

seconda della patogenesi. Studi sull'escreato hanno permesso di identificare differenti sottotipi di asma sulla base della percentuale di eosinofili, neu-trofili e cellule mononucleate presenti;

♦ **ipertrofia e iperplasia della muscolatura liscia bronchiale** la cui soglia di re-attività a stimoli broncocostrittivi si abbassa.

Fisiopatologia

In risposta a fattori scatenanti variabili in relazione al meccanismo patogenetico sottostante, nei soggetti asmatici si verifica uno spasmo acuto della muscolatura bronchiale, a risoluzione spontanea o farmacologica, seguito da infiammazione cronica delle vie aeree.

Durante l'attacco acuto lo spasmo bronchiale determina un **aumento della resistenza delle vie aeree**, con **riduzione del flusso espiratorio** (dispnea espiratoria). Il paziente è quindi stimolato a ventilare a volumi polmonari più elevati a causa dell'aria che rimane intrappolata negli alveoli. Inoltre, l'ineguale distribuzione degli scambi gassosi (aree più o meno ristrette, atelettasie, fibrosi) determinano un'alterazione del rapporto Ventilazione/Perfusione, per cui, anche se il sangue tende a ridistribuirsi verso le aree meglio ventilate (per vasocostrizione ipossica), tale compenso risulta insufficiente, e pertanto una quota significativa di sangue passerà attraverso aree mal ventilate, con effetto **shunt** e conseguente ipossiemia.

Nelle forme di asma più gravi (**stato di male asmatico**) si determina un intenso affaticamento dei muscoli respiratori, fino al cedimento muscolare ed alla conseguente insufficienza respiratoria. Le alterazioni all'emogasanalisi riflettono fedelmente quanto finora descritto (**tabella 5**).

Alterazioni all'emogasanalisi

Fase iniziale	Fase finale
♦ Ipossiemia	♦ Ipossiemia
♦ Ipocapnia	♦ Ipercapnia
♦ Alcalosi respiratoria	♦ Acidosi respiratoria

Tabella 5

Al di fuori delle crisi acute la sintomatologia clinica può essere silente, sebbene un certo grado di restringimento bronchiale possa persistere e sia rilevabile agli esami strumentali (vedi paragrafo Diagnosi).

Clinica

La clinica dell'asma è caratterizzata dall'alternarsi di crisi acute e periodi di remissione della patologia. Durante gli attacchi acuti di asma vi è un'estrinsecazione completa, più o meno grave, dei segni e sintomi della malattia. Durante i periodi intercritici la sintomatologia può essere sostanzialmente silente e la patologia può essere individuata solo mediante esami strumentali.

Le crisi asmatiche tendono a verificarsi spontaneamente **di notte o nelle prime ore del mattino**, con una frequenza variabile a seconda della gravità del quadro clinico, ma possono essere innescate anche da fattori esterni, tra cui:

- ♦ allergeni (soprattutto pollini, acari della polvere, pelo di animali, scarafaggi);
- ♦ inquinanti ambientali;
- ♦ inquinanti presenti sull'ambiente di lavoro;
- ♦ fumo attivo e passivo;

- ♦ infezioni respiratorie;
- ♦ esercizio fisico;
- ♦ aria fredda;
- ♦ stress emotivo;
- ♦ farmaci (soprattutto acido acetilsalilico e β -bloccanti).

La **frequenza** con cui si verificano le crisi asmatiche in relazione ai periodi intercritici e alla terapia viene utilizzata sia come metodo di stadiazione della patologia sia per guidare il piano terapeutico, assieme agli indispensabili esami strumentali.

La storia naturale dell'asma non prevede necessariamente un peggioramento della patologia: le evidenze finora raccolte mostrano percentuali variabili di progressione o remissione della patologia nel tempo. Comunque i pazienti che presentano già all'esordio un fenotipo più grave della patologia hanno meno probabilità di remissione ed una diminuzione progressiva del FEV-1 (*Forced Expiratory Volume in the 1st second*) più marcata nel corso del tempo. In particolare tale diminuzione progressiva del FEV-1 rifletterebbe il rimodellamento della parete bronchiale associato all'asma, che risulta alla fine in un'ostruzione bronchiale fissa, il che rende sempre più difficile differenziare l'asma dalla Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO), soprattutto negli adulti e negli anziani.

Sintomatologia

I sintomi di una crisi asmatica sono rappresentati da:

- ♦ tosse non produttiva;
- ♦ dispnea espiratoria;
- ♦ respiro sibilante;
- ♦ senso di costrizione toracica;
- ♦ tosse produttiva (compare in genere al termine della crisi).

Le prime tre manifestazioni identificano la triade sintomatologica dell'**asma classica**, così chiamata per distinguerla da altre forme di asma meno comuni che possono manifestarsi solo con tosse o con dispnea da sforzo, ma che poi agli esami strumentali risultano essere asma.

Nel caso in cui la crisi asmatica sia particolarmente grave, oltre alle manifestazioni precedentemente elencate possono comparire:

- ♦ evidente utilizzo dei muscoli accessori della respirazione;
- ♦ polso paradossale;
- ♦ rantoli.

Le prime due derivano dall'instaurarsi di una pressione intratoracica fortemente negativa e indicano che l'ostruzione respiratoria è molto marcata. Il terzo invece, contemporaneamente alla scomparsa o riduzione dei sibili, è indicativo di soffocamento imminente, e obbliga a un intervento tempestivo con ventilazione meccanica.

Obiettività clinica

L'esame obiettivo durante i periodi intercritici può essere del tutto normale, e l'unica anomalia potrebbe essere la presenza di **rumori secchi, quali fischi e sibili**, (in particolare all'espirazione forzata) all'auscultazione del torace, indicativi di un certo grado di broncostenosi.

Durante le crisi invece, il paziente si presenta tachipnoico, sofferente, pallido, sudato e, se la crisi è grave, cianotico e con rientramenti toracici da utilizzo dei muscoli accessori della respirazione. Il torace è:

- ♦ all'ispezione: iperinsufflato, con appiattamento degli spazi intercostali;
- ♦ alla palpazione: il fremito vocale tattile è ridotto;
- ♦ alla percussione: iperfonesi, compatibile con l'iperinsufflazione polmonare;

- all'auscultazione: rumori secchi e netta riduzione del murmure vescicolare, fino al silenzio respiratorio, indice di estrema gravità.

Diagnosi

La diagnosi di asma, secondo le Linee Guida GINA 2015, richiede:

- riscontro (anche anamnestico) di sintomatologia tipica;
- documentazione di un'eccessiva variabilità della funzione polmonare;
- documentazione della limitazione reversibile del flusso aereo.

I sintomi sui quali si fonda il sospetto clinico di asma sono la dispnea accessoriale e/o variabile, il respiro sibilante, il senso di costrizione toracica, spesso associati a tosse, in relazione a fattori scatenanti noti (figura 3). Importanti fattori di rischio sono la presenza di atopia e la familiarità.

L'associazione dei sintomi tra loro, l'insorgenza variabile per frequenza e intensità, ma con preferenza per le ore notturne o il primo mattino, l'esistenza di fattori scatenanti quali infezioni virali, esercizio fisico, mutamenti meteorologici, esposizione ad allergeni, aumentano la probabilità della diagnosi di asma, mentre la presentazione isolata dei sintomi, l'espettorazione cronica, la dispnea accompagnata da vertigini e parestesie, il dolore toracico, la dispnea da esercizio accompagnata da stridore inspiratorio ne diminuiscono la probabilità. Gli accertamenti strumentali dovrebbero essere effettuati preferibilmente prima di intraprendere il trattamento ed in assenza di infezioni respiratorie intercorrenti, che ne possono alterare i risultati.

La diagnosi differenziale dell'asma è piuttosto ampia e inoltre l'asma può emularsi alla BPCO (figura 4) (tabella 6).

Patologie considerate per la diagnosi differenziale

Patologie considerate per la diagnosi differenziale dell'asma

- BPCO
- Tosse postvirale
- Pertosse
- Reflusso gastroesofageo
- Rinosinusite
- Farmaci (ACE-inibitori, bloccanti)
- Embolia polmonare
- Inalazione di corpo estraneo
- Disfunzione delle corde vocali
- Discinesia ciliare primaria
- Bronchiectasie
- Displasia broncopolmonare
- Fibrosi cistica
- Deficit di α_1 -antitripsina
- Cardiopatia congenita
- Insufficienza cardiaca

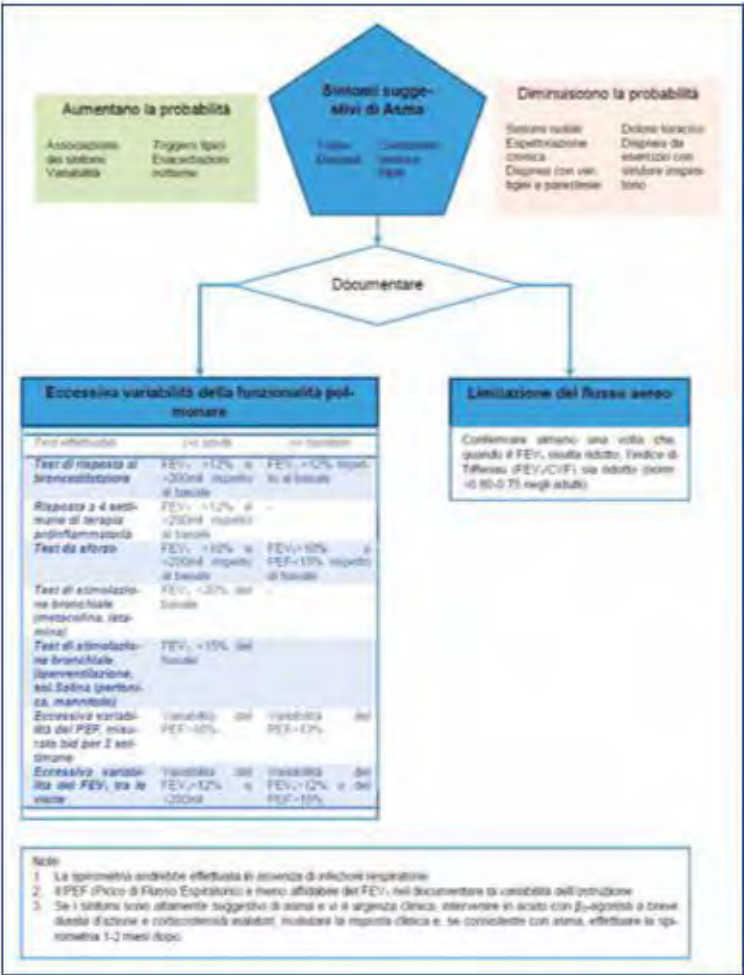
Tabella 6

TERAPIA PER IL CONTROLLO DELL'ASMA

Le opzioni terapeutiche a disposizione del medico comprendono:

- counseling;
- interventi farmacologici (figura 5);
- Interventi non farmacologici.

Algoritmo per la diagnosi di asma



Fonte: GINA - Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Update 2015, modificata

Figura 3

Diagnosi differenziale dell'asma

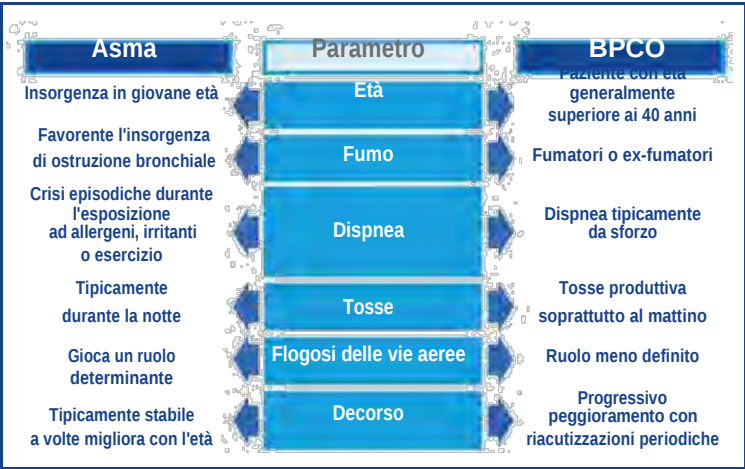
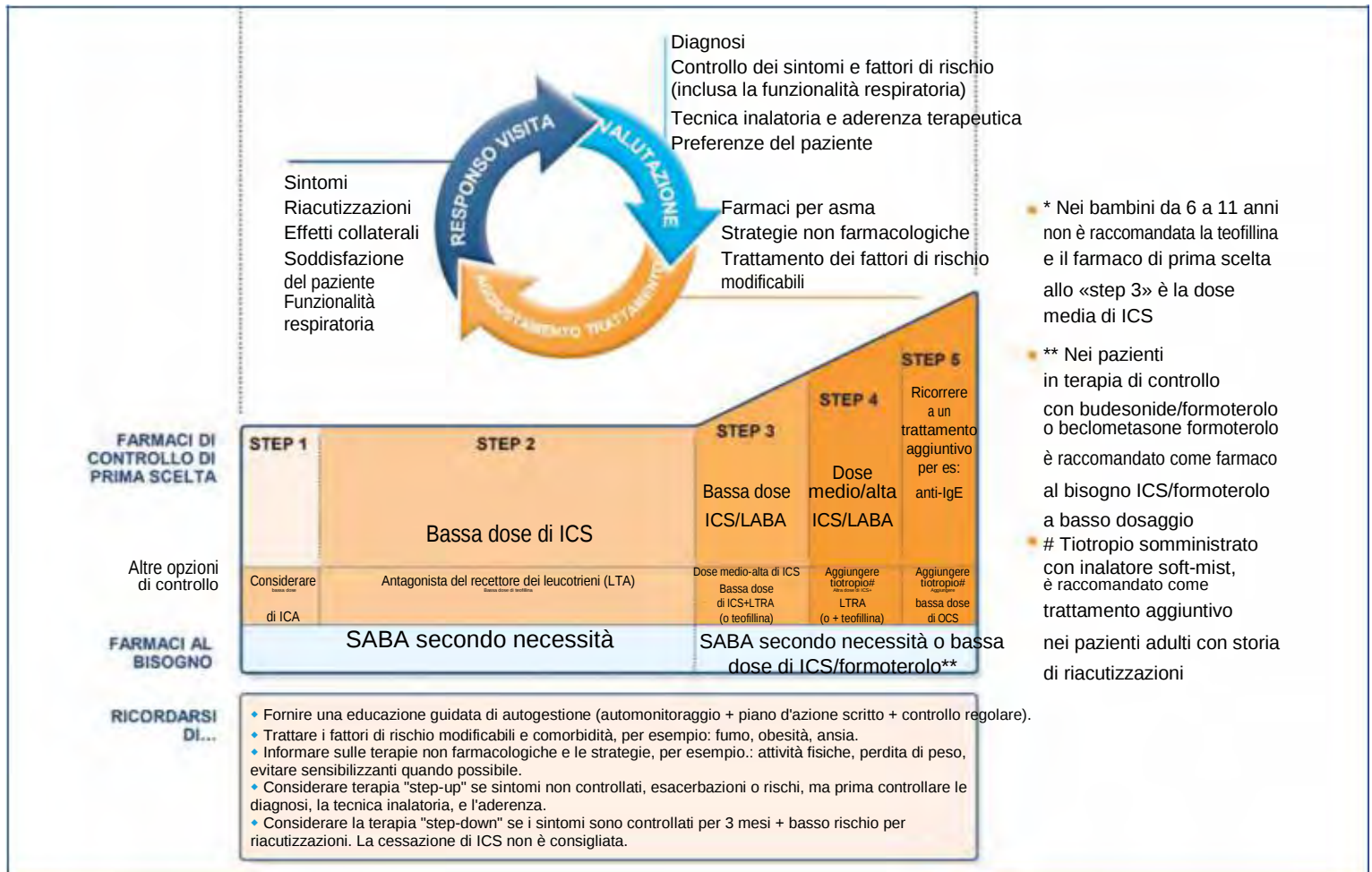


Figura 4

Approccio progressivo alla terapia dell'asma nell'adulto



Fonte: GINA 2015

Figura 5

L'attività di *counseling* è essenziale per stabilire un'efficace alleanza terapeutica con il paziente, in quanto la motivazione di quest'ultimo è basilare per il controllo della malattia. A questo scopo, un'efficace comunicazione tra il medico e il paziente risulta imprescindibile. I farmaci e le terapie non farmacologiche a disposizione per il trattamento dell'asma sono classificabili in **tre categorie** (tabella 7).

β_2 -agonisti

Come precedentemente affermato, la muscolatura liscia bronchiale possiede recettori β_2 -adrenergici la cui stimolazione determina **broncodilatazione**. La stimolazione di tali recettori può quindi fornire un rapido sollievo dalla sintomatologia broncocostrittiva tipica di una crisi asmatica.

Da un punto di vista chimico i β_2 -agonisti sono strutturalmente simili alle catecolamine, epinefrina e norepinefrina, ma successive modifiche della struttura di base conferiscono loro la specificità d'azione per i recettori β_2 -adrenergici e una capacità più o meno spiccata di evitare la degradazione da parte delle monoamminossidasi (MAO) o delle catecol-O-metiltrasferasi (COMT), gli enzimi che degradano le catecolamine, prolungando in maniera più o meno evidente la loro durata d'azione.

Opzioni terapeutiche disponibili per l'asma

Farmaci per la sintomatologia acuta

- β_2 -agonisti a breve durata d'azione (o *short acting* β_2 -agonists, SABA)
- Corticosteroidi *per os*

Farmaci "di fondo"

- Corticosteroidi inalatori
- β_2 -agonisti a lunga durata d'azione (LABA)
- β_2 -agonisti a durata d'azione ultra lunga (ultra-LABA)

Terapie aggiuntive per i pazienti con asma severa

- Corticosteroidi *per os*
- Antileucotrieni
- Teofillina
- Antagonisti muscarinici
- Anticorpi anti-IgE (omalizumab)
- Termoplastica bronchiale
- Trattamento ad alta quota
- Interventi psicologici

Tabella 7

Proprio in virtù delle loro caratteristiche farmacocinetiche i β_2 -agonisti si distinguono in differenti categorie:

- *short acting β_2 -agonists* (SABA): salbutamolo, terbutalina, fenoterolo;
- *long acting β_2 -agonists* (LABA): salmeterolo e formoterolo;
- *ultra long acting β_2 -agonists* (ultra-LABA): indacaterolo, olodaterolo, vilanterolo.

I **SABA** sono caratterizzati da un inizio d'azione rapido (1-5 minuti) e da un effetto di durata limitata (2-6 ore). Per tali caratteristiche sono generalmente impiegati negli attacchi acuti di asma e non come terapia di fondo. In particolare, lo schema posologico per il salbutamolo prevede la somministrazione di 100-200 mcg fino a 4v/24h.

I **LABA**, invece, hanno un inizio d'azione compreso tra 5 e 15 minuti e una durata d'azione fino a 12 ore e risulta pertanto più razionale impiegarli come terapia di fondo con somministrazione *bis in die*. L'effetto dei LABA dura fino a 12 ore in virtù della loro liposolubilità (formoterolo) o della capacità di restare ancorati al recettore (salmeterolo). In entrambi i casi agiscono come delle preparazioni a lento rilascio.

Gli **ultra-LABA**, invece, recentemente sviluppati, sono caratterizzati da un inizio d'azione piuttosto rapido (attorno ai 5 minuti) e da un effetto che persiste per 24 ore, permettendo la **monosomministrazione giornaliera**. Si configurano pertanto anch'essi come **terapia di fondo**, alternativi ai LABA, che intendono superare per efficacia e tollerabilità. In particolare l'**indacaterolo** si è dimostrato superiore ai LABA tradizionali sia in termini di efficacia che, soprattutto, di tollerabilità, non mostrando i tipici effetti avversi della classe farmacologica né tachifilassi, ciò probabilmente grazie alla sua elevata selettività per i recettori β_2 -adrenergici (Battram C, 2006). La durata d'azione degli ultra-LABA è da ascrivere alla loro capacità di legarsi alla membrana plasmatica e rimanere così in prossimità dei recettori bersaglio per diverse ore.

I farmaci β_2 -agonisti vengono somministrati preferibilmente **per via inalatoria**, in modo da determinare una maggior broncodilatazione e minori effetti collaterali rispetto alle vie di somministrazione orale o parenterale. Soltanto in caso di crisi asmatica grave vi è indicazione alla somministrazione sottocutanea, intramuscolare oppure endovenosa di un SABA.

Gli **effetti collaterali** derivanti dal trattamento con i β_2 -agonisti derivano principalmente dalla stimolazione di recettori β extrapolmonari e sono costituiti da **tremore muscolare, tachicardia, palpitazioni, ipokaliemia, iperattività**. L'**ipossiemia**, di raro riscontro, è invece dovuta ad alterazione del fisiologico rapporto ventilazione/perfusione, a causa del blocco della vasocostrizione ipossica indotto dai β_2 -agonisti.

Corticosteroidi

I corticosteroidi sono impiegati da diversi decenni nel trattamento dell'asma in virtù dei loro effetti antinfiammatori. Questi farmaci non determinano broncodilatazione, ma possono tuttavia produrre una riduzione significativa della reattività bronchiale e ridurre la frequenza delle riacutizzazioni di asma se somministrati come terapia cronica. I corticosteroidi nell'asma possono essere somministrati per via inalatoria (CSI), orale o parenterale, tuttavia i gravi effetti collaterali associati alla terapia cronica con tali farmaci hanno fatto sì che le ultime due vie di somministrazione siano riservate ai pazienti con asma grave che richiedano una terapia più complessa. I corticosteroidi *per os* o endovenosi figurano infatti tra le terapie aggiuntive per l'asma.

La terapia cronica o di **controllo** dell'asma si basa quindi su aerosol di corticosteroidi. L'introduzione di corticosteroidi liposolubili quali il **beclometasone**, **budesonide**, **flunisolide**, **fluticasone**, **triamcinolone** ha permesso di ridurre notevolmente l'assorbimento di questi farmaci. Una dose giornaliera di 400µg di beclometasone equivale a circa 10-15 mg di prednisone, con effetti sistemici peraltro molto meno frequenti. Nonostante sia possibile raggiungere alte dosi di corticosteroidi il rischio di inibizione corticosurrenalica è minimo.

Gli **effetti collaterali** più frequenti sono invece rappresentati dalla **candidiasi orofaringea** (diminuibile effettuando gargarismi con sola acqua dopo la somministrazione dei CSI) e dalla **raucedine**. Nei bambini i CSI possono determinare ritardo della crescita (determinato anche dall'asma stesso), pur non influenzando negativamente sulla statura finale e aumentare il **rischio di osteoporosi e cataratta**.

L'efficacia clinica dei corticosteroidi nell'asma è comunque ampiamente dimostrata: tali farmaci riducono l'infiammazione delle vie aeree, migliorano la funzione polmonare, riducono il tasso di riacutizzazioni e la mortalità per asma (Guilbert, 2006).

Nei pazienti non adeguatamente controllati con dosi *standard* di un CSI, l'associazione di un LABA è più efficace di un ulteriore aumento della dose di CSI. Il miglioramento della sintomatologia è generalmente rapido e persistente.

Così come per i β_2 -agonisti, anche per i CSI sono stati sviluppati nuovi principi attivi a durata d'azione maggiore e con migliori profili di tollerabilità, quali il **mometasone furoato** (già disponibile come spray nasale per il trattamento della rinite allergica) e la **ciclesonide**. Quest'ultima in particolare viene somministrata alla dose giornaliera di 160 µg in monosomministrazione in *device* pressurizzati che ne permettono la distribuzione nelle piccole vie aeree con scarsa deposizione nel cavo orale e quindi bassa incidenza di candidiasi orofaringea (*tabella 8*). Una volta assorbita la ciclesonide subisce un ampio effetto di primo passaggio epatico, cosa che praticamente annulla gli effetti collaterali sistemici (incidenza simile al *placebo*) e il rischio di soppressione surrenalica (Dahl, 2006) (Hübner M, 2005).

Basse, medie e alte dosi dei CSI in adulti e adolescenti (≥ 12 anni)

Corticosteroidi inalatori	Dose giornaliera totale (mcg)		
	Bassa	Media	Alta
Beclometasone dipropionato (CFC)	200-500	>500-1000	>1000
Beclometasone dipropionato (HFA)	100-200	>200-400	>400
Budesonide (DPI)	200-400	>400-800	>800
Ciclesonide (HFA)	80-160	>160-320	>320
Fluticasone propionato (DPI or HFA)	100-250	>250-500	>500
Mometasone furoato	110-220	>220-440	>440
Triamcinolone acetonide	400-1000	>1000-2000	>2000

Fonte: GINA 2015

Tabella 8

Antileucotrieni

I leucotrieni (LT) sono importanti mediatori di molte patologie infiammatorie e dell'anafilassi, motivo per il quale sono diventati anch'essi il **target** di farmaci volti a contenere l'infiammazione delle vie aeree caratteristica dell'asma. I farmaci che rientrano in tale gruppo sono rappresentati da:

- zileuton;

- montelukast;
- zafirlukast.

I primi due agiscono come antagonisti del recettore dei LT sulle cellule ber-saglio, mentre l'ultimo inibisce l'enzima lipossigenasi (LOX) essenziale per la produzione dei LT.

Il vantaggio principale degli antagonisti dei LT consiste nella possibilità di somministrarli *per os* come compresse masticabili o in bustine: alcuni pazienti, soprattutto i bambini, trovano difficile la somministrazione *per via inalatoria*.

Lo zileuton, tuttavia, risulta comunque poco impiegato a causa della necessità di somministrarlo 4 volte al giorno e inoltre mostra occasionale tossicità epatica (Katzung, 2006).

La dose raccomandata nel trattamento dell'asma bronchiale di montelukast è pari a 10 mg/die nell'adulto, a 5 mg/die oppure 4 mg/die rispettivamente nel bambino di età compresa fra 6 e 14 anni e fra 6 mesi e 5 anni.

La dose di zafirlukast è pari a 40-80 mg/die negli adulti e nei ragazzi con più di dodici anni.

Nonostante i suoi vantaggi, gli antileucotrieni non sono una terapia di prima linea nell'asma in quanto la loro efficacia clinica è poco studiata e comunque, dalle evidenze disponibili, appare limitata (GINA 2015).

Xantine

Fra le xantine, la **teofillina** è il broncodilatatore più efficace e trova il suo impiego nella terapia dell'asma come eventuale aggiunta alla terapia "di fondo" con CSI. La teofillina sembra migliorare il controllo dell'asma a lungo termine, anche se tali benefici sarebbero comunque di entità limitata (GINA 2015).

I principali **vantaggi** della teofillina sono rappresentati dal basso costo (vantaggio non trascurabile in pazienti economicamente disagiati e nei casi in cui le risorse sanitarie siano limitate) e dalla possibilità di somministrarla *per os*, anche in preparazioni a lento rilascio, che permettono di prolungarne gli effetti broncodilatatori fino a 12 ore.

A questi si affiancano però svantaggi non di poco conto, quali la **tossicità cardiaca** (la teofillina può determinare l'insorgenza di tachiaritmie fatali) e un **indice terapeutico ristretto**, che rende necessario il monitoraggio periodico della concentrazione plasmatica del farmaco.

La somministrazione orale di teofillina inizia con una dose di 3-4 mg/Kg ogni sei ore, che va aumentata ogni 2-3 giorni fino al raggiungimento della concentrazione plasmatica terapeutica desiderata (10-20 mg/L) o della comparsa di effetti collaterali.

Tra gli effetti collaterali della teofillina figurano: **tremore, nervosismo, tachiaritmie cardiache, incremento della secrezione acida gastrica e nervosismo**. Altro effetto collaterale è rappresentato da un **miglioramento della contrattilità muscolare e della resistenza alla fatica**, cosa che risulta di valore terapeutico nell'antagonizzare la fatica dei muscoli respiratori.

Antagonisti muscarinici

Come illustrato in precedenza, il rilascio di ACh da parte delle terminazioni nervose parasimpatiche che innervano le vie respiratorie è uno dei determinanti della broncocostrizione, il momento fisiopatologico caratteristico della sintomatologia asmatica.

L'impiego di antagonisti muscarinici trova quindi il suo razionale nell'antagonizzare uno dei principali meccanismi di broncocostrizione.

Il coinvolgimento delle vie parasimpatiche nelle risposte broncospastiche sembra tuttavia variare da individuo a individuo. Inoltre le concentrazioni di antagonisti muscarinici necessarie ad inibire totalmente la broncocostrizione sono largamente superiori a quelle terapeutiche, le quali agiscono invece solo sulla componente vagale della broncocostrizione.

In conseguenza di queste caratteristiche i **Long Acting Muscarinic Antagonist (LAMA)**, quali: **aclidino, glicopirronio e tiotropio** rappresentano una **possibile aggiunta** alla terapia combinata **CSI+LABA** ad alte dosi, oppure **un'alternativa ai 2-agonisti** qualora questi ultimi fossero controindicati.

L'impiego di antagonisti muscarinici aumenta sia la broncodilatazione indotta dai 2-agonisti sia, a lungo termine, la funzionalità polmonare ed il numero delle riacutizzazioni (GINA 2015).

Anticorpi anti-IgE (omalizumab)

Nell'asma atopico le IgE giocano un ruolo patogenetico fondamentale, che può essere contrastato efficacemente grazie all'impiego dell'omalizumab, un anticorpo monoclonale umanizzato diretto contro il frammento cristallizzabile delle IgE.

L'omalizumab è efficace nel ridurre la dose necessaria di corticosteroidi orali o inalatori e nel ridurre il numero di riacutizzazioni dell'asma. È inoltre efficace anche nella rinite allergica. Nonostante la sua grande efficacia, il costo elevato ha fatto sì che venga utilizzato come terapia di secondo livello per pazienti con asma scarsamente controllata e in quelli con una concomitante rinite allergica moderata e grave. L'omalizumab viene somministrato **per via sottocutanea ogni 2-4 settimane**, a una dose che viene calcolata sulla base dei livelli di IgE circolanti (Brunton et al., 2010).

PRINCIPI DI TERAPIA

L'obiettivo della terapia dell'asma deve essere il controllo della sintomatologia e la prevenzione delle riacutizzazioni. A tal fine le linee guida GINA propongono di utilizzare ciclicamente la sequenza: **valuta - tratta - rivaluta**. Secondo tale approccio, ad una iniziale valutazione del paziente, sia clinica che strumentale, segue la somministrazione della terapia e una rivalutazione del paziente. Il trattamento di fondo verrà impostato in base alla sintomatologia del paziente ed eventualmente modificata aggiungendo o sottraendo uno o più farmaci.

Alternative di prima scelta vengono considerati i corticosteroidi per via inalatoria in associazione o meno con i LABA a dosaggi medio-bassi. In caso di insufficiente controllo della sintomatologia sarà necessario uno **step up** della terapia; questo potrà consistere in un aumento del dosaggio della terapia già in atto oppure potranno essere aggiunti farmaci di seconda scelta quali gli antileucotrieni, la teofillina, gli anticolinergici e, in casi selezionati, l'omalizumab.

Al contrario in caso di controllo della sintomatologia per almeno 3 mesi e di una minore frequenza delle riacutizzazioni si potrà valutare uno **step down** del trattamento e cioè una riduzione del dosaggio dei farmaci di prima linea oppure la sottrazione dalla terapia del paziente di uno o più farmaci di seconda linea (**tabella 9**).

• **Approccio step up:** definito anche **a rialzo o a gradini**. Consiste o nell'aggiunta di ulteriori principi attivi alla terapia farmacologica iniziale o nell'aumento del dosaggio dei principi attivi in corso di terapia in caso di mancato controllo dei sintomi.

• **Approccio step down:** o definito **a ribasso**. Tale approccio prevede o l'interruzione dell'impiego di alcuni principi attivi in corso di terapia o la riduzione del dosaggio di tali principi attivi una volta stabilizzato il quadro clinico del paziente.

Approccio *step up* e *step down* della gestione terapeutica dell'asma

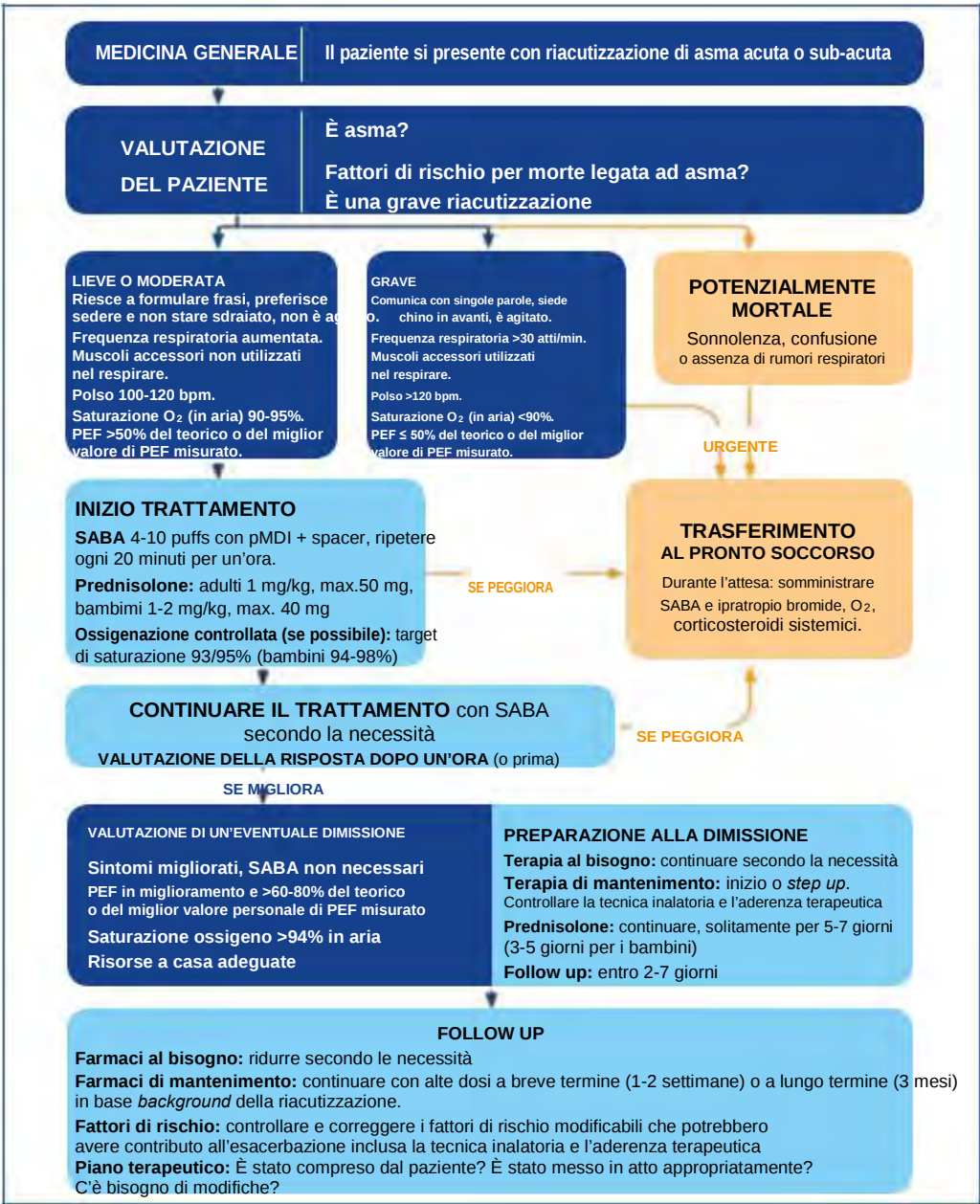
Livello di controllo	Azione
Ben controllato	Continuare o valutare <i>step down</i>
Non controllato	<i>Step up</i> (in alternativa: altre opzioni dello stesso livello di terapia)
Parzialmente controllato	Valutare aderenza, modalità di assunzione dei farmaci, comorbidità, rischi di <i>step up</i>
Riacutizzazione	Trattare la riacutizzazione Valutare <i>step down</i>

Tabella 9

APPROCCIO ALLE RIACUTIZZAZIONI

Per riacutizzazioni si intendono quegli episodi di ripresentazione o peggioramento della sintomatologia (dispnea, tosse, sibili o *wheezing* eccetera) rispetto a uno stato precedentemente noto o riferito dal paziente. Una riacutizzazione può essere anche la prima manifestazione in un paziente fino a quel momento asintomatico. La diagnosi di riacutizzazione è sia clinica (peggioramento della sintomatologia del paziente rispetto ad uno stato precedentemente noto o riferito dal paziente), sia strumentale, consistendo in una riduzione dei valori di PEF o FEV-1. L'approccio clinico a tali situazioni consisterà innanzitutto nella valutazione di parametri che aiutano a selezionare i pazienti che possono essere

Algoritmo per la gestione delle riacutizzazioni dell'asma in medicina generale



Fonte: GINA 2015

Figura 6

trattati ambulatorialmente e quelli da ospedalizzare. Sono infatti da **ospedalizzare** i pazienti con saturazione <90 per cento; frequenza cardiaca >120 bpm; PEF <50 per cento del predetto; frequenza respiratoria >30 atti al minuto, segni di anafilassi sistemica e difficoltà nella produzione verbale.

Pazienti che invece presentano un quadro clinico meno impegnativo possono essere **trattati ambulatorialmente** e lo schema terapeutico dovrebbe essere il seguente:

- ♦ SABA: 4-10 puff mediante erogatore con distanziatore ogni 20 minuti per un'ora;
- ♦ prednisolone: 1 mg/kg nell'adulto (fino a 50 mg) oppure 1-2 mg/kg nel bambino (fino a 40 mg);
- ♦ ossigenazione controllata: target di saturazione negli adulti 93-95 per cento mentre nei bambini 94-98 per cento.

Il paziente dovrebbe essere tenuto sotto osservazione e rivalutato dopo un'ora. Se c'è miglioramento della sintomatologia e dei parametri di funzionalità respiratoria (PEF e saturazione dell'ossigeno) può essere impostato un *follow up* a breve-medio termine del paziente. Questi dovrà infatti essere rivisto entro 7 giorni e poi a 2-4 settimane.

Per quanto riguarda la **terapia domiciliare**, mentre il farmaco per il sollievo (*reliever*) dovrà tornare a essere utilizzato "al bisogno", per quanto riguarda i farmaci per il controllo (*controller*) si potrà valutare se continuare con uno *step up* per un periodo limitato (1-2 settimane), oppure per un periodo più lungo (1-3 mesi), oppure invece continuare con la terapia precedentemente consigliata.

L'algoritmo in *figura 6* riassume quanto esposto per la gestione delle riacutizzazioni dell'asma.

MODALITÀ DI PARTECIPAZIONE AL CORSO

TEST

Punto Effe, per il 2015, propone 3 corsi FAD per complessivi 37,5 crediti formativi, aperti a tutti i farmacisti territoriali.

È possibile fruire dei corsi esclusivamente in combinazione con l'abbonamento alla rivista. Per maggiori informazioni www.edracorsi.it

CHE COS'È L'ATOPIA?

La tendenza familiare a sviluppare reazioni da ipersensibilità di tipo III

Il processo che porta alla produzione di IgE per un determinato antigene e alla loro fissazione su basofili e mastociti

La predisposizione personale o familiare a produrre IgE verso sostanze ubiquitarie

Una patologia caratterizzata da infiammazione cronica e iperreattività delle vie aeree

DURANTE LA FASE INIZIALE DI UN ATTACCO

ACUTO DI ASMA SONO PRESENTI:

Ipossiemia, ipocapnia, alcalosi respiratoria

Ipossiemia, ipercapnia, alcalosi respiratoria

Ipossiemia, ipercapnia, acidosi respiratoria

Ipossiemia, ipocapnia, acidosi respiratoria

I CORTICOSTEROIDI, QUANDO SOMMINISTRATI IN OCCASIONE DI UN ATTACCO ACUTO DI ASMA:

Determinano direttamente e immediatamente broncodilatazione

Hanno un effetto broncodilatatore diretto che dura fino a 12 ore

Riducono l'infiammazione e l'edema delle vie aeree, e

potenziano la trasmissione adrenergica

Sono di seconda scelta, rispetto all'omalizumab

L'OMALIZUMAB:

È la terapia di prima scelta negli attacchi acuti di asma

È un analogo strutturale dei corticosteroidi

È indicato nell'asma non allergico

È indicato nell'asma atopico

NELL'APPROCCIO ALLA TERAPIA DELL'ASMA:

Gli antileucotrieni sono i farmaci di prima scelta

È essenziale motivare adeguatamente il paziente per ottenere un buon controllo della patologia

Dopo il primo mese è sempre consigliabile aumentare le dosi di corticosteroidi inalatori

Il salbutamolo è da considerarsi un farmaco "di fondo"

LA DIAGNOSI DI ASMA:

Richiede la documentazione di un'ostruzione reversibile del flusso aereo

Richiede la documentazione di un'ostruzione fissa del flusso aereo

È clinica

Viene effettuata *ex juvantibus*

MODULO 6

Gestione del paziente con patologie croniche ostruttive delle vie aeree

ABSTRACT

Le malattie croniche ostruttive delle vie aeree possono condizionare in maniera significativa la vita dei pazienti alterandone la qualità. Tali malattie risultano spesso sottostimate e sottodiagnosticate.

Un approccio multidisciplinare integrato tra specialisti, medici di medicina generale e farmacisti può rappresentare un modello innovativo di gestione delle cronicità in grado di ottimizzare l'approccio diagnostico-terapeutico al paziente, migliorare l'appropriatezza prescrittiva e l'aderenza alla terapia, influenzando positivamente gli *outcome* di natura sia clinica sia economica. Nel seguente modulo verrà descritta l'esperienza messa in essere nell'ambito del progetto QuADRO volto alla valutazione e al miglioramento dell'appropriatezza diagnostico-terapeutica della Bronco Pneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO). Verranno in particolare presentate le fasi fondamentali in cui si è svolta l'attività, gli strumenti utilizzati per la realizzazione delle stesse e i principali risultati raggiunti

Ettore Novellino¹, Alessandro Vatrella², Daria Putignano¹, Denise Fiorentino¹, Enrica Menditto¹

¹Dipartimento di Farmacia,
Università Federico II, Napoli

²Dipartimento di Medicina e Chirurgia,
Università degli Studi, Salerno

GESTIONE INTEGRATA DELLE CRONICITÀ

Le malattie croniche rappresentano una delle maggiori sfide degli attuali sistemi sanitari dei Paesi Europei ad alto e medio reddito. Pertanto, i modelli di cura si stanno evolvendo verso un approccio multidisciplinare e integrato del paziente affetto da patologie croniche, con ridefinizione e valorizzazione del ruolo professionale di alcune figure sanitarie.

Intervenire sulle cronicità significa **rispondere alle esigenze di pazienti complessi** che richiedono costante assistenza e monitoraggio in tutte le fasi di evoluzione della malattia. Approcci basati sul modello del **Cronich Care Model (CCM)** e suoi adattamenti (Wagner et al. 1996, Ham 2010, Nuño et al. 2012) offrono un esempio ottimale di assistenza verso cui mirare, proponendo l'adozione di un approccio assistenziale essenzialmente fondato sull'**integrazione** delle attività svolte a diversi livelli dalle varie figure professionali (Medici di medicina generale, specialisti, farmacisti, infermieri, e personale tecnico) e centrato sul paziente. La realizzazione di un modello a gestione integrata trova le sue fondamenta in cinque elementi chiave:

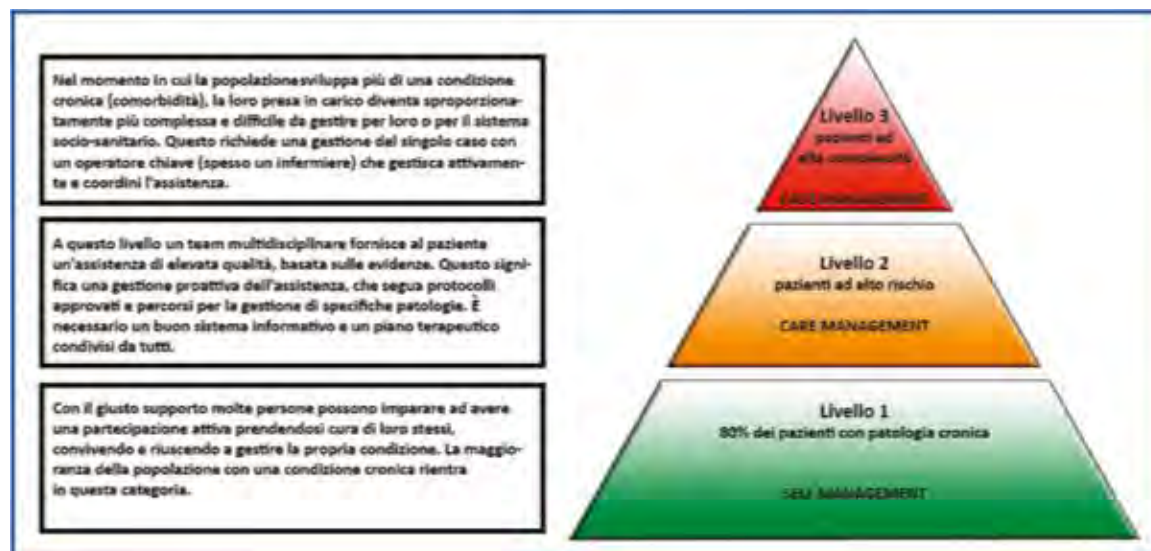
linee guida diagnostico-terapeutiche e organizzative valide e condivise da tutti gli operatori coinvolti nel sistema;
modelli cooperativi composti da gruppi multidisciplinari e multiprofessionali;
formazione continua degli operatori;
supporto formativo al paziente e ai suoi familiari;
sistemi informativi idonei a fornire le informazioni necessarie alla identificazione della popolazione target, al follow-up attivo e monitorato,
alle valutazioni dei processi e degli esiti.

Nell'ottica del CCM, la gestione del paziente è affidata a un team multiprofessionale che in funzione della gravità della patologia del paziente, ne individua le necessità assistenziali per cui ciascuna figura professionale interviene a diversi stadi secondo le proprie competenze. Tale modalità di intervento si realizza pienamente nel **Kaiser Permanent (KP)**, che è un modello evoluto del CCM, in cui si dettaglia la "stratificazione dei bisogni assistenziali" del paziente su tre livelli diversi (*figura 1*):

- ♦ **Livello 1:** bisogno di assistenza sanitaria relativamente basso per una condizione di cronicità facilmente controllabile.
- ♦ **Livello 2:** bisogno di assistenza più complesso per condizioni cliniche non perfettamente compensate e stabili.
- ♦ **Livello 3:** bisogni complessi e/o utilizzo intensivo di assistenza secondaria non pianificata.

detto **empowerment** del paziente. L'intero percorso assistenziale prevede il monitoraggio continuo del paziente, per cui è di basilare importanza poter disporre di un **sistema informativo** adeguato in grado di fornire i dati e le informazioni necessarie agli operatori e di un **sistema di indicatori** idonei alle analisi di processo e di esito; elementi alla base dello sviluppo di un percorso di **audit clinico**.

Stratificazione di gravità dei pazienti con patologia cronica



Fonte: *La gestione della cronicità nel setting della Medicina Generale*, modificata

Figura 1

Questi tre livelli di bisogni assistenziali prevedono diverse modalità di approccio alle cronicità dei pazienti, raggruppate in quattro tipologie fondamentali che discriminano le condizioni del paziente e le diverse competenze dei profili professionali degli operatori:

Self Care and Self Management: aiuta le persone nel gestire specifiche condizioni e nell'adottare misure adeguate.

Disease Management: team multidisciplinari che forniscono cure di elevata qualità, basate sulle evidenze, compresi percorsi e protocolli terapeutici

Case Management: solitamente infermieri, che prendono in carico i pazienti ad alto rischio

Knowledge management: formazione ed aggiornamento degli operatori con sviluppo delle loro capacità gestionali.

A fronte di ciò, la gestione integrata delle cronicità, insita nel CCM, prevede innanzitutto l'identificazione del **target** di pazienti su cui intervenire mediante **protocolli diagnostico-terapeutici condivisi** che tengano conto delle risorse e dei mezzi disponibili. Inoltre, al fine di seguire il paziente in tutto il percorso diagnostico-terapeutico, nel CCM è prevista la costruzione di un piano di **follow-up** personalizzato sul fabbisogno globale del singolo paziente concordato dagli operatori, formati ed aggiornati, e il paziente stesso. A fronte di ciò il paziente in questo percorso dovrà essere motivato dagli operatori sanitari e prendere coscienza del proprio piano di cura, il cosiddetto

DISEASE MANAGEMENT

La necessità di definire con coerenza un equilibrio tra efficacia dell'azione clinica e ottimizzazione delle risorse, nella logica di un progressivo miglioramento della qualità dei servizi sanitari e soprattutto dell'integrazione tra diverse aree di competenza, ha sviluppato un modello assistenziale denominato *disease management* (DM).

La prospettiva assunta adottata nel DM si focalizza principalmente sull'**a-spetto gestionale della patologia**. Esso, infatti, indica una metodologia di gestione basata su un approccio multidisciplinare e integrato della malattia, teso al miglioramento dei risultati (*outcome*) clinici e della qualità dei servizi offerti al paziente, nell'ottica della razionalizzazione e del contenimento della spesa sanitaria.

A fronte di ciò risulta indispensabile valutare in modo sistematico gli esiti (*outcome*) clinici degli interventi sanitari con l'obiettivo di implementare la qualità dell'assistenza al paziente nel presupposto che, una continua determinazione di tali *outcome* permetta di definire una strategia di trattamento **ottimale e appropriato** (box 1). Il momento esecutivo del DM prevede l'elaborazione di un programma adeguato alla gestione di una patologia cronica definita. Il programma in sostanza genera un protocollo diagnostico-terapeutico condiviso dai vari operatori sanitari nei diversi livelli di competenza, vale a dire: medico di me- ▶

OUTCOME RESEARCH

L' *Outcome Research* ha l'obiettivo prioritario di evidenziare ciò che funziona o che non funziona nel campo dell'assistenza sanitaria. Tipicamente questa ricerca si focalizza sui risultati ottenuti sui pazienti in termini di sintomi, disabilità e sopravvivenza. Il termine si applica generalmente a studi di efficacia di approcci terapeutici nella pratica clinica usuale (*effectiveness*), differenziandosi dagli studi di efficacia teorica (*efficacy*) dove l'interesse si focalizza sull'efficacia di un trattamento in condizioni sperimentali. La valutazione degli esiti degli interventi sanitari può quindi essere definita come «stima, con disegni di studio osservazionali (non sperimentali), dell'occorrenza degli esiti d'interventi/ trattamenti sanitari».

Box1

dicina generale (MMG), medici specialisti, farmacisti, infermieri, fisioterapisti e amministrazione sanitaria.

Da una stima condotta dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) si attesta che le malattie croniche sono responsabili di 36 milioni di decessi in tutta la popolazione globale, di cui 4,2 milioni imputabili a malattie dell'apparato respiratorio.

L'OMS definisce **croniche** tutte quelle patologie che «*risultano permanenti, determinano invalidità residua, sono causate da alterazioni patologiche non reversibili, richiedono un addestramento specifico del paziente per la riabilitazione o un lungo periodo di osservazione, gestione e/o di cura*».

Nell'ottica dei servizi sanitari ciò implica la presa in carico del paziente sul territorio e l'assistenza durante l'intero decorso della malattia, che si traduce in un maggiore carico assistenziale e in un conseguente incremento della spesa sanitaria, che il *World Economic Forum* nel 2030 stima pari a 47 trilioni di dollari nel mondo.

Nella gestione di patologie croniche respiratorie, in particolare della BPCO, l'incremento di spesa sanitaria sostenuta dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN)

motivato da due voci di costo: gli **episodi di riacutizzazione** e le **ospedalizzazioni**. Nel 2002 in Italia, è stato calcolato per la prima volta, ponendosi nell'ottica del SSN, il costo medio/paziente/anno della BPCO, risultato in un *range* di valori compresi tra 1.500 e 3.912 euro, per lo più riconducibili alle ospedalizzazioni e ai ricoveri in reparti di emergenza, conseguenti a episodi di riacutizzazione della patologia. Una stima successiva del 2008, allo stesso modo, ha calcolato il costo medio/paziente/anno, risultato pari a 2.723,7 euro, variando in un *range* di valori compresi tra 913 e 5.452 euro. In altri termini, il costo medio/paziente della BPCO, in Italia, era di fatto più che raddoppiato nell'arco di soli sei anni e i principali *driver* di costo erano rappresentati dalle **ospedalizzazioni** e dal **ricorso alle strutture di emergenza** (*"La continuità assistenziale: Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva, BPCO"*), (GARD-I Italia).

In patologie complesse, come la Bronco Pneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO), la logica del *disease management*, nella sua applicazione pratica, costituisce per gli operatori sanitari una formidabile opportunità di cooperazione in un *setting* di integrazione multidisciplinare tra MMG, pneumologo, farmacista e altri professionisti sanitari (*figura 2*). Per ciascuna figura professionale vanno definiti i compiti da svolgere, nell'ambito di un percorso diagnostico-terapeutico condiviso e appropriato in modo da mantenere il più alto possibile il livello di salute del paziente. Inoltre, un ruolo determinante in tale percorso può essere svolto, ove presente, dal pneumologo territoriale, che potrebbe creare una cerniera efficace tra il MMG e lo specialista pneumologo.

Team multidisciplinare di professionisti coinvolti nella gestione della BPCO



Figura 2

Nella gestione della BPCO il raggiungimento di livelli di appropriatezza adeguati richiede una precisa valutazione del paziente sia sotto il profilo diagnostico sia sotto il profilo terapeutico. Tutto ciò può essere realizzato se si dispone di dati relativi all'utilizzo dei farmaci impiegati nel trattamento e dati relativi all'accesso del paziente a percorsi diagnostico-terapeutici.

Nell'ottica del DM per valutare gli esiti (*outcome*) clinici e organizzativi relativi alla qualità dell'assistenza erogata, risulta essere di fondamentale importanza l'utilizzo di banche dati (*database*) da cui si estraggono le informazioni cliniche, gestionali ed economiche.

I *database* dovrebbero fornire informazioni necessarie a medici e gestori della sanità al fine di fare scelte razionali orientate a migliorare la qualità di vita del paziente. L'utilizzo dei *database* consente sia di descrivere in modo articolato i profili clinici e prescrittivi che di identificare i pazienti per i quali, alla luce degli obiettivi dell'attività, si pone la necessità di un approfondimento. Essi derivano, in particolare, da due tipologie di fonti: archivi **amministrativi** e archivi **clinici**.

Gli archivi **amministrativi** aziendali sanitari (farmaceutica, schede di dimissione ospedaliera, specialistica ambulatoriale), realizzati in modo autonomo per specifici scopi dipartimentali, dispongono spesso dei requisiti necessari per poter essere integrati tra loro al fine di creare una banca dati di popolazione (*figura 3*). In tal modo, è possibile ricostruire, per ciascun assistito, il profilo analitico e cronologico dei trattamenti effettuati e delle risorse assorbite e, al contempo, il modo in cui il paziente ha utilizzato le risorse a lui destinate. La loro rappresentatività in termini di popolazione osservata consente di studiare la reale pratica clinica e i profili di utilizzo dei farmaci. Di contro, il principale limite dei *database* amministrativi è la mancanza di dati clinici. Essi, infatti, tralasciano completamente dati inerenti ai sintomi, alle diagnosi, alla stadiazione della patologia e agli indicatori di esito.

Allo scopo di completare il contributo informativo garantito da una banca dati amministrativa, è possibile attivare una banca dati "clinica". Questo strumento

offre la possibilità di raccogliere le rimanenti informazioni al fine di completare la caratterizzazione del paziente, con la definizione degli interventi e la valutazione degli esiti. I **database clinici** danno la possibilità sia di acquisire in modo sufficientemente stabile e continuativo informazioni sulle caratteristiche dei pazienti, che accedono a specifici servizi, che di rilevare i loro esiti clinici. Tale fase di raccolta dei dati è seguita successivamente da quella di valutazione, che si realizza attraverso l'ausilio di indicatori mediante i quali si stabilisce il grado di aderenza del paziente al trattamento rispetto a uno *standard* di riferimento.

AUDIT CLINICO

Se da un lato il **database** di popolazione consente di raccogliere informazioni utili al fine di valutare la priorità di un intervento, l'audit clinico va inteso quale iniziativa condotta dai clinici volta all'implementazione della qualità degli esiti dell'assistenza sanitaria. Il Ministero della Salute afferma che la funzione dell'audit va intesa come «**metodologia di analisi strutturata e sistematica** atta a migliorare la qualità dei servizi sanitari, applicata dai professionisti attraverso il confronto sistematico con criteri espliciti dell'assistenza pre-stata, per identificare scostamenti rispetto a standard conosciuti o di *best practice*, attuare le opportunità di cambiamento individuato e il monitoraggio dell'impatto delle misure correttive introdotte».

Risulta chiaro che l'audit, oltre a implementare la qualità e gli esiti dell'assistenza, offre la possibilità di confronto tra i professionisti della sanità che esaminano la propria attività e i propri risultati a confronto con *standard* concordati e la modificano se necessario. L'audit in prima istanza identifica lo *status* di un intervento sanitario nella reale pratica clinica. Una volta raccolte tali informazioni si procede alla successiva fase di confronto di queste ultime rispetto a criteri e indicatori di riferimento. Infine, dall'analisi delle eventuali criticità emerse, si pianificano ed attuano azioni di implementazione dell'intervento, verificate con successive analisi di re-audit (figura 4).

Banca dati di popolazione

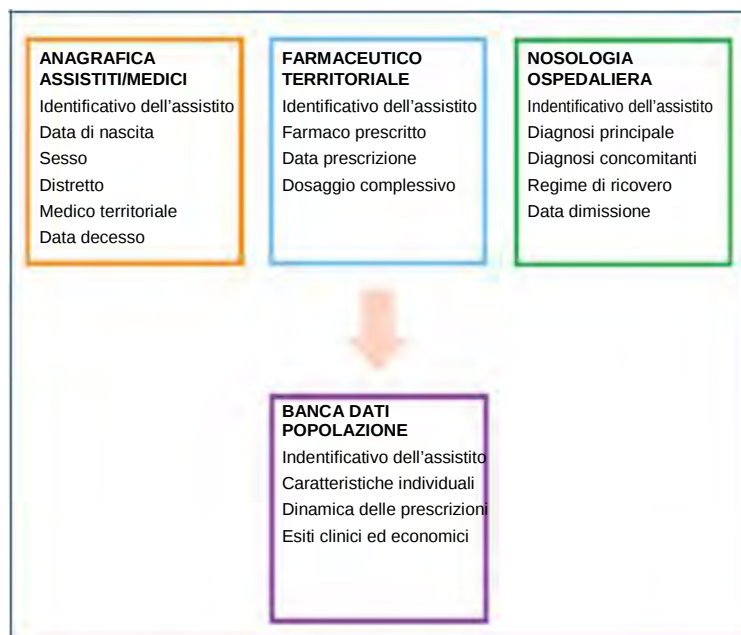


Figura 3

Fasi di un audit clinico

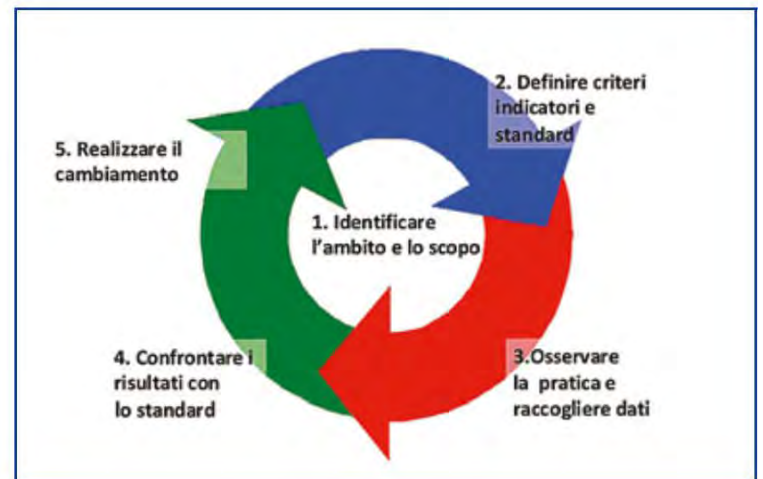


Figura 4

fondamentale sottolineare che l'audit clinico si differenzia dalla semplice raccolta dei dati, in quanto non si limita a confrontare una procedura di pratica clinica in esame rispetto a uno *standard* di riferimento; ma individua le criticità e quindi le motivazioni che ne causano lo scostamento proponendo di conseguenza **azioni di miglioramento della qualità**. Pertanto, l'audit clinico è un processo di miglioramento della qualità assistenziale mirato a:

- produrre reali benefici nella cura del paziente e nella fornitura di servizi;
- sviluppare l'apertura al cambiamento;
- fornire garanzie sulla qualità dell'assistenza mediante applicazione delle migliori pratiche *evidence-based*;
- ascoltare i pazienti, comprendere e dare risposta alle loro aspettative;
- sviluppare linee guida o protocolli locali;
- ridurre al minimo errore o danni ai pazienti.

CLINICAL AUDIT: IL PROGETTO QUADRO

Il progetto di *Clinical Audit*, denominato **QuADRO**, ha visto Asl e Regioni, su tutto il territorio nazionale, impegnate a promuovere nella pratica del Medico di medicina generale il valore dell'appropriatezza prescrittiva in ambito di BPCO attraverso una metodologia di analisi e *review* dei dati amministrativi e clinici. In Regione Campania, tale progetto è stato recepito con Decreto dirigenziale n. 78 del 27 luglio 2007 e il Centro di Ricerca in Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione (CIRFF) dell'Università Federico II di Napoli ha ricevuto il ruolo di coordinamento tecnico delle attività di acquisizione e analisi dei dati. Per una appropriata conduzione dell'audit è stato sperimentato un modello operativo di collaborazione tra CIRFF, Mmg, specialisti, farmacisti e le direzioni delle Asl della Regione Campania coinvolti nelle diverse fasi dell'audit (figura 5).

L'obiettivo generale dello studio è stato quello di valutare l'utilizzo dei farmaci in relazione ai criteri diagnostici e di proporre metodi e strumenti per una sistematica e continua osservazione degli esiti nella gestione dei pazienti affetti da BPCO. Al fine di selezionare la coorte di pazienti affetti da BPCO,

è stato utilizzato un algoritmo basato sulle informazioni estratte, per alcune Asl, dai **database** clinici dei medici di medicina generale partecipanti e, per altre, dai **database** amministrativi (figura 6).



Fasi del progetto QuADRO

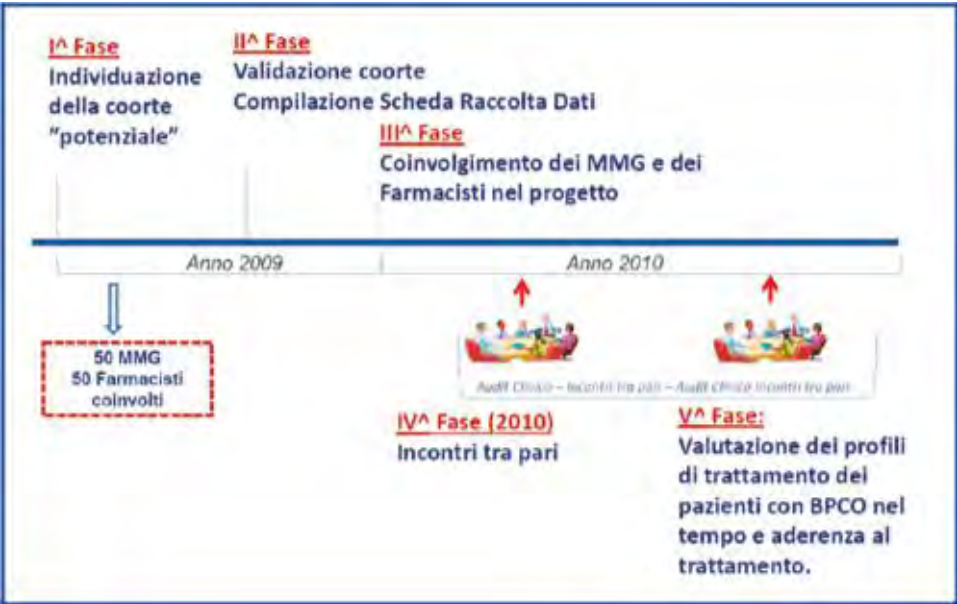


Figura 5



Selezione della coorte



Figura 6

Gli elenchi di pazienti selezionati sono stati inviati ai Mmg per la validazione mediante la compilazione di una **scheda informatizzata** progettata con l'ausilio di specialisti pneumologi. È stato scelto tale strumento per ottimizzare e velocizzare la raccolta dei dati. Nella scheda è stato previsto l'inserimento di campi necessari per la raccolta di informazioni relative all'approccio diagnostico e terapeutico per ciascun paziente. La scheda è

stata strutturata, ove possibile, a "risposta multipla" al fine di agevolare la compilazione da parte del Mmg (figura 7).



Scheda raccolta dati

The screenshot shows a data collection form with the following fields:

- Identificativo:** 123456789ABCD
- Peso (kg):** 68
- Altezza (cm):** 160
- Indagine Spirometrica (Anno):** 2003
- Stadio GOLD:** I
- Terapie sec. linee guida:** Si
- Ricettazioni:** Si/rare
- Il paziente ha subito ospedalizzazioni per BPCO negli ultimi 3 anni?** Si
- Quante ospedalizzazioni in regime ordinario?** 1
- Presenta Comorbidità?** (Multiple choice: Si, No, Non so)
- Anti-pneumococcica:** No
- Anti-influenzale:** Si
- Fuma?** Si
- Quante sigarette al dì?** 11
- Da quanti anni è un fumatore?** 25

Buttons: Conferma e invio dei dati, Invia Scheda

Figura 7

Le informazioni di ritorno derivanti dalla compilazione delle schede *on line* sono state raccolte in un *database* dedicato e sono state incrociate con le prescrizioni farmaceutiche al fine di tracciare sia il profilo diagnostico che il profilo terapeutico di ciascun paziente. Sono stati, quindi, individuati indicatori di appropriatezza diagnostico-prescrittiva e attraverso quest'ultimi sono state, dapprima, evidenziate le possibili aree di inappropriatezza e, successivamente, pianificate e organizzate eventuali azioni di miglioramento. Gli indicatori così definiti sono stati monitorati nel tempo in una successiva fase di re-audit.

In particolare, grazie ai dati relativi ai pazienti con dati riferiti a spirometria e stadiazione, è stata realizzata una **tabella a "semafori"** nella quale è stata rapportata la distribuzione dei pazienti per stadio al tipo di farmaco assunto (*figura 8*); in base al colore è stato possibile andare a valutare sia l'appropriatezza delle prescrizioni sia le possibili aree di miglioramento:

- ♦ rosso: trattamento farmacologico non corrispondente a quanto riportato nelle linee guida GOLD;
- ♦ giallo: trattamento farmacologico *border line* (non pienamente rispondente alle linee guida);
- ♦ verde: trattamento farmacologico corrispondente a quanto riportato nelle linee guida GOLD.

La coorte di pazienti affetti da BPCO, in carico ai 150 medici partecipanti, è risultata costituita da 2.686 soggetti (59,7 per cento maschi e 40,3 delle femmine). I dati hanno evidenziato che il 71 per cento di pazienti con BPCO ha effettuato una spirometria, di questi, il 91 è risultato assegnato a uno

specifico stadio GOLD mentre il restante 9 non è risultato assegnato ad uno specifico stadio.

Per i 1.679 soggetti sottoposti a spirometria e aventi la stadiazione GOLD, sono state indagate le prescrizioni per i farmaci ATC: R03 (Antiasmatici). Il 46 per cento dei pazienti è risultato in terapia secondo le linee guida GOLD, il 37 ha ricevuto prescrizioni in parte aderenti alle GOLD. Infine il 17 per cento dei pazienti non ha seguito un trattamento farmacologico idoneo.

I risultati al re-audit hanno suggerito un miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva. In particolare, i pazienti in terapia secondo linee guida sono passati dal 46 al 50 per cento, mentre i pazienti con prescrizioni in parte non aderenti alle linee guida sono passati dal 37 al 33 per cento.

Tale esperienza di lavoro multidisciplinare ha consentito di:

- ♦ produrre un **dato aggiornato** sul reale governo clinico della BPCO in Regione Campania;

- ♦ creare **indicatori a livello regionale** per il monitoraggio della gestione del paziente con BPCO.

La realizzazione del progetto QuADRO, descrive relativamente alla BPCO, una realtà sanitaria, quale quella della regione Campania, ancora caratterizzata da **evidenti livelli di inappropriatezza** sia in ambito diagnostico sia in ambito terapeutico, prontamente ridotti a seguito di interventi formativi di miglioramento realizzati da professionisti esperti della materia, così come dimostrato dal re-audit.

I risultati riscontrati nel progetto trovano corrispondenza nella mancata costruzione di una rete assistenziale organizzativa basata sul principio dell'in-

Indicatori di appropriatezza terapeutica

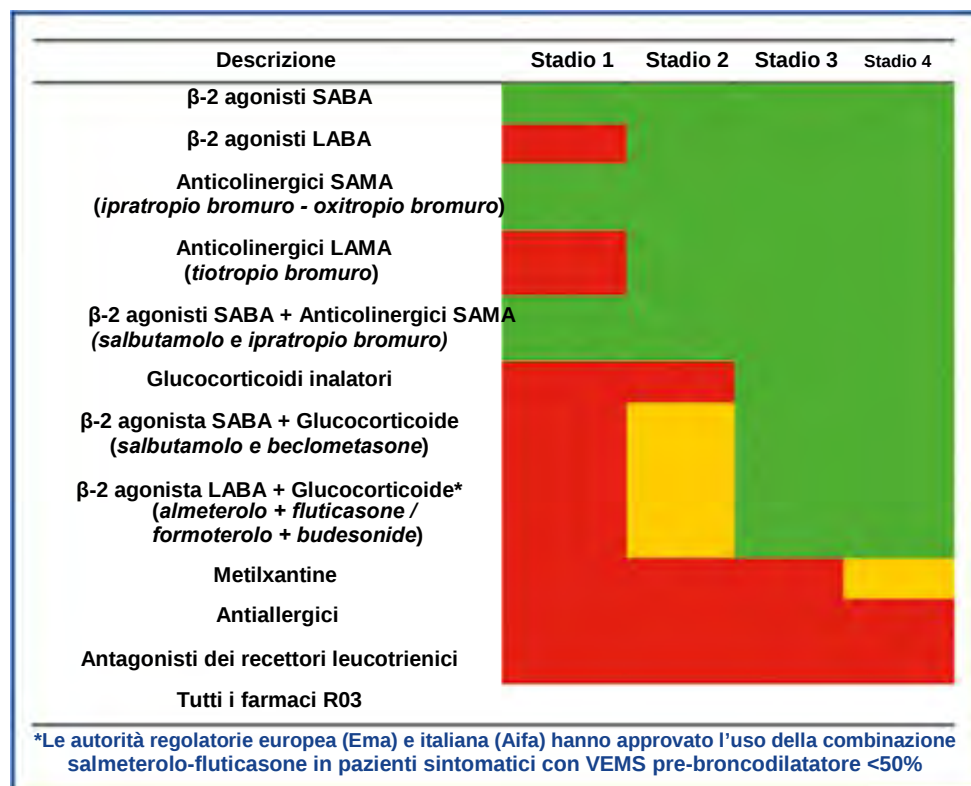


Figura 8 ►

tegrazione professionale, che prenda in carico il paziente affetto da BPCO e che consenta di decentrare le attività e creare interazioni di competenze dei diversi professionisti, ottimizzando l'impiego delle risorse e minimizzando gli sprechi. Infatti, una delle sfide più complesse del XXI secolo è rappresentata, proprio, dal modo con cui i sistemi sanitari ottimizzano l'uso delle risorse disponibili per rispondere alla domanda indotta dalla continua crescita delle patologie croniche.

Relativamente all'ambito dell'appropriatezza, un'ulteriore sfida consiste nel riuscire a ridurre il *gap* tra i servizi che i pazienti dovrebbero ricevere per massimizzare l'*outcome* e quelli che realmente sono erogati nella pratica clinica territoriale.

Tali problematiche sarebbero ampiamente superate dall'attuazione di **modelli di gestione integrata delle malattie croniche**, in quanto quelli fin ora sperimentati hanno dimostrato evidenti vantaggi per:

- il controllo della progressione della patologia;
- la riduzione delle pratiche inappropriate;
- il miglioramento della qualità di vita dei pazienti.

Infatti la realizzazione di modelli di gestione, mirati alla condivisione dei processi di cura, ha come naturale conseguenza la realizzazione di cambiamenti migliorativi nella diagnosi, nella pratica clinica e, come fine ultimo, la complessiva **ottimizzazione dell'intero processo assistenziale**.

Su tali basi il gruppo di lavoro multidisciplinare del progetto QuADRO ha provveduto, in collaborazione con specialisti pneumologi e referenti delle società scientifiche pneumologiche, alla stesura di un percorso diagnostico-terapeutico (PDTA) per la BPCO, valutato da parte dei referenti regionali e recepito dal Decreto commissario *ad acta* n. 40 del 5 Maggio 2015. Il PDTA, in prima applicazione con una fase pilota, coinvolgerà l'Asl Napoli 1 Centro con le Aziende ospedaliere e universitarie cittadine; l'Asl di Avellino con l'Azienda ospedaliera Moscati e l'Asl di Caserta con l'Azienda ospedaliera S. Anna e S. Sebastiano, al fine di evidenziare punti di forza e criticità nei rispettivi territori e adottare interventi migliorativi prima della completa diffusione su scala regionale. Con l'applicazione di questo protocollo di assistenza ci si auspica di riscontrare una significativa riduzione dei tassi di ospedalizzazione e riacutizzazioni, propri della BPCO.

MODALITÀ DI PARTECIPAZIONE AL CORSO

TEST

Punto Effe, per il 2015, propone 3 corsi FAD per complessivi 37,5 crediti formativi, aperti a tutti i farmacisti territoriali.

È possibile fruire dei corsi esclusivamente in combinazione con l'abbonamento alla rivista. Per maggiori informazioni www.edracorsi.it

CHE COSA SI INTENDE PER CHRONIC CARE MODEL?

È un approccio assistenziale basato sull'integrazione delle attività svolte a diversi livelli dalle varie figure professionali e centrato sul paziente

È un indicatore di esito

È una tipologia di database clinico

È uno strumento che analizza i profili clinico-prescrittivi degli interventi sanitari

2) IL KAISER PERMANENT DETTAGLIA:

- La stratificazione dei bisogni assistenziali in tre livelli in funzione della gravità della malattia
- Il *disease management*
- Le voci dei costi diretti
- Unicamente la medicina basata su prove di efficacia

QUALI SONO GLI OBIETTIVI DEL DISEASE MANAGEMENT?

Miglioramento dei risultati clinici e della qualità dei servizi offerti al paziente, nell'ottica della razionalizzazione e del contenimento della spesa

Esclusivamente la razionalizzazione delle risorse economiche

Appropriatezza delle cure

Riduzione del numero di pazienti affetti da patologie croniche

L'INTEGRAZIONE DEI PROFILI DIAGNOSTICO-TERAPEUTICI SI REALIZZA TRAMITE:

Database

Audit clinici

Health Technology Assessment

Indicatori di processo clinico

5) PER CLINICAL AUDIT SI INTENDE:

- Una metodologia di analisi strutturata e sistematica atta a migliorare la qualità dei servizi sanitari
- Un percorso diagnostico terapeutico assistenziale
- Una procedura terapeutica personalizzata
- Una procedura di assistenza ospedaliera per pazienti affetti da BPCO

I VANTAGGI ESPRESSI DAI MODELLI DI GESTIONE INTEGRATA DELLE MALATTIE CRONICHE SONO:

Controllo della progressione della patologia, riduzione delle pratiche inappropriate e miglioramento della qualità di vita dei pazienti

Esclusivamente la riduzione di livelli di inappropriatezza

Controllo delle prescrizioni effettuate dal Medico di medicina generale

Esclusivamente il controllo della progressione della BPCO

MODULO 1

Epatite virale HBV

ABSTRACT

In questo modulo è discussa l'epatite virale B. In particolare sono esplicitati gli aspetti relativi alla classificazione delle epatiti, all'epidemiologia, alle caratteristiche biomolecolari, alla struttura del virus e all'immunopatogenesi. Vengono, altresì, affrontati gli interventi relativi alla prevenzione della trasmissione, il programma vaccinale, la diagnosi e la storia naturale della malattia. Infine, sono presentate le strategie terapeutiche attuali: il PEG-IFN (interferone peghilato) e i NUC (analoghi nucleosidici/nucleotidici)

Maria Guarino, Francesco Auriemma,
Filomena Morisco, Nicola Caporaso

Dipartimento di Medicina Clinica e
Chirurgia, Unità di Gastroenterologia,
Università Federico II, Napoli

LA CLASSIFICAZIONE DELLE EPATITI VIRALI

Le epatiti virali sono malattie infettive caratterizzate da sintomatologia e lesioni anatomo-funzionali preminentemente epatiche, con espressione clinica, decorso ed esito variabili, causate da diversi agenti eziologici. Sulla base dell'eziologia le epatiti si classificano in:

- ♦ virali;
- ♦ batteriche;
- ♦ da protozoi;
- ♦ da micoplasmi;
- ♦ da farmaci;
- ♦ da alcol;
- ♦ da ridotto apporto vascolare
- ♦ tossiche (compresi funghi, erbe, eccetera).

Comunemente si parla di **epatite virale** solo quando le alterazioni istologiche del fegato (cui non costantemente si accompagnano sintomi clinici) sono causate da virus primitivamente **epatotropi** (tabella 1 e box 5).

Virus epatotropi maggiori

Anno di scoperta	Tipo di virus	Descrizione
1970	HBV	VIRUS EPATITE B
1976	HAV	VIRUS EPATITE A
1977	HDV	VIRUS EPATITE D (Delta)
1983	HEV	VIRUS EPATITE E
1988	HCV	VIRUS EPATITE C
Anni '90	HGV	VIRUS EPATITE G

Tabella 1

Epatotropi: aventi un'attrazione speciale o affinità per, o un effetto sul fegato.

I virus HAV e HEV causano un'epatite autolimitantesi mentre l'infezione acuta da HCV, HBV, HDV può diventare **cronica**, esponendo il paziente a ri-schio delle sequele della malattia.

I **virus epatitici minori** sono così definiti perché non sono prioritariamente epatotropi ma possono occasionalmente causare epatite. Sono virus che accanto alla malattia di base possono causare quadri epatitici di differente gravità e nel complesso sono responsabili dell'1,5 per cento di tutte le epa-titi. Appartengono a questa categoria i seguenti virus:

- ♦ virus di Epstein-Barr;
- ♦ Cytomegalovirus;
- ♦ virus dell'Herpes simplex;
- ♦ virus della varicella Zoster;
- ♦ virus del morbillo e della rosolia;
- ♦ virus Cocksackie B
- ♦ alcuni virus: Echo (virus orfano umano citopatico enterico) e Adenovirus;
- ♦ virus della febbre gialla;
- ♦ altri.

Il virus di Epstein-Barr provoca malattia che coinvolge il fegato nella maggioranza dei casi e la diagnosi si basa sulla positività degli anticorpi spe-cifici di classe **IgM**. L'infezione da Cytomegalovirus può causare aumento delle transaminasi e della fosfatasi alcalina; gli herpes virus e il virus della rosolia si associano raramente ad epatite, più frequentemente acquisiti in età adulta.

ASPETTI BIOMOLECOLARI ED EPIDEMIOLOGIA

Il virus dell'epatite B (HBV) è un membro della famiglia degli Hepadnaviridae e del genere degli Orthohepadnavirus, di cui è la specie tipo. Presenta un genoma a doppio filamento di DNA e utilizza intermedi di replicazione a RNA

FEGATO: CENNI DELLA STRUTTURA ANATOMICA

Il fegato (dal greco *ήπατικός*) è l'organo più voluminoso del corpo umano, impari e **parenchimoso**, che raggiunge un peso di circa 1,5 kg e costituisce il 2 e il 5 per cento del peso corporeo totale, rispettivamente, in un individuo adulto sano e in un feto. È una ghiandola **anficrina**, dalla forma a cuneo, ricoperta da una capsula connettivale con la sola funzione protettiva detta **capsula di Glisson**.

Il fegato è situato al di sotto del diaframma, a livello della cavità addominale superiore, occupando quasi nella totalità l'ipocondrio destro, l'epigastrio e parte dell'ipocondrio sinistro. È ancorato alla parete addominale grazie ai legamenti: falciforme, coronario, triangolare, epato-gastrico e epato-duodenale. Sulla **sinistra** è in rapporto con lo stomaco, **inferiormente** con l'antro dello stomaco, rene e ghiandola surrenale di destra mentre **posteriormente** con colecisti, fondo dello stomaco, esofago e vena cava inferiore (*figura A*).

Macroscopicamente del fegato sono distinguibili **quattro lobi**: destro, sinistro, caudato e quadrato. Proprio in quest'ultimo è individuabile l'**ilo epatico** che rappresenta la porta di accesso per: l'arteria epatica propria, la vena porta, il condotto epatico comune, le vie linfatiche e i nervi.

Vascolarizzazione

La vascolarizzazione del fegato è affidata a **due correnti di afflusso** costituite dall'arteria epatica e dalla vena porta e a **una di deflusso**, rappresentata dalle vene epatiche che confluiscono nella vena **cava inferiore**.

- L'**arteria epatica**, che porta al fegato il sangue ossigenato proveniente dall'aorta, origina dal tronco celiaco, ed in prossimità dell'ilo si divide in tronco destro e sinistro. Raggiunto il parenchima epatico tali vasi diramano ulteriormente in **tre rami ciascuno**, ognuno dei quali prosegue, poi, nelle **arteriole interlobulari** che decorrono negli spazi portali e vanno a confluire nei sinusoidi epatici assumendo il nome di **arteriole perilobulari**.

- Dall'anastomosi della vena mesenterica superiore e inferiore e la **vena lienale o splenica** si origina la **vena porta**, che ha il compito di convogliare verso il fegato il sangue proveniente dall'intestino, dalla milza e dal pancreas; costituendo in tal modo il **sistema della vena porta o sistema portale**. Quest'ultimo fornisce al fegato il 75 per cento del flusso ematico totale pari a 1500 ml/min. A livello dell'ilo di quest'organo la vena porta si divide in tronco destro e sinistro, che penetrando nel parenchima, ramificano in rami **perilobulari** che si aprono nei **sinusoidi intralobulari** e in rami **interlobulari**.

Vie biliari

- Parallelo al decorso della rete vascolare si estende quello delle **vie biliari**, che hanno il compito di raccogliere, attraverso i **canalicoli biliari**, la bile prodotta dagli epatociti e portarla verso i **dotti biliari**, decorrendo in direzione opposta al deflusso del sangue. Progressivamente i dotti biliari confluiscono in quelli interlobulari e questi ultimi nei dotti epatici maggiori. Successivamente il dotto epatico maggiore confluisce nel dotto cistico formando il **dotto biliare comune o coledoco**, che permette l'ingresso e l'uscita della bile dalla **colecisti** (o **cistifellea**); situata subito al di sotto della faccia inferiore del fegato. Infine la bile, una volta concentrata nella cistifellea, viene riversata nel duodeno attraverso il coledoco (*figura B*).

Vie linfatiche

- Il fegato è dotato di un sistema composto da numerosi **vasi linfatici** diretti verso stazioni linfonodali **sopradiaframmatiche** e **sottodiaframmatiche**. I vasi linfatici si collocano nello spazio compreso tra la vena porta e l'arteria epatica e tra questa e i condotti biliari epatici. Si distinguono: i **vasi linfatici superficiali** e i **vasi linfatici profondi**.

Innervazione

- Il fegato riceve innervazione da ramificazioni di fibre nervose simpatiche e parasimpatiche del plesso epatico e gastroduodenale:
 - le fibre **simpatiche postgangliari** innervano il fegato, la cistifellea e il dotto cistico attraverso il plesso epatico anteriore e posteriore mentre il coledoco è innervato da nervi appartenenti al plesso gastroduodenale;
 - le fibre **parasimpatiche** decorrono all'interno del **nervo vago anteriore e posteriore**, da esso originano nervi con componente parasimpatica che entrano nei **plexi epatici anteriore e posteriore** innervando il fegato, il condotto epatico comune, il condotto cistico e la cistifellea, mentre attraverso il **plesso gastroduodenale** innervano il condotto coledoco.

Faccia viscerale del fegato

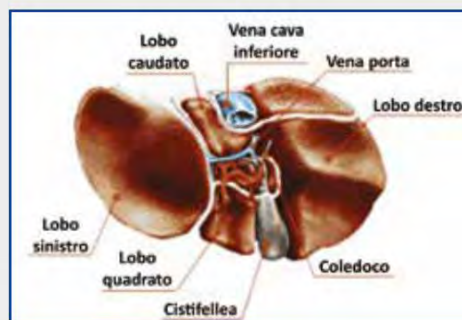


Figura A

Vascolarizzazione e vie biliari del fegato

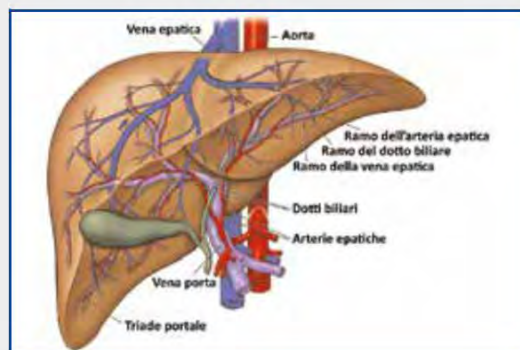


Figura B

Parenchimoso: si definisce parenchimoso o pieno un organo formato da due componenti: il dispositivo capsulare e stromale e il parenchima ed è quest'ultimo a essere caratterizzato da epiteli che si struttura in nidi, cordoni, tubuli, follicoli, alveoli ed acini.

Anficrina: a secrezione endocrina ed esocrina.

Box 1

ricorrendo alla trascrittasi inversa; fa perciò parte dei virus del gruppo VII della classificazione di Baltimore.

Il virus deve la sua notevole diffusione anche alla sua particolare resistenza ambientale. Infatti, il virus dell'HBV è un patogeno molto resistente a temperatura ambiente (sei mesi), al freddo (a -20°C per diversi anni), al caldo (a 60°C per quattro ore) e all'irradiazione con ultravioletti. Viene inattivato solo dalle

alte temperature (121°C) e con trattamento in stufa e in autoclave. Il virus è altamente infettante e si stima che sia cento volte più infettante del virus HIV. L'infezione da HBV è attualmente molto diffusa in Asia, Africa e America Latina, dove la sieropositività per HBsAg varia dal 2 al 20 per cento; in Europa, Nord-America e Australia è inferiore all'1 per cento.

L'Italia è da considerare un paese a media-bassa endemia per l'HBV: la preva- ▶

lenza di HBsAg positività nella popolazione generale è in media inferiore all'1 per cento con una maggiore concentrazione nelle regioni del Centro-Sud. L'inci-denza di infezione da HBV si è ridotta dal 1985 a oggi, in particolare nell'età gio-vanile, grazie al miglioramento delle norme comportamentali e all'introduzione della vaccinazione, obbligatoria dal 1991 per i nuovi nati e gli adolescenti. No-nostante ciò, restano presenti nella popolazione i soggetti che hanno acquisito l'infezione in epoca precedente la vaccinazione, ai quali si aggiungono pazienti immigrati da aree a elevata endemia come la Cina, l'Europa dell'Est e l'Africa.

L'incidenza dell'infezione Delta è in declino nei paesi più sviluppati, in concomi-tanza al calo dell'infezione da HBV. Ciononostante, l'HDV rimane un rilevante problema nelle molte regioni in cui l'infezione da HBV è endemica. In Italia la prevalenza di anti-HDV positività tra i portatori cronici di HBV è passata da ol-tre il 20% alla fine degli anni Ottanta a meno del 10% alla fine degli anni Novanta e da tale epoca rimane stabile nella popolazione dei soggetti HBsAg positivi.

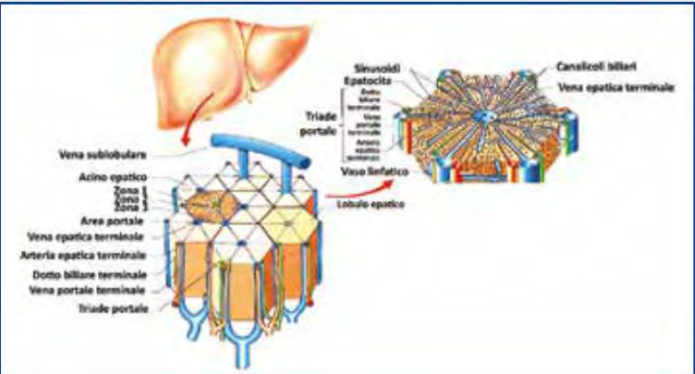
STRUTTURA DEL PARENCHIMA EPATICO

Il parenchima epatico è organizzato in **unità funzionali** definite **lobuli**, formazioni esagonali, presenti in un numero che varia da 50.000 a 100.000. Strutturalmente ciascuno lobulo è caratterizzato centralmente da una **vena centro-lobulare**; attorno alla quale si dispongono radialmente lamine di **epatociti**, intervallati da **capillari sinusoidali**, che vanno dalla periferia del lobulo verso la vena centrale dove sfociano, e da **canalicoli biliari** (figura C). In particolare, le diramazioni più sottili della vena porta penetrate nei lobuli si risolvono in **capillari di tipo sinusoidale** diretti verso la parte centrale del lobulo stesso. La loro confluenza all'apice del lobulo determina la formazione della **vena centrolobulare** che ne percorre tutto l'asse fino alla sua base dove termina sboccando nella vena sottolobulare. Dalla confluenza di quest'ultime si formano le vene epatiche che portano il sangue dal fegato alla vena cava inferiore, che raggiunge l'atrio destro del cuore.

Il punto di incontro di tre lobuli identifica la **triade portale** in cui si distinguono: un ramo della vena porta, uno dell'arteria epatica e un ramo del dotto biliare. L'unità funzionale più piccola del lobulo epatico è l'**acino epatico** di forma ovoidale. Ciascun acino è divisibile da un punto di vista funzionale in **tre zone**:

- ♦ **la zona 1** è definita **periportale**; è quella più vicina alla triade portale. Gli epatociti di tale zona sono meglio ossigenati e ricevono più nutrienti, per cui sono deputati a una mggiore attività biosintetica per il glicogeno e le proteine plasmatiche;
- ♦ **la zona 2**, o **intermedia**, è costituita da epatociti dotati di un corredo enzimatico intermedio fra quelli della zona 1 e 3;
- ♦ **la zona 3**, o **centrolobulare**, è prossima alla vena centrolobulare, è quella più lontana dalla triade, riceve meno ossigeno e ha una maggiore attività glicolitica; essendo ricchi di citocromo P450 sono responsabili delle reazioni di biotrasformazione degli xenobiotici.

Struttura del lobulo epatico



Da: "Fisiologia" D' Angelo-Peres, 2011

Figura C

IMMUNOPATOGENESI

Come detto in precedenza, il virus dell'epatite B appartiene alla famiglia degli Hepadnaviridae (genere Orthohepadnavirus) che comprende virus epato-tropi con genoma a DNA. La particella virale completa (o **particella di Dane**) (figura 1) ha un diametro di 42 nanometri; il suo genoma è costituito da un DNA circolare, a doppia elica parziale. L'analisi del genoma di HBV rivela la presenza di quattro fondamentali regioni geniche (**open reading frame**): S, C, P e X. La regione genomica del S codifica l'HBsAg, proteina di superficie (envelope). La regione genomica del C codifica per la proteina del core e per l'antigene solubile "e" (HBeAg) (figura 2). Il gene P e il gene X, codificano ri-spettivamente per la polimerasi virale (POL) e per la proteina funzionale X, ad attività transattivante.

Il virus dell'epatite B, pur essendo un virus a DNA, replica attraverso la tra-scrizione inversa di un RNA pregenomico. Proprio come i retrovirus, il DNA di

Immagine al microscopio del virione dell'epatite B, detto anche particella di Dane

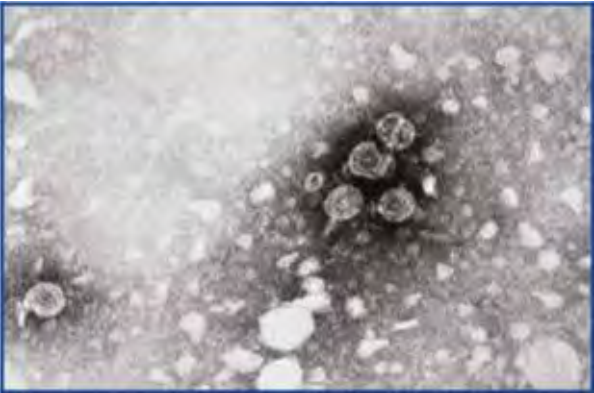
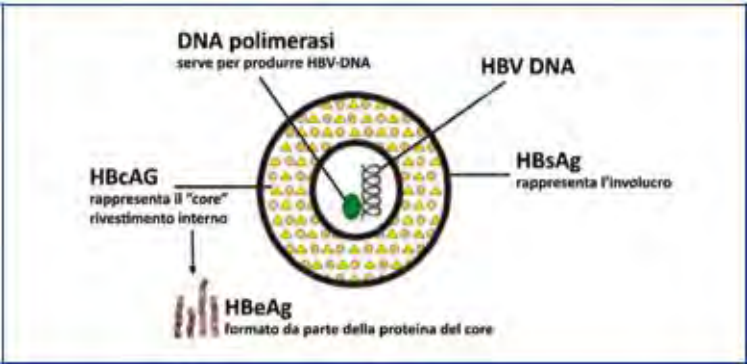


Figura 1

Rappresentazione schematica di HBV



Il virus è costituito da diversi componenti che si combinano insieme per formare il virus completo. L'HBsAg o proteina s, detta anche Antigene Australia, la proteina principale dell'involucro, ovvero il rivestimento esterno. Al suo interno c'è una proteina nota come core (HBcAg), che rappresenta un secondo rivestimento che circonda il DNA e la polimerasi virale (proteina in grado di produrre il DNA del virus). Dal core si produce un'altra componente rappresentata dall'HBeAg, l'antigene solubile, la cui presenza o assenza in circolo permette di definire il grado di replicazione del virus.

Figura 2

POPOLAZIONI CELLULARI EPATICHE

Le quattro tipologie cellulari principali che si individuano nel fegato sono:

- gli **epatociti**: sono le cellule più numerose del fegato, rappresentano l'80 per cento del volume e circa il 60 per cento per numero. Hanno forma poliedrica e il loro diametro varia da 20 a 30 µm. Sono in rapporto da un lato con i **capillari sinusoidali** mentre dall'altro con l'endotelio capillare della vena epatica. Pertanto, hanno **due polarità funzionali distinte**: una **baso-laterale** che capta le sostanze nutritive provenienti dal sistema portale, l'altra **apicale** che, attraverso membrane canalicolari, secerne i componenti della bile. Rappresentano il vero e proprio **laboratorio metabolico e catabolico** del fegato, in quanto captano glucosio, minerali e vitamine dal sangue e li conservano. Inoltre, possono produrre sostanze necessarie per l'organismo, come i fattori della coagulazione, proteine trasportatrici (albumina), colesterolo e componenti della bile;
- le **cellule stellate** o **di Ito**: costituiscono il 5-8 per cento dell'intera popolazione cellulare epatica. Sono cellule di rivestimento dei sinusoidi e si contraddistinguono dalla presenza di goccioline lipidiche nel citoplasma; perciò definite **lipociti epatici**. La loro funzione è duplice: immagazzinare **vitamina A** e produrre **componenti della matrice cellulare** e fibre di collagene. In condizioni fisiologiche, le cellule stellate regolano l'omeostasi della vitamina A, conservata per il 50/80 per cento come retinil palmitato. Invece, in condizioni patologiche, avviano la sintesi di collagene, proteoglicani, glicosaminoglicani e glicoproteine adesive. Infine, secerne fattori di crescita responsabili della buona capacità di rigenerazione del fegato.
- le **cellule endoteliali sinusoidali**: hanno forma appiattita, costituiscono la parete dell'endotelio dei vasi sinusoidali e sporgono nel lume vascolare con la sola porzione che contiene il nucleo. Si uniscono tra loro mediante giunzioni aderenti;
- le **cellule di Kupffer**: costituiscono il 15 per cento di tutte le cellule presenti nel fegato. Si trovano ancorate al lume dei sinusoidi e sono le prime cellule ad essere esposte al materiale assorbito dal tratto gastro-intestinale. Ciò giustifica la loro azione **fagocitaria** nei confronti di elementi estranei riscontrabili nel tessuto epatico e da qui la definizione di **macrofagi epatici**. Inoltre, producono citochine, ossido di azoto, intermedi reattivi dell'ossigeno e operano la rimozione di eritrociti invecchiati o danneggiati.

Box 3

HBV può integrarsi nel genoma delle cellule epatiche ospiti, conferendo al virus funzione pro-oncogenica. Inoltre, dato che la polimerasi virale non possiede un sistema di correzione degli errori di trascrizione, all'interno del singolo soggetto infettato vengono a selezionarsi un notevole numero di mutazioni genetiche (quasispecie), sia spontanee (insorte durante la replicazione virale) sia indotte dalla pressione immunologica dell'ospite o dalle terapie antivirali, che possono conferire al virus nuove caratteristiche biologiche, come la resistenza ai farmaci antivirali.

HBV è un virus non citopatico e la gravità del danno è correlata all'intensità della risposta immunologica del soggetto infetto. La risposta immunologica all'HBV comprende sia una risposta innata (per esempio cellule *natural killer*) che una adattativa (anticorpi diretti verso antigeni virali, attivazione di cellule T CD4 e CD8 specifiche). L'induzione della risposta di cellule T anti-gene-specifica si verifica negli organi linfoidi, dove le cellule T incontrano antigeni peptidici virali (o epitopi) che vengono presentati da cellule presentanti l'antigene come le cellule dendritiche, cellule B e macrofagi. Questo processo determina la maturazione ed espansione delle cellule T specifiche per tali epitopi virali e la loro successiva migrazione nel fegato, dove svolgono le loro funzioni effettrici. Nelle infezioni auto-limitanti, la risposta cellulo-mediata

vigorosa, multispecifica e orientata verso cellule T, tipo 1 helper (Th1). Le persone con infezione cronica da HBV, al contrario, posseggono poche cellule T-HBV specifiche, che sono inoltre deboli e strettamente focalizzate. Nei pazienti con epatite cronica B, la maggior parte delle cellule mononucleari infiltranti il fegato sono non-antigene specifiche. I linfociti CD8+ e CD4+ inducono l'apoptosi degli epatociti infetti (che mostrano gli epitopi virali), con-

tribuendo così al processo di malattia ed al danno epatico, autolimitandosi nel caso di *clearance* virale ma che porta a fibrosi epatica e infine a cirrosi nel caso di infezione cronica.

PREVENZIONE E VACCINAZIONE

L'infezione da virus B si trasmette per via parenterale, cioè con liquidi biologici quali sangue e suoi derivati, o per via "parenterale inapparente", in cui la penetrazione del virus, proveniente da materiali biologici infetti, avviene attraverso microlesioni di cute e mucose. La trasmissione può essere anche materno-fetale, durante la gravidanza o nel periodo perinatale.

L'infezione può essere prevenuta adottando comportamenti focalizzati ad evitare questo tipo di trasmissione quali: uso del profilattico nei rapporti sessuali, evitare scambio di siringhe usate, di oggetti personali quali spazzolino da denti, forbicine, rasoi, tagliaunghie, siringhe non monouso. In caso di tatuaggi, piercing, pratiche estetiche che prevedano l'uso di aghi, è indispensabile l'uso di dispositivi monouso.

Le categorie **maggiormente a rischio** sono per esempio:

- pazienti in dialisi, politrasfusi, emofiliaci, destinatari di trapianti d'organo o in terapia immunosoppressiva;
- detenuti negli istituti di prevenzione e pena;
- soggetti tossicodipendenti o dediti alla prostituzione e omosessuali;
- operatori sanitari e altre categorie che possono essere esposti a contatti con sangue infetto o suoi derivati;
- bambini nati da madri HBsAg, specie se HBeAg positive.

Il vaccino contro l'epatite B è il cardine della prevenzione (figura 3, tabella 2). Dal 1992, quando l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) deliberò di raccomandare la vaccinazione contro l'epatite B, si è passati da 31 a 183 Paesi aderenti al programma di vaccinazione nell'anno 2012, registrando una copertura di circa il 79 per cento.

L'Italia è stata tra i Paesi all'avanguardia per l'attivazione della strategia profilattica di questa malattia. Con la legge n. 165/91 la vaccinazione contro l'epatite B è obbligatoria per tutti i nuovi nati nel primo anno di vita e, per tutti

Meccanismo d'azione del vaccino anti-HBV

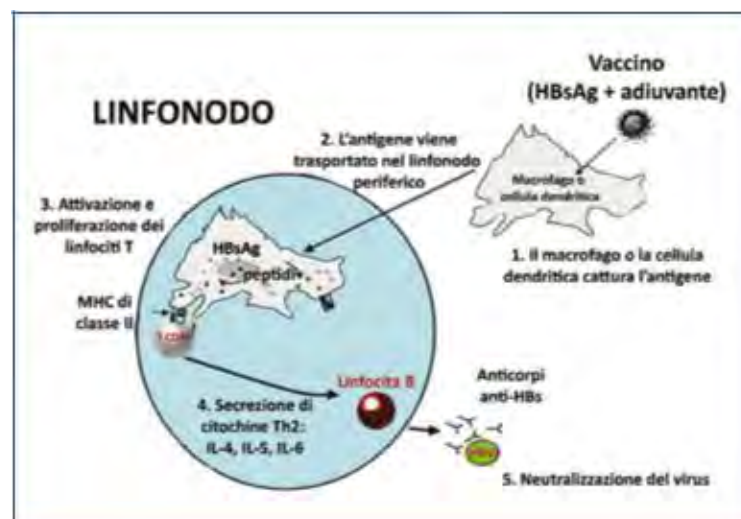


Figura 3 ►

gli adolescenti nel corso del dodicesimo anno di età. Per quest'ultima classe di età l'obbligo è limitato ai primi dodici anni di applicazione della legge, cioè limitato al periodo fra i primi nuovi nati e gli ultimi dodicenni: in tal modo nell'arco di dodici anni è stata realizzata l'immunizzazione di ventiquattro coorti di età. Con la fine del 2003, quindi, la vaccinazione degli adolescenti si conclusa ed ora continua soltanto con i nuovi nati.

I neonati nati da madre portatrice del virus (HBsAg positiva) devono essere vaccinati subito dopo la nascita. Infine, i viaggiatori che non hanno completato il loro ciclo di vaccinazione contro il virus dell'epatite B dovrebbero portarlo a termine prima di partire per le zone a elevata endemia. Ai bambini si somministrano tre dosi di vaccino al terzo, quinto e undicesimo mese di vita. Ai neonati da madre infetta (HBsAg positiva) si somministrano quattro dosi: alla nascita, al primo, secondo e undicesimo-dodicesimo mese di vita; insieme alla prima dose di vaccino si somministrano anche le immunoglobuline. Negli adolescenti e negli adulti si somministrano tre dosi al tempo 0, dopo 1 e 6 mesi e non sono necessari richiami.

Il vaccino ha un eccellente profilo di sicurezza ed efficacia. La serie completa delle vaccinazione induce livelli di anticorpi protettivi in più del 95 per cento dei neonati, bambini e giovani.

La **profilassi passiva** con gammaglobuline per l'**epatite B** ha una durata limitata nel tempo ed è indicata per i soggetti non vaccinati, con vaccinazione in corso o *non responder* alla vaccinazione. Le immunoglobuline possono essere utilizzate in associazione alla vaccinazione in: neonati da madri HBe-Ag-positive, persone esposte per via percutanea o per contatto tra mucose a liquidi o sangue infetto, persone che hanno avuto rapporti sessuali con individui HBsAg-positivi, persone con rischio di infezione HBV dopo trapianto di fegato. La somministrazione delle immunoglobuline specifiche per il virus HBV non interferisce con la formazione degli anticorpi contro l'HBsAg (box n. 6).

DIAGNOSI E STORIA NATURALE

L'HBV non procura di per sé un danno alla cellula infettata che è in grado di tollerare la replicazione virale, non essendo il virus dotato di effetto citopatico diretto. La causa del danno epato-cellulare è la conseguenza della reazione che il sistema immunitario dell'ospite mette in atto contro le cellule infettate, causandone la necrosi. Ciò comporta che non necessariamente l'infezione

seguita da epatite, ma può instaurarsi una condizione di **tolleranza immunologica** caratterizzata da replica virale in assenza di danno epatico. Tipico esempio di tale condizione sono i bambini infettati per via verticale da madri HBsAg positive durante il periodo perinatale. Se gli antigeni virali vengono riconosciuti come non-self dal sistema immunitario con sviluppo di una risposta umorale e cellulo-mediata, si ha la comparsa di danno epatico. Durante la fase acuta della malattia, una efficace risposta immune rivolta contro epitopi delle proteine nucleo-capsidiche, dell'envelope e della polimerasi virale, può bloccare la replica virale e portare allo spegnimento del danno necro-infiammatorio, sino alla eradicazione totale dell'infezione.

Altra evenienza è quella in cui l'episodio acuto non sia seguito da una risposta immune efficiente: il sistema immunitario continua a esercitare un'azione litica sugli epatociti infetti, senza però conseguire l'eliminazione completa dell'infezione. Questa situazione è tipica dell'epatite cronica da virus B, acquisita in età adulta.

Il contatto con il virus è evidenziato dalla comparsa nel siero dell'HBsAg, HBV-DNA e di HBcAb di tipo IgM (tabella 3). Nella maggior parte dei casi l'infezione acuta decorre in maniera asintomatica. Il quadro classico è quello di una fase prodromica con malessere generale, facile stancabilità, anoressia, nausea, vomito, possibili manifestazioni artralgie e lesioni cutanee di tipo maculo-papulare o orticarioide da deposizione locale di immunocomplessi costituiti da HBsAg e HBsAb. L'ittero, se presente, è di solito di breve durata, mentre si osserva, incremento degli indici epatici di necrosi e citolisi, in particolare delle transaminasi.

Calendario nazionale delle vaccinazioni offerte attivamente a tutta la popolazione

Vaccino	Nascita	3° mese	5° mese	6° mese	11° mese	13° mese	15° mese	5-6 anni	11-18 anni	> 65 anni	ogni 10 anni
DTPa		DTPa		DTPa		DTPa		DTPa	dTpa		dT
IPV		IPV		IPV		IPV		IPV			
HBV	HBV	HBV		HBV		HBV					
Hib		Hib		Hib		Hib					
MPR						MPR		MPR	MPR		
PCV		PCV		PCV		PCV					
Men C						Men C			Men C		
HPV									HPV (3 dosi)		
Influenza										Influenza	
Varicella									Var (2 dosi)		

HBV: per i bambini nati da madri positive per HBsAg: somministrare entro le prime 12-24 ore di vita, contemporaneamente alle immunoglobuline specifiche anti-epatite B, la prima dose di vaccino anti-HBV; il ciclo andrà completato con una seconda dose a distanza di 4 settimane dalla prima, con una terza dose dopo il compimento della ottava settimana e con la quarta dose in un periodo compreso tra l'undicesimo ed il dodicesimo mese di vita, anche in concomitanza con le altre vaccinazioni.
Da: **Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2012-2014, Ministero della Salute**

Tabella 2

FEGATO: CENNI DI FISIOLOGIA

Le funzioni del fegato, espletate principalmente a livello degli **epatociti**, sono numerose e complesse, tutte indispensabili per l'omeostasi dell'organismo. Esse comprendono l'attività di **deposito**, di **metabolizzazione**, di **sintesi** e di **regolazione**.

DEPOSITO

Il fegato risulta un prezioso deposito di: **lipidi**, **glucosio** sottoforma di **glicogeno**, **vitamine liposolubili A, D, E e K**, vitamina **B₆** e **B₁₂** e **minerali** quali **rame** e **ferro**. In tale ghiandola, la **vitamina A** è quella che si deposita in quantità maggiore rispetto alle altre, al punto che tale accumulo sia sufficiente a coprire il fabbisogno di un individuo per un periodo lungo dieci mesi.

Il **ferro**, quando è disponibile nel torrente ematico in eccesso, si lega all'**apoferritina** formando la **ferritina**, che è la proteina globulare coinvolta nell'immagazzinamento del ferro. Nel momento in cui la concentrazione ematica di tale minerale si riduce, la ferritina lo rilascia. Il sistema **apoferritina-ferritina** nel fegato funziona come **sistema tampone**, nonché come riserva di ferro.

METABOLIZZAZIONE

I processi di **biotrasformazione** che avvengono nel fegato hanno la funzione sia di **rimuovere** le sostanze tossiche dal torrente circolatorio (per esempio metabolismo dei farmaci, degli ormoni) sia di liberare **elevate quantità di energia**, spendibile in diversi distretti dell'organismo.

Le funzioni metaboliche del fegato riguardano in particolare **le proteine**, i **carboidrati** e i **lipidi**.

Il metabolismo delle **proteine** prevede:

- la **reazione di deaminazione degli aminoacidi**, che permette lo smaltimento degli atomi di azoto, potenzialmente dannosi. I gruppi amminici degli aminoacidi sono trasferiti per **transaminazione**, su un altro substrato (α -chetoglutarato), la cui deaminazione libera **ammoniaca**, che reagendo poi con una molecola di anidride carbonica si trasforma in urea. Questa conversione consente di eliminare l'ammoniaca dai liquidi corporei sottoforma di urea attraverso l'escrezione renale;
- la **conversione** di altre importanti molecole, utilizzando gli aminoacidi come substrato;
- il fegato demolisce l'**emoglobina** creando metaboliti che vengono aggiunti alla bile come pigmenti.

Il metabolismo dei **carboidrati** prevede la realizzazione di:

- **Glicogenolisi**: processo mediante il quale il **glicogeno**, polimero del glucosio, viene scisso in **glucosio** sia nel fegato sia nei muscoli, per poi essere riversato nel sangue;
- **Glicogenesi**: processo con cui l'eccesso di **glucosio** viene trasformato in **glicogeno**;
- **Gluconeogenesi** o **Neoglucogenesi**: è un processo metabolico col quale avviene la **sintesi di glucosio** a partire da **precursori non saccaridici**: alcuni aminoacidi glucogenici, il glicerolo, il lattato. È attiva principalmente durante il digiuno o durante un intenso sforzo fisico e consente il mantenimento dei livelli normali di glicemia dopo l'esaurimento del glucosio alimentare e di quello proveniente dal glicogeno epatico. Inoltre, la gluconeogenesi assolve alla funzione di garantire con la glicemia la fornitura di glucosio necessario per la vita di alcuni tipi di cellule come le cellule del Sistema Nervoso Centrale (SNC), degli eritrociti, della midollare surrenalica, dei tessuti embrionali eccetera. Garantisce la rimozione dell'eccesso di lattato.

Al tempo stesso, il metabolismo dei **lipidi** esegue reazioni di:

- **β -ossidazione**: che consente la degradazione di acidi grassi con produzione di acetil-coenzima A (acetil-CoA), che entra nel ciclo dell'acido citrico e ossidato per liberare energia.
- **sintesi di fosfolipidi e dell'80 per cento di colesterolo** che viene convertito in **sali biliari**, a loro volta secreti nella bile.

SINTESI

La maggior parte delle proteine circolanti nel sangue è sintetizzata e secreta dal fegato, inclusa la maggior parte di proteine responsabili della coagulazione, chiamate **fattori della coagulazione** (es. **fibrinogeno**, **protrombina**, **fattore VII**). La ghiandola epatica, inoltre, produce circa 500 ml di bile al giorno e sintetizza le **lipoproteine**, che circolano e funzionano da **carrier** per spostare il colesterolo e gli acidi grassi tra il fegato e i diversi tessuti dell'organismo. Inoltre, nel fegato è prodotta una glicoproteina appartenente alla classe delle α 2-globuline: l'angiotensinogeno.

REGOLAZIONE

Il fegato svolge un ruolo chiave nel **controllo omeostatico del glucosio** plasmatico (glicemia) grazie alla capacità di accumularlo o di rilasciarlo quando necessario, in risposta agli ormoni pancreatici **insulina** e **glucagone** (figura D).

Funzioni della ghiandola epatica

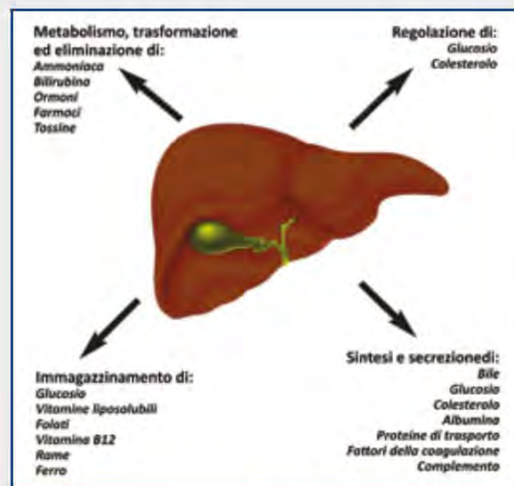


Figura D

«La **transaminazione** è un processo biochimico nel quale un enzima, la **transaminasi**, sposta un gruppo amminico da un aminoacido donatore verso una molecola ricevente

Box 4

Raro il decorso colestatico protratto. Ad alto rischio di decorso tendenzialmente più severo sono gli adulti rispetto ai bambini, i pazienti coinfectati da altri virus o con sottostante malattia epatica di altra natura.

L'epatite fulminante si manifesta nello 0,1 per cento dei casi per massiva lisi immuno-mediata degli epatociti infettati.

Nell'arco di 1-4 mesi nel 90 per cento dei pazienti si verifica la totale eradicazione del virus con guarigione completa (HBsAb positivo, HbCAb positivo, HBeAb positivo, HBsAg negativo, HBeAg negativo) (tabella 3).

Al contrario, circa il 10 per cento delle infezioni evolve verso la cronicizzazione: la probabilità di guarigione è inversamente proporzionale all'età. Infatti, nei neonati e nei bambini la percentuale di cronicizzazione è molto più alta che negli adulti. Si definisce cronica l'infezione in cui l'HBsAg permane per oltre sei mesi, in assenza di sviluppo degli HBsAb.

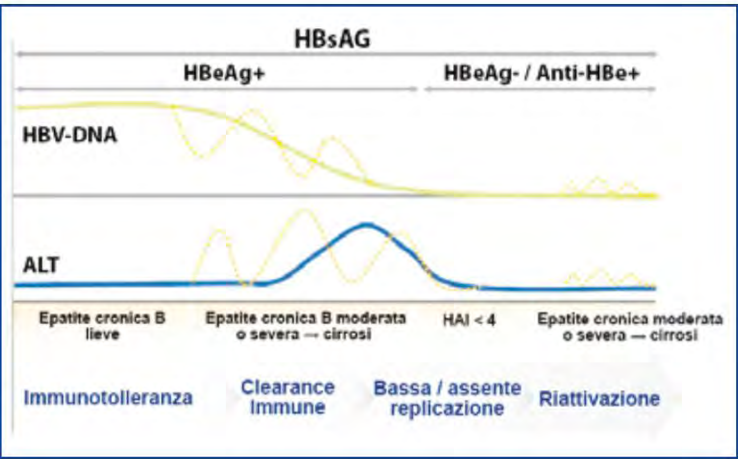
La storia naturale dell'epatite cronica da virus B può essere schematicamente divisa in cinque fasi (figura 4), non necessariamente sequenziali:

Fase di Immunotolleranza, caratterizzata da alti livelli di replica virale ma basso livello di necroinfiammazione epatica con positività per HBeAg, valori normali di transaminasi e scarsa progressione verso la fibrosi. Questa fase è molto frequente e protratta nell'infezione perinatale o acquisita nei primi anni di vita.

Fase di Immunoreattività, caratterizzata da necro-infiammazione moderata o severa, positività per HBeAg, livelli di transaminasi alti o fluttuanti con più rapida progressione verso la fibrosi. Questa fase di durata variabile segue la fase di immunotolleranza.

Stato di portatore inattivo, caratterizzato da livelli molto bassi di HBV-DNA (inferiori alle 2000 UI/ml) e transaminasi normali, negatività per HBe- ▶

Fasi dell'infezione da HBV



Da: HAI (Histology Activity Index)

Figura 4

Ag, positività per gli HBeAb. Questo stato ha un decorso favorevole con frequente perdita dell'HBsAg (circa l'1 per cento dei casi) e un rischio molto basso di sviluppare cirrosi o epatocarcinoma.

Epatite cronica, è caratterizzata da infiammazione attiva, con riattivazione periodica e livelli fluttuanti di HBV-DNA e transaminasi. I pazienti con HBeAg negativo hanno una mutazione a livello della regione del precore/core, la quale impedisce l'espressione dell'HBeAg, e hanno una bassa probabilità di remissione prolungata con frequente sviluppo cirrosi.

Fase di HBsAg negatività, si verifica dopo la perdita dell'HBsAg, con persistenza dell'HBeAb positività, ed è caratterizzata da livelli indosabili di DNA nel siero, anche se può persistere un basso livello di replicazione virale a livello epatico. Il rischio di cirrosi ed epatocarcinoma è ridotto. A questa fase corrisponde l'**infezione occulta da HBV**. Tale fenomeno sembra attribuibile alla fase del ciclo cellulare dell'HBV in cui si verifica l'integrazione del genoma virale in quello dell'epatocita. In questo stato il virus ha bassa replica e non esprime HBsAg per mutazione o non espressione del gene S; nonostante le cause non siano ancora completamente note, sembrano coinvolti meccanismi epigenetici e la sorveglianza immune dell'ospite. Lo stato di

Marcatori sierici del virus B:
interpretazione dei possibili scenari clinici

HBsAg	HBsAb	HBeAb	HBeAg	HBeAb	HBV-DNA	
+	-	+	+	-	> 2000 UI/ml	Infezione attiva con replica virale
+	-	+	-	+	< 2000 UI/ml	Infezione inattiva
-	+	-	-	-	-	Vaccinazione
-	+	+	-	+/-	-	Infezione pregressa (possibile persistenza di infezione occulta)
-	-	+	-	-	-/+	Infezione occulta

Tabella 3

portatore occulto ha diversi risvolti clinici, che vanno dal pericolo di trasmissione dell'infezione per trapianti e trasfusioni a quello di riattivazione acuta durante periodi di immunosoppressione. La diagnosi di infezione primaria si basa sul reperto di HBsAg-positività in un

VIRUS: CENNI SULLA STRUTTURA

I virus sono parassiti endocellulari obbligati, sprovvisti di ribosomi e di sistemi enzimatici deputati alla produzione di energia. Inoltre, non essendo autonomi per la loro replicazione, sono subordinati all'impiego di strutture presenti in cellule ospiti. Non superano gli 0,02 mm di diametro e della loro struttura si distinguono diverse porzioni:

- **Core**: contiene il corredo genetico a DNA o RNA;
- **Capside**: è il rivestimento proteico che avvolge il materiale genetico e conferisce forma e stabilità al virione;
- **Pericapside o envelope**: ulteriore rivestimento di natura lipoproteica, che facilita l'ingresso del virione nella cellula ospite. Tale porzione non è sempre presente;
- **Nucleocapside**: è costituito dall'associazione dell'acido nucleico virale con le proteine del capside (figura E).

L'insieme di tutte queste componenti è definita virione, la cui replicazione prevede il susseguirsi delle seguenti fasi:

- adsorbimento**: consiste nell'attacco del virus alla membrana citoplasmatica della cellula ospite;
- penetrazione**: può avvenire per endocitosi nel caso in cui si tratti di virus privi di involucro pericapsidico, o per fusione nel caso in cui i virus ne siano provvisti.
- esposizione dell'acido nucleico virale**: il virus perde il suo capside;
- sintesi dei componenti virali**: avviene grazie alla presenza delle strutture di cui è provvista la cellula ospite;
- assemblaggio** dei componenti capsidici neosintetizzati; a cui segue la formazione di nuovi virioni che vengono successivamente liberati nell'ambiente esterno.

A oggi due sono i principali schemi in uso per la classificazione dei virus:

- l'*International Committee on Taxonomy of Viruses* (ICTV): che descrive l'ordine, la famiglia, la sottofamiglia, il genere e la specie cui un virus appartiene;
- la classificazione di *Baltimore*: che identifica a seconda del genoma virale sette classi:
 - Classe I: Virus a DNA a doppio filamento (es. Adenovirus, Herpesvirus)
 - Classe II: Virus a DNA a singolo filamento (es. Parvovirus)
 - Classe III: Virus a RNA a doppio filamento (es. Reovirus)
 - Classe IV: Virus a RNA a singolo filamento a senso positivo (es. Picornavirus, Togavirus)
 - Classe V: Virus a RNA a singolo filamento a senso negativo (es. Orthomyxovirus, Rhabdovirus)
 - Classe VI: Virus a RNA a singolo filamento con intermedio DNA (es. Retrovirus)
 - Classe VII: Virus a DNA a doppio filamento con intermedio RNA (es. Hepadnavirus)

Struttura di un virus

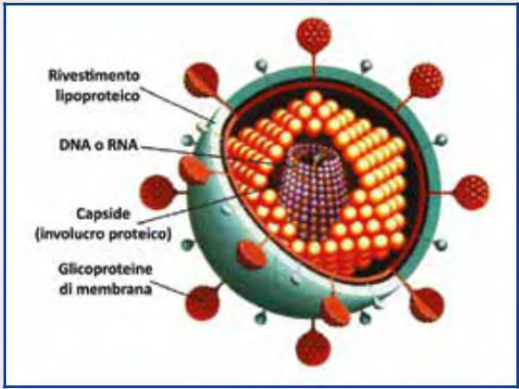


Figura E

Box 5

NOTE DI IMMUNOLOGIA

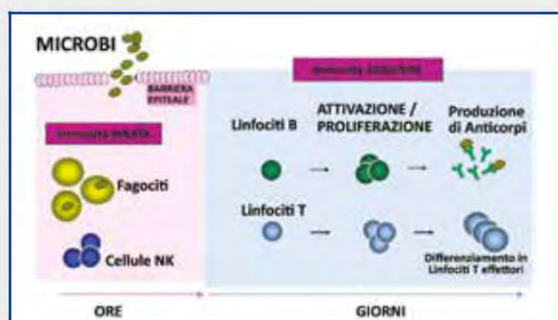
La difesa nei confronti dei patogeni si realizza attraverso risposte precoci mediate dall'immunità innata e risposte più tardive mediate dall'immunità **acquisita** (o **specificità**) (figura F).

L'**immunità innata** (o **naturale**) consiste in una serie di meccanismi pre-esistenti all'infezione, presenti nell'individuo fin dalla nascita, capaci di reagire con rapidità contro i patogeni, ma che si ripetono in modo sostanzialmente identico al ripetersi della infezione stessa.

I **componenti principali** di tale immunità sono:

- ♦ **le barriere chimico/fisiche dell'organismo**: gli epiteli e le sostanze ad azione antimicrobica da essi prodotte;
- ♦ **le cellule ad attività fagocitica**: i granulociti neutrofili, i macrofagi e le cellule **ad attività citotossica naturale** dette **Natural Killer (NK)**;
- ♦ **alcune proteine del sangue**: quelle che compongono il sistema del **complemento** o altri mediatori infiammatori;

L'immunità innata e l'immunità acquisita



Da: A. La Vecchia - **Vaccini e Vaccinazioni in Vol. II** di "La Gestione Tecnico-Professionale della Farmacia" (E. Novellino, V. Iadevaia, PuntoEffe)

Figura F

- ♦ **numerosa proteine**: le **citochine** e le **chemochine**, che regolano e coordinano molte funzioni svolte dalle cellule dell'immunità innata.

L'**immunità acquisita** (o **specificità**) sviluppa meccanismi molto più evoluti, la cui potenza e capacità difensiva accrescono ad ogni successiva esposizione verso uno stesso agente patogeno. A differenza dell'immunità innata, quella acquisita è dotata di:

- ♦ **straordinaria specificità** di selezione per le diverse macromolecole;
- ♦ **memoria immunitaria**, ossia di "ricordare" e quindi rispondere all'attacco di uno stesso patogeno in maniera sempre più potente, in occasione di ripetute esposizioni. I componenti dell'immunità specifica sono i **linfociti** e le molecole da essi prodotte, ossia gli **anticorpi**. Le sostanze estranee in grado di indurre risposte immunitarie specifiche, o che di tali risposte sono bersaglio, vengono definite **antigeni**. Inoltre, di quest'ultima esistono due tipi di risposte immunitarie specifiche: l'immunità **cellulare** (o **cellulo-mediata**) e l'immunità **umorale**; mediate da componenti diversi del sistema immunitario, e preposte all'eliminazione di patogeni differenti.

L'**immunità cellulare** è mediata da cellule chiamate **linfociti T**. I patogeni intracellulari, quali i virus ed alcuni batteri, sopravvivono e proliferano all'interno dei fagociti e di altre cellule dell'ospite, rendendosi così inaccessibili agli anticorpi circolanti. Tale risposta immunitaria favorisce la distruzione dei microbi inglobati nei fagociti o la lisi delle cellule infettate.

L'**immunità umorale** è, invece, mediata da molecole circolanti denominate **anticorpi**, prodotte da un particolare tipo di linfociti, chiamati **linfociti B**. Gli anticorpi riconoscono specificamente gli antigeni, neutralizzandone l'infettività e destinandoli all'eliminazione da parte di vari meccanismi effettori. Dal momento che gli anticorpi secreti possono legarsi a batteri e tossine favorendone l'eliminazione, l'immunità umorale rappresenta il principale meccanismo di difesa contro i patogeni extracellulari e contro le tossine da essi prodotte, ed è proprio su questo principio che si basa la progettazione della maggior parte dei **vaccini**.

Pertanto, lo sviluppo di un vaccino sfrutta la "**memoria immunitaria**", cioè la speciale capacità del nostro sistema immunitario di ricordare le sostanze estranee, tra cui i microorganismi di diversa provenienza, che hanno attaccato il nostro organismo e contro le quali vengono prodotti **anticorpi**. La produzione di anticorpi, infatti, viene registrata dal sistema immunitario che è in grado così di reagire in modo immediato di fronte a un nuovo attacco da parte dello stesso agente patogeno anche a distanza di anni dal primo. I vaccini stimolano la difesa immunitaria in modo analogo a quello provocato dalle malattie, però, in caso di un attacco da parte di agenti patogeni contenuti nel vaccino, il sistema immunitario reagisce proteggendo l'organismo senza che si sviluppino i sintomi e le complicanze della malattia.

Box 6

soggetto precedentemente negativo (tabella 3). La fase viremica, oltre che dalla presenza dell'HBsAg, è indicata dalla presenza dell'HBV-DNA circolante e, in genere, dalla comparsa di HBeAg: entrambi sono marcatori diretti di replicazione virale. L'HBV-DNA è dimostrabile nel siero 2-4 settimane prima dell'HBsAg. La produzione di HBeAb di tipo IgM è la prima risposta immunologica dell'ospite. Il titolo anticorpale delle IgM anti-core decresce nel tempo fino ad annullarsi dopo dodici mesi. La risposta di classe IgM è accompagnata dalla risposta di classe IgG che, invece, permane indefinitamente.

Quando l'infezione evolve verso la guarigione, il DNA e l'HBeAg scompaiono dal siero e si rendono dosabili gli HBeAb. In seguito, il titolo dell'HBsAg diminuisce fino a scomparire e compaiono gli HBeAb, indicando avvenuta guarigione e immunizzazione.

I pazienti con diagnosi di infezione cronica da virus B devono essere valutati al fine di valutare la presenza e la fase dell'infezione, ed evidenziare il danno epatico eventualmente presente. Utile a questo scopo è la valutazione di **marker bioumorali** quali transaminasi, gamma glutamil transferasi (GGT), fosfatasi alcalina, bilirubina totale e frazionata, tempo di protrombina, albumina e gammaglobuline sieriche e lo studio ecografico del fegato. Essenziale è il dosaggio dell'HBV-DNA mediante metodica PCR.

Devono infine essere attentamente valutate anche altre cause di epatopa-

tia cronica, come la presenza di coinfezioni da HDV, HCV, HIV e la presenza di malattia metabolica, alcolica o autoimmune. La **biopsia epatica** dovrebbe essere eseguita per determinare il grado di necroinfiammazione (**grading**) e di fibrosi (**staging**) epatica in pazienti con elevati livelli di transaminasi. Importante, a tal proposito, sottolineare il crescente interesse per tecniche alternative non invasive atte a testare il grado di fibrosi epatica, come l'elastografia, sebbene non ancora del tutto standardizzata per l'epatite cronica da HBV. Infine è fondamentale programmare un attento **follow-up clinico e laboratoristico** al fine di monitorare l'eventuale progressione della malattia.

TERAPIA

La storia naturale dell'epatopatia cronica HBV correlata è caratterizzata da un processo dinamico che, in assenza di terapia, progredisce verso la cirrosi, lo scompenso epatico e l'insorgenza di epatocarcinoma. La terapia antivirale, quindi, si pone l'obiettivo di migliorare la qualità della vita e la sopravvivenza del paziente, prevenendo la progressione della malattia. Questo **end-point** viene raggiunto mediante una stabile soppressione della replica virale, mentre la completa eradicazione del virus non rappresenta ad oggi un obiettivo raggiungibile a causa della persistenza del ccc-DNA (DNA circolare chiuso covalentemente) nel nucleo degli epatociti infetti.

PIANO TERAPEUTICO AIFA
PER PRESCRIZIONE SSN DI INTERFERONI (Ex Nota 32)

Centro prescrittore _____
Medico prescrittore (nome e cognome): _____
Tel. _____ e-mail: _____

Paziente (nome e cognome): _____
Data di nascita: _____ Sesso: M ☐ F ☐
Codice Fiscale: _____
Residente a: _____ Tel. _____
Regione: _____
AUSL di residenza: _____ Prov. _____
Medico di Medicina Generale: _____

La prescrizione di interferoni è a carico del SSN per le seguenti condizioni cliniche:

Epatite cronica B:

➤ **Epatite cronica B HBV-DNA-positiva con ipertransaminemia**
Principi attivi: interferone alfa-2a ricombinante; interferone alfa-2b ricombinante; interferone alfa-2a peghilato; interferone alfa naturale leucocitario*

➤ **Epatite cronica B-delta (monoterapia)**
Principi attivi: interferone alfa-2a ricombinante; interferone alfa-2b ricombinante; interferone alfa naturale leucocitario*

Farmaco prescritto		
-interferone alfa 2a ricombinante	- interferone alfa 2b ricombinante	- interferone alfa 2a peghilato
-interferone alfa 2b peghilato	-interferone alfa naturale leucocitario	

Dosaggio: _____
Durata prevista del trattamento: _____
-Prima prescrizione -Prosecuzione cura

* Interferone alfa naturale leucocitario è previsto solo in caso di intolleranza agli interferoni ricombinanti (presenza di documentata intolleranza soggettiva o neutropenia o piastrinopenia con conta dei neutrofili persistentemente inferiori a 750/mm³ e/o piastrine persistentemente inferiori a 50.000/mm³, che compaiono in corso di terapia con altri interferoni e che ne impediscono la prosecuzione in presenza di risposta terapeutica).

Data: _____ Timbro e firma del medico prescrittore

Figura 5

L'infezione acuta generalmente non si tratta con antivirali. L'indicazione al trattamento dei pazienti con infezione cronica da virus B si basa principalmente sulla combinazione di tre criteri:

- ♦ livelli sierici di HBV DNA,
- ♦ livelli sierici di transaminasi,
- ♦ severità della malattia epatica.

I pazienti devono essere considerati candidabili al trattamento antivirale quando i livelli di HBV DNA sono superiori a 2000 UI / ml, i livelli sierici di transaminasi sono al di sopra del limite superiore della norma e la biopsia epatica mostra un quadro istologico di necro-infiammazione attiva e di fibrosi.

Nella valutazione al trattamento bisogna tenere in considerazione anche l'età, le patologie associate, la familiarità per l'epatocarcinoma (HCC) o cirrosi e la presenza di manifestazioni extraepatiche.

I pazienti con cirrosi devono essere considerati per il trattamento anche se i livelli delle transaminasi sono normali e l'HBV-DNA è inferiore alle 2000 UI/ml.

Inoltre, al fine di una piena aderenza alla terapia farmacologica, il paziente prima di iniziare il trattamento, deve essere informato circa le indicazioni

terapeutiche, i benefici probabili, gli effetti collaterali e la necessità di un *fol-low-up* periodico.

Due sono le classi farmacologiche su cui si basa attualmente la terapia dell'epatite B:

- ♦ **l'interferone peghilato (PEG-IFN α -2a)**
- ♦ **gli analoghi nucleos(tidici) (NUC) (tabella 4).**

INTERFERONI

Gli **Interferoni** (IFN) sono glicoproteine ad attività antivirale, immunomodulatrice e antiproliferativa, il cui legame con specifici recettori di membrana attiva una cascata di reazioni enzimatiche con l'obiettivo di:

- ♦ **inibire la replicazione di virus** all'interno delle cellule infette;
- ♦ **impedire la diffusione virale** ad altre cellule;
- ♦ **rafforzare l'attività delle cellule preposte alle difese immunitarie**, come i linfociti T e i macrofagi;
- ♦ **inibire la crescita di alcune cellule tumorali.**

A tutt'oggi la **forma peghilata dell'interferone, in particolare il PEG-IFN α -2a**, è impiegata nella terapia dell'HBV per un trattamento **a tempo defi-nito** che determina il controllo dell'infezione persistente, anche dopo la sospensione del farmaco, nel 25-30 per cento dei casi.

Somministrato per via sottocutanea il PEG-IFN α -2a si distribuisce prevalentemente nel tessuto epatico, renale e nel midollo osseo. Circa l'80% della concentrazione sierica di picco viene raggiunta entro 24 ore e la biodisponibilità assoluta è pari all'84 per cento. L'emivita terminale del PEG-IFN α -2a è di circa 160 ore, oscillando da 84 a 353 ore. Inoltre, anche se il metabolismo della suddetta molecola non è stato completamente chiarito, numerosi studi indicano che l'eliminazione avviene per via renale.

Il **PEG-IFN α -2a** ha un'efficacia limitata nell'ottenere il controllo della repli-

INTERFERONI

Gli IFN sono citochine sintetizzate da cellule eucariote con attività immunomodulante, antiproliferativa ad ampio spettro antivirale. Il loro peso molecolare (PM) è compreso tra 15 e 25 kD.

Degli IFN è possibile distinguere due differenti tipologie: **tipo I** e **tipo II**. Per ciascuna tipologia, in funzione dell'origine cellulare, sono state identificate diverse classi: **IFN- α** , **IFN- β** , **IFN- ω** per il tipo I, e l'**IFN- γ** per il tipo II.

- ♦ L'**IFN- α** è definito anche "**leucocitario**" perché rilasciato dai monociti e dai linfociti T. Sulla base dell'omologia strutturale della sequenza aminoacidica, di tale famiglia si identificano due sottogruppi: **IFN- α 1** e **IFN- α 2**. A tutt'oggi sono disponibili in commercio le forme ricombinanti dell'**IFN- α 2: α -2a e α -2b**; ottenute modificando attraverso tecniche di DNA ricombinante, il DNA dell'*Escherichia coli*.

- ♦ L'**IFN- β** è prodotto dai fibroblasti perciò detto anche "fibroblastico", di cui sono note le forme ricombinanti **β 1a e β 1b**;

- ♦ L'**IFN- γ** è rilasciato dai linfociti T e dai linfociti *natural killer* (NK) in risposta all'interleuchina 2 e 8 (IL-2 e 8); e rispetto alle classi di interferoni precedenti è dotato di minore attività antivirale.

Le co-formulazioni dell'IFN con le macromolecole inerti di polietilene-glicole (PEG) presentano il sostanziale vantaggio di un significativo incremento dei tempi di *clearance*, con valori di emivita che passano dalle originali due-tre ore a oltre cinquanta ore. Tale incremento concede la somministrazione settimanale dell'IFN.

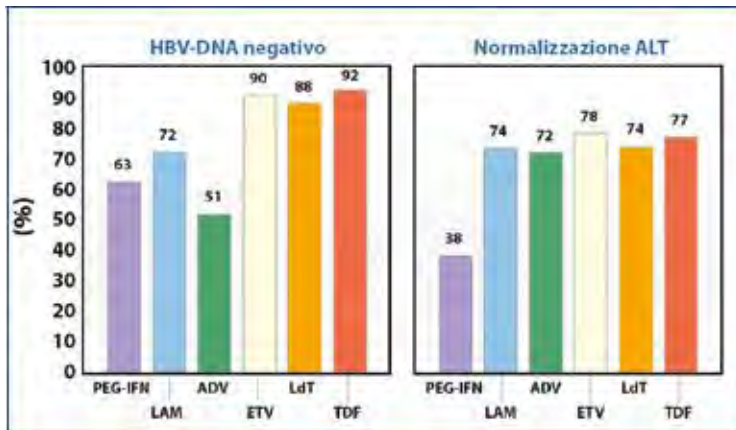
Box 7

Le transaminasi glutamico piruvica (GPT) oppure ALT (alanino amino transferasi): danno l'esatta valutazione dell'entità della citolisi ed i valori normali sono compresi tra 10 e 40 UI per gli uomini e tra 5 e 35 UI per le donne (rispettivamente <30 e <19 secondo OMS 2015).

cazione virale ed è gravata da scarsa tollerabilità del farmaco, con eventi avversi come: sindrome simil-influenzale, leucopoiastropenia, anemia, alterazioni dell'umore, insonnia, ipotiroidismo, astenia, inappetenza, calo ponderale, perdita dei capelli, eruzioni cutanee, calo della libido. Poiché il farmaco viene utilizzato per un tempo **determinato, viene preferibilmente proposto per il trattamento di pazienti giovani e con malattia lieve**. La risposta virologica alla terapia con PEG-INF α -2a è definita dal persistere dell'HBV DNA <2000 UI/ml a 6 mesi di terapia, al termine della terapia e poi per altri 6 e 12 mesi dopo la fine della terapia (figura 6).

Attualmente il **PEG-INF α -2a** è disponibile in commercio nella forma farmaceutica di soluzione, al dosaggio di 135 mcg e 180 mcg. La dose raccomandata prevede la somministrazione per via sottocutanea di 180 mcg una volta alla settimana per 48 settimane.

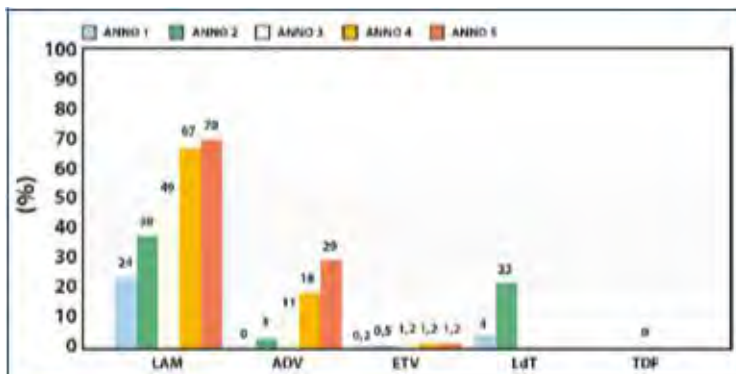
Risultati dei principali studi sul trattamento dell'epatite cronica da HBV*



A dodici mesi di terapia con NUC (LAM, lamivudina; ADV, Adefovir; ETV, Entecavir; LdT, Telbivudina; TDF, Tenofovir) e sei mesi dopo la fine del trattamento con PEG-INF

Figura 5

Incidenza cumulativa delle resistenze dei NUC* per il trattamento dell'infezione cronica da HBV



(LAM, Lamivudina; ADV, Adefovir; ETV, Entecavir; LdT, Telbivudina; TDF, Tenofovir)

Figura 7

ANTIVIRALI (NUC)

Gli analoghi nucleos(t)idici sono utilizzati per un **trattamento a lungo termine**, per il momento da considerare a tempo indefinito. Ciò è legato al fatto che questi farmaci inducono la soppressione della replica virale in modo di-retto e pertanto la loro sospensione si accompagna a ripresa della viremia. L'avvento dei farmaci **nucleosidici (lamivudina, telbivudina ed entecavir) e nucleotidici (adefovir e tenofovir)** ha rivoluzionato l'approccio al paziente con epatite cronica da virus B, consentendo di raggiungere e mantenere nel tempo la soppressione virologica in una fascia sempre più ampia di pazienti. Ciò è cruciale in quanto la negativizzazione dell'HBV-DNA è un importante fattore predittivo di rallentata progressione della malattia verso gravi complicazioni, quali la cirrosi e l'epatocarcinoma.

L'**entecavir** e il **tenofovir** sono potenti inibitori della replicazione virale, ad alta efficacia e barriera genetica, e sono utilizzati come farmaci di **prima scelta in monoterapia**.

La **lamivudina** e la **telbivudina** determinano alti tassi di resistenza in mono-terapia a lungo termine; l'**adefovir** è meno efficace e più costoso del tenofovir. Poiché oggi disponiamo di un unico bersaglio farmacologico, i profili di resistenza ai farmaci anti-HBV sono ampiamente sovrapposti. Ciò evidenzia la necessità di impostare fin dall'inizio un trattamento con farmaci ad elevata efficacia e ad alta barriera genetica per evitare la comparsa di ceppi cross-resistenti che potrebbero inficiare eventuali opzioni terapeutiche future (figura 7).

NUC, a differenza del PEG-INF α -2a, risultano molto ben tollerati dai pazienti presentando scarsi effetti collaterali. La risposta alla terapia con NUC è definita dal persistere di livelli indosabili di HBV DNA durante tutto il trattamento (figura 4). Inoltre, come emerso da recenti studi, l'utilizzo di farmaci antivirali potenti determina il potenziamento della risposta immunitaria nei confronti del virus che può condurre a una progressiva riduzione degli epatociti infetti, condizione a sua volta favorente la **clearance** dell'HBsAg (tabella 5).

ENTECAVIR

un analogo nucleosidico della guanosina, che una volta attivato in enteca-vir trifosfato, compete con la deossiguanosina trifosfato (substrato naturale) e inibisce tutte e tre le funzioni della DNA polimerasi dell'HBV:

1. il riconoscimento delle basi;
2. la trascrizione inversa del filamento negativo del DNA a partire dall'RNA messaggero;
3. la sintesi del filamento positivo dell'HBV-DNA.

Farmaci utilizzati per il trattamento dell'infezione cronica da HBV

Composto	Acronimi	Dosaggio
Entecavir	ETV	1 cp da 0.5 mg/1 mg al dì
Adefovir	ADV	1 cp da 10 mg al dì
Lamivudina	LAM	1 cp da 100 mg al dì
Telbivudina	LdT	1 cp da 600 mg al dì
Tenofovir	TDF	1 cp da 245 mg al dì
Peg-Interferone α -2a	PEG-INF	Iniezione da 180 μ g/settimana per 48 settimane

Tabella 4 ►

Linee guida per la prevenzione, cura e trattamento di pazienti con HBV

Agenti antivirali	Potenza vs HBV	Barriera di Resistenza	Attività vs HIV
Interferoni	Moderata	-	Moderata
Tenofovir	Alta	Alta	Alta
Entecavir	Alta	Alta	Debole
Telbivudina	Alta	Bassa	Non chiara
Lamivudina	Moderata-alta	Bassa	Alta
Adefovir	Bassa	Moderata	Nulla (a 10 mg dose)

Da: WHO, Marzo 2015 (modificata)

Tabella 5

L'assorbimento di tale principio attivo, a seguito di somministrazione orale avviene rapidamente raggiungendo valori di biodisponibilità pari al 70 per cento. L'entecavir non è né substrato né induttore del CYP3A4 e viene escreto, quasi del tutto in forma immodificata, per via renale, con un riassorbimento di circa il 75 per cento della dose somministrata. I principali eventi avversi segnalati sono: cefalea, insonnia, affaticamento, capogiro, sonnolenza, vomito, diarrea, nausea, dispepsia e aumento delle transaminasi.

L'entecavir è indicato nel trattamento di pazienti con **malattia epatica compensata** e **malattia epatica scompensata**, con **evidenza di replicazione virale attiva**, livelli persistentemente elevati dell'alanina aminotransferasi sierica (ALT) ed evidenza istologica di infiammazione attiva e/o fibrosi.

L'entecavir è ben tollerato e la somministrazione di tale antivirale è prevista anche quando il paziente è refrattario alla **lamivudina**. È disponibile in commercio nella forma farmaceutica di compressa da 0,5 e 1 mg. La dose raccomandata è di 0,5mg/die per la malattia epatica compensata e 1 mg/die per la forma scompensata, entrambe da assumere a stomaco vuoto.

LAMIVUDINA

La lamivudina è un analogo della citosina, che attivata in lamivudina 5'-trifosfato, inibisce la DNA polimerasi dell'HBV interrompendo prematuramente l'estensione della catena. È assorbita dal tratto gastroenterico in circa un'ora, con una biodisponibilità superiore all'80 per cento e penetra agevolmente nei tessuti. L'emivita nel plasma è di 5-7 ore, mentre nella forma trifosfata attiva raggiunge le 17-19 ore. La lamivudina è metabolizzata a livello epatico a derivato solforato (10 per cento) ed escreta per via renale. È somministrata per via orale nella forma farmaceutica di **compressa** da 100 mg da assumere 1 volta al giorno o in **soluzione** da 5 mg/ml (ossia 20 ml /die).

Tale principio attivo presenta le medesime indicazioni dell'entecavir, infatti la lamivudina è indicata in pazienti con:

- malattia epatica compensata con evidenza di attiva replicazione virale, livelli sierici di alanina aminotransferasi (ALT) persistentemente elevati ed evidenza istologica di infiammazione attiva del fegato e/o fibrosi.
- malattia epatica scompensata in associazione con un secondo agente senza resistenza crociata alla lamivudina

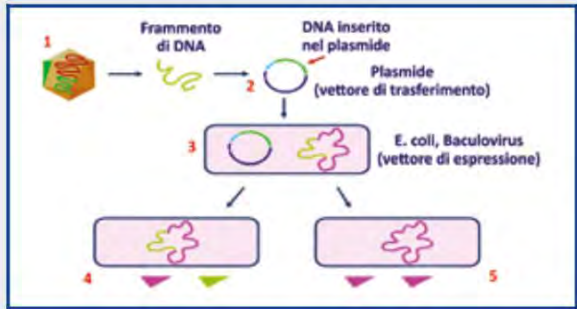
Sebbene la lamivudina determini una rapida e potente soppressione virale,

TECNICHE DI PREPARAZIONE DEI VACCINI

I metodi di preparazione di un vaccino possono seguire differenti modalità:

- **vaccini inattivati**, con microrganismi uccisi;
- **vaccini attenuati**, con microrganismi vivi ma resi non patogeni;
- **vaccini preparati** con componenti purificate dei microrganismi;
- **vaccini genetici** di nuova generazione.

Relativamente ai **vaccini di nuova generazione**, è oggi possibile conoscere la sequenza aminoacidica dell'antigene per il quale si vuole ottenere l'immunizzazione e da essa risalire alla corrispondente sequenza nucleotidica. Questa tecnica si basa sulla produzione di una proteina o di più proteine di un agente infettivo senza utilizzare il microrganismo, mediante tecniche di ingegneria genetica che frammentano il DNA corrispondente, e lo esprimono in diversi vettori di espressione *in vitro*. In tal modo si producono grandi quantità di un'unica proteina (subunità) o di diverse proteine di un agente infettivo. Una volta identificata la proteina di interesse immunologico di un determinato agente e la sua sequenza, è possibile isolare il frammento di DNA che codifica la suddetta proteina e inserirlo in un plasmide, piccoli anelli circolari di DNA, il quale agisce da vettore di trasferimento, e questo a sua volta in un vettore di espressione. Alcuni vettori di espressione accetteranno il nuovo gene e produrranno la proteina che esso codifica (figura G). I vettori di espressione maggiormente utilizzati sono i batteri, principalmente *Escherichia coli*, i lieviti e soprattutto *Baculovirus*. I primi vaccini prodotti con questa metodica sono stati quelli contro il **virus dell'epatite B**. Questo vaccino, costituito dall'antigene di superficie del virus (HBsAg) prodotto da un lievito e purificato, è estremamente efficace nel prevenire l'infezione.



Una volta conosciuto il frammento di DNA e la sua sequenza per la proteina di interesse immunologico, si isola il frammento di DNA (1), e lo si inserisce in un plasmide (2). Questo plasmide viene poi introdotto in un vettore di espressione (E. coli, Baculovirus) (3). Alcuni vettori accetteranno il gene e produrranno il ricombinate (4), altri (la maggior parte) no (5).

Figura G

Infine, la progettazione di un vaccino deve rispondere a tre requisiti fondamentali:

- **immunogenicità**: il vaccino deve indurre livelli anticorpali elevati nei confronti degli antigeni in esso contenuti;
- **efficacia**: gli anticorpi indotti devono proteggere il soggetto dalla malattia per cui si è sviluppato il vaccino e tale protezione deve essere più lunga possibile;
- **sicurezza**: alla somministrazione del vaccino deve seguire una percentuale minima di effetti collaterali, commisurata alla gravità della malattia.

Da: A. La Vecchia - Vaccini e Vaccinazioni in Vol. II di "La Gestione Tecnico-Professionale della Farmacia" (E. Novellino, V. Iadevaia, PuntoEffe)

Box 7

la terapia cronica può essere limitata dalla comparsa di ceppi HBV lamivudina-resistenti, con una frequenza stimata in 15-30 per cento dopo un anno e 70 per cento dopo cinque anni di terapia.

I principali eventi avversi correlati sono: cefalea, insonnia, tosse, rash cutaneo, alopecia, artralgia, disturbi muscolari, affaticamento e febbre.

Malattia epatica compensata: condizione in cui la ghiandola epatica benché danneggiata funziona ancora correttamente.
Malattia epatica scompensata: condizione in cui la ghiandola epatica danneggiata non funziona correttamente.

TELBIVUDINA

un analogo nucleosidico della timidina. È fosforilata da chinasi cellulari nella forma attiva trifosfato, che presenta un'emivita pari a 14 ore. Tale composto fosforilato inibisce competitivamente la DNA polimerasi dell'HBV, e provoca l'arresto della catena. A seguito di somministrazione orale la telbivudina si distribuisce in maniera omogenea nei tessuti e poco si lega alle proteine plasmatiche (3,3 per cento). Non è né un inibitore né un induttore del sistema enzimatico del citocromo P450 ed è principalmente escreto per via renale in forma immodificata.

indicata per il trattamento dell'epatite cronica B in pazienti con malattia

epatica compensata ed evidenza di replicazione virale, con livelli persistentemente elevati dell'alanina aminotransferasi sierica (ALT) ed evidenza istologica di infiammazione attiva e/o fibrosi.

Al fine di verificare la completa soppressione virale è consigliabile una valutazione alla ventiquattresima settimana di trattamento. Infatti se i pazienti risultano positivi ai test per l'HBV DNA, è necessario considerare la modifica del trattamento. È disponibile in forma di compresse da 600 mg da assumere una volta al giorno.

Sono stati riportati come effetti indesiderati: affaticamento, cefalea, dolori addominali ed infezioni delle vie respiratorie superiori.

GLOSSARIO

- **Antigeni virali non self:** sostanze identificate dal sistema immunitario come invasori e quindi da attaccare ed eliminare.
- **Azione litica virale:** nel ciclo litico il genoma virale prende il controllo della cellula ospite inducendola a sintetizzare nuovo acido nucleico virale e proteine che, una volta assemblate con il genoma, andranno a costituire nuovi virioni, i quali usciranno dalla cellula uccidendola in una fase detta lisi o verranno da essa secreti.
- **ccc-DNA:** acronimo di "DNA circolante chiuso covalentemente". È un tipo di DNA a doppio filamento che viene originato da un iniziale doppio filamento lineare che viene legato tramite una DNA ligasi in modo da formare un anello chiuso nel nucleo cellulare, durante la propagazione di alcuni virus, come nel caso dell'HBV, dove può rimanere perennemente.
- **Cellule T CD 4:** sono linfociti T *helper* e la loro funzione principale è quella di organizzare la risposta immunitaria.
- **Cellule T CD8:** sono linfociti che svolgono la loro azione principalmente eliminando le cellule infettate, infatti vengono anche definiti citotossici.
- **Cellule T helper:** sono un gruppo di leucociti che svolgono un ruolo centrale nell'immunità cellulo-mediata e si distinguono dagli altri linfociti, quali i linfociti B e le cellule *natural killer* per la presenza di uno specifico recettore presente sulla loro superficie chiamato recettore delle cellule T (*T cell receptor*, TCR).
- **Classificazione di Baltimore:** è un tipo di classificazione dei virus, proposta dal biologo David Baltimore, premio Nobel per la medicina nel 1975, che sulla base del tipo di acido nucleico e delle modalità di trascrizione del mRNA, raggruppa i virus in 7 classi.
- **Elastografia:** è una metodica diagnostica ad ultrasuoni in grado di valutare, in modo non invasivo, il grado di elasticità dei tessuti corporei. L'elastografia epatica, in particolare, prevede l'uso di una sonda ecografica che emette un'onda di vibrazione di media ampiezza e bassa frequenza (50 Hz), la quale si propaga attraverso il fegato consentendo di valutarne l'elasticità. La velocità di propagazione dell'onda è maggiore nel fegato fibrotico che nel normale.
- **Epitopo:** o definito anche **determinante antigenico**, è quella parte di antigene che lega l'anticorpo specifico. La singola molecola di antigene può contenere diversi epitopi riconosciuti da anticorpi differenti.
- **GGT:** acronimo della gamma glutamil transferasi, enzima coinvolto nel trasferimento del gruppo gamma-glutamilico da un peptide all'altro. Risulta importante nel trasferimento degli amminoacidi attraverso la membrana plasmatica, nel metabolismo dei leucotrieni ed in quello del glutatone. Il dosaggio della GGT è utilizzato nello screening e nel trattamento delle patologie del fegato e delle vie biliari, quali cirrosi, colestasi e tumori epatici primari e secondari.
- **Grading:** è il grado di infiammazione e necrosi (morte cellulare), valutato a seconda di varie classificazioni. La più seguita è quella di Ishak il cui score varia da 0 a 18, individuando i seguenti gradi di epatite:
 - Grado 1-4: epatite cronica minima
 - Grado 5-9: epatite cronica lieve
 - Grado 10-15: epatite cronica moderata
 - Grado 16-18: epatite cronica severa.
- **HBcAb:** anticorpi della proteina del core (c).
- **HBeAb:** anticorpi del rispettivo HBeAg.
- **HBeAg:** proteina e. La presenza dell'antigene "e" nel siero rappresenta un indice di attiva replicazione del virus che si moltiplica e si trova in grandi quantità nel sangue o nei fluidi biologici, altamente infettanti.
- **HBsAb:** anticorpi del rispettivo antigene (HBsAg).
- **HBsAg:** è una proteina di superficie s, detta anche antigene Australia.
- **HBV-DNA:** è un marcatore sierico che indica la presenza del virus nel sangue.
- **HCC:** acronimo di epatocarcinoma, ossia un tumore epatico maligno che origina dagli epatociti. Può insorgere o su fegato sano o, più comunemente, su fegato affetto da cirrosi.
- **HIV:** è l'acronimo di *Human Immunodeficiency Virus* o virus dell'immunodeficienza acquisita. È un retrovirus, caratterizzato dal dare origine a infezioni croniche, che sono scarsamente sensibili alla risposta immunitaria ed evolvono lentamente ma progressivamente e che, se non trattate, possono avere un esito fatale.
- **IgG:** o immunoglobuline G. Sono molecole coinvolte nella risposta immunitaria dell'organismo umano, sintetizzate dai linfociti B, e più precisamente dalle plasmacellule. Questo tipo di immunoglobuline è il più abbondante nella risposta anticorpale e rappresenta circa il 70-75 per cento delle immunoglobuline totali presenti nel siero. Sono le più efficaci ed hanno la funzione di stimolare la fagocitosi dei microbi da parte dei fagociti e di attivare il complemento.
- **IgM:** molecole coinvolte nella risposta immunitaria dell'organismo umano con duplice funzione, che rispecchiano nelle due possibili conformazioni in cui possono essere sintetizzate:
 - se vengono prodotte in forma monomerica, rimangono ancorate sulla superficie dei linfociti B naïve (cioè non ancora attivati) e funzionano da recettore per l'antigene, ossia captano le molecole estranee con cui il linfocita viene a contatto e trasmettono al suo interno un segnale che lo attiva;
 - se vengono prodotte in forma pentamerica, ossia a composizione complessa di 5 monomeri legati assieme da ponti disolfuro, vengono secrete nell'ambiente extracellulare e svolgono un'importantissima funzione di opsonizzazione e di attivazione del complemento.
- **Infezioni autolimitanti:** la malattia autolimitante è una patologia in grado di andare incontro a risoluzione spontanea senza il necessario utilizzo di farmaci, che appunto normalmente hanno il compito di "limitare" e in minor misura "risolvere" la malattia.
- **Metodica PCR:** o di reazione a catena della polimerasi. È una tecnica di laboratorio utilizzata spesso nel settore delle biotecnologie che permette di ottenere, o meglio amplificare, numerose copie di una certa porzione genica, fino a un milione di volte.
- **Effetto non citopatico:** è l'insieme di cambiamenti morfologici che una cellula infetta da virus può assumere. Tale effetto si manifesta con perdita della forma, ingrossamento, formazione di inclusioni cellulari e/o citoplasmatiche, aspetti necrotici, degenerativi e formazione di sincizi cellulari (fusione tra membrana infetta e capsidi o pericapsidi virali).
- **Portatore occulto:** questo stato è definito dalla persistenza a lungo termine del genoma virale nel tessuto epatico in individui HBsAg negativi. Quindi i portatori occulti possono trasmettere l'infezione e se immunosoppressi possono andare incontro a una riattivazione della replicazione virale. Inoltre, l'infezione occulta è un fattore di rischio per lo sviluppo dell'epatocarcinoma.
- **Staging:** indica lo stadio di malattia che si ottiene quantizzando l'estensione della fibrosi. Secondo la classificazione di Ishak il punteggio assegnato può variare da 0 a 6, individuando:
 - Stadio 0: assenza di fibrosi
 - Stadio 1: fibrosi minima
 - Stadio 2: fibrosi lieve
 - Stadio 3: fibrosi moderata
 - Stadio 4: fibrosi severa
 - Stadio 5-6: cirrosi.

ADEFOVIR

L'adefovir è un analogo nucleotidico dell'adenosina, somministrato sotto forma di profarmaco: l'adefovir dipivoxil. Questo, fosforilato da chinasi cellulari a metabolita attivo difosfato inibisce competitivamente la DNA polimerasi dell'HBV, interrompendo la sintesi della catena nucleotidica. A seguito di somministrazione orale, si distribuisce in tutto l'organismo, concentrandosi maggiormente a livello dei reni, del fegato e dell'intestino. Si lega poco alle proteine plasmatiche (5 per cento). Presenta una biodisponibilità orale pari al 59 per cento. L'adefovir dipivoxil viene rapidamente metabolizzato a livello epatico ad adefovir ed escreto per via renale, con riassorbimento di circa il 45 per cento della dose somministrata. Tra i farmaci per via orale, l'adefovir può essere il più lento nel sopprimere i livelli di HBV DNA e sebbene, durante il primo anno di terapia la comparsa di resistenza sia rara, la sua frequenza raggiunge il 30 per cento alla fine del quarto anno.

Gli effetti avversi principali sono: cefalea, diarrea, vomito, dolori addominali, dispnea, nausea, flatulenza, astenia, eruzione cutanea, prurito, aumento della creatinina, insufficienza renale, ed ipofosfatemia. Altri possibili eventi correlabili a tale principio attivo sono: l'acidosi metabolica e steatosi epatica. È indicato solo quando non è disponibile o appropriato l'uso di un agente antivirale alternativo, con una barriera genetica alla resistenza più elevata.

In commercio è disponibile nella forma farmaceutica di compressa da 10 mg/die.

TENOFOVIR

Il tenofovir è un nucleotide analogo dell'adenosina, somministrato sotto forma di profarmaco, il tenofovir disoproxil fumarato, rapidamente convertito in tenofovir. La biodisponibilità orale del tenofovir disoproxil fumarato è approssimativamente del 25 per cento a digiuno. Mentre la somministrazione del profarmaco dopo un pasto ricco di grassi, aumentato la biodisponibilità orale al 40 per cento.

A seguito di somministrazione orale, il farmaco si distribuisce in prevalenza nei reni, nel fegato e a livello intestinale. Il legame con le proteine plasmatiche è scarso. Studi *in vitro* determinano che né il profarmaco né tenofovir sono substrati, inibitori o induttori degli enzimi CYP450, di conseguenza,

improbabile che si verifichino interazioni clinicamente significative tra il profarmaco e medicinali metabolizzati dal CYP450. Questo antivirale viene eliminato principalmente per via renale tramite filtrazione glomerulare. L'emivita del tenofovir è di circa 12-18 ore.

Disponibile nella forma farmaceutica di **compressa** da 245 mg e **polvere** da 33 mg. **La posologia in entrambi i casi prevede l'assunzione di 245/ die, l'equivalente di 7,5 misurini per la polvere** (1 g di granulato contiene 33 mg di principio attivo). I principali avversi segnalati sono: neutropenia, rash cutanei, iperglicemia, ipertrigliceridemia, diminuzione dell'appetito, ipofosfatemia, insonnia, aumento delle transaminasi, iperbilirubinemia, creatinichinasi elevata.

MODALITÀ DI PARTECIPAZIONE AL CORSO**TEST**

Punto Effe, per il 2015, propone 3 corsi FAD per complessivi 37,5 crediti formativi, aperti a tutti i farmacisti territoriali.

È possibile fruire dei corsi esclusivamente in combinazione con l'abbonamento alla rivista. Per maggiori informazioni www.edracorsi.it

QUAL È LA PREVALENZA DELL'INFEZIONE DA HBV CON HBSAG POSITIVITÀ IN ITALIA?

- 5%
- 12%
- 2-3%
- Inferiore all'1%

L'INFEZIONE CRONICA OCCULTA DA HBV È CARATTERIZZATA DA:

- HBsAg + / HBcAb+
- HBsAg - / HBcAb +
- HBsAg -/ HBeAg +
- HBsAg - / HBeAb –

3) IL VIRUS DELL'HBV PRESENTA UN GENOMA:

- A doppio filamento di DNA
- A singolo filamento di DNA
- A doppio filamento di RNA
- A singolo filamento di RNA

L'ANTIGENE AUSTRALIA DEFINISCE:

- a) L'HBsAg o proteina s di superficie
- b) La proteina del core
- c) Una singolare mutazione della proteina virus
- d) Regione genomica pro-oncogenica

I FARMACI UTILIZZATI COME PRIMA SCELTA NEL TRATTAMENTO A LUNGO TERMINE DELL'INFEZIONE CRONICA DA HBV, SONO:

- Lamivudina e telbivudina
- Lamivudina e adefovir
- Tenofovir ed entecavir
- Entecavir e lamivudina

6) QUAL È LA PREVALENZA DELL'INFEZIONE DELTA NEI PAZIENTI CON HBSAG POSITIVITÀ IN ITALIA?

- 50%
- 30%
- Inferiore al 10%
- Inferiore al 20%

MODULO 2

Infertilità femminile

ABSTRACT

Negli ultimi anni abbiamo assistito a un graduale e continuo miglioramento degli *outcome* riproduttivi nel campo dell'infertilità femminile grazie a un progressivo affinamento delle tecniche impiegate e a strategie terapeutiche via via più personalizzate. In questo modulo, tra l'altro, saranno indicati i principali farmaci utilizzati nei protocolli di induzione dei cicli di Procreazione Medicalmente Assistita (PMA) attraverso una disamina dell'*iter* diagnostico terapeutico della paziente sterile

Giuseppe De Placido¹, Carlo Alviggi¹,
Pasquale De Rosa¹, Silvia Picarelli¹,
Roberta Vallone¹, Ida Strina¹, Ettore Novellino²

Dipartimento di Neuroscienze,
Scienze Riproduttive e Odontostomatologiche,
Università Federico II di Napoli

Dipartimento di Farmacia,
Università Federico II di Napoli

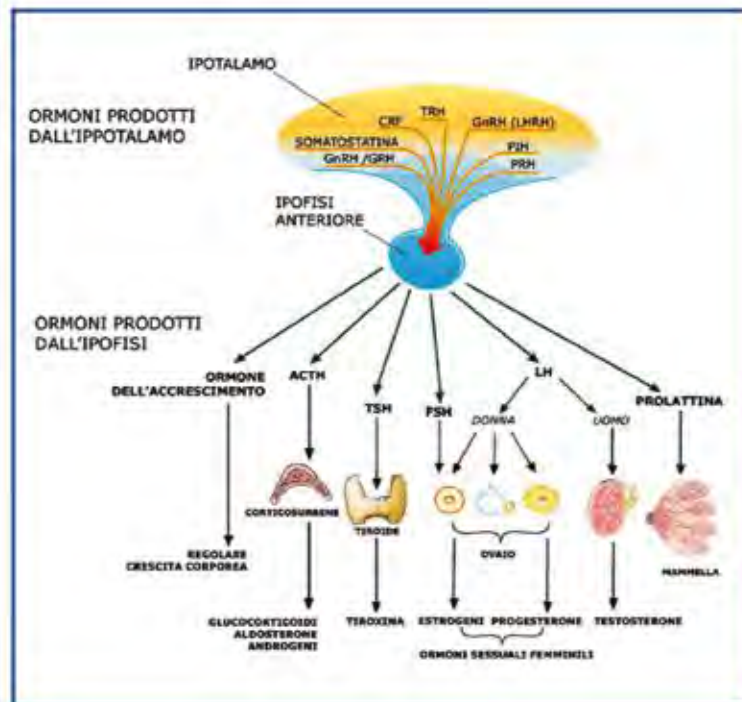
INTRODUZIONE

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) la sterilità rappresenta una condizione patologica caratterizzata dall'assenza di concepimento dopo un anno di rapporti frequenti e non protetti. Una prima distinzione va effettuata tra **infertilità**, caratterizzata dall'assenza di concepimento dopo un anno di rapporti non protetti, e **sterilità**, situazione per la quale nella coppia uno o entrambi i coniugi sono affetti da una condizione fisica permanente che non renda possibile concepire. In particolare, rappresenta una condizione che colpisce le coppie affette da una patologia o che restano non fertili anche dopo un *iter* diagnostico e terapeutico esauriente, svolto in un tempo ragionevole (OMS e *American Fertility Society*, AFS, 2012), (figura 1).

Per **fecondazione assistita** si intende invece il concepimento ottenuto attraverso atti medici, che consistono nella fecondazione *in vivo* (intracorporale) o *in vitro* (metodiche extracorporee). La prima fecondazione *in vitro* si deve al pioniere della procreazione assistita, Robert Edwards dalla cui collaborazione con Patrick Steptoe nel 1978 venne alla luce Louise Joy Brown, attraverso una metodica di concepimento in provetta. Da quel momento le indagini diagnostiche e le misure terapeutiche attuate per superare le problematiche legate alla sterilità di coppia sono andate via via affinandosi, in particolare per quel che riguarda l'induzione dell'ovulazione e la stimolazione ovarica controllata. Infatti, è stato possibile trattare con successo anche le donne affette da disturbi dell'ovulazione.

A partire dagli anni Sessanta, l'estrazione di **gonadotropine umane meno-pausali (hMG)**, il successivo sviluppo in laboratorio di gonadotropine ricombinanti e il loro utilizzo nella pratica clinica hanno consentito di raggiungere lo sviluppo follicolare multiplo che sta alla base delle moderne **tecniche di fertilizzazione *in vitro* (IVF)**. In definitiva, negli ultimi quarant'anni abbiamo assistito a un decisivo miglioramento delle possibilità terapeutiche, ottenendo notevoli successi per il trattamento della sterilità sia femminile sia maschile.

Sintesi degli ormoni dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio coinvolti nella riproduzione



Il corretto funzionamento dell'apparato riproduttivo femminile prevede un complesso meccanismo di integrazione-autoregolazione tra ipotalamo, ipofisi e diverse ghiandole endocrine. In particolare, l'ipotalamo secerne l'ormone GnRH, che stimola l'ipofisi anteriore per il rilascio dell'ormone follicolo stimolante (FSH) e luteinizzante (LH). Questi ultimi due ormoni agiscono a livello ovarico stimolando la crescita e la maturazione del follicolo dominante e la secrezione di estrogeni e progesterone.

Figura 1

EPIDEMIOLOGIA

Una *review* condotta nel 2014 da Direkvand-Moghadam et al stima che la condizione di infertilità femminile, sia primaria: sia secondaria², colpisce circa il 15 per cento della popolazione femminile mondiale, mostrando un'inciden-za variabile tra il 10 e il 20 per cento.

Nel 2010 lo studio di **Mascarenhas et al** attesta che l'1,9 per cento delle donne, con età compresa tra i 20 e i 44 anni, presenta una condizione di infertilità primaria e il 10,5 per cento quella secondaria. Nella suddetta fascia d'età, il tasso di prevalenza di infertilità femminile primaria più alto, ossia >3 per cento, è registrato in Camerun, Sahara occidentale, Yemen, Pakistan e Ucraina mentre quello più basso, compreso tra lo 0,8 e 1,0 per cento, è riscontrato in Perù, Bolivia, Ecuador, El Salvador, Polonia e Repubblica della Corea (*figura 2*).

Nello specifico la prevalenza di infertilità primaria è superiore nelle donne di età compresa tra i 20 e i 24 anni mentre quella secondaria aumenta precipitosamente con l'età, passando dal 2,6 per cento nelle donne tra i 20 e i 24 anni al 27,1 nelle donne dai 40 ai 44 anni.

Inoltre, a fornire una stima reale dell'entità del problema sterilità a tutt'oggi ci viene in aiuto il sistema di Elaborazione Censis sui dati Eurostat che, relativamente all'anno 2012, registra un tasso di natalità nell'Unione Europea (28 Stati membri) pari a 10,4 nati per 1.000 abitanti, dato in calo rispetto al 10,9 registrato nel 2008. In Italia, in particolar modo, si registra un *trend* negativo rispetto ai dati degli anni precedenti; dal picco raggiunto nel 2008 (9,8 nuovi nati per 1.000 abitanti), il tasso di natalità si è ridotto a 8,5 nel 2013 (Elaborazione Censis su dati Istat).

A tutt'oggi l'assenza di concepimento dopo dodici mesi di rapporti non protetti mirati al concepimento, secondo stime recenti, **è di circa il 37 per cento nelle coppie in tutto il mondo e del 15 in quelle italiane** (Istituto Superiore di Sanità, Registro nazionale Procreazione Medicalmente Assistita).

Relativamente alla **dimensione sociale** del problema della sterilità, le principali motivazioni concernenti la scarsa propensione ad avere figli riguardano aspetti di carattere prevalentemente economico e solo in secondo luogo di tipo sociale,

Tassi di prevalenza di infertilità primaria nelle donne con età compresa tra i 20-44 anni



Da: **Mascarenhas et al, 2012**

Figura 2

Anno di iscrizione 2012

Numero medio di figli per donna ed età media al parto delle donne residenti di cittadinanza straniera, italiana e totale, per Provincia e Regione -

PROVINCE	Donne straniere		Donne italiane		Totale donne residenti	
	Tft*	Età media al parto	Tft*	Età media al parto	Tft*	Età media al parto
Italia nord-occidentale	2,48	28,6	1,27	32,5	1,48	31,5
Italia nord-orientale	2,40	28,6	1,27	32,5	1,47	31,4
Italia centrale	2,26	28,3	1,28	32,7	1,42	31,8
Italia meridionale	2,19	27,9	1,30	31,4	1,33	31,2
Italia insulare	2,42	27,9	1,31	31,1	1,35	30,9
ITALIA	2,37	28,4	1,29	32,0	1,42	31,4

È un indicatore di fecondità che esprime il Tasso di fecondità totale (Tft), ossia il numero medio di figli per donna

Tabella 1

quali la fragilità delle coppie e la propensione alla libertà nell'ambito della coppia e l'abitudine a ritardare il concepimento a un'età più avanzata, con un'età media del primo parto intorno a **31,4 anni in Italia** oscillando fra il **31,8** dell'Italia centrale, il **31,5** dell'Italia settentrionale e il **30,9** dell'Italia meridionale (*tabella 1*).

CAUSE DI INFERTILITÀ

Tra i fattori che influenzano la sterilità femminile al primo posto in assoluto troviamo l'**età** della donna. Il picco massimo di fertilità si raggiunge intorno ai 25 anni; un lento ma costante declino del potenziale riproduttivo si osserva nelle donne di età compresa fra i 30 e i 35 anni, seguito da una più accelerata riduzione tra le donne di età superiore ai 35 anni.

Alla stessa maniera anche gli esiti (**outcome**) riproduttivi di donne che si sottopongono a tecniche di **Procreazione Medicalmente Assistita (PMA)** risultano ridotti con l'aumentare dell'età. Oltre a una scarsa risposta alla stimolazione ovarica, specchio di una minore sensibilità all'FSH, la probabilità di impianto dell'embrione e il tasso di nati vivi dopo **Fertilizzazione in Vitro (IVF)** declina progressivamente nelle donne di età superiore ai 35 anni (*figura 3*). Tuttavia, l'esito riproduttivo per le pazienti che utilizzano ovociti da donatrici giovani rimane relativamente costante con l'aumentare dell'età, dimostrando che il potenziale riproduttivo risente maggiormente della qualità ovocitaria piuttosto che dei fattori uterini.

L'età della donna, indipendentemente da patologie concomitanti rappresenta il principale **fattore di rischio** per la sterilità oltre che il fattore prognostico più importante per i cicli di PMA.

I dati relativi all'impatto dei diversi fattori di infertilità e raccolti dal Registro Nazionale sulla PMA sono i seguenti: infertilità maschile: 29,3 per cento; infertilità femminile: 37,1; infertilità maschile e femminile: 17,6; infertilità idiopatica: 15,1; fattore genetico: 0,9.

Tra le cause di sterilità femminile, le principali sono ascrivibili ad anomalie uterine o cervicali, disturbi dell'ovulazione, endometriosi, oltre a fattore tubarico/peritoneale, alterazioni immunologiche e cause idiopatiche.

¹ Infertilità primaria: condizione che si verifica quando nessuna gravidanza è riuscita ad arrivare a termine.

² Infertilità secondaria: condizione nella quale sopraggiungono aborti dopo aver conseguito una o più gravidanze normali.

FATTORE UTERINO

fondamentale una corretta valutazione delle patologie uterine che posso-no interferire con la fertilità e richiedere uno *step* chirurgico, come **fibromio-mi**, patologie endometriali o malformazioni uterine.

La presenza di fibromiomi, ossia tumori benigni della parete uterina, può essere associata a infertilità per alterata contrattilità uterina, per distorsio-ne della cavità, per modifiche della vascolarizzazione e per infiammazione endometriale.

I tassi di gravidanza e di impianto embrionario non risultano essere alterati dalla presenza di **leiomiomi**, che non modificano la cavità uterina (sottosierosi o intramurali). Quindi la necessità di ricorrere alla **miomectomia**, prima della PMA va valutata caso per caso tenendo conto della sintomatologia (algie, sanguinamenti anomali) e della modifica della cavità uterina.

I **polipi endometriali** hanno un'incidenza nella popolazione femminile di circa il 24 per cento e consistono in formazioni iperplastiche protrudenti all'inter-no della cavità uterina. Talvolta individuati in corso di esami ultrasonografici di routine, i polipi vengono più spesso diagnosticati in seguito a episodi di sanguinamenti uterini anomali. Tali formazioni interferiscono con il poten-ziale riproduttivo essenzialmente attraverso un ostacolo nella risalita degli spermatozoi o l'alterazione della recettività endometriale. I dati in letteratura circa l'associazione tra polipi endometriali e fertilità non sono definitivi. Il *gold standard* per la diagnosi è l'**isteroscopia** e la **polipectomia isteroscopica** rimane il cardine della gestione clinica.

Il **management** può essere conservativo dal momento che il 25 per cento di polipi tende a regredire, in particolare se presentano dimensioni inferiori a 10 millimetri. Dalla letteratura più recente emerge che in pazienti sterili giova-ni con storia di disturbi mestruali (sanguinamento intermestruale o *spot-ting*, menometrorragia o menorragia) e in assenza di altre cause di sterilità, la polipectomia isteroscopica aumenti i tassi di gravidanza spontanea. Una recente Cochrane ha valutato l'effetto della polipectomia isteroscopica sugli *outcome* della **Inseminazione Intra Uterina (IUI)**. La rimozione isteroscopica dei polipi prima della tecnica IUI aumenta le probabilità di gravidanza clini-ca rispetto alla sola biopsia isteroscopica. I tassi di impianto e di gravidan-za evolutiva sono risultati significativamente aumentati dopo polipectomia isteroscopica anche in pazienti con storia di poliabortività dopo tecnica IVF.

FATTORE CERVICALE

Il passaggio del liquido seminale può risultare difficoltoso a causa di ostacoli meccanici quali **sinechie** e aderenze. Il muco cervicale, inoltre, quando al-terato dalla presenza di anticorpi anti spermatozoi o di infezioni quali quelle sostenute da patogeni intracellulari (*Chlamydia Tracomatis* e *Mycoplasma Hominis*), può rendere difficoltosa la risalita degli spermatozoi. In tali casi dopo aver trattato le infezioni riscontrate è possibile bypassare le alterazioni del canale cervicale ricorrendo all'IUI.

FATTORE OVULATORIO

Il fattore ovulatorio comprende, nello specifico, tutte quelle patologie re-sponsabili di fenomeni di **anovularietà cronica**. Di seguito una disamina delle principali.

Leiomiomi: tumore benigno derivato dalla proliferazione di fibrocellule muscolari lisce.

⁴ **Miomectomia:** procedura chirurgica con cui vengono rimossi i fibromi uterini.

⁵ **Sinechie:** sono aderenze tra le pareti della cavità di un organo, esito di pregressi traumi. Possono essere endouterine o endocervicali, formatesi per esempio in occasione di interventi a carico della cavità uterina, raschiamento o Interruzione Volontaria di Gravidanza (IVG).

Riduzione dei tassi di gravidanza e di nati vivi in pazienti sottoposte a cicli di PMA all'aumentare dell'età

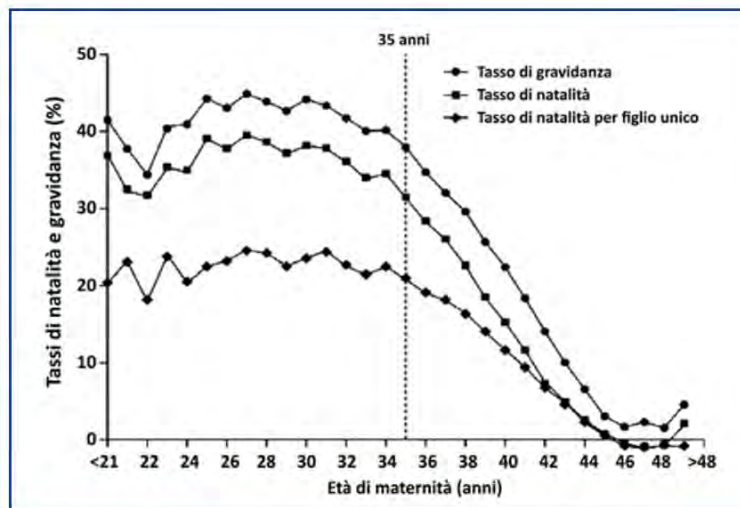


Figura 3

SINDROME DELL'OVAIO POLICISTICO (PCOs)

La PCOs a tutt'oggi, nel mondo, vanta una prevalenza di circa il 6-10 per cento tra le donne in età fertile, tanto da poter essere considerata il disturbo endocrinologico più frequente della sfera femminile. La suddetta endocrinopatia, caratterizzata da **scarsa risposta dei follicoli alla stimolazione da par-te delle gonadotropine endogene**, origina in fenomeni di anovularietà che si traducono in oligo-amenorrea e sterilità (*figura 4*).

La principale alterazione sembra essere rappresentata da una condizione di **iperandrogenismo**, responsabile da una parte di aumentati livelli sierici di LH, i quali possono contribuire ad arrestare lo sviluppo del follicolo dominante, portando a blocco e degenerazione e dall'altra di un effetto diretto negativo sullo sviluppo della competenza ovocitaria.

Inoltre è di frequente riscontro nelle pazienti affette da PCOs, con una pre-valenza fino al 70 per cento, la presenza di insulino-resistenza, che di per sé rappresenta un fattore responsabile di sterilità.

La diagnosi di PCOs è subordinata al riscontro di **almeno due dei tre criteri** espressi nella **consensus conference** di Rotterdam e rappresentati da:

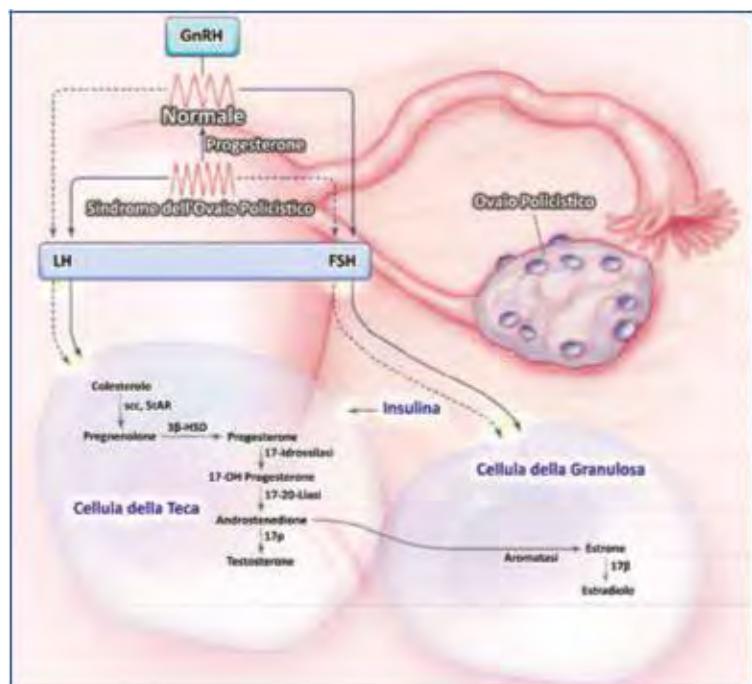
oligo o anovulazione cronica;

segni clinici e/o biochimici di iperandrogenismo;

segni ecografici suggestivi di policistosi ovarica (volume ovarico $\geq 0,10$ cm³ e/o ≥ 12 follicoli di dimensioni comprese fra 2 e 9 mm) in almeno un ova-io (*figura 5*).

La diagnosi è naturalmente possibile solo dopo aver escluso altre cause di iperandrogenismo come i tumori virilizzanti quali l'adrenoblastoma, i tumori delle cellule della teca e i tumori delle cellule della granulosa. In questi casi è fondamentale valutare i livelli sierici del testosterone. In presenza di concentrazioni >2 ng/ml è possibile sospettare una patologia di origine neoplastica,

Etiologia della PCOs



tuttora sconosciuto il *primum movens* nella etiologia della PCOs. È stato ipotizzato che aumenti nella pulsatilità del GnRH ipotalamico inducano un aumento della sintesi dell'LH, con inversione del rapporto FSH/LH. I ridotti livelli di FSH non sono in grado di supportare la fisiologica maturazione del follicolo dominante attraverso lo stimolo sulle cellule della granulosa e la produzione di estrogeni, prevalentemente 17-β-estradiolo a partire dagli androgeni. Le cellule della teca producono, sotto stimolo dell'LH, androgeni e prevalentemente testosterone e androstenedione. L'aumento degli androgeni circolanti instaura un classico "circolo vizioso" con un persistente *feedback* positivo ipofisario e, quindi, in un mantenimento della iperincrescenza di LH. Anche l'insulina rappresenta uno stimolo cronico alla produzione di LH. Ad alte dosi promuove la sintesi ipofisaria di LH ed è inoltre in grado di sinergizzare l'azione dell'LH a livello della teca; la sintesi di androgeni è così ulteriormente aumentata. Tutti questi fenomeni contribuiscono a instaurare una condizione di anovulazione cronica.

Figura 4

in special modo quando la condizione di iperandrogenismo si instaura in breve tempo (2-6 mesi).

Altra patologia da escludere è la **sindrome adrenogenitale** da difetto enzimatico. L'enzima maggiormente coinvolto è la **21-idrossilasi**. Nella diagnosi differenziale fra PCOs e patologia surrenalica, è fondamentale il dosaggio del 17-OH progesterone.

Normalmente il **17-OH progesterone** di origine ovarica tende ad aumentare durante la seconda fase del ciclo mestruale, insieme al progesterone, poiché è sintetizzato dal corpo luteo.

Sebbene l'ormone frequentemente risulti elevato in soggetti affetti da PCOs (un valore >50 ng/dl è indicativo di iperandrogenismo), la rilevazione di valori superiori a 200 ng/dl, in fase follicolare, giustifica gli approfondimenti diagnostici necessari per escludere disfunzioni endocrinologiche alternative come l'**iperplasia surrenalica**. In questi casi è indicato eseguire un test da stimolo con l'ormone adrenocorticotropo (ACTH). Dopo la somministrazione intramuscolare di 0,25 mg di **tetracosactide esacetato** si dosano ai tempi 0', 30' e 60' gli ormoni 17-OH progesterone e cortisolo.

È inoltre necessario escludere i segni clinici e biochimici della sindrome di

Quadro ecografico di policistosi ovarica



Figura 5

Cushing, quali il riscontro di ipertensione arteriosa, nonché il controllo dei valori di cortisolo ematico e urinario delle 24 ore.

La strategia terapeutica più indicata dipenderà dal quesito con il quale la paziente si è rivolta al clinico e dal desiderio o meno di una gravidanza.

Ai fini del ripristino spontaneo della regolarità mestruale e dell'ovulazione l'approccio terapeutico si basa su:

- ♦ miglioramento dell'assetto metabolico mediante cambiamento dello stile di vita, appropriato approccio nutrizionistico ed eventuale utilizzo di farmaci insulino-sensibilizzanti;
- ♦ diminuzione della secrezione androgenica ovarica-surrenalica e/o modulazione dell'attività androgenica a livello periferico mediante utilizzo di farmaci anti-androgeni.

Nel caso della gestione dell'**iperandrogenismo**:

- ♦ diminuzione della secrezione androgenica ovarica-surrenalica e/o modulazione dell'attività androgenica a livello periferico mediante utilizzo di farmaci anti-androgeni associati a contraccettivi orali.

Nel caso di necessità di **induzione dell'ovulazione**:

- ♦ miglioramento dell'assetto metabolico mediante cambiamento dello stile di vita, appropriato approccio nutrizionistico con obiettivo principale rappresentato dal decremento ponderale;
- ♦ trattamento con **clomifene citrato** (CC) per un totale di 3-6 cicli in relazione all'età, alla storia clinica e alla risposta;
- ♦ pre- o co-trattamento con insulino-sensibilizzanti in caso di iniziale resistenza alla monoterapia con CC;
- ♦ terapia con gonadotropine a basse dosi;
- ♦ laparoscopia finalizzata al **drilling ovarico** (figura n. 6).

Per queste pazienti risulta cruciale un approccio di personalizzazione del trattamento durante i cicli di PMA, soprattutto al fine di evitare risposte ec-

Drilling ovarico



Tecnica chirurgica mediante la quale si praticano piccoli fori sulla superficie dell'ovaio al fine di ridurre la quota di follicoli ovarici e di stroma con conseguente diminuzione dei livelli di androgeni.

Figura 6

cessive che possono verificarsi anche in seguito a esigui incrementi di dosaggio (per sempo Sindrome da Iperstimolazione Ovarica, OHSS).

Alcuni autori hanno pertanto proposto il ricorso a strategie di trattamento pre-stimolazione. In tale ambito il trattamento pre-ciclo con agenti insulino-sensibilizzanti (metformina) in pazienti PCOs sembra ridurre i tassi di OHSS pur non aumentando i tassi di natalità (*live birth rates*). Il *drilling ovarico* è invece attualmente raccomandato come trattamento di **seconda scelta** nelle donne con PCOs, resistenti al trattamento con clomifene citrato.

DISTIROIDISMI

La funzionalità dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio prevede un adeguato fenomeno di **cross-talk** (relazione incrociata) con l'asse tiroideo. La sintesi degli ormoni tiroidei è anch'essa sotto il controllo dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide (figura 7). Il TRH, infatti, viene sintetizzato nell'ipotalamo e trasportato all'ipofisi anteriore dove stimola la secrezione di TSH, che agisce a livello tiroideo stimolandone la crescita e la produzione di T₃ e T₄.

Nelle pazienti affette da distiroidismi, in particolar modo **ipotiroidismi**, si verifica un'alterata pulsatilità dell'increzione dell'**ormone di rilascio delle Gona-dotropine (GnRH)** che si traduce in alterati stimoli sulle cellule della granulosa con fenomeni di oligo-amenorrea (figura 8).

L'**iperprolattinemia** derivante dall'ipotiroidismo accentua poi i fenomeni di disfunzionalità a livello ovarico. Alcune evidenze hanno valutato la relazione esistente fra la funzionalità tiroidea e l'esito delle tecniche di PMA. Uno studio retrospettivo condotto da Fumarola *et al.* ha valutato la relazione tra la funzione tiroidea e l'esito della riproduzione assistita: 164 donne sono state stratificate sulla base del livello del **Thyroid-Stimulating Hormone - Ormone Tireostimolante (TSH)** e i risultati hanno mostrato che a un valore di TSH > 2 mU/L è associata una riduzione statisticamente significativa dei tassi di gravidanza clinica.

Allo scopo di verificare se tale effetto possa essere ridotto o modulato tramite la terapia con **levotiroxina (LT₄)**, lo stesso studio ha stratificato le donne in base al **trattamento con LT₄** e ha dimostrato che la terapia farmacologica annulla l'effetto negativo dell'ipotiroidismo subclinico con incremento di impianto embrionale ed un ridotto rischio di aborto rispetto al gruppo non trattato. Que-

Regolazione della sintesi degli ormoni tiroidei attraverso l'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide

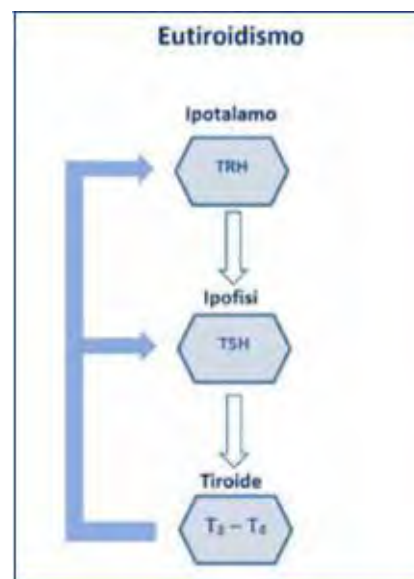


Figura 7

Funzioni degli ormoni tiroidei



Figura 8

sto studio ha evidenziato che con un adeguato trattamento tiroxinico (TSH < 2 mU/L) è possibile eliminare gli effetti negativi dell'ipotiroidismo e ottenere tassi di gravidanza simili a quelli delle donne eutiroidee.

Nelle varie forme di distiroidismo un altro aspetto da analizzare attentamente è la relazione tra gli **autoanticorpi tiroidei** e l'esito delle procedure di PMA.

La presenza di autoimmunità tiroidea determina un incremento degli aborti, la riduzione del tasso di fecondazione e d'impianto dell'embrione anche in presenza di un buon compenso ormonale. Tale effetto può essere annullato dalla terapia, come dimostrato dall'aumento del numero di gravidanze evolutive e dalla riduzione degli aborti nelle donne con autoanticorpi tiroidei positivi con levotiroxina. Da diversi studi emerge che anche la stimolazione ormonale può

esacerbare lo squilibrio tiroideo, soprattutto nelle pazienti con tiroidite autoimmune. L'incremento sierico dell'estradiolo determina infatti un aumento dei livelli di *Tyroxine Binding Globulin*- Globulina Legante la Tiroxina (TBG), con riduzione della quota di tiroxina circolante e incremento del TSH. Prima di avviare un ciclo di PMA è necessario assicurarsi che la paziente sia ben compensata, valutando la funzione tiroidea e l'assetto immunologico.

Il riscontro di valori di TSH > 2,5mU/L richiede l'inizio della terapia con LT₄. Il trattamento è altresì consigliato in presenza della positività anticorpale anche se il TSH <2,5mU/L.

Nella *figura 9* è riportato l'algoritmo più utilizzato per lo *screening* e la gestione di disfunzioni tiroidee e autoimmunitarie in donne con diagnosi di sterilità.

IPERPROLATTINEMIA

In presenza di livelli di **prolattina (PRL)** elevati può verificarsi amenorrea e una condizione di infertilità legata alla mancata ovulazione (*tabella 2*). Nell'iperprolattinemia lieve o moderata le mestruazioni diventano irregolari con ritardi, più frequentemente, o anticipi del ciclo mestruale.

Frequentemente è anche presente una condizione di **galattorrea**, cioè la secrezione di piccole quantità di latte o di liquido sieroso dal capezzolo.

Spesso si può rilevare anche un calo della libido.

Quando il fattore etiologico della iperprolattinemia è dovuto a un adenoma ipofisario possono essere presenti sintomi legati all'**effetto massa** come la cefalea o alterazioni del campo visivo, disturbi neurologici e **ipopituitarismo** (riduzione di altre funzioni della ghiandola ipofisaria).

L'iperprolattinemia patologica rappresenta il più comune disordine della regione ipotalamo-ipofisaria riscontrabile nella pratica clinica.

Nel 30 per cento dei casi si tratta di **iperprolattinemie idiopatiche**, cioè di aumenti moderati della prolattina di cui non si riconosce una causa, mentre nella maggior parte dei casi alla base dell'aumento dell'ormone vi è una proliferazione delle cellule lattotrope dell'adenopofisi producenti prolattina che viene spesso a configurarsi con la presenza di un adenoma ipofisario prolattino-secrente o **prolattinoma (PRLoma)**.

Di fronte al rilievo di amenorrea o di oligomenorrea, occorre valutare la diagnosi di iperprolattinemia e considerare dapprima eventuali cause farmacologiche. Numerosi infatti i farmaci che possono stimolare la secrezione di prolattina: i farmaci antinausea, antiemetici e procinetici gastrointestinali, i neurolettici psicotici, gli oppiacei, gli estrogeni a dosi elevate e gli antiandrogeni.

Escluse queste cause farmaco-dipendenti bisogna ricercare la presenza di un **prolattinoma (PRLoma)** o considerare una forma funzionale o idiopatica, sostenuta da un'alterazione della regione ipotalamo-ipofisaria, senza evidenza di formazioni adenomatose. I prolattinomi rappresentano il 50-60 per cento degli adenomi ipofisari.

Il **microprolattinoma** (con diametro <10 mm) è di gran lunga più frequente nella donna, mentre il **macroprolattinoma** (con diametro >10 mm) è ugualmente rappresentato nei due sessi.

Stata riscontrata una correlazione positiva tra dimensione del tumore e i livelli plasmatici di prolattina. Il rischio che un microprolattinoma cresca diventando macroprolattinoma è comunque piuttosto basso, pari a circa il 3-7 per cento.

La forma idiopatica si associa a livelli di prolattina lievemente o moderatamente elevati.

Iperprolattinemia: la diagnosi

Diagnosi di iperprolattinemia:

- misurazione dei livelli di prolattina nel sangue;
 - valutazione della funzionalità ipofisaria globale dei livelli degli ormoni sessuali;
 - anamnesi patologica prossima, remota e mestruale, farmaci assunti, sintomi di ipotiroidismo o ipopituitarismo;
 - valori di PRL superiori a 200 ng/ml sono fortemente indicativi di PRLoma;
 - valori compresi tra 100 ng/ml e 200 ng/ml indicano una probabile presenza di adenoma ipofisario;
 - valori tra 20 e 100 ng/ml presentano le maggiori difficoltà diagnostiche, potendo essi avere sia un microadenoma sia forme secondarie a ipotiroidismo o assunzione di farmaci iperprolattinemici.
- Per escludere forme di iperprolattinemia funzionali effettuare *time course* della prolattina: dosaggio della prolattina al tempo 0' e dopo 15 e 30 minuti con catetere eparizzato *in situ*. In caso di "stress da ago" i livelli di prolattina tendono a ridursi al passare del tempo di valutazione.
- Risonanza magnetica nucleare in caso di sospetto di adenoma, espansione intrasellare del tumore o la presenza di un reperto di sella vuota.

Tabella 2

Altre condizioni che possono provocare iperprolattinemia sono l'ipotiroidismo e i tumori o altre lesioni ipotalamiche.

La terapia è finalizzata a rimuovere il fattore patogenetico. Nel prolattinoma, radiologicamente accertato, è possibile l'approccio farmacologico o la terapia chirurgica. L'approccio farmacologico è il solo possibile nelle iperprolattinemie funzionali.

ENDOMETRIOSI

L'endometriosi è una patologia cronica infiammatoria, estrogeno-dipendente, caratterizzata dallo sviluppo di tessuto endometriale al di fuori della cavità uterina (per esempio nelle tube di Falloppio, ovaie, peritoneo). Sebbene possa essere asintomatica, molto frequentemente si manifesta con dolore pelvico, infertilità o masse annessiali. I principali fattori di rischio per l'endometriosi includono un basso indice di massa corporea (BMI), uso di alcool e fumo. In termini di incidenza risulta seconda solo alla **miomatosi uterina**.

L'endometriosi sembra avere una patogenesi multifattoriale; la mestruazione retrograda resta l'ipotesi più accettata sebbene alcuni autori considerino anche l'ipotesi di metaplasia celomatica o diffusione metastatica di impianti endometrioidici, per via linfatica o ematica, soprattutto quando c'è evidenza di diffusione linfonodale o polmonare della malattia.

Sono stati identificati differenti geni candidati alla predisposizione di endometriosi.

L'endometriosi ha effetti negativi sulla funzione ovarica, tubarica, peritoneale, sulla ricettività uterina nonché sugli spermatozoi. Nel liquido follicolare

è un incremento della concentrazione delle interleuchine IL-6, IL-1 β , IL-10, *Tumor Necrosis Factor* (TNF- α) e una riduzione di *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF). Ne derivano disfunzioni ovulatorie, produzione di ovociti di scarsa qualità, ridotte percentuali di fecondazione, basso grado di qualità embrionale e minore tasso d'impianto.

A livello tubarico in pazienti affette da endometriosi l'interazione tra lo spermatozoo e l'epitelio dell'endosalpinge sembrano essere alterati.

• **Endosalpinge:** o cavità della salpinge è il condotto che si estende dall'esterno laterale di ciascun ovaio all'angolo superiore dell'utero e ha il compito di convogliare l'ovulo fecondato nella cavità uterina.

ITER DIAGNOSTICO

ITER DIAGNOSTICO DELLA STERILITÀ: PROCEDERE GRADUALMENTE

ANAMNESI: accurata anamnesi familiare al fine di individuare l'età materna alla prima gravidanza e l'età della menopausa, eventuali malattie cromosomiche o patologie quali eventi tromboembolici in età giovane, diabete tipo I e II e distiroidismi. Anamnesi prossima per valutare l'età, il BMI, abitudini sessuali e voluttuarie, la ciclicità mestruale, la durata dell'infertilità, l'utilizzo di farmaci e l'anamnesi patologica remota, finalizzata a individuare patologie di interesse riproduttivo.

VISITA GINECOLOGICA: valutazione della dolorabilità alla mobilitazione del collo dell'utero, della presenza di secrezioni vaginali tipiche di infezioni del tratto genitale o di tumefazioni presenti in caso di cisti a carico degli annessi o miomi. Un esame speculare di completamento diagnostico può inoltre evidenziare alterazioni cervicali.

DIAGNOSTICA ULTRASONOGRAFICA:

Valutazione della:

- morfologia ovarica, allo scopo di escludere patologie quali l'ovaio policistico;
- presenza di cisti ovariche specchio di disfunzioni ovulatorie o endometriosiche;
- morfologia uterina e la presenza di miomi, polipi endometriali o malformazioni come l'utero setto;
- esclusione di esiti di infezioni come sactosalpinge o idrosalpinge.

La Conta dei follicoli antrali (AFC) consiste nella valutazione del numero di follicoli antrali (diametro compreso fra 2 e 9 mm) in fase follicolare precoce. Con tale procedura, integrata al dosaggio di ormone antimulleriano (AMH), è possibile stimare la riserva ovarica al fine di scegliere la dose ottimale di gonadotropine in corso di stimolazione ovarica. Lo studio ecografico risulta inoltre dirimente per valutare il ciclo ovulatorio, con finalità sia diagnostiche sia terapeutiche. Il monitoraggio dell'ovulazione attraverso ecografie seriate associato al dosaggio di progesterone in fase luteale consentirà di escludere cause anovulatorie di sterilità.

INDAGINI DI LABORATORIO

Dosaggio di FSH, LH estradiolo, progesterone e quota androgenica, SHBG, oltre che un profilo tiroideo integrato con i livelli sierici di prolattina (da effettuare in fase follicolare precoce al 2°/3°giorno del ciclo).

Dosaggio dell'ormone anti-Mulleriano (AMH) associato all'AFC, finalizzati a verificare la presenza di una riserva follicolare adeguata.

Dosaggio di glicemia e insulinemia ed eventuale OGTT, particolarmente in pazienti con BMI elevato.

In pazienti con anamnesi positiva per poliabortività è necessario integrare l'iter diagnostico escludendo infezioni da *Chlamydia Tracomatis*, *Mycoplasma Hominis* e *Ureaplasma Urealyticum* e la presenza di miomi, polipi endometriali o malformazioni mediante isteroscopia. A questo dovrebbero seguire una valutazione dello stato autoimmunitario e coagulativo, con particolare attenzione al dosaggio di omocisteinemia che quando superiore a 10 ng/ml e soprattutto in presenza di anamnesi familiare positiva per incidenti tromboembolici in età giovanile andrà integrata con ricerca di mutazioni trombofiliche per MTHFR A1298C, MTHFR C677T, protrombina e fattore V di Leiden. Importante è anche un prelievo per la mappa cromosomica materna per escludere la presenza di alterazioni cromosomiche che possano provocare sterilità.

STUDIO DELLA CAVITÀ UTERINA E DELLE TUBE

♦ **Isterosalpingografia (ISG):** esame radiologico estremamente utile come test di *screening* che permette lo studio morfologico della cavità uterina e del lume tubarico, mediante introduzione per via trans-cervicale di un mezzo di contrasto radioopaco e successivi radiogrammi. In aggiunta, prima di procedere all'indagine radiologica dovrebbero essere sempre effettuati tamponi vaginali e cervicali per escludere infezioni da *Chlamydia Tracomatis*, *Mycoplasma Hominis* e *Ureaplasma Urealyticum*.

♦ **Isterosonografia con contrasto:** nel corso degli anni sono state sviluppate diverse tecniche ultrasonografiche con la finalità di diagnosticare patologie tubariche; quella più comunemente utilizzata è l'*Echovist*. La metodica si basa sull'impiego di un fluido ecoriflettente che, instillato nella cavità uterina e poi attraverso le tube, consente di tracciarne i contorni con lo studio ultrasonografico.

♦ **Laparoscopia:** consente un esame visivo dell'anatomia della tuba e della sua posizione rispetto all'ovaio e l'identificazione di aderenze e altre alterazioni morfofunzionali della cavità peritoneale, possibile causa di infertilità femminile. Viene eseguita inserendo una sonda ottica nella cavità peritoneale attraverso una piccola incisione praticata nella parete addominale. Rappresenta il *gold standard* per lo studio della pervietà tubarica infatti è possibile iniettare liquido di contrasto attraverso il canale cervicale per visualizzarne il passaggio o meno attraverso le tube (cromosalpingoscopia).

♦ **Isteroscopia:** prevede il passaggio di un piccolo strumento a fibre ottiche (isteroscopia) attraverso il canale cervicale per visualizzare l'intera cavità uterina. Questo esame risulta il più affidabile per la valutazione delle patologie endocavitarie quali miomi, polipi, setti completi e anche subsetti che a volte non vengono evidenziati dalle precedenti metodiche ma che risultano essere importanti nell'infertilità femminile. In caso di isterosalpingografia e/o ecografia transvaginale positiva per lesioni endocavitarie, l'isteroscopia rappresenta un importante strumento diagnostico oltre che terapeutico. Infatti a seguito di tale indagine è possibile rimuovere sia aderenze che polipi endometriali o fibromi sottomucosi e peduncolati.

Box 1

A livello endometriale si verifica una riduzione nell'espressione di molecole cruciali nell'impianto quali $\alpha\text{V}\beta\text{3}$ integrina; ne derivano disfunzioni immunitarie e apoptosi durante la finestra di impianto.

La laparoscopia è l'indagine principale per la diagnosi, l'estensione e la gravità dell'endometriosi, confermata da esame istologico. La classificazione più utilizzata rimane ancora quella della Società Americana per la Medicina Riproduttiva (AFS, 1985 revisionata ASRM, 1996).

In base alla somma dei punti assegnati si possono riconoscere quattro stadi della patologia:

- ♦ **stadio I (minima) punti 1-5;** presenza di impianti isolati; aderenze significative non presenti;
- ♦ **stadio II (lieve) punti 6-15;** presenza di impianti superficiali (estensione totale <5 cm), sparsi su ovaie e peritoneo; aderenze significative non presenti;
- ♦ **stadio III (moderata) punti 16-40;** presenza di multipli impianti, sia superficiali sia infiltranti; presenza di aderenze periannessiali;

- ♦ **stadio IV (severa o grave) punti >40;** presenza di multipli impianti, sia superficiali sia profondi, inclusi endometriomi; presenza di spesse e tenaci aderenze. Questa classificazione purtroppo presenta una bassa predittività della fertilità. La chirurgia per la rimozione di endometriomi così come la terapia farmacologica può essere efficace per il dolore pelvico ma il trattamento per l'infertilità solleva quesiti clinici complessi di non semplice risposta. Per tale motivo risulta difficile e talvolta controversa la pianificazione della terapia.

TIPI DI CONCEPIMENTO ASSISTITO

Le tipologie di concepimento assistito spaziano da procedure meno invasive, quali l'**Inseminazione IntraUterina (IUI)** fino alle tecniche di PMA propriamente dette, quali:

- ♦ **la Fertilizzazione In Vitro con Trasferimento Embrionario (FIVET)**

l'**Iniezione Intracitoplasmatica dello Spermatozoo (ICSI)**.

L'uso di altre procedure come il **transfer intratubarico del gamete (GIFT)**, è

andato riducendosi per il crescente miglioramento dei tassi di successo della **Fertilizzazione In Vitro (IVF)**.

Ulteriori tecniche associate ai cicli di concepimento assistito come la **Diagnosi Genetica Preimpianto (PGD)** e lo **Screening Genetico Preimpianto (PGS)**, sono ancora in uso in pochi centri specializzati.

INSEMINAZIONE INTRAUTERINA (IUI)

L'IUI consiste nell'inserimento in cavità uterina di un campione di liquido seminale (ottenuto solitamente per masturbazione) dopo opportuna preparazione, tramite un catetere apposito (figura 10). Tale tecnica, effettuata su ciclo spontaneo o in seguito a stimolazione ovarica, va effettuata al momento opportuno del ciclo mestruale della paziente e quindi associata a monitoraggio ecografico e/o ormonale. Tale procedura non solo assicura il corretto **timing** per la somministrazione di **hCG** e quindi dell'inseminazione, ma consente anche di verificare che la stimolazione farmacologica abbia l'effetto desiderato, e cioè uno (o al massimo due) follicoli in crescita di dimensioni superiori ai 18 mm.

I tassi di successo aumentano progressivamente se si passa dall'IUI su ciclo spontaneo a quella con stimolazione ormonale con clomifene citrato (CC) e/o FSH. Tali tassi dipendono da molteplici fattori, tra cui assumono particolare rilevanza l'età materna e la qualità del liquido seminale.

Nonostante l'IUI possa essere utilizzata per un fattore maschile di lieve entità, essa non è raccomandata per qualsiasi fattore più severo.

L'IUI è una tecnica relativamente semplice con un buon rapporto costi-benefici e può essere proposta anche in centri di sterilità di secondo e terzo livello. Non è una pratica invasiva tanto quanto l'IVF e consente la fecondazione dell'ovocita all'interno delle tube.

I tassi di successo sono inferiori a quelli ottenuti con l'IVF. Inoltre, in caso di fallimento, non è possibile, a differenza della IVF, ottenere informazioni sulla qualità ovocitaria ed embrionaria.

Il successo della tecnica, inoltre, è subordinato alla presenza di almeno una tuba funzionante e alla presenza di una qualità spermatica accettabile. Se il monitoraggio del ciclo non è adeguato, aumenta il rischio di gravidanze multiple con le successive complicanze.

La IUI è indicata nei casi di:

- ♦ infertilità inspiegata;
- ♦ lieve fattore maschile (per esempio alterazioni ormonali, varicocele, infiammazione genitale, iatrogena, patologie testicolari, alterazione della gametogenesi, malattie sistemiche come il diabete, problemi sessuali, infertilità idiopatica);
- ♦ problemi di eiaculazione;
- ♦ patologie cervicali;
- ♦ disordini ovulatori;
- ♦ endometriosi di grado lieve;
- ♦ ottimizzazione dello sperma ottenuto da un donatore.

FERTILIZZAZIONE IN VITRO CON TRASFERIMENTO EMBRIONARIO (FIVET)

Si tratta di una tecnica basata sulla **raccolta chirurgica degli ovociti maturi dall'ovaio** con la successiva fertilizzazione spontanea in laboratorio con spermatozoi del partner. Si stima che attualmente **ben oltre due milioni di bambini siano nati in tutto il mondo** da tecniche di fecondazione *in vitro*. La tecnica IVF è indicata in casi di:

Algoritmo per lo screening e la gestione di disfunzioni tiroidee e autoimmunitarie in donne con diagnosi di sterilità

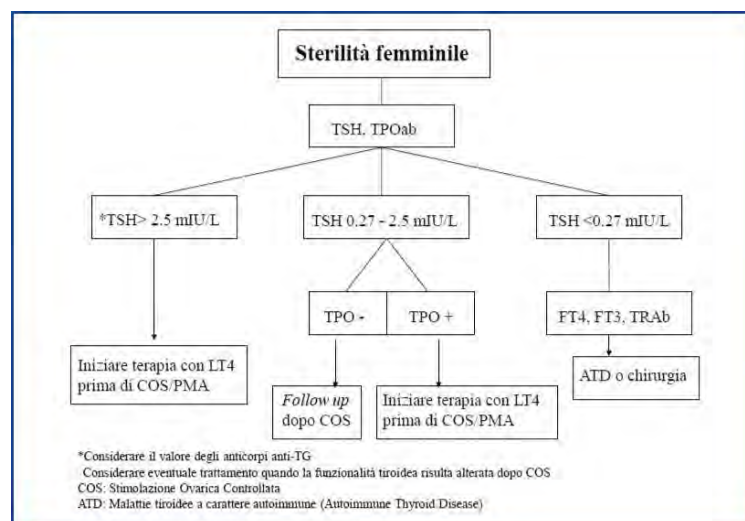


Figura 9

Inseminazione intrauterina



Figura 10

- ♦ patologie tubariche severe - ostruzione tubarica;
- ♦ endometriosi severa;
- ♦ moderato fattore maschile;
- ♦ infertilità inspiegata;
- ♦ insuccesso dell'IUI.

INIEZIONE INTRACITOPLASMATICA DELLO SPERMATOZOO (ICSI)

Con la metodica ICSI si procede all'immobilizzazione di un singolo spermatozoo maturo di buona qualità e all'iniezione dello stesso in un ovocita maturo, previa rimozione delle cellule della corona e del cumulo. L'ovocita inseminato viene incubato sotto rigide condizioni di laboratorio (figura 11). La tecnica ICSI è indicata nei casi di:

- ♦ grave fattore maschile, inclusa azoospermia e conseguente recupero chirurgico di spermatozoi;

Procedura ICSI

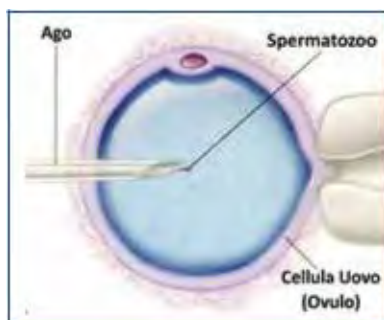


Figura 11

- grave oligo-asteno-terato-zoospermia;
- scarsa o assoluta non fertilizzazione in precedenti cicli IVF;
- cicli con diagnosi genetica pre-impianto.

FARMACI DELLA PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA (PMA)

L'esecuzione di tecniche di fecondazione assistita prevede l'**induzione dell'ovulazione** o della crescita follicolare multipla allo scopo di ottenere un numero di ovociti adeguato in relazione al tipo di tecnica da utilizzare.

La risposta ai farmaci è soggetta a un'ampia variabilità individuale in relazione al regime terapeutico prescelto, all'età della paziente, alla riserva ovarica e alle eventuali endocrinopatie emerse nel corso dello **screening** di base.

Inoltre, al fine di modulare il trattamento della singola paziente in base alla risposta individuale, nel rispetto quindi del principio della **personalizzazione dei trattamenti** sulla base dei principali **biomarker** di riserva follicolare, le terapie prevedono il **monitoraggio ecografico** della crescita follicolare.

Per le tecniche di PMA possono essere impiegate **le seguenti classi** di farmaci, riportate nel seguente prospetto:

SELECTIVE ESTROGEN RECEPTOR MODULATION (SERMs): CLOMIFENE CITRATO (CC)

Il clomifene è un **estrogeno di sintesi non steroideo**, presente in commercio come Clomifene Citrato (CC). Competendo con gli ormoni endogeni il CC interagisce con i recettori intracellulari degli estrogeni, localizzati principalmente a livello dell'ipotalamo, ipofisi, ovaie, endometrio e cervice, bloccandoli. Sull'ipotalamo, principale sede d'azione, il CC esplica **attività antiestrogenica** con conseguente aumento del rilascio dell'ormone GnRH, a sua volta induttore del rilascio dell'FSH e LH; ormoni responsabili della maturazione del follicolo presente nell'ovaio.

Gli estrogeni prodotti dal follicolo ormai maturo per l'azione dell'FSH inducono il picco di LH ipofisario che determina la rottura del follicolo stesso e quindi l'**ovulazione**.

Il composto, grazie all'azione di blocco dei recettori ipotalamici per gli estrogeni e al conseguente aumento della secrezione delle gonadotropine ipofisarie, mima il fisiologico incremento premestruale dell'FSH in modo che questo, a sua volta, possa dare avvio alla maturazione di una serie di follicoli, come avviene fisiologicamente all'inizio di ogni ciclo mestruale.

Il CC è indicato per indurre l'ovulazione nelle donne che presentano cicli ano-

QUADRO SINOTTICO DEI PRINCIPI ATTIVI IMPIEGATI NELL'INFERTILITÀ FEMMINILE

- ♦ **Modulatore selettivo del recettore degli estrogeni (SERMs):** - Clomifene citrato
- ♦ **Gonadotropine:**
Estrattive: urofollitropina, menotropina,
Ricombinanti: follitropina α , β , corifollitropina α , lutropina α
- ♦ **Analoghi del GnRH:**
Agonisti: triptorelina, leuprolide
Antagonisti: cetrorelix e il ganirelix
- ♦ **Coriogonadotropina corionica**
Estrattiva: gonadotropina corionica umana
Ricombinante: alfa coriogonadotropina

Farmaci ad azione follicolo-stimolante

Box 2

vulatori o caratterizzati da una fase luteinica non sufficiente ed è il farmaco di **prima linea** per le pazienti affette da PCOs. In commercio è disponibile in **compresse** da 50 mg, da assumere per cinque giorni fino a una dose massima di **100 mg/die per cinque giorni**. È controindicato l'utilizzo del farmaco se la paziente presenta cisti ovariche, in quanto queste potrebbero crescere eccessivamente con elevato rischio di rottura. Il CC è somministrato al **primo tentativo** partendo con basse dosi, a partire dal terzo e fino al settimo giorno del ciclo e l'ovulazione generalmente **avviene 3-7 giorni dopo la sospensione del farmaco**. Se non vi è stata risposta al primo ciclo la dose può essere incrementata nei successivi cicli fino a un massimo di **sei tentativi**, oltre i quali se non si è avuta ovulazione anche a dosi piene è opportuno sospendere la terapia optando per un trattamento alternativo; in tal caso si parlerà di **resistenza al Clomifene**.

A fronte di una discreta semplicità nell'utilizzo, i risultati in termini di tassi di gravidanza non sono tuttavia proporzionali al numero di ovulazioni. La percentuale di ovulazione è di circa l'80 per cento ma la percentuale di gravidanza è più deludente, aggirandosi attorno al 18 per cento.

GONADOTROPINE

Le gonadotropine sono glicoproteine prodotte dall'ipofisi anteriore, che agendo sulle gonadi femminili controllano la **gametogenesi** e la **sintesi di ormoni sessuali**. Le gonadotropine comprendono: l'ormone luteinizzante (LH), il follicolo stimolante (FSH) e la gonadotropina corionica umana (hCG); quest'ultima di origine placentare.

Nel momento in cui le gonadotropine legano specifici recettori di membrana, localizzati sulle cellule della granulosa e della teca, componenti del follicolo ovarico, attivano la **proteina Gs** a essa associata che stimola l'**adenilato ciclasi (AC)** a indurre l'aumento del livello di **adenosina monofosfato ciclico (cAMP) intracellulare**, a sua volta responsabile dell'attivazione delle **Protein Kinasi cAMP-dipendenti (PKA)**, da cui dipendono le attività biologiche dei suddetti ormoni.

L'FSH **stimola la crescita del follicolo ovarico, permettendone la completa maturazione** e induce l'espressione dei recettori per l'LH nelle cellule della teca, che compongono il follicolo in maturazione. Quando le cellule della teca divengono responsive al picco di LH (a metà del ciclo ovarico), determinano la rottura del follicolo e l'estruzione della cellula uovo, pronto per la fecondazione.

L'LH, invece, **stimola l'ovulazione e la conversione del follicolo in corpo luteo**, struttura deputata all'impianto dell'uovo fecondato. Inoltre l'LH induce, durante lo sviluppo del follicolo, la produzione di **testosterone** da parte delle cellule della teca e la sintesi di **progesterone** da parte delle cellule della granulosa.

Le interazioni tra le cellule della teca e le cellule della granulosa consentono di raggiungere sia i livelli di **estradiolo**, necessari per l'induzione dell'ovulazione, sia la luteinizzazione delle cellule della granulosa, con la conseguente formazione del corpo luteo.

A oggi per il trattamento farmacologico dell'infertilità femminile sono impiegate, in tempi diversi del ciclo terapeutico, due classi di gonadotropine:

- ♦ **le follicolo-stimolanti**: che agiscono a livello ovarico al fine di stimolare la crescita dei follicoli;
- ♦ **le gonadotropine volte a indurre l'ovulazione (triggering)**.

Le gonadotropine **follicolo-stimolanti** possono essere utilizzate al fine di favorire una mono-ovulazione in pazienti sottoposte a tecniche di **PMA di I livello** (Inseminazione Intrauterina - IUI) oppure per ottenere la crescita follicolare multipla in donne che devono essere sottoposte a **metodiche di PMA di II livello (FIVET-ICSI)**.

Tra le gonadotropine follicolo-stimolanti si distinguono:

- ♦ **le gonadotropine estrattive** ;
- ♦ **le gonadotropine ricombinanti**.

Le gonadotropine sono state introdotte in commercio a partire dagli anni '60 e da allora vi sono stati significativi miglioramenti nella loro qualità, grazie allo sviluppo di nuove tecniche analitiche e nuove tecnologie di produzione.

Le gonadotropine di prima generazione erano estratti crudi di urine provenienti sia da donne gravide sia da donne in menopausa.

Successivamente, grazie alle nuove tecniche di purificazione sono state prodotte gonadotropine con una ridotta presenza di ormone luteinizzante (LH) e con una minore contaminazione proteica.

Le gonadotropine umane menopausali (hMGs, menotropine) sono state introdotte in commercio alla fine degli anni '50; esse contenevano 75 UI di FSH e 75 UI di LH e più del 95 per cento di proteine purificate.

L'urolitropina (uFSH) è stata introdotta a partire dalla metà degli anni '80 con un contenuto inferiore dello 0,7 UI/ampolla di attività LH.

Agli inizi degli anni '90 viene sintetizzato, con la tecnica del DNA ricombinante, un FSH completamente privo di attività LH.

Alla metà degli anni '90, proprio grazie al progresso delle tecniche di purificazione, sono entrate in commercio le urolitropine altamente purificate (HP-FSH), anch'esse estratte dalle urine umane, ma con attività LH <0,001 UI/75 UI di FSH, e la menotropina altamente purificata (HP-hMG). Grazie alla loro elevata purificazione, HP-FSH ed HP-hMG possono essere somministrate sottocute senza alcuna allergia locale o ipersensibilità.

Le gonadotropine corioniche (hCG) volte a indurre la fase conclusiva della maturazione follicolare la ripresa della meiosi (dal diplotene della I fase meiotica alla metafase della seconda divisione meiotica), la discesa del follicolo e l'ovulazione sono anch'esse di due tipi:

- ♦ gonadotropine estrattive (gonadotropina corionica) prodotte da urine di donne in gravidanza;
- ♦ gonadotropina ricombinante (Alfa coriogonadotropina) sintetizzata con la tecnica del DNA ricombinante.

La prima gonadotropina corionica umana, prodotta esclusivamente da urine di donne gravide, risale alla metà degli anni '50. Grazie alle nuove tecniche di produzione e purificazione sono state ottenute a partire dal 2000 le coriogonadotro-

pine altamente purificate. Solo nel 2004 viene prodotta e commercializzata la prima coriogonadotropina con la tecnica del DNA ricombinante. A differenza della coriogonadotropina estrattiva, la ricombinante ha come unica indicazione l'induzione dell'ovulazione in cicli di riproduzione medicalmente assistita.

Tutte le gonadotropine follicolo stimolanti (FSH) sono soggette a Nota AIFA 74, per quanto riguarda le coriogonadotropine, solo l'Alfa coriogonadotropina (r-hCG) è **soggetta a Nota 74**.

UROFOLLITROPINA

L'urolitropina è una preparazione altamente purificata di ormone follicolo stimolante (HP h FSH) estratta da urine di donne in menopausa somministrabile per via i.m. e s.c.

Indicata per la stimolazione dello sviluppo follicolare multiplo in donne sottoposte ad induzione dell'ovulazione nei programmi di fertilizzazione in vitro (IVF) e altre tecniche di riproduzione assistita (FIVET).

Viene indicata anche nella sterilità maschile per indurre la spermatogenesi in uomini affetti da ipogonadismo ipogonadotropo in associazione alla gonadotropina corionica umana (HP hCG).

In donne con disfunzione ipotalamo-ipofisaria, accompagnata da oligomenorrea o amenorrea l'obiettivo del trattamento è quello di stimolare la maturazione di uno/due follicoli. Il trattamento deve essere iniziato nei primi sette giorni del ciclo mestruale con iniezioni giornaliere, adattando la posologia in base alla risposta individuale che va valutata attraverso lo studio ecografico delle dimensioni del follicolo e/o mediante il dosaggio degli estrogeni. Lo schema posologico più comune prevede iniezioni giornaliere di 75 UI di FSH che possono essere aumentate o ridotte, se necessario, a intervalli di sette o quattordici giorni per ottenere una risposta adeguata ma non eccessiva.

Nel caso di pazienti sottoposte alla stimolazione ova rica per lo sviluppo follicolare multiplo per programmi di fertilizzazione *in vitro* (IVF) e altre tecniche di riproduzione medicalmente assistita (FIVET o ICSI) il regime comunemente utilizzato prevede la somministrazione di 150-225 UI di HP-hFSH al giorno iniziando il secondo o terzo giorno del ciclo. La dose può essere quindi adattata in base alla risposta individuale fino a un massimo di 450 UI al giorno, finché non viene raggiunto un adeguato sviluppo follicolare, valutato mediante monitoraggio della concentrazione degli estrogeni e/o esame ecografico. Per indurre la maturazione follicolare finale devono essere somministrate fino a 10.000 UI di gonadotropina corionica (HP hCG) in un'unica somministrazione, 24-48 ore dopo l'ultima iniezione di urolitropina. Comunemente si provoca una *down re-gulation* con farmaci analoghi del GnRH (agonisti o antagonisti) al fine di sopprimere il picco endogeno di LH.

MENOTROPINA

La **menotropina** è una preparazione altamente purificata (**Menotropina altamente purificata, HMG**) di FSH e LH in rapporto di 1:1, estratte da urine di donne in post-menopausa.

NOTA AIFA 74

La prescrizione delle gonadotropine a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico di strutture specialistiche è limitata, in caso di trattamento dell'**infertilità femminile**, a donne di età non superiore ai 45 anni con valori di FSH, al terzo giorno del ciclo non superiori a 30 mUI/ml.

Data la sua composizione, presentando attività **FSH** e **LH**, induce la **crescita e lo sviluppo dei follicoli ovarici** così come la produzione di **steroidi gonadici** in donne in assenza di insufficienza ovarica primitiva.

Pertanto ne è raccomandato l'uso nel trattamento di pazienti affette da anovulazione non rispondenti al Clomifene citrato o sottoposte a iperstimolazione ovarica indotta da tecniche di riproduzione assistita: FIVET, GIFT e ICSI.

Inoltre, in accordo con l'azione dell'**LH** nel potenziamento della steroidogenesi, i livelli di estradiolo associati al trattamento con menotropina sono più elevati rispetto a quelli associati al trattamento con prodotti a base di **FSH ricombinante in cicli FIVET/ICSI**. Ciò deve essere tenuto in considerazione nel monitoraggio della risposta delle pazienti basato sui livelli di estradiolo.

Per l'impiego in clinica è disponibile nella forma farmaceutica di **soluzione** o di **polvere** ai dosaggi di: 75 UI, 600 UI e 1200 UI.

A causa della notevole variabilità individuale di risposta ovarica al trattamento con le gonadotropine esogene, non è possibile definire uno schema posologico uniforme. Ciononostante in funzione delle indicazioni sono raccomandate i seguenti dosaggi:

- **In caso di anovulazione:** la terapia deve iniziare entro i **primi sette giorni** del ciclo mestruale.

La dose iniziale raccomandata è di 75-150 UI/die e va mantenuta per almeno sette giorni. Dopodiché va monitorata la risposta della paziente con ecografia ovarica da sola o associata alla misurazione dei livelli di estradiolo. La dose massima giornaliera non deve superare i 225 UI.

- **Stimolazione ovarica controllata:** la dose iniziale raccomandata è di 150-225 UI al giorno per almeno i primi cinque giorni di terapia. Valutata la risposta della paziente con gli strumenti diagnostici, precedentemente menzionati, il dosaggio successivo non deve superare le 150 UI per singolo adattamento. La dose massima quotidiana non deve superare le 450 UI per non più di venti giorni. Inoltre, non ne è raccomandato l'impiego in pazienti con tumori della ghiandola ipofisaria o dell'ipotalamo, carcinoma uterino, mammario o ovarico, emorragie ginecologiche a eziopatogenesi sconosciuta, ipersensibilità nota al principio attivo, cisti ovariche o ingrossamento ovarico non associato alla sindrome dell'ovaio policistico.

FOLLITROPINA alfa

La **follitropina α** è la molecola ricombinate dell'ormone follicolo stimolante umano naturale FSH, ottenuta con la **tecnologia del DNA ricombinante** ed è somministrabile per via sottocutanea. È indicata nel trattamento di pazienti affette da anovulazione non rispondente al trattamento con il clomifene citrato o in pazienti sottoposte a tecniche di riproduzione assistita.

In caso di **monitoraggio dell'ovulazione** con rapporti mirati o di **Inseminazione Intrauterina (IUI)** lo schema posologico più comune prevede iniezioni giornaliere di **50-75 UI di FSH** che possono essere aumentate, se necessario. Il trattamento va adattato in base alla risposta individuale della paziente, valutata misurando le dimensioni del follicolo mediante esame ecografico e/o dosaggio ematico dell'estradiolo.

In caso di pazienti sottoposte a **stimolazione ovarica** per lo sviluppo follicolare multiplo per tecniche che prevedono la fecondazione *in vitro* (FIVET, ICSI), il regime comunemente adottato prevede la somministrazione di 100-225 UI di farmaco al giorno iniziando il secondo o terzo giorno del ciclo. Tale trattamento viene continuato finché non è raggiunto un adeguato sviluppo follicolare calibrando la dose in base alla risposta della paziente.

L'impiego della follitropina α è controindicato con altri farmaci stimolanti l'o-

vulazione (per esempio hCG o il clomifene citrato) in quanto la loro associazione può determinare il potenziamento della risposta follicolare. L'uso con-comitante di un agonista o antagonista del GnRH, invece, può determinare desensibilizzazione ipofisaria e richiedere un aumento della dose di follitropina α necessaria al fine di ottenere nella paziente una adeguata risposta ovarica.

FOLLITROPINA beta

La follitropina β è sintetizzata, anch'essa attraverso la **tecnologia del DNA ricombinante** da una linea di cellule ovariche di criceto cinese, modificate con subunità geniche di FSH umano, in cui la sequenza amminoacidica primaria

identica a quella dell'FSH naturale umano con piccole differenze nella catena glucidica.

Allo stesso modo della Follitropina α , la β può essere impiegata al fine di indurre lo **sviluppo follicolare e favorire la produzione steroidea**, in casi di anovulazione e di alterata funzione gonadica per indurre la "super-ovulazione" in metodiche di II livello.

La Follitropina β è somministrata per via sottocutanea e le concentrazioni massime di FSH sono raggiunte entro 12 ore dalla somministrazione. Pre-senta una biodisponibilità assoluta di circa il 77 per cento e un'emivita media di eliminazione di 40 ore (12-70 ore).

In studi clinici di comparazione tra **FSH ricombinante (β -follitropina) e FSH urinario per la stimolazione controllata delle ovaie** in donne partecipanti a protocolli di riproduzione assistita e per l'induzione dell'ovulazione, la β follitropina è stata più efficace rispetto al FSH urinario in termini di **minore dose totale e più breve periodo di trattamento necessari a provocare la maturazione follicolare**. Per la **stimolazione ovarica controllata**, ha determinato inoltre un più alto numero di ovociti recuperati a una più bassa dose totale e con un più breve periodo di trattamento quando confrontato all'**FSH urinario**.

In caso di **anovulazione** è raccomandata la somministrazione giornaliera di 50 UI almeno per sette giorni fino a quando sono raggiunti almeno 18 mm di diametro del follicolo e/o quando i livelli plasmatici di estradiolo non hanno raggiunto i 300-900 pg/ml. A questo punto la somministrazione di tale molecola è interrotta ed inizia quella dell'hCG; da evitare se la dimensione di più follicoli superano la dimensione di 14 mm al fine di non incorrere in gravidanze multiple.

Invece, in caso di **stimolazione ovarica controllata** viene raccomandata una dose iniziale di 100-225 UI almeno per i primi quattro giorni, successivamente adattata individualmente nella paziente.

CORIFOLLITROPINA alfa

Il rationale nell'utilizzo di tale farmaco è basato su un approccio clinico definito **patient friendly** mirato a semplificare i trattamenti e a ridurre lo stress psicofisico dell'iniezione giornaliera ricorrendo a farmaci con emivita maggiore.

La **corifollitropina α** è un ibrido molecolare prodotto da cellule di criceto cinese ed ottenuto dalla fusione del **peptide carbossi-terminale (CTP)** della subunità β della gonadotropina corionica umana (hCG) con la catena β dell'FSH umano. L'aggiunta del CTP, che contiene quattro catene oligosaccaridiche collegate, conferisce alla molecola un **assorbimento più lento** e un'emivita plasmatica più lunga pur mantenendo lo stesso profilo farmacodinamico dell'FSH ricombinante.

L'impiego di questa molecola è raccomandato in caso di **stimolazione ovarica controllata** per lo sviluppo follicolare multiplo nelle donne che partecipano a un programma di Procreazione Medicalmente Assistita in associazione

a un antagonista dell'ormone rilasciante le gonadotropine (GnRH).

Somministrata per via sottocutanea, la molecola interagisce **esclusivamente con i recettori dell'FSH, mancando di attività LH-simile**.

Il profilo farmacocinetico della Corifollitropina α dopo una singola iniezione implica la più alta attività FSH (figura 12), durante i primi due giorni di stimolazione, seguiti da una riduzione graduale dell'attività fino all'inizio del trattamento quotidiano con FSH.

Per la maggiore emivita, una singola **iniezione sottocutanea** è in grado di sostituire le prime sette iniezioni giornaliere di r-hFSH. **La stimolazione viene iniziata al 2°- 3° giorno del ciclo mestruale con una singola iniezione sottocutanea** (con dosi comprese tra 100 e 150 microgrammi a seconda del peso corporeo).

L'antagonista del GnRH viene somministrato a partire dal 5° giorno della stimolazione fino al giorno dell'hCG. Dall'8°giorno la stimolazione può essere ulteriormente continuata attraverso aggiunte di r-hFSH con dosi variabili a seconda della risposta ovarica. Segue l'induzione dell'ovulazione quando c'è evidenza di almeno tre follicoli di 17-18 mm.

Da studi clinici sull'efficacia del farmaco, in donne candidate a cicli di PMA, è emerso come il trattamento con una singola iniezione sottocutanea di Corifollitropina abbia permesso di ottenere un'adeguata crescita follicolare multipla con un tasso di ovociti recuperati al *pick up* maggiore dei cicli con r-hFSH. Gli studi hanno, inoltre, mostrato risultati del tutto sovrapponibili in termini di tassi di gravidanza evolutiva tra il gruppo di pazienti trattate con Corifollitropina e pazienti trattate con una dose giornaliera di FSH ricombinante pari a 150 - 200 UI. La principale preoccupazione attorno all'utilizzo della Corifollitropina riguarda l'impossibilità di modificare la dose in corso di stimolazione ovarica e quindi la **mancanza di maneggevolezza**, soprattutto alla luce del fatto che il più rapido aumento dei livelli sierici di estradiolo avviene nei primi sei giorni dall'inizio della stimolazione.

Il rationale nell'utilizzo della farmaco prevede dunque che nella paziente a rischio di sviluppare una risposta eccessiva alla stimolazione ovarica l'uso del farmaco debba essere evitato. Al contrario, se la paziente presenta mar-

catori di riserva ovarica indicativi di una normale risposta al trattamento, la Corifollitropina può essere una valida alternativa ai trattamenti convenzionali previsti per la stimolazione ovarica.

L'impiego di questo principio attivo è controindicato in pazienti con storia di neoplasia a carico di mammella, ovaie, utero, ipofisi ed ipotalamo e storia di OHSS, insufficienza ovarica primaria e ingrossamento ovarico.

LUTROPINA alfa (LH RICOMBINANTE)

La **lutropina α** , ormone umano luteinizzante ricombinante (r-hLH), è una gli-coproteina composta dalle subunità α e β unite da legami non covalenti. L'LH si lega, sulle cellule ovariche della teca (e della granulosa) e sulle cellule testicolari di Leydig, a un recettore che condivide con l'ormone gonadotropina corionica umana (hCG).

L'r-hLH, in associazione a una preparazione a base di ormone follicolo stimolante è raccomandato per la stimolazione dello sviluppo follicolare in donne adulte con grave insufficienza di ormoni LH ed FSH. Negli studi clinici tali pazienti sono identificate in base a livelli sierici di LH endogeno <1.2 UI/l.

Il ruolo dell'LH non si limita solo al supporto della produzione androgenica ma sembrerebbe anche importante nelle funzioni biologiche svolte dalla granulosa. Alcuni dati dimostrano come in tarda fase proliferativa l'LH sia in grado di incrementare la quota di cAMP in questo compartimento. Di qui l'ipotesi di un'espressione dei recettori dell'LH nella granulosa. I risultati conseguiti hanno permesso l'identificazione di determinate categorie di pazienti in cui effettivamente l'utilizzo dell'LH esogeno si riflette in apprezzabili miglioramenti della risposta ovarica. Oltre alla categoria di pazienti affette da ipogonadismo ipogonadotropo, si è osservato che circa il 10-12 per cento delle donne giovani e normogonadotrope sottoposte a cicli di stimolazione con **agonisti del GnRH (GnRH-a)** e **r-hFSH** presenta un profilo di risposta non ottimale. In questa specifica popolazione di pazienti la somministrazione di LH in corso di stimolazione incrementa il numero di ovociti recuperati, se comparato con il solo incremento del dosaggio di FSH.

In conclusione, l'utilizzo di LH ricombinante associato a GnRH antagonisti, nelle pazienti *hypo responders* e *over 40* dovrebbe essere considerato come **protocollo terapeutico ideale**.

disponibile in commercio ai dosaggi di 75 UI da sola o in associazione alla follitropina alfa al dosaggio di 150 UI.

Non esiste interazione farmacocinetica con la follitropina α se somministrata simultaneamente e dal momento che la lutropina α è utilizzata per la stimolazione dello sviluppo follicolare in associazione a follitropina α , in questo contesto è difficile attribuire gli eventi avversi all'una o all'altra sostanza utilizzata.

L'impiego della lutropina α è controindicato in pazienti con ipersensibilità alle gonadotropine o a uno qualsiasi degli eccipienti, tumori dell'ipotalamo e dell'ipofisi, ingrossamento ovarico o cisti ovariche non dovute alla sindrome dell'ovaio policistico e di origine sconosciuta, emorragie ginecologiche a eziologia sconosciuta e carcinoma dell'ovaio, dell'utero o della mammella.

ANALOGHI DEL GnRH

Il rilascio intermittente di GnRH è fondamentale per l'appropriata regolazione della sintesi nonché del rilascio delle gonadotropine ipofisarie FSH e LH. Dopo che il GnRH viene rilasciato dall'adenipofisi, si lega a specifici recettori, localizzati sulla membrana delle cellule gonadotrope.

Quando si somministrano le gonadotropine ad alte dosi per l'induzione della ▶

Profilo farmacocinetico della corifollitropina α dopo una singola somministrazione

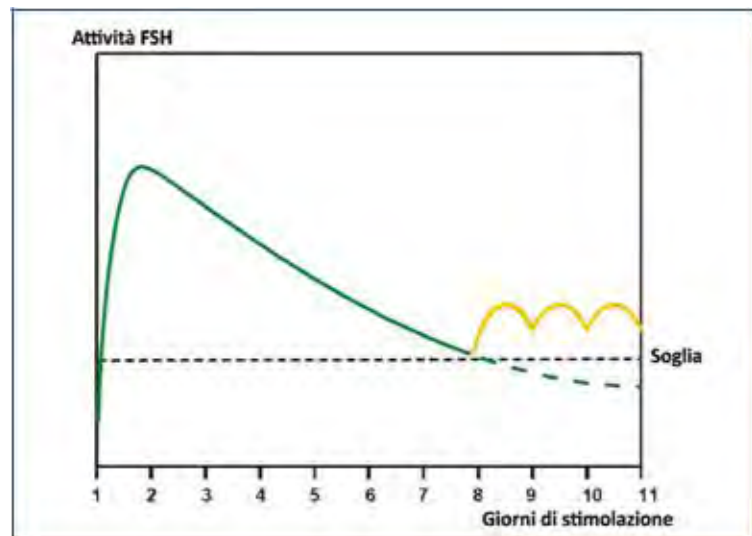


Figura 12

Principali eventi avversi dei principi attivi impiegati nella PMA

Principi attivi	Eventi avversi
Modulatore selettivo del recettore degli estrogeni	
Clomifene Citrato	Vasomotori: vampate, aumento della temperatura corporea. Gastrointestinali: distensione addominale, nausea e vomito, mastodinia e alterazioni visive. Insorgenza di neoplasie dell'ovaio.
Gonadotropine estrattive	
Urofollitropina altamente purificata	Psichici: cefalea Reazioni locali al sito di iniezione: dolore, eritema, ematoma, petecchie, gonfiore/o irritazione Cisti ovarica Episodi di OHSS Piressia Artralgia
Menotropina altamente purificata	Psichici: cefalea Ulteriori effetti: dolore pelvico Reazioni locali al sito di iniezione: ematoma, dolore, arrossamento, prurito o gonfiore Episodi di OHSS Sintomi gastrointestinali associati a OHSS: distensione addominale e malessere, nausea, vomito e diarrea Reazioni allergiche, localizzate o generalizzate, incluse reazioni anafilattiche in seguito ad iniezione (molto rare)
Gonadotropine ricombinanti	
Follitropina alfa	Psichici: cefalea. Reazioni locali della sede di iniezione: dolore, eritema, ematoma, gonfiore e/o irritazione della sede di iniezione. Ulteriori effetti: formazione di cisti ovariche. Episodi di OHSS lieve o moderata sono stati osservati comunemente e devono essere pertanto considerati come un rischio intrinseco della procedura di stimolazione. Episodi di OHSS grave non sono comuni. Molto raramente può verificarsi tromboembolia, in genere associata ad una OHSS grave.
Follitropina beta	Reazioni locali al sito di iniezione: dolore, eritema, ematoma, gonfiore e/o irritazione della sede di iniezione (3 per cento di tutti le pazienti trattate). Reazioni generalizzate di ipersensibilità (0,2 per cento circa di tutti le pazienti trattate). Episodi di OHSS lieve o moderata (4 per cento dei casi).
Corifollitropina alfa	Psichici: cefalea Gastrointestinali: nausea Reazioni di ipersensibilità (<i>rush</i> cutanei) Ulteriori effetti: dolore pelvico, stanchezza, iperestesia mammaria
Lutropina alfa	Reazioni locali al sito di iniezione: ematoma, dolore, arrossamento, prurito o gonfiore. Episodi di OHSS (<6 per cento di tutte le pazienti trattate).
Agonisti del GnRH	
Triptorelina	Psichici: mal di testa, depressione. Sintomi gastrointestinali: nausea. Reazioni locali al sito di iniezione: prurito, dolore nella sede di iniezione, reazioni allergiche, <i>rush</i> cutanei. Ulteriori effetti: vampate di calore, sudorazione notturna, calo della libido, secchezza vaginale, sanguinamento vaginale.
Leuprolide	Reazioni locali al sito d'iniezione: eritema, parestesia e prurito Ecchimosi. Affaticamento vampate di calore, nausea, stato di malessere.
Antagonisti del GnRH	
Cetrorelix acetato	Reazioni locali al sito d'iniezione: eritema, edema e prurito. Episodi di OHSS lieve o moderata.
Ganirelix	Reazioni locali al sito di iniezione: arrossamento con o senza edema. Episodi di OHSS lieve o moderata.
Gonadotropine per l'induzione dell'ovulazione	
Gonadotropina corionica	Psichici: cefalea Reazioni locali al sito d'iniezione: eritema, edema e prurito Episodi di OHSS Ulteriori effetti: stanchezza, irrequietezza, edemi, pubertà precoce, ginecomastia.
Coriogonadotropina alfa	Psichici: cefalea Reazioni locali al sito d'iniezione: eritema, edema e prurito Episodi di OHSS Ulteriori effetti: stanchezza, irrequietezza, edemi, pubertà precoce, ginecomastia.

Tabella 3

crescita follicolare multipla nelle tecniche di riproduzione assistita, vi è il rischio di insorgenza di un picco spontaneo precoce di LH (**early LH surge**), che fa sì che la paziente ovuli spontaneamente. Per tale motivo si ricorre agli **analoghi del GnRH**, che hanno lo scopo di sopprimere il picco spontaneo prematuro di LH e che rispetto al GnRH stesso presentano una durata di azione e potenza maggiore. A oggi sono commercializzati in Italia la **triptorelina** per gli agonisti e il **cetrorelix** e **ganirelix** per gli antagonisti.

ANALOGHI AGONISTI DEL GnRH

Gli agonisti del GnRH sono ormoni sintetici che mimano l'azione del GnRH stesso. Essi competono con il suddetto ormone, per legare i siti d'azione dei recettori associati al GnRH, attivandoli.

L'agonista del GnRH, inizialmente, si lega al corrispettivo recettore ipofisario determinando un aumento transitorio della secrezione di gonadotropine, detto **flare-up**. Successivamente, la continua stimolazione dei recettori ipofisari provoca la loro **down regulation** che comporta la soppressione della produzione delle gonadotropine. La **triptorelina**, infatti, agisce provocando una costante stimolazione dell'ipofisi e diminuisce la secrezione ipofisaria delle gonadotropine LH ed FSH.

indicata nel trattamento dell'infertilità femminile in associazione alle gonadotropine (hMG, hCG, FSH) nei protocolli di induzione dell'ovulazione, nell'ambito della fecondazione *in vitro* seguita da trasferimento dell'embrione (F I V E T) e nelle altre tecniche per la Procreazione Assistita.

Lo schema posologico di questo principio attivo può seguire due schemi di trattamento:

- ♦ **Protocollo corto:** che prevede la somministrazione di 0.1 mg/die per via sottocutanea a partire dal secondo giorno del ciclo mestruale (in concomitanza con l'inizio della stimolazione ovarica) fino al giorno precedente la somministrazione di hCG, per una durata media di 10-12 giorni.

- ♦ **Protocollo lungo:** è caratterizzato dalla somministrazione di 0.1 mg/die per via sottocutanea, a partire dal secondo giorno del ciclo mestruale. Successivamente se la concentrazione plasmatica di estrogeni risulta <50 pg/ ml, solitamente intorno al quindicesimo giorno di trattamento, è possibile iniziare la stimolazione con le gonadotropine fino al giorno precedente la somministrazione di hCG. Gli analoghi del GnRH sono disponibili sotto forma di **soluzioni iniettabili**. La **leuprolide** o **leuprorelina** acetato è un nonapeptide di sintesi, agonista dell'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH) che agisce inibendo la secrezione delle gonadotropine pituitarie. In vitro il legame con le proteine plasmatiche umane varia dal 43% al 49% ed è caratterizzata da un'emivita di eliminazione terminale di circa 3 ore.

presente in commercio ai dosaggi di 3,75 mg/ml; 11,25mg/ml e 1 mg/0,2 ml. La leuprolide al dosaggio di 11,25 mg/ml è indicata nel trattamento di endometriosi, carcinoma della mammella e fibromi uterini. Il dosaggio raccomandato è di 11.25 mg da somministrare una volta ogni 3 mesi e la durata del trattamento è di 6 mesi.

Con il dosaggio di 3,75 mg/ml l'indicazione è estesa oltre alle predette patologie anche a terapia prechirurgica:

- ♦ degli interventi di miomectomia e isterectomia nella paziente metrorragica;
- ♦ degli interventi di ablazione endometriale e di resezione dei setti endouterini per via isteroscopica.

La posologia raccomandata è di 3.75 mg una volta al mese con una durata

del trattamento di 6 mesi. Infine, al dosaggio di 1 mg/0,2 ml la leuprolide è indicata nel trattamento dell'infertilità femminile in associazione alle gonadotropine (hMG, hCG, FSH) nei protocolli di induzione dell'ovulazione.

applicata nell'ambito della fecondazione in vitro seguita da trasferimento dell'embrione (F.I.V.E.T) e nelle altre tecniche per la procreazione assistita alla posologia raccomandata di 1 mg/die (0.2 ml) per somministrazione sottocutanea singola o in due dosi di 0.5 mg ogni 12 ore.

♦ **In abbinamento alle gonadotropine con protocollo corto (*flare-up*):** la leupro-relina viene iniziata, contemporaneamente alle gonadotropine, all'inizio del ciclo mestruale e sospesa quando la maturazione follicolare è completa, immediatamente prima della somministrazione di hCG.

♦ **In abbinamento alle gonadotropine con protocollo lungo:** la leuprorelina 1 mg/die viene iniziata almeno una settimana prima dell'inizio del trattamento con gonadotropine nella fase luteale media del ciclo mestruale. La leuprorelina viene sospesa quando la maturazione follicolare è completa, immediatamente prima della somministrazione di hCG.

♦ **In abbinamento alle gonadotropine** per indurre il picco preovulatorio endo-geno di LH: al termine della stimolazione ovarica con gonadotropine e quando viene ottenuta una follicologenesi ottimale, la leuprorelina viene somministrata in alternativa all'hCG.

ANALOGHI ANTAGONISTI DEL GnRH

Gli antagonisti del GnRH bloccano repentinamente la produzione del GnRH stesso e dunque il rilascio delle gonadotropine attraverso un antagonismo competitivo per il sito recettoriale. In tal modo evitano un picco di LH prematuro consentendo un'adeguata stimolazione ovarica della paziente.

In questo gruppo di principi attivi distinguiamo: il **cetrorelix** e il **ganirelix**.

♦ **Cetrorelix:** è disponibile in commercio come **polvere** per soluzione iniettabile al dosaggio di 0.25 mg/die a intervalli di 24 h, o al mattino o alla sera. Dopo la prima somministrazione, si raccomanda di tenere sotto osservazione la paziente per 30 minuti in modo da assicurare che non si manifestino reazioni allergiche/pseudo-allergiche in seguito all'iniezione.

♦ **Ganirelix:** è disponibile in commercio al dosaggio di 0,25 mg iniziando dal 5° o 6° giorno della somministrazione di FSH o al giorno 5°, 6° successivo alla somministrazione di corifollitropina α .

FARMACI PER L' INDUZIONE (*TRIGGERING*) DELL'OVULAZIONE

♦ **Gonadotropina corionica umana (hCG)**

L'ormone prodotto a livello placentare durante la gravidanza. Avendo una struttura molecolare molto simile a quella dell'LH, esso viene usato per portare a maturazione il follicolo e innescare l'ovulazione, che avviene in media 36 ore dopo la sua assunzione.

La dose è di **10.000 UI, somministrata sotto cute**, da effettuarsi quando almeno un follicolo è di dimensioni >18 mm. In caso d'inseminazione, il **timing** dell'ovulazione è molto importante in quanto l'ovocita rimane fecondabile fino alle prime dodici ore dalla sua liberazione e inoltre l'ambiente uterino non sembra ottimale per la sopravvivenza degli spermatozoi.

Riguardo alla **IUI** è opportuno praticare l'inseminazione a 34-36 ore dopo la somministrazione di HCG.

Allo stesso modo in caso di **fecondazione in vitro**, è cruciale l'orario della somministrazione dell'hCG; il prelievo ovocitario si effettua infatti dopo circa 34 ore dalla somministrazione del farmaco.

L'impiego di questo principio attivo è controindicato in pazienti affetti da

neoplasie ipofisarie e ovariche, insufficienza ovarica, assenza dell'utero, menopausa precoce e tromboflebite in fase attiva.

♦ **Coriogonadotropina alfa**

La coriogonadotropina alfa, riproduce l'ormone naturale hCG ed è prodotta grazie a tecnologie di ingegneria genetica, è cioè ottenuta da una cellula in cui

è stato immesso un gene che la rende capace di produrre gonadotropina co-riónica.

La dose è di **250 mcg, somministrata sotto cute**, da effettuarsi quando almeno un follicolo è di dimensioni >18 mm, sia in caso di crescita follicolare multipla che in caso di monovulazione.

L'impiego di questo principio attivo è controindicato in pazienti affetti da neoplasie ipofisarie e ovariche, insufficienza ovarica, tromboflebite in fase attiva.

♦ **Agonisti del GnRH**

Questo nuovo approccio nasce con lo scopo di ridurre l'insorgenza di OHSS in corso di stimolazione ovarica, complicanza che può manifestarsi in seguito alla somministrazione di hCG al momento dell'induzione dell'ovulazione. Nei protocolli di stimolazione ovarica con antagonisti del GnRH, l'analogo è infatti in grado di scalzare la molecola dell'antagonista dai recettori del GnRH sull'ipofisi, inducendo un aumento di FSH ed LH e quindi in ultimo la maturazione follicolare.

Per l'induzione dell'ovulazione si utilizzano alla dose di 0.2 mg s.c. quando almeno un follicolo è >18 mm di diametro.

A fronte di un decremento del rischio di OHSS, si assiste tuttavia ad una riduzione dei tassi di gravidanza a causa della mancanza di un adeguato supporto di fase luteale, tipico invece dell'attività della hCG. Sono stati pertanto proposte due strategie al fine di aumentare i tassi di gravidanza nei protocolli che utilizzano gli agonisti del GnRH come *triggering*:

- **somministrazione di basse dosi di hCG** (1500 UI) il giorno del prelievo (*pick-up*) e 3-5 giorni dopo;

congelamento di ovociti ed embrioni e trasferimento in un ciclo successivo dopo opportuna preparazione endometriale.

PROTOCOLLI DI STIMOLAZIONE

I protocolli di stimolazione con gonadotropine devono tener conto delle caratteristiche individuali delle pazienti. La risposta ovarica alla stimolazione può essere, infatti, influenzata dall'età (donne di oltre quarant'anni hanno spesso una diminuzione della risposta), dalla presenza o meno di policistosi ovarica e dal peso corporeo.

Esistono perciò schemi di stimolazione particolari per pazienti *poor* o *high responders*. Di fatto è possibile seguire due metodiche:

♦ **Step-up:** prevede l'uso di dosi incrementali di FSH;

♦ **Step-down:** prevede una dose iniziale che può essere successivamente ridotta. (Riduzione del rischio di OHSS)

STIMOLAZIONE OVARICA CONTROLLATA E PRESERVAZIONE DELLA FERTILITÀ NELLE PAZIENTI ONCOLOGICHE

L'utilizzo di farmaci antineoplastici nelle pazienti con malattia oncologica rappresenta un importante fattore di depauperamento della riserva follicolare. Le terapie mediche antitumorali e le radioterapie possono più frequentemente determinare infertilità per una deplezione delle cellule germinali ►

staminali o dei follicoli primordiali. Inoltre, tale infertilità può essere determinata anche per insufficienza secondaria di ormoni gonadici o gonadotropici e per alterazioni vascolari dell'apparato riproduttivo; infine, tali farmaci possono essere causa di mutagenicità delle cellule germinali. L'effetto più tossico si riscontra con i complessi di coordinazione del platino (farmaci alchilanti) e con la radioterapia (rischio maggiore con dosi di esposizione >1000 cGy). In queste donne, spesso giovani e desiderose di prole, si delinea l'esigenza di mettere in atto strategie volte alla preservazione della fertilità prima di iniziare il trattamento. Le differenti strategie possono essere volte sia alla protezione dell'ovaio dalla tossicità dei regimi terapeutici utilizzati sia all'uso di tecniche di fecondazione assistita, quali la **criopreservazione embrionaria, ovocitaria o del tessuto ovarico**. Queste metodiche, favorendo la preservazione della fertilità, possono con maggiore probabilità consentire una gravidanza dopo la guarigione dalla patologia neoplastica, spontanea o attraverso Procreazione Medicalmente Assistita.

METODI DI PROTEZIONE OVARICA DI NATURA FARMACOLOGICA E MECCANICA

Tra le suddette metodiche bisogna considerare:

- **la protezione ormonale con agonisti del GnRH:** è possibile effettuare la protezione ovarica con gli agonisti GnRH in corso di chemio e/o radioterapia. Il farmaco, inibendo la produzione di gonadotropine endogene, riduce la proliferazione di linee cellulari germinali indifferenziate "proteggendole" dai farmaci chemio-terapici. Inoltre la diminuzione della perfusione utero-ovarica riduce la quota di chemioterapico che arriva a livello della gonade. Sebbene i dati in letteratura siano controversi, è possibile ipotizzare che tale strategia riduca le probabilità che i farmaci antineoplastici compromettano la funzionalità ovarica;
- **la sospensione ovarica:** anche conosciuta come **ovaropessia**, consiste nello spostamento delle ovaie al di fuori del campo di irradiazione. Tale metodica può essere utilizzata nei casi di irradiazione addominale, sia monolaterale sia bilaterale, ma gli effetti a lungo termine sono ancora incerti. La protezione della funzione ovarica si registra in meno del 50 per cento delle pazienti adulte e per quanto la tecnica possa essere applicata anche in adolescenti non vi sono dati clinici a sostegno di un effettivo successo in tale fascia di età;
- **la schermatura gonadica:** nel caso di campi di irradiazione selezionati, si può ricorrere alla schermatura delle gonadi, meno invasiva rispetto alla trasposizione ovarica ma connessa ad una minore efficacia.

CRIOCONSERVAZIONE DEGLI EMBRIONI

La criopreservazione degli embrioni è un convalidato metodo di preservazione della fertilità. Embrioni intatti dopo lo scongelamento hanno simile potenziale di impianto degli embrioni "freschi": tale procedura può portare a un tasso di gravidanza del 59 per cento e un tasso di nati vivi del 26 per cento. Tuttavia, questo approccio può essere proposto solo quando è disponibile il *partner* maschile o in quei Paesi nei quali è consentito l'uso di spermatozoi da donatore anonimo.

La necessità, inoltre, di eseguire una stimolazione ovarica può essere proposta soltanto per quei pazienti in cui sia possibile posticipare la chemio/radioterapia di almeno 40-60 giorni e nel caso di tumori non ormono-dipendenti. Tale procedura è strettamente regolamentata in Italia dalla Legge 40/2004 e dalla successiva Sentenza 151/2009. Più specificamente «*qualora il trasferimento nell'utero degli embrioni non risulti possibile per grave e documentata causa di forza maggiore relativa allo stato di salute della donna non prevedibile al momento della fecondazione è consentita la crioconservazione degli embrioni*

PROTOCOLLI DI STIMOLAZIONE CON ANALOGHI DEL GnRH

Protocollo lungo

Somministrazione di analogo del GnRH, in formulazione *depot* in fase luteale 21°-24° giorno del ciclo mestruale - per ottenere una desensibilizzazione ipofisaria in 9-15 giorni (attestata da un dosaggio di FSH, LH ed estradiolo). Raggiunto l'azzeramento si inizia la stimolazione con gonadotropine con dosaggi giornalieri personalizzati.

Protocollo ultra-lungo

Somministrazione di analogo del GnRH, in formulazione *depot* per due cicli consecutivi che precedono il terzo ciclo nel quale il protocollo è sovrapponibile a quello lungo. Usato in pazienti con storia di endometriosi e adenomiosi.

Protocolli corto e ultra-corto:

Somministrazione concomitante di analoghi del GnRH e gonadotropine al fine di potenziare la fase iniziale di stimolazione attraverso la dismissione massiva della quota endogena di FSH ed LH. Date le caratteristiche è preferibile utilizzarlo in pazienti *poor responders*.

Protocollo con antagonisti

Somministrazione di gonadotropine dai primi giorni del ciclo (2°-3° giorno del ciclo) per indurre la crescita follicolare multipla. Somministrazione di antagonista del GnRH al 5° giorno (protocollo fisso) oppure in presenza di un follicolo di dimensioni maggiori di 14 mm o di valori di estradiolo superiori a 200 pg/mL (protocollo flessibile) al fine di evitare lo scoppio dei follicoli prima del *pick-up*.

Box 4

stessi fino alla data del trasferimento, da realizzare non appena possibile, senza pregiudizio della salute della donna».

CRIOCONSERVAZIONE DEGLI OVOCITI

La criopreservazione degli ovociti rappresenta una valida alternativa per le pazienti che non hanno un *partner* o che per motivi religiosi o etici non vogliono effettuare un congelamento embrionario. Dall'ottobre del 2012 l'ASRM non definisce più questa procedura sperimentale. In ogni caso, pur in presenza di dati clinici non conclusivi, i tassi di gravidanza per *transfer* con l'utilizzo della vitrificazione risultano essere di circa il 29 per cento. Altro dato positivo è rappresentato dall'assenza di incrementi di malformazioni, anomalie cromosomiche e difetti di crescita con l'impiego del congelamento ovocitario.

Come nel caso del congelamento embrionario, è necessaria una stimolazione ovarica controllata che può richiedere da due a quattro settimane. Questo aspetto assume particolare rilievo in quanto, i protocolli di stimolazione ovarica non sono considerati sicuri per le neoplasie ormono-correlate e comunque, non applicabili in tutte le condizioni in cui la chemioterapia e/o la radioterapia debbano essere iniziate precocemente. Se il tumore non è ormono-responsivo si ricorre ad un protocollo standard di stimolazione (agonista o antagonista del GnRH, rFSH).

Se il tumore è ormono-responsivo è necessario attuare strategie volte a ridurre la quota di estrogeni prodotti in seguito all'azione dell'FSH che potrebbero alimentare micrometastasi misconosciute. Si utilizzano per la stimolazione gli **inibitori dell'aromatasi** quale il letrozolo. Il **letrozolo**, inibitore delle aromatasi di **terza generazione**, presenta un'azione antiestrogenica pura in quanto inibisce la tappa limitante la sintesi degli estrogeni attraverso un antagonismo competitivo sul sito attivo dell'aromatasi.

Il **letrozolo** viene somministrato a partire dal secondo giorno del ciclo (5 mg), dopo due giorni viene aggiunto r-FSH (150 UI). L'antagonista del GnRH viene somministrato quando le dimensioni del follicolo dominante sono >14mm.

La gonadotropina umana ricombinante (10000 UI, i.m.) hCG viene sommi-

nistrata quando almeno un follicolo ha superato i 17-18 mm. Negli ultimi anni, tuttavia, si preferisce ricorrere agli agonisti del GnRH al fine di ridurre ulteriormente l'esposizione complessiva agli estrogeni ed il rischio di comparsa dell'OHSS.

Infine, il trattamento con il letrozolo è ripreso dopo il **pick-up** ovocitario e continuato fino al riscontro di livelli di estradiolo inferiori a 50 pg/ml.

CRIOPRESERVAZIONE TESSUTO OVARICO

Seppur ancora sperimentale, tale procedura può essere proposta in casi in cui sia controindicata o non possibile una stimolazione ovarica controllata o per le pazienti in età pediatrica.

Con questa metodica sono state ottenute nel mondo, dal 2004 a oggi, più di 40 gravidanze. Tale approccio, da effettuarsi prima del trattamento anti-blastico, consiste nel prelievo mediante laparoscopia del tessuto ovarico, di piccoli frammenti di corticale ovarica o della gonade *in toto*. Il tessuto viene poi congelato attraverso la metodica del congelamento lento o della vitrificazione. Il tessuto ovarico criocongelato/scongelato prima di essere reimpiantato nella paziente deve essere attentamente testato a mezzo d'indagine *in vitro* (istologiche-istochimiche) e soprattutto *in vivo*, attraverso il trapianto delle sezioni ovariche in topi affetti da **Immunodeficienza Severa Combina-**

ta (SCID). Tale procedura di validazione *in vivo* è l'unica effettivamente ricolta e in grado di garantire risultati appropriati e sicuri. Infatti, lo xeno-trapianto di frammenti ovarici umani è impiegato solitamente per valutare la capacità di ripristino della funzione endocrina del tessuto ovarico dopo il trapianto.

Infine il tessuto può essere reimpiantato in **sede ortotopica** (in corrispondenza di una tasca sottocorticale dell'ovaio residuo, necessariamente contralaterale nel caso di precedente prelievo di ovaio *in toto*) o eterotopica (al di sotto della borsa omentale, in corrispondenza di una tasca intraperitoneale, sotto la capsula renale, sulla superficie anteriore dell'utero, sulla superficie del muscolo deltoide o del muscolo retto dell'addome, nel sottocute).

Per tale procedura, i limiti sono rappresentati dalla necessità di sottoporsi a un intervento chirurgico con i rischi a esso connessi, seppur eseguito in laparoscopia, e dalla natura ancora sperimentale della procedura utilizzata in ambito clinico soltanto in pochi centri in tutto il mondo. Per tutte le succitate tecniche di PMA, bisogna valutare, attraverso un approfondito *counselling* pre-trattamento, i potenziali vantaggi, limiti e rischi e informare la paziente della necessità di continue valutazioni ematologiche e monitoraggi ecografici in corso di stimolazione, dei rischi connessi alla stessa stimolazione ovarica e al prelievo ovocitario, delle probabilità effettive di successo e dei costi.

MODALITÀ DI PARTECIPAZIONE AL CORSO

TEST

Punto Effe, per il 2015, propone 3 corsi FAD per complessivi 37,5 crediti formativi, aperti a tutti i farmacisti territoriali.

È possibile fruire dei corsi esclusivamente in combinazione con l'abbonamento alla rivista. Per maggiori informazioni www.edracorsi.it

TRA I MARKER DI RISERVA OVARICA

FIGURANO: a) Dosaggio di FSH + età

b) Dosaggio di AMH

c) Conta dei follicoli antrali

d) Tutte le precedenti

AL FINE DI RIDURRE IL NUMERO DI INIEZIONI QUOTIDIANE PER LA CRESCITA FOLLICOLARE MULTIPLA SAREBBE OPPORTUNO RICORRERE ALL'UTILIZZO DI QUALE FARMACO SFRUTTANDO LE CARATTERISTICHE FARMACOCINETICHE?

Follitropina alfa

Follitropina beta

Corifollitropina alfa

Lutropina alfa

QUALE TRA QUESTE RAPPRESENTA UN'INDICAZIONE ALLA ICSI?

Pervietà tubarica

Infertilità inspiegata

Endometriosi di grado severo

Grave oligo-asteno-terato-zoospermia

QUALE FASE NEL PERCORSO CLINICO DELLA PMA È REGOLAMENTATA DALLA NOTA AIFA 74?

La prescrizione delle gonadotropine a carico del SSN

La possibilità di ricorrere ad agonisti in alternativa alla beta HCG per il *triggering*

La scelta del numero di giorni di stimolazione

La possibilità di effettuare la diagnosi genetica pre-impianto

QUALE DEI SEGUENTI APPROCCI RIDUCE IL RISCHIO DI OHSS?

Triggering con GnRH-a in corso di protocolli con antagonisti

Stretto monitoraggio dei livelli di estradiolo dopo stimolazione con HCG

Triggering con antagonisti

D B + C

QUAL È UNA POSSIBILE STRATEGIA DI PRESERVAZIONE DELLA FERTILITÀ IN PAZIENTI ONCOLOGICHE PREPUBERE?

Criopreservazione embrioni

Criopreservazione ovociti

Criopreservazione del tessuto ovarico

Estro progestinici

MODULO 3

Epatite C

ABSTRACT

In questo modulo è discussa l'epatite virale C. In particolare, vengono illustrati gli aspetti relativi alla epidemiologia, alle caratteristiche biomolecolari, alla struttura del virus e all'immunopatogenesi.

Vengono, altresì, affrontati gli interventi relativi alla prevenzione della trasmissione, la diagnosi e la storia naturale della malattia. Infine, sono presentate le strategie terapeutiche attuali con particolare attenzione alle nuove terapie *IFN-free* e ai criteri di eleggibilità

Silvia Camera¹, Laura Donnarumma¹,
Rocco Granata¹, Filomena Morisco¹,
Ettore Novellino², Nicola Caporaso¹

*Dipartimento di Medicina Clinica
e Chirurgia, Unità di Gastroenterologia,
Università Federico II di Napoli*

*Dipartimento di Farmacia,
Università Federico II di Napoli*

INTRODUZIONE

L'epatite da virus C è una malattia infettiva causata dal virus dell'epatite C (HCV). L'infezione acuta decorre nella maggior parte dei casi in maniera asintomatica e solo una piccola percentuale dei pazienti guarisce spontaneamente dall'infezione; in circa l'85 per cento dei soggetti infetti l'infezione diventa cronica. Sebbene l'infezione sia asintomatica, il danno epatico è continuo e determina un processo infiammatorio cronico con deposito di materiale fibrotico. Nel lungo termine si sviluppa cirrosi epatica che è gravata da complicanze, come l'insufficienza epatica, l'ascite, le emorragie digestive e il cancro del fegato.

IL VIRUS DELL'EPATITE C

Il virus dell'epatite C è un virus a RNA appartenente alla famiglia *Flaviviridae*, genere *Hepacivirus*, ed è costituito da una particella sferica di 50 nm di diametro. Il genoma è costituito da una molecola di RNA lineare ad elica singola di circa 5,9 Kb.

L'analisi delle sequenze dei geni del virus isolati in diverse aree geografiche ha evidenziato almeno **sei sottoclassi genetiche maggiori**, dette genotipi, ed altre minori. Secondo la classificazione attuale esistono **undici genotipi virali**, identificati con i numeri arabi, di cui i **primi sei** rappresentano i genotipi maggiori, ovvero i genotipi più rappresentati nella popolazione. All'interno di uno specifico genotipo sono classificati numerosi sottotipi (identificati con le lettere minuscole) che, pur fra loro diversi nella sequenza, non lo sono in misura tale da permetterne la classificazione in un genotipo diverso.

La distribuzione geografica dei genotipi di HCV è molto variabile. Benché i **genotipi 1, 2 e 3** sembrano ubiquitari, la loro prevalenza nelle diverse aree geografiche non è omogenea. I sottotipi 1a e 1b, per esempio, sono rispettivamente molto diffusi in America e in Europa; in Giappone risulta largamente prevalente il sottotipo 1b, responsabile del 73 per cento dei casi di infezione. I sottotipi 2a e 2b sono diffusi in Nord America e in Europa e il sottotipo 2c soprattutto nel nord Italia (*figura 2*). Le conseguenze dell'eterogeneità ge-

Struttura molecolare del virus dell'epatite C (HCV)

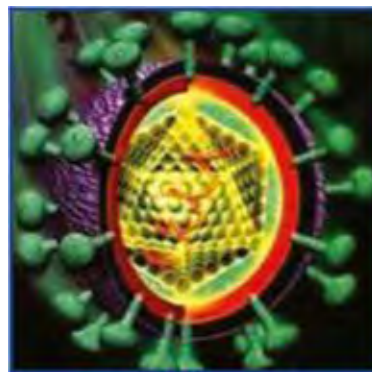


Figura 1

netica dell'HCV e delle sue capacità di mutazione genotipica sono probabilmente alla base dell'elevata frequenza di cronicizzazione dell'infezione, della possibile reinfezione e della difficoltà di allestire vaccini.

EPIDEMIOLOGIA

Secondo le stime della *World Health Organization* (WHO) ci sono 170 milioni di persone infette dal virus dell'epatite C (HCV), corrispondenti a circa il 3 per cento della popolazione mondiale; tra questi circa 30 milioni sono affetti da cirrosi e ogni anno circa 500.000 soggetti con infezione da HCV sviluppano cancro del fegato.

Nel 2014 è stato registrato che negli Stati Uniti l'infezione da HCV ha interessato dai 2,7 ai 3,9 milioni di persone (*HCSP GUIDES*) e 9 milioni in Europa (*Vietri et al*, 2013).

Distribuzione mondiale dei genotipi maggiori dell'HCV



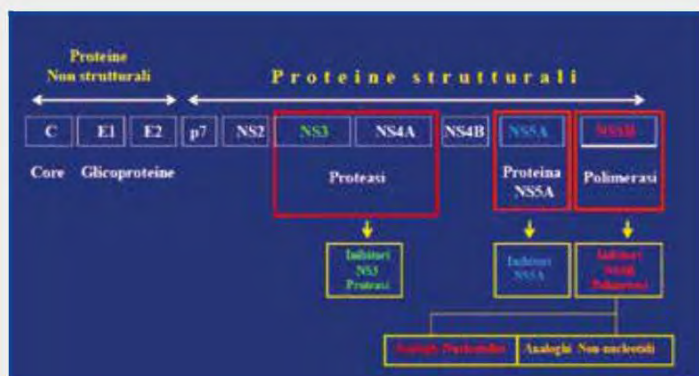
Figura 2

DESCRIZIONE DEL VIRUS DELL'HCV

Il virus dell'HCV è racchiuso in una struttura proteica definita **capside**. Quest'ultimo a sua volta è circondato da un involucro lipidico, su cui sono incorporate due glicoproteine virali: E1 ed E2, indispensabili per l'ingresso del virus nella cellula da infettare (figura 1). Questi componenti che proteggono il genoma (RNA) rappresentano le **parti strutturali del virus**.

Quando il virus dell'HCV infetta l'epatocita, sfrutta le strutture della cellula ospite per replicare il materiale genetico e quindi diffondere l'infezione. Durante tale processo, l'RNA codifica per una **poliproteina**, che a opera di **peptidasi**, presenti nella cellula epatica o proteasi, prodotte dallo stesso RNA virale, viene scissa in **proteine strutturali** (Core, capsid, E1, E2), dove alloggerà l'RNA dei futuri virus e proteine non strutturali (NS1 (p7), NS2, NS3, NS4A e B, NS5A e B) indispensabili per la riproduzione virale (figura 1a).

Proteine strutturali e non strutturali



Da: Mc Govern B et al., *Hepatology*, 48, 1700-1712, 2008, modificata

Figura 1a

Box 1

Dati della letteratura internazionale mostrano che la prevalenza¹ di HCV nel mondo varia in funzione dell'area geografica e della popolazione considerata. L'Europa occidentale registra tassi di prevalenza che oscillano dallo 0,4 al 3 per cento, mentre emerge l'Egitto con il dato di prevalenza più alto al mondo: dal 9 al livello nazionale a un 50 per cento in alcune zone rurali. (http://fad.saepe.it/approfondimenti/NF13_epatiteC.1.pdf).

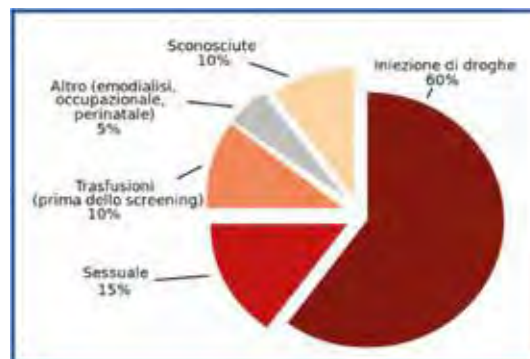
Inoltre, diversi sono gli studi che conseguono stime di prevalenza in funzione dei genotipi:

- **Genotipo 1** (con sottotipi 1a e 1b): il più diffuso a livello globale, con una grande prevalenza della variante 1b in Europa e 1a negli Stati Uniti;
- **Genotipo 2**: predominante in Africa Occidentale, ma diffuso anche in altre parti del mondo;
- **Genotipo 3**: caratteristico del Sud-Est Asiatico, con una diffusione varia-bile in diversi Paesi;
- **Genotipo 4**: riscontrabile nelle zone del Medio Oriente, Egitto e Africa Centrale;
- **Genotipo 5**: diffuso quasi esclusivamente in Sud-Africa;
- **Genotipo 6**: diffuso in Asia.

In Italia si ritiene che le persone infette da HCV siano circa 1.600.000, con una **prevalenza** media del **3 per cento** (1,2-5,4 per cento). Nella maggior parte dei casi si tratta di infezioni contratte tra gli anni '70 e '90, in seguito a procedure chirurgiche o mediche invasive, a trasfusioni di sangue, all'uso promiscuo di siringhe infette tra tossicodipendenti. Attualmente, nel nostro Paese, l'infezione da HCV rappresenta la causa più frequente di cirrosi, di epatocarcinoma (HCC) e di reclutamento per il trapianto epatico, ed è re-sponsabile di circa 10.000 decessi l'anno.

molto difficile ottenere stime reali sull'**incidenza**² delle epatiti acute da HCV, poiché la fase acuta della malattia decorre quasi sempre in modo del tutto asintomatico. Il tasso stimato in Italia è attualmente di circa un paziente per 100.000 abitanti. Negli ultimi anni si sta assistendo a una diminuzione dell'incidenza dell'infezione dovuta alle migliorate condizioni igieniche e socio-economiche e alla maggiore conoscenza delle vie di trasmissione.

Modalità di trasmissione dell'epatite C



Da: dati del Center for Disease Control Usa

Figura 3

¹ **Prevalenza**: rappresenta il numero totale di casi esistenti a una certa data riferiti a una determinata patologia.

² **Incidenza**: si riferisce al numero di nuovi casi insorti in una unità di tempo che normalmente è l'anno per una determinata patologia.

PREVENZIONE

La trasmissione del virus avviene primariamente attraverso l'esposizione **parenterale apparente** o **inapparente** a liquidi biologici di una persona infetta. La maggior parte dei pazienti ha acquisito l'infezione attraverso il contatto con sangue infetto o lo scambio di siringhe contaminate (per esempio tossicodipendenti). Esiste inoltre la possibilità, anche se non frequente, della trasmissione per via sessuale.

L'infezione si trasmette preferenzialmente da individuo a individuo (per via orizzontale), e in minor misura, con una frequenza del 3-5 per cento, da madre a figlio. In alcune situazioni tale rischio può aumentare, come in caso di malattia epatica in fase acuta, di rapporti sessuali promiscui, e in presenza di lesioni genitali. Attualmente il rischio di contrarre l'infezione è molto alto tra i tossicodipendenti che fanno uso di droghe per via endovenosa, nei quali l'incidenza di infezione da HCV oscilla dal 50 al 95 per cento. Si stima che la maggior parte delle nuove infezioni avvenga in persone che fanno uso di droghe.

Prima che fosse introdotto lo **screening** obbligatorio del sangue basato sulla ricerca degli anticorpi anti-HCV e dell'HCV-RNA, le trasfusioni di sangue e derivati hanno rappresentato il principale fattore di rischio per la diffusione del virus. Il rischio di trasmissione mediante trasfusione di sangue infetto è attualmente divenuto trascurabile o quasi nullo. Gli strumenti con cui vengono praticati *piercing*, tatuaggi, agopuntura, interventi odontoiatrici e endoscopie, e in generale tutti gli oggetti di uso sanitario o domestico (forbici, rasoi, spazzolini) possono, se non opportunamente sterilizzati, fungere da vettori di infezione (figura 3).

Nel mondo circa 2 milioni di infezioni da HCV sono acquisite annualmente attraverso iniezioni contaminate durante l'assistenza sanitaria e possono rappresentare fino al 40 per cento di tutte le infezioni da HCV. Inoltre, il *Global Alert and Response* (GAR) della WHO riporta che circa 5 neonati su 100 nati da madri affette da HCV contraggono l'infezione al momento della nascita. La trasmissione è rara se la mamma presenta livelli di viremia <1 milione di copie per ml.

Attualmente non esistono vaccini, né immunoglobuline specifiche, data la grande variabilità genetica del virus HCV per cui la prevenzione può essere attuata esclusivamente intervenendo sulla catena di contagio.

IMMUNOPATOGENESI

Il virus dell'epatite C, una volta avvenuto il contagio, va a localizzarsi principalmente nelle cellule del fegato, anche se è stata dimostrata la possibilità di replica all'interno delle cellule del sangue periferico. Il ciclo replicativo di HCV avviene in varie sedi e fasi.

Dapprima entra nella cellula ospite legandosi a specifiche proteine delle cellule epatiche, con conseguente liberazione dell'RNA virale genomico nella cellula. Il secondo passaggio consiste nella traduzione dell'RNA, ovvero le informazioni genetiche contenute nell'RNA vengono trasformate attraverso le strutture della cellula ospite, nelle proteine che poi andranno a costituire l'involucro del virus (virione).

In seguito viene replicato l'RNA virale e infine vengono rilasciate in circolo nuove particelle infettanti (figura 4).

La maggior parte delle persone con infezione acuta da HCV progrediscono verso l'epatite cronica. La risoluzione o la cronicizzazione dell'infezione dipendono dall'interazione di fattori dell'ospite e del virus.

Sembrerebbe che l'*outcome* dell'infezione dipenda in gran parte dall'attività dei primi sistemi di difesa immunitaria, ovvero l'immunità cellulo-mediata e dalla risposta innata precoce (citochine e chemochine).

Ciclo replicativo di HCV

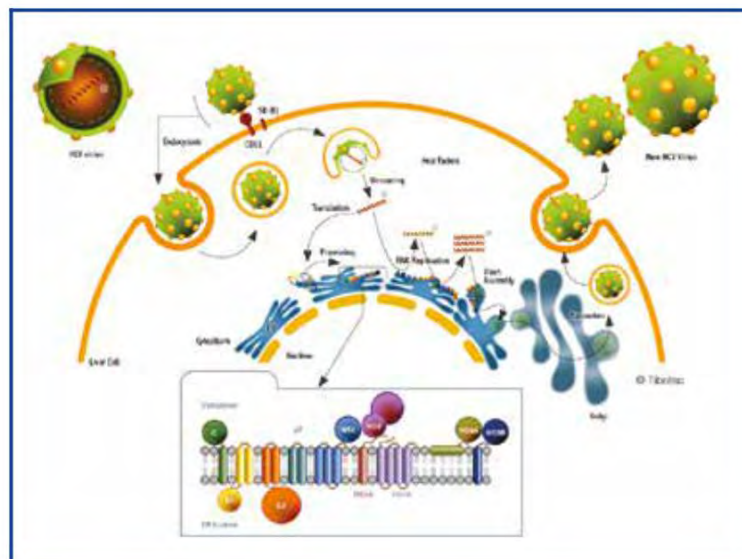


Figura 4

Alterazioni di questi meccanismi comporterebbero una risposta delle cellule T virus-specifiche e una risposta immunitaria adattativa (produzione di anticorpi) non in grado di contrastare efficacemente l'infezione da HCV. C'è stato quindi un crescente interesse su come l'HCV venga rilevato dal sistema immunitario innato e come il virus riesca a superare le difese dell'ospite.

È stato dimostrato che l'HCV compromette la risposta immunitaria innata a vari livelli:

- altera l'induzione della sintesi di Interferone dopo il riconoscimento dell'infezione da parte di alcuni recettori cellulari come il *Toll-like 3*;
- riduce l'induzione di altri geni che vengono stimolati dall'interferone stesso, riducendone quindi anche la funzione effettrice.

Le alterazioni dell'immunità innata influenzano lo sviluppo dell'immunità acquisita, che è essenziale per la *clearance* dell'HCV.

Le **cellule dendritiche convenzionali (CDC)** sono **cellule presentanti l'antigene (APC)** altamente specializzate che possono attivare le risposte sia dell'immunità primaria che di quella secondaria attraverso la presentazione di antigeni mediate dal **complesso maggiore di istocompatibilità (MHC) classe I o II**. Nei pazienti con epatite cronica sembra esserci un'alterazione precoce della loro funzione che può portare alla compromissione delle funzioni effettrici delle cellule T e quindi ad una ridotta risposta cellulare.

Grazie a questi meccanismi di *escape* immunologico, unitamente alla capacità del virus di mutare il suo genoma, l'infezione riesce a cronicizzare nella maggior parte degli individui.

DIAGNOSI

Nei pazienti con un sospetto di epatite acuta C vanno ricercati nel prelievo ematico sia gli **anticorpi anti-HCV** sia l'**HCV-RNA sierico** con una tecnica sensibile, per esempio un saggio dell'HCV-RNA con un limite inferiore di rilevamento almeno di 50 UI/mL.

La presenza dell'HCV-RNA, in assenza degli anticorpi anti-HCV, è fortemente indicativa di un'infezione acuta, che sarà confermata attraverso la com-

parsa degli anticorpi in un successivo controllo. In media questo avviene dopo circa due settimane dal riscontro di positività dell'HCV-RNA.

I pazienti con infezione acuta possono risultare positivi sia all'HCV-RNA che agli **HCV-Ab** al momento della diagnosi. È difficile in questo caso distinguere un'epatite acuta C da un'esacerbazione di una epatite cronica C o di una epatite acuta dipendente da altra causa patogena in un paziente con epatite cronica C.

La diagnosi di epatite acuta C è da escludere se sono assenti sia l'HCV-RNA che gli HCV-Ab o se sono presenti gli anticorpi senza l'RNA. I pazienti che presentano quest'ultimo profilo dovrebbero comunque essere ritestati dopo alcune settimane, in quanto l'HCV-RNA può essere temporaneamente non rilevabile a causa di un transitorio e parziale controllo della replicazione virale prima che l'infezione diventi cronica.

A parte questi rarissimi casi, la presenza di anticorpi anti-HCV e l'assenza di HCV-RNA è tipica dei pazienti che hanno superato l'infezione da virus C.

In pazienti con segni clinici o biologici di danno epatico cronico, l'eziologia da virus C è certa quando sono presenti sia l'HCV-RNA sia gli anticorpi anti-HCV. Una replicazione virale rilevabile, in assenza di positività per gli anticorpi, è eccezionale con i correnti test immunoenzimatici, ed è quasi esclusivamente osservata in pazienti profondamente immunodepressi e in pazienti emodializzati.

♦ Indagini ematochimiche

Per quanto riguarda gli esami laboratoristici nei pazienti con infezione cronica da virus C, l'alterazione più frequente è l'aumento dei livelli degli enzimi di citolisi epatica, le transaminasi. Si possono accompagnare altre alterazioni come aumento di gamma-GT e fosfatasi alcalina.

Nei soggetti con cirrosi epatica si possono osservare elevati livelli di bilirubina, alterazioni dell'assetto coagulativo in particolare riduzione dell'attività protrombinica e aumento dell'INR⁴, riduzione dei valori di albumina e di altre proteine di origine epatica, alterazioni dell'emocromo, in particolare riduzione del numero delle piastrine.

♦ Indagini strumentali

Dal punto di vista strumentale le indagini utili sono: l'**ecografia addominale**, la **biopsia epatica** e il **Fibroscan** (figura 5).

L'**ecografia addominale** è in grado di dare delle informazioni sulla gravità del danno epatico ed eventuali complicanze della malattia epatica in stadio avanzato; in particolare, è fondamentale sia per la valutazione della struttura del fegato, sia per la valutazione dell'ipertensione portale. Inoltre l'ecografia del paziente cirrotico permette la diagnosi precoce di cancro del fegato. Infatti, i pazienti con malattia epatica avanzata devono effettuare un esame ecografico ogni sei mesi.

La **biopsia epatica** è indispensabile a definire il grado di danno epatico, ovvero l'evoluzione dell'epatite cronica verso la cirrosi. La biopsia è una metodica invasiva che comporta il prelievo di un frustolo di tessuto epatico attraverso un ago che viene introdotto nel fegato sotto visione ecografica.

Considerata la natura invasiva, questa metodica è spesso sostituita da modalità diagnostiche non invasive, come la misurazione della **Stiffness** tramite Fibroscan, che è in grado di valutare il grado di durezza del fegato e che risulta essere una misura indiretta nel definire il grado di fibrosi epatica.

Esami strumentali in epatologia. Da sinistra verso destra: ecografia addome, biopsia epatica, Fibroscan



Figura 5

Il **Fibroscan** è un apparecchio molto simile a un ecografo, che attraverso una sonda, poggiata sulla parete toracica, tra gli spazi intercostali, invia al fegato onde elastiche. La velocità di propagazione di queste onde attraverso il tessuto epatico viene elaborata da un calcolatore, che fornisce in tempo reale una stima quantitativa dell'elasticità/rigidità del fegato. L'esame è indolore, dura circa 5-10 minuti.

CLINICA

L'infezione acuta da HCV è generalmente asintomatica (60-70 per cento) e, pertanto, di difficile individuazione. I casi diagnosticati sono quelli sintomatici che presentano stanchezza, malessere generale (10-20 per cento) e ittero (10-20 per cento); può essere identificata nei soggetti sottoposti a monitoraggio dopo esposizione a rischio. L'infezione acuta cronicizza nel **60-85 per cento dei casi**.

Dei soggetti con infezione cronica, il 30-40 per cento presenta una forma con scarsa attività citolitica, mentre il 60-70 per cento sviluppa una epatite cronica con livelli di transaminasi elevate o fluttuanti.

Dei soggetti con epatite cronica il 20-30 per cento sviluppa cirrosi epatica in un periodo di 20-30 anni. Fattori che favoriscono la progressione di malattia sono:

- ♦ età avanzata al momento dell'infezione;
- ♦ sesso maschile;
- ♦ consumo di alcol;
- ♦ stati di immunodepressione, in particolare l'infezione da HIV (*Human Immunodeficiency Virus*);
- ♦ co-infezioni quali HBV e HDV;
- ♦ accumulo di ferro;
- ♦ steatosi epatica;
- ♦ uso di farmaci epatotossici;
- ♦ esposizione a contaminanti ambientali epatotossici (figura 6).

L'infezione cronica da HCV può essere associata anche a manifestazioni extraepatiche. Si tratta in genere di manifestazioni di tipo immunologico quali la **crioglobulinemia mista**, la cheratoconjuntivite secca, il **lichen planus**, la glomerulonefrite, i linfomi di derivazione dalle cellule B. Inoltre, sono state associate anche manifestazioni dermatologiche, come la porfiria cutanea tarda, e psichiatriche, come la depressione e altri deficit psico-intellettivi.

La crioglobulinemia mista è la sindrome extraepatica più frequentemente osservata. È causata dalla presenza nel sangue delle crioglobuline che pro-

HCV-Ab: Hepatitis C Virus Antibody o anticorpo dell'epatite C. La sua presenza è indice del fatto che il paziente è stato infettato dal virus dell'epatite C, ma non è in grado di stabilire quando è avvenuto il contagio né se l'infezione è ancora in atto.

⁴INR: è l'acronimo di Rapporto Internazionale Normalizzato e misura il tempo di protrombina, che si aggira intorno ai 10-13 secondi. Il range di normalità dei valori è pari a 0,8-1,2. ►

Storia naturale dell'infezione HCV

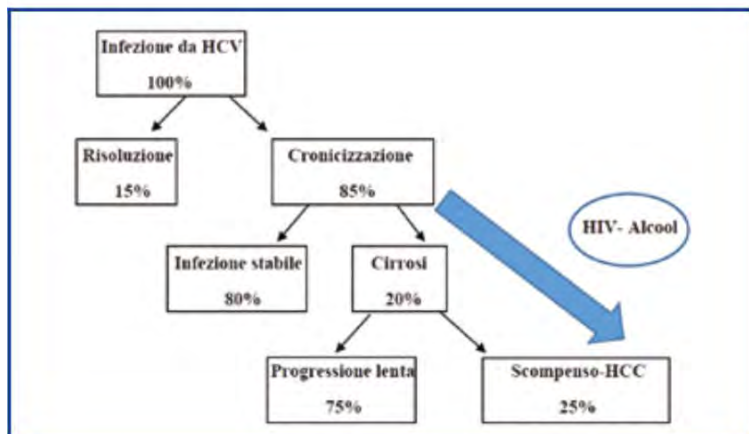


Figura 6

curano danno ai piccoli vasi. Si manifesta principalmente con la comparsa di lesioni cutanee localizzate particolarmente agli arti inferiori (figura 7) ma può provocare anche danno d'organo (insufficienza renale, nevriti periferiche).

FARMACI IMPIEGATI NEL TRATTAMENTO DELL'HCV

- Interferone (IFN); • ribavirina;
- antivirali di I generazione: boceprevir e telaprevir;
- antivirali di II generazione "DAA" (+ associazioni).

INTERFERONI: CARATTERISTICHE GENERALI

Gli interferoni (IFN), appartengono alla famiglia delle citochine, sono molecole proteiche naturali rilasciate dalle cellule in risposta a infezioni virali o a induttori biologici con attività **immunomodulante, antiproliferativa ad ampio spettro antivirale**. Gli IFN sono disponibili, per l'impiego in terapia, sia nella forma ricombinante che naturale. Tuttavia la forma naturale veniva utilizzata nei pazienti *non-responder* o intolleranti all'IFN ricombinante. Degli IFN è possibile distinguere due differenti tipologie: **tipo I** e **tipo II**. Per ciascuna tipologia, in funzione dell'origine cellulare, sono state identificate diverse classi:

- IFN- α , IFN- β , IFN- ω per il tipo I;

Manifestazioni cutanee di crioglobulinemia mista HCV-correlata



Figura 7

- IFN- γ per il tipo II.

L'IFN- α è definito anche **leucocitario** perché rilasciato dai monociti e dai linfociti T. Sulla base dell'omologia strutturale della sequenza amminocidica, di tale famiglia si identificano due sottogruppi: **IFN- α 1** e **IFN- α 2**. A tutt'oggi sono disponibili, in commercio, le forme ricombinanti dell'IFN- α 2: **α -2a** e **α -2b**; ottenute attraverso tecniche di DNA ricombinante e vengono impiegati nel trattamento delle epatiti croniche.

L'IFN- β è prodotto dai fibroblasti perciò detto anche **fibroblastico**, di cui sono note le forme ricombinanti β 1a e β 1b.

L'IFN- γ è rilasciato dai linfociti T e dai linfociti *natural killer* (NK) in risposta all'interleuchina 2 e 8 (IL-2 e 8); e rispetto alle classi di interferoni prece-denti è dotato di minore attività antivirale.

L'**interferone peghilato (PEG-IFN)** è costituito da IFN legato a macromo-lecole inerti di **polietilen-glicole (PEG)**, presentando il sostanziale van-taggio di un significativo incremento dei tempi di *clearance*, con valori di emivita che passano, per l'IFN non peghilato, dalle originali 2-3 ore a oltre 50 ore. Tale incremento concede la somministrazione settimanale invece di tre volte.

principali **effetti collaterali** del Peg-IFN sono: neutropenia, piastrinopenia, depressione, insonnia, stanchezza, calo del peso corporeo, ricomparsa di malattie autoimmunitarie latenti. Questi disturbi, generalmente, tendono ad attenuarsi progressivamente nel corso delle prime settimane e sono comunque transitori e reversibili alla sospensione della terapia.

INTERFERONI IMPIEGATI NEL TRATTAMENTO DELL'HCV

I tipi di interferone peghilato, impiegati nel trattamento dell'HCV e presenti in commercio sono:

- Peg-Interferone **alfa-2a** (180 μ g/settimana in dose fissa). Tale farmaco va somministrato sottocute una volta a settimana, generalmente sull'ad-dome o sulla coscia con una penna o siringa pre-riempita di semplice uti-lizzo per l'autosomministrazione;
- Peg-Interferone **alfa-2b** alla dose di 1.5 μ g/kg/settimana.

La forma peghilata dell'interferone alfa (PEG-IFN alfa) è caratterizzata da una concentrazione ematica media maggiore dell'interferone non peghilato; tale concentrazione si mantiene per tempi più lunghi consentendo una sola somministrazione settimanale anziché tre somministrazioni.

RIBAVIRINA

La ribavirina è un analogo nucleosidico della guanosina con attività **anti-virale diretta**, impiegata per bloccare la sintesi dell'RNA virale e la sua tra-sformazione in RNA maturo (processo di *capping* o "rivestimento").

un farmaco impiegato per la terapia dell'epatite C che va sempre assunto in associazione ad altri farmaci antivirali e **mai in monoterapia**. La ribavirina è assorbita rapidamente dopo somministrazione orale e non si lega alle proteine plasmatiche. Subisce il metabolismo di primo passag-gio e pertanto la biodisponibilità assoluta risulta approssimativamente del 45-65 per cento.

disponibile in forma di **compresse** e **capsule**, da assumere quotidiana-mente ogni 12 ore. Il numero di compresse è valutato in relazione al peso corporeo del paziente.

L'**effetto collaterale** più frequente è l'**anemia** ma può causare anche tosse secca, reazioni cutanee di tipo orticarioide anche se non frequentemente.

IL BOCEPREVIR E IL TELAPREVIR

Boceprevir è assorbito rapidamente dopo somministrazione orale. Si lega per il 75 per cento alle proteine plasmatiche e ha un volume apparente medio di distribuzione pari a circa 772 l allo stato stazionario. Viene eliminato principalmente per via epatica. È somministrato durante i pasti ed è disponibile nella forma farmaceutica di **capsule**.

Gli **effetti collaterali** frequentemente riscontrati sono: l'anemia (50 per cento) e la disgeusia (alterazione del senso del gusto). Un controllo frequente dei valori emocromocitometrici è indispensabile durante la terapia con questi antivirali, in particolar modo durante i primi mesi di trattamento.

Telaprevir è somministrato per via orale durante i pasti. Assorbito nell'intestino tenue, raggiunge concentrazioni plasmatiche massime dopo generalmente 4-5 ore. Ha un'affinità per le proteine plasmatiche di circa il 59-76 per cento. Il volume di distribuzione apparente è di 252 l ed è ampiamente metabolizzato a livello epatico dal CYP3A4 e dalle aldo-chetoreduktasi. L'emivita è di circa 9-11 ore. È disponibile in nella forma farmaceutica di **compresse**.

Gli **effetti collaterali** più frequenti sono: *rash* cutaneo (55 per cento), anemia (40), diarrea, irritazione rettale e nausea. È indispensabile stabilire tempestivamente il grado di severità del *rash* stimandone la gravità e l'estensione e prescrivere un'adeguata terapia sintomatica o - se necessario - interrompere la terapia con telaprevir o tutta la terapia nei pazienti che presentano un *rash* severo o grave.

Box 2

ANTIVIRALI DI I GENERAZIONE

Boceprevir e **telaprevir** sono farmaci antivirali, che inibiscono la **serin-proteasi NS3/4A**, un enzima necessario per la replicazione del virus dell'epatite C (HCV) (*figura 8*).

Entrambi i farmaci si legano reversibilmente al **sito attivo di NS3**, bloccando il clivaggio della suddetta poliproteina e prevenendo la replicazione di HCV. Oltre a questa azione antivirale diretta, l'inibizione della proteasi NS3 può anche permettere il ripristino delle vie di segnalazione innescate dall'In-terferone negli epatociti.

Entrambi i farmaci, **attualmente non impiegati più in terapia**, sono stati progettati utilizzando sistemi specifici *in vitro* per **HCV genotipo 1**, e pre-sentano **limitata attività contro altri genotipi di HCV**.

Quando impiegati in **monoterapia**, si sviluppa rapidamente **resistenza virologica** nei confronti di boceprevir e di telaprevir; è necessario, pertanto, combinare questi inibitori della proteasi con Peg-Interferone/ribavirina (PEG-IFN/RBV).

Meccanismo di azione degli antivirali di I generazione: boceprevir e telaprevir



Da: www.epatitec.info/default.asp?id=1742

Figura 8

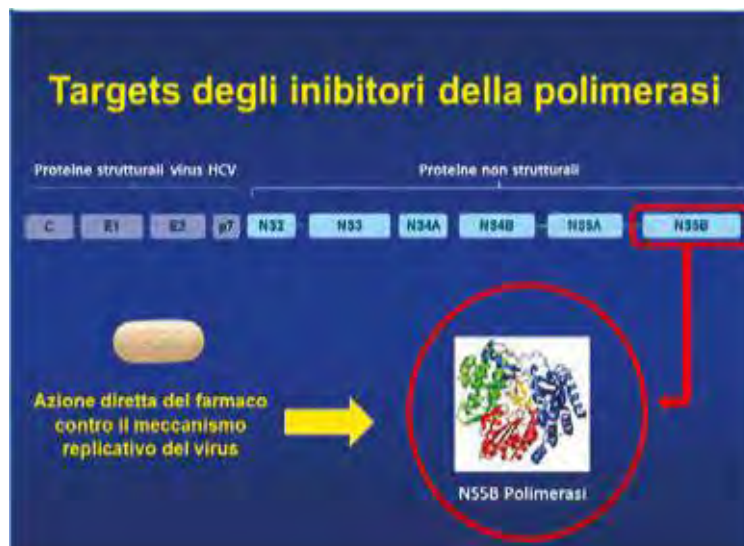
ANTIVIRALI DI II GENERAZIONE (+ ASSOCIAZIONI)

- **Sofosbuvir**: inibitore della proteina non strutturale NS5B polimerasi;
- **simeprevir**: inibitore della serina NS3/4A proteasi;
- **ledipasvir + sofosbuvir**: inibitore della NS5A proteasi;
- **daclatasvir**: inibitore della NS5A proteasi;
- **paritaprevir/ ombitasvir/ ritonavir + dasabuvir**: inibitore della NS3, NS5A proteasi e NS5B polimerasi.

SOFOSBUVIR

Sofosbuvir è un nuovo farmaco antivirale che inibisce l'enzima **RNA polimerasi RNA-dipendente (NS5B)**, essenziale per la replicazione dell'HCV (*figura 9*). La differenza sostanziale tra sofosbuvir e altri farmaci usati per eliminare il virus dell'epatite C (come Peg-IFN e ribavirina) sta nel fatto che questo nuovo farmaco **agisce direttamente contro il virus, bloccandone il processo di replicazione**.

Meccanismo d'azione del Sofosbuvir



Da: www.epatitec.info/default.asp?id=2587

Figura 9 ►

Sofosbuvir è il primo **inibitore nucleotidico della polimerasi con attività pan-genotipica**.

Per somministrazione orale, il farmaco è assorbito rapidamente a livello gastrointestinale, si lega per l'85 per cento alle proteine plasmatiche e viene ampiamente metabolizzato nel fegato (> 90 per cento) nell'**analogo nucleosidico trifosfato, GS-461203**, farmacologicamente attivo; è prevalentemente escreto per via renale.

disponibile in commercio nella forma farmaceutica di **compresse da 400 mg**, da assumere una volta al giorno durante i pasti.

somministrato, secondo diversi schemi di trattamento, in associazione a ribavirina con o senza interferone peghilato (peg-IFN) o con simeprevir, o ledipasvir o con daclatasvir, **ma mai da solo**.

Gli **eventi avversi** più comuni verificatisi sono: stanchezza, mal di testa, nausea, insonnia, vertigini, prurito e anemia.

SIMEPREVIR

Simeprevir è un farmaco antivirale che inibisce la **serina proteasi** (NS3/4A), fondamentale per la replicazione del virus dell'epatite C (HCV) (figura 10). A seguito somministrazione orale il **simeprevir** è assorbito dal tratto gastrointestinale raggiungendo una biodisponibilità assoluta del 62 per cento. Si lega ampiamente alle proteine plasmatiche (>99,9 per cento), in particolare all'albumina e, in misura minore, all'alfa-1-glicoproteina acida. La concentrazione plasmatica massima (Cmax) è in genere raggiunta dopo 4-6 ore. Viene metabolizzato nel fegato da parte degli enzimi CYP3A4, CYP2C8 e CYP2C19 ed eliminato per via biliare. L'emivita di eliminazione terminale è compresa tra le 10 e le 41 ore.

disponibile sotto forma di **capsule rigide da 150 mg**. Simeprevir non può essere assunto da solo, ma in associazione a **interferone peghilato e/o ribavirina**, o in aggiunta a **sofosbuvir** in **duplice o triplice terapia nel genotipo 1 e 4**.

Inoltre, quando si prende in considerazione il trattamento di simeprevir in

associazione a peg-interferone alfa e ribavirina, nei pazienti con HCV di ge-notipo 1a, è fortemente raccomandato, prima di iniziare il trattamento, il **test** per valutare la presenza del virus con **polimorfismo NS3 Q80K**. La dose di simeprevir non deve essere ridotta né interrotta.

Gli **effetti collaterali** più comuni sono: nausea, prurito, eritema (*rash*).

LEDIPASVIR

Ledipasvir è un inibitore della proteina NS5A, proteina non strutturale del virus dell'HCV, essenziale sia per la replicazione dell'RNA sia per l'assemblaggio dei virioni (figura 11).

Questo principio attivo è impiegato nel trattamento di pazienti infetti da HCV in associazione a sofosbuvir.

Dopo somministrazione orale ledipasvir si lega per più del **99,8 per cento** alle proteine plasmatiche mentre sofosbuvir per il 61-65 per cento circa. Ledipasvir è escreto, in forma immodificata, per via intestinale per il 70 per cento, per il 2,2 per via biliare e per l'1 per via renale.

La combinazione **ledipasvir/sofosbuvir** interferisce con la replicazione di HCV e può essere somministrato, con risposte ottimali, per il trattamento di pazienti con **genotipi 1a o 1b senza PEG-IFN o ribavirina**, e nel **genotipo 4**.

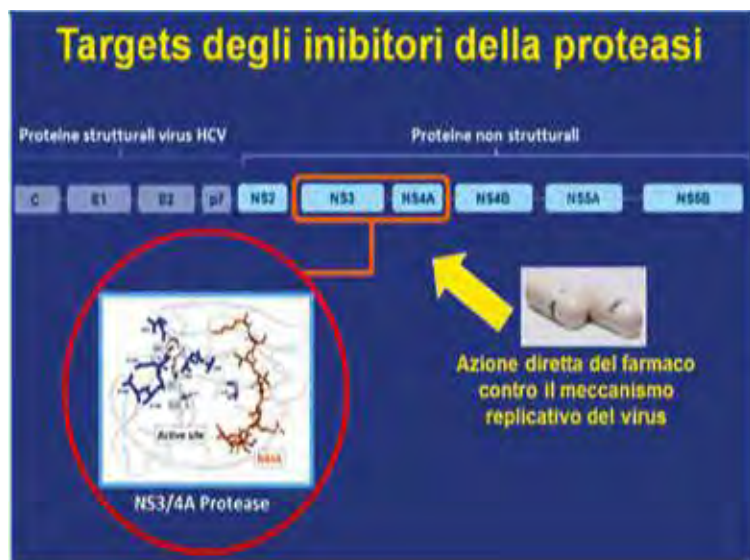
La suddetta associazione è disponibile in commercio nella forma farmaceutica di un'unica compressa al dosaggio di **90 mg/400 mg**.

Gli **effetti collaterali** più comuni per la suddetta associazione sono il mal di testa e la stanchezza mentre quelli più rari sono nausea, diarrea e insonnia.

OMBITASVIR/PARITAPREVIR/RITONAVIR + DASABUVIR

- **Ombitasvir**: inibitore del NS5A (L-P: 99 per cento);
- **paritaprevir**: inibitore della proteasi NS3/4A (L-P: 97- 98,6 per cento);
- **ritonavir**: inibitore del NS5A (L-P: 99 per cento);

Meccanismo d'azione del simeprevir



Da: www.epatitec.info/default.asp?id=2884

Figura 10

Meccanismo d'azione di ledipasvir + sofosbuvir



Da: www.epatitec.info/default.asp?id=3283

Figura 11

♦ **dasabuvir**: inibitore non nucleosidico della polimerasi NS5B (L-P: 99,5 per cento).

Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ± dasabuvir rappresentano un nuovo trattamento farmacologico antivirale per la cura dell'HCV in pazienti adulti. Questa combinazione è anche chiamata 3D.

Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir costituiscono un'associazione precosti-tuita a dose fissa, assemblata in un'unica compressa (disponibile ai dosaggi di: 12,5 mg/75 mg/50 mg) che in terapia si associa a **dasabuvir** (disponibile al dosaggio di 250 mg), inibitore della polimerasi NS5B (figura 12).

Dopo somministrazione orale **ombitasvir**, **paritaprevir** e **ritonavir** vengono assorbiti a livello gastrointestinale e si legano fortemente alle proteine plasmatiche. La biodisponibilità assoluta è del 50 per cento circa. Sono metabolizzati a livello epatico, principalmente, dal CYP3A4 ed eliminati per via biliare. **Dasabuvir**, somministrato *per os* è assorbito dal tratto gastro-intestinale; si lega fortemente alle proteine plasmatiche e viene metabolizzato, prevalentemente, dal CYP2C8 e, in misura minore, dal CYP3A. È eliminato per via renale e intestinale.

Il regime terapeutico dell'assunzione è **completamente orale, senza interferone (interferone free)**, ed è il solo che preveda la combinazione di tre agenti antivirali ad azione diretta con tre diversi meccanismi farmacodinamici.

Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ± dasabuvir possono essere usati in combinazione con o senza ribavirina per il trattamento di adulti con **HCV di genotipo 1 e 4**.

I principali **effetti indesiderati** che si possono manifestare quando si assumono ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ± dasabuvir e ribavirina sono: anemia, sensazione di stanchezza, nausea, prurito, iperbilirubinemia e insonnia.

DACLATASVIR

Daclatasvir è un potente inibitore **pan-genotipico del complesso di replica-zione NS5A**, bloccando sia la replicazione dell'RNA virale sia l'assemblaggio dei virioni (figura 13).

Somministrato per via orale è rapidamente assorbito dal tratto gastrointestinale raggiungendo un picco di concentrazione plasmatica tra 1 e 2 ore. La biodisponibilità assoluta è pari al **67 per cento**. Il legame di daclatasvir alle proteine plasmatiche è del 99 per cento. Viene metabolizzato a livello epatico dal CYP3A4 ed eliminato principalmente per via intestinale (53 per cento) come farmaco immodificato mentre per il 6,6 per cento è escreto nelle urine.

disponibile nella forma farmaceutica di **compressa da 30 mg o 60 mg**. Negli studi clinici, i regimi terapeutici con daclatasvir sono stati generalmente ben tollerati con basse percentuali di interruzioni. Gli **eventi avversi** più comuni manifestati sono: astenia, cefalea e nausea.

TERAPIA DELL'EPATITE C

Nel corso degli ultimi 15 anni la terapia standard per l'epatite C cronica è stata basata sulla combinazione di interferone pegilato (PEG-IFN) e ribavirina. Dal 2011 si è aperto un nuovo scenario per la terapia **del virus C genotipo 1**, con l'ingresso in terapia di due inibitori delle proteasi, **boceprevir** e **telaprevir**, che sono stati utilizzati in combinazione con PEG-IFN-α e ribavirina e che hanno migliorato il **tasso di risposta virologica sostenuta (SVR)**. Nel corso dell'ultimo anno, sono stati sviluppati molti farmaci che agiscono direttamente sulla replicazione virale, tanto che sono possibili terapie senza IFN. Le nuove terapie sono più brevi, più efficienti e caratterizzate da minori effetti

Meccanismo d'azione dell'associazione Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir



Da: www.epatitec.info/default.asp?id=3312

Figura 12

Meccanismo d'azione del daclatasvir



Da: www.epatitec.info/default.asp?id=2981

Figura 13

collaterali. Negli studi registrativi le diverse combinazioni senza IFN (combinazioni a base Sofosbuvir, ABT-450 / ombitasvir / dasabuvir / ribavirina, daclatasvir / asunaprevir, e MK-5172 in combinazione con MK-8742) hanno dato risultati sorprendenti in termini di efficacia (90-100 per cento), tollerabilità e sicurezza.

Come conseguenza sono applicabili in diverse categorie di pazienti prima preclusi al trattamento quali, cirrosi avanzate, pazienti con grave comorbidità e negli immunocompromessi.

♦ Terapia standard

La terapia standard per la cura dell'epatite cronica da virus C consiste nella somministrazione di interferone pegilato (Peg-IFN) e ribavirina. Come precedentemente riportato, i tipi di interferone pegilato in commercio utilizzati sono due:

- ♦ **Peg-Interferone alfa-2a** (180 µg/settimana in dose fissa). Il suddetto farmaco va somministrato sottocute una volta a settimana, generalmente sull'addome o sulla coscia con una penna o siringa preriempita di semplice utilizzo tanto che il paziente lo può autosomministrare;

- ♦ **Peg-Interferone alfa-2b** (alla dose di 1.5 µg/kg/settimana).

Ribavirina è un inibitore ad azione diretta che interferisce sulla produzione di RNA virale, è disponibile in forma di capsule e compresse.

La durata del trattamento dipende dal **genotipo virale**, dalla **carica virale pre-trattamento e dalla modifica di tale valore in corso di trattamento**.

Per pazienti con **genotipo 1 e 4** la durata prevista del trattamento è di 48 settimane.

Per pazienti con **genotipo 2 e 3** la durata prevista del trattamento è di 24 settimane.

I **pazienti con genotipo 1** trattati con terapia standard per 48 settimane hanno una percentuale di eradicazione del virus del **45-55 per cento**, i pazienti con **genotipo 2 o 3**, invece, dopo un trattamento di 24 settimane, hanno un tasso di risposta virologica sostenuta che varia dal **60 all'85 per cento**.

Il ritrattamento è efficace nel 32-53 per cento dei pazienti che recidivano (*relapser*) e nel 9-15 per cento dei pazienti con risposta parziale o nulla. Le percentuali di risposta sono leggermente inferiori nei pazienti nei quali la infezione cronica è già evoluta in cirrosi.

I principali effetti collaterali di Peg-IFN sono stati descritti in precedenza (neutropenia, piastrinopenia, depressione, insonnia, stanchezza, calo del peso corporeo, ricomparsa di malattie autoimmunitarie latenti). Questi disturbi, generalmente, tendono ad attenuarsi progressivamente nel corso delle prime settimane e sono comunque transitori e reversibili alla sospensione della terapia.

Per quanto riguarda ribavirina, l'effetto collaterale più frequente e importante è l'anemia che deve essere trattata con l'impiego di fattori di crescita che stimolano il midollo osseo a produrre più globuli rossi (eritropoietina) o globuli bianchi (granulocchine), ciò può consentire di evitare riduzioni di dose o sospensione precoce del trattamento.

TERAPIA CON I NUOVI ANTIVIRALI AD AZIONE DIRETTA (DAA)

Di seguito sono riportate le tipologie dei pazienti candidabili al trattamento con **terapia a base di DAA** nell'ordine progressivo di priorità in base all'urgenza clinica definita dalla Commissione Tecnico Scientifica dell'Aifa secondo le indicazioni del Tavolo tecnico Aifa sull'epatite C:

- ♦ pazienti con cirrosi in classe di Child A o B e/o con HCC con risposta completa a terapie resettive chirurgiche o loco-regionali non candidabili a trapianto;

- ♦ epatite ricorrente HCV-RNA positiva del fegato trapiantato in paziente stabile clinicamente e con livelli ottimali di immunosoppressione;

- ♦ epatite cronica con gravi manifestazioni extra-epatiche HCV-correlate (sindrome crioglobulinemica con danno d'organo, sindromi linfoproliferative a cellule B);

- ♦ epatite cronica con fibrosi METAVIR ≥ 3 (o corrispondente *Ishak*);

- ♦ in lista per trapianto di fegato con cirrosi MELD <25 e/o con HCC all'interno dei criteri di Milano con la possibilità di una attesa in lista di almeno due mesi;
- ♦ epatite cronica dopo trapianto di organo solido (non fegato) o di midollo con fibrosi METAVIR ≥ 2 (o corrispondente *Ishak*);
- ♦ terapia del paziente con epatite cronica con fibrosi metavir F0-F2 (o corrispondente *Ishak*).

PROSPETTIVE TERAPEUTICHE DEL FUTURO

La prospettiva più promettente del futuro è l'ampliamento delle categorie dei soggetti candidabili alle terapie **IFN-free**. Sono, infatti, molte le persone, a oggi, "escluse" dal trattamento antivirale con i nuovi DAA. Basti pensare ai soggetti affetti da epatite cronica da virus C con fibrosi lieve oppure ai soggetti affetti da manifestazioni extraepatiche del virus C, non incluse nelle tipologie dei pazienti candidabili attualmente alle terapie **IFN-free**.

Tra i farmaci "del futuro", in attesa di approvazione EMA, si riscontra l'associazione grazoprevir/elbasvir (100 mg/50 mg), una terapia che prevede la monosomministrazione giornaliera in forma orale per il trattamento di pazienti adulti affetti da infezione da HCV cronica per genotipo 1, 3, 4 o 6.

I **trial** sperimentali clinici hanno valutato l'elevata efficacia e tollerabilità di tale associazione in diversi genotipi (GT1, 3, 4 e 6), anche in popolazioni di pazienti già trattati in precedenza e pazienti affetti da cirrosi o da specifiche comorbidità (ossia co-infezione da HIV, malattia renale cronica agli stadi 4 e 5).

Nell'aprile 2015 la *Food and Drug Administration* (FDA) statunitense ha concesso la designazione di **terapia innovativa a grazoprevir/elbasvir** per il trattamento di pazienti affetti da **epatite cronica da HCV (genotipo 1) con malattia renale allo stadio terminale** sottoposti a emodialisi e pazienti affetti da **HCV genotipo 4**.

VANTAGGI DELLE NUOVE TERAPIE ANTIVIRALI

- ♦ **Sofosbuvir**: inibitore della proteina non strutturale NS5B polimerasi.
- ♦ **Simeprevir**: inibitore della serina NS3/4A proteasi.
- ♦ **Ledipasvir + sofosbuvir**: inibitore della NS5A proteasi.
- ♦ **Daclatasvir**: inibitore della NS5A proteasi.
- ♦ **Paritaprevir/ ombitasvir/ ritonavir + dasabuvir**: inibitore della NS3, NS5A proteasi e NS5B polimerasi.

♦ DURATA DELLA TERAPIA

Si riduce a 3-6 mesi contro i 6-12 mesi del trattamento *standard*.

♦ EFFICACIA DEL TRATTAMENTO

L'efficacia nell'eradicazione del virus arriva a percentuali molto alte (superiori al 95 per cento).

♦ EFFETTI COLLATERALI

I nuovi farmaci antivirali, gravati da un minor numero di effetti collaterali, risultano più tollerabili.

♦ PIÙ PAZIENTI DA TRATTARE

Sono farmaci rivoluzionari, perché tutti i pazienti che finora non hanno potuto praticare la terapia antivirale interferonica avranno adesso la possibilità concreta di curarsi e guarire. Inoltre i nuovi farmaci antivirali hanno un minor numero di controindicazioni.

opportuno, tuttavia, prestare attenzione alle interazioni farmacologiche con i farmaci già in uso dal paziente o eventualmente assunti durante la terapia antivirale.

SCHEMI TERAPEUTICI IN RELAZIONE AL GENOTIPO 5

Terapia senza interferone- genotipo 1

	SOFOSBUVIR + SIMEPREVIR	SOFOSBUVIR + DACLATASVIR	SOFOSBUVIR + LEDIPASVIR	3 D
Pazienti non cirrotici	12 settimane ± RBV	12 settimane ± RBV	12 settimane ± RBV	12 settimane (G1b) 12 settimane + RBV (G1a)
Pazienti con cirrosi compensata (Child-Pugh A)	12 settimane + RBV	12 settimane + RBV 24 settimane ± RBV	12 settimane + RBV 24 settimane ± RBV	12 settimane + RBV (G1b) 24 settimane + RBV (G1a)
Pazienti con cirrosi scompensata (Child-Pugh B)	12 settimane + RBV (SUBOTTIMALE)	12 settimane + RBV 24 settimane ± RBV	12 settimane + RBV 24 settimane ± RBV	12 settimane + RBV (G1b) 24 settimane + RBV (G1a) (SUBOTTIMALE)

Ribavirina è consigliata nei pazienti non responder a un precedente trattamento con Peg-IFN + IFN e nei pazienti con predittori sfavorevoli, in particolare conta piastrinica $\leq 75.000 \mu\text{L}$. I pazienti non responder a inibitori di proteasi di prima generazione (boceprevir, telaprevir) non dovrebbero essere trattati con combinazioni contenenti inibitori della proteasi.

Tabella 1

Terapia senza interferone- genotipo 2

	SOFOSBUVIR + RIBAVIRINA
Pazienti non cirrotici	12 settimane
Pazienti con cirrosi	12 -24 settimane

Tabella 2

Terapia senza interferone- genotipo 3

	SOFOSBUVIR + RIBAVIRINA (RBV)	SOFOSBUVIR + DACLATASVIR	SOFOSBUVIR + LEDIPASVIR
Pazienti non cirrotici	24 settimane	12 settimane	12 settimane + RBV (SUBOTTIMALE)
Pazienti con cirrosi compensata (Child-Pugh A)	24 settimane (SUBOTTIMALE)	24 settimane ±RBV	24 settimane + RBV (SUBOTTIMALE)
Pazienti con cirrosi scompensata (Child-Pugh B-C)	24 settimane (SUBOTTIMALE)	24 settimane ±RBV	24 settimane + RBV (SUBOTTIMALE)

Tabella 3

Terapia senza Interferone- genotipo 4

	SOFOSBUVIR + SIMEPREVIR	SOFOSBUVIR + DACLATASVIR	SOFOSBUVIR + LEDIPASVIR	2 D paritaprevir/r + ombitasvir
Pazienti non cirrotici	12 settimane ± RBV	12-24 settimane ± RBV	12 settimane	12 settimane + RBV
Pazienti con cirrosi compensata (Child-Pugh A)	12 settimane + RBV	12 settimane + RBV 24 settimane ± RBV	12 settimane + RBV 24 settimane ± RBV	24 settimane +RBV
Pazienti con cirrosi scompensata (Child-Pugh B)	12-24 settimane + RBV (SUBOTTIMALE)	12 settimane + RBV 24 settimane	12 settimane + RBV 24 settimane	24 settimane + RBV (SUBOTTIMALE)

Ribavirina è consigliata nei pazienti non responder a un precedente trattamento con Peg-IFN + RBV e nei pazienti con predittori sfavorevoli, in particolare conta piastrinica $\leq 75.000 \mu\text{L}$.

Tabella 4

Farmaci impiegati nella terapia dell'epatite c (HCV)

Principio attivo	Meccanismo d'azione	Posologia	Effetti collaterali
Peg-Interferone alfa-2^o	Bloccano in modo selettivo la traduzione e la trascrizione dell'RNA virale, arrestando la replicazione del virus senza interferire con le normali funzioni delle cellule dell'ospite.	180µg /settimana	Neutropenia e piastrinopenia; Depressione; Insonnia Stanchezza; Calo del peso corporeo; Ricomparsa di malattie autoimmunitarie latenti
Peg-Interferone alfa-2b		1.5 µg/kg/ settimana	
Ribavirina	L'esatto meccanismo di azione del farmaco non è definito. Probabilmente inibisce la formazione dell'RNA messaggero e quindi la replicazione di molti virus a RNA e a DNA.	400 mg/die	Anemia; Tosse secca; Reazioni cutanee di tipo orticarioide
Antivirali ad azione diretta di I generazione (attualmente in disuso)			
Boceprevir	Inibitore della serino NS3/4A proteasi	800 mg (t.i.d.)	Anemia; Disgeusia
Telaprevir	Inibitore della serino NS3/4A proteasi	1.125 mg (b.i.d)	Rush cutaneo; Anemia; Diarrea; Irritazione ano-rettale; Nausea
Antivirali ad azione diretta di II generazione			
Sofosbuvir	Inibitore della proteina non strutturale NS5B polimerasi	400 mg/die	Stanchezza; Cefalea e Nausea; Insonnia; Vertigini; Prurito; Anemia
Simeprevir	Inibitore della serina NS3/4A proteasi	150 mg/die	Nausea; Insonnia; Prurito; Dispnea
Ledipasvir+Sofosbuvir	Inibitore della NS5A proteasi	90 mg/ 400 mg /die	Stanchezza; Dissenteria; Nausea; Insonnia
Daclatasvir	Inibitore della NS5A proteasi	60 mg/die	Astenia; Cefalea; Nausea
Ombitasvir Paritaprevir/ Ritonavir+Dasabuvir	Inibitore della NS3; NS5A proteasi e NS5B polimerasi	25 mg/ 150 mg/ 50 mg + 250 mg/ die	Stanchezza; Nausea; Insonnia; Prurito; Anemia; Iperbilirubinemia

Tabella 5

MODALITÀ DI PARTECIPAZIONE AL CORSO

TEST

Punto Effe, per il 2015, propone 3 corsi FAD per complessivi 37,5 crediti formativi, aperti a tutti i farmacisti territoriali.

È possibile fruire dei corsi esclusivamente in combinazione con l'abbonamento alla rivista. Per maggiori informazioni www.edracorsi.it

QUAL È LA PREVALENZA MEDIA DELL'INFEZIONE DA VIRUS C IN ITALIA?

- 3%
- 5%
- 4%
- 10%

QUALI ESAMI DI LABORATORIO DEVONO ESSERE RICHIESTI NEL SOSPETTO DI EPATITE ACUTA DA VIRUS C?

- HCVAb
- HCVRNA qualitativo
- HCVAb e HCV-RNA quantitativo
- AST e ALT

QUAL È LA PERCENTUALE DI CRONICIZZAZIONE DELL'INFEZIONE ACUTA DA VIRUS C?

- 60-85%
- 30-40%
- 80%
- 50-60%

QUAL È LA MANIFESTAZIONE EXTRAEPATICA PIÙ FREQUENTE DELL'INFEZIONE DA VIRUS C?

- Lichen planus*
- Linfoma a cellule B
- Crioglobulinemia mista
- Glomerulonefrite

IL TELAPREVIR È:

- Un immunosoppressore
- Un inibitore delle proteasi di I generazione
- Un inibitore delle proteasi di II generazione
- Un inibitore della serin-proteasi NS3/4B

QUALE FARMACO COSTITUISCE LA SCELTA OTTIMALE NELLA TERAPIA IFN-FREE DELL'EPATITE CRONICA DA VIRUS C (GENOTIPO 2)?

- Ritonavir
- Sofosbuvir
- Dasabuvir
- Simeprevir

MODULO 4

Le psicosi

ABSTRACT

In questo modulo gli autori descrivono i quadri clinici più importanti per frequenza e incidenza che rientrano nel complesso sintomatologico delle psicosi. Inoltre, sono riportate brevemente le descrizioni psicopatologiche di schizofrenia, disturbo delirante e disturbo bipolare, inclusa la depressione maggiore. Ampia trattazione è dedicata alle scelte terapeutiche, particolarmente a quelle farmacologiche, alla luce delle più recenti buone pratiche (GCP).

Il modulo riporta anche accenni ad alcuni aspetti medico-legali nonché indicazioni di carattere assistenziale ed economico

Gianfranco Buffardi¹, Enrica Menditto²,
Giuseppina Farina³, Annalisa Di Giorgio³,
Chiara Troncone³, Denise Fiorentino²,
Michele Giuseppe Tari⁴, Ettore Novellino²

Unità Operativa Salute Mentale (UOSM),
Distretto Sanitario n. 13 dell'Asl di Caserta

²Dipartimento di Farmacia,
Università Federico II di Napoli

Settore Controllo Appropriatelyzza
Spesa Farmaceutica, Asl di Caserta

⁴Unità Operativa - UOC Servizio Controllo
di Gestione e Sistema Informativo, Asl di Caserta

INTRODUZIONE

Da quando nel 1848 Ernst von Feuchtersleben¹ ne coniò il termine, il concetto di psicosi ha individuato la follia, vale a dire le malattie gravi della mente in cui vi è una forte compromissione del senso di realtà.

La fortuna del termine psicosi si incrociò con il recupero del termine “nevrosi” (vocabolo introdotto da Cullen² a fine '700) da parte delle scuole psicolo-giche di Janet³ e Freud⁴ per indicare le malattie della mente che riconoscono un'origine psicologica.

Per buona parte del XX secolo i due termini sono risultati contrapposti e fortemente caratterizzanti: le psicosi, il raggruppamento di malattie mentali gravi come la schizofrenia e la paranoia, le nevrosi, le malattie mentali non “folli” come le varie forme di depressione e i disturbi d'ansia.

L'avvento di specifici psicofarmaci, come i neurolettici e gli antidepressivi tricyclici, avvenuto a cavallo tra gli anni '50 e '60 del '900, ha pian piano modificato radicalmente i concetti così delineati di malattie mentali, tanto da potere, nel tempo, implementare e consolidare una nosografia psichiatrica molto più complessa di quella che era oggetto di studio sino al tempo della II guerra mondiale. La classificazione attuale individua diverse classi di malattie o disturbi (box 1). Nelle moderne nosografie (ICD XII, DSM-5) il termine psicosi non individua più una specifica malattia, né una classe di malattie ben definite; interpreta, piuttosto, una dimensione psicopatologica⁵, propria di quei quadri sintomatologici psichiatrici caratterizzati da una compromissione della corretta analisi di realtà e una interazione sociale e pratica compromessa.

Ogni quadro psicotico, a prescindere dalla gravità o dal tipo di malattia implicata,

riconosce anche un disturbo cognitivo (figura 1). Con questa espressione in genere si intende una forma di compromissione di alcune delle funzioni cognitive, che può essere anche parziale.

Ciò non vuol dire che una persona affetta da psicosi non possa essere intelligente e, a volte, anche geniale. Per limitarci ad alcuni esempi, resi celebri da film, basti pensare a un genio come John Nash, premio Nobel per l'Economia e affetto da schizofrenia, immortalato da Russel Crowe nel film *The Beautiful Mind*, o la immensa e multiforme capacità imprenditoriale di un Howard Hughes, affetto da un disturbo affettivo (forse schizo-affettivo), rivisitata nel film *The Aviator* con la buona interpretazione di Leonardo di Caprio.

I quadri psicotici non formano, quindi, una classe di malattie a parte ma sono presenti in alcune classi di malattie delle moderne nosografie.

Una classe specifica di patologie unicamente psicotiche è quella delle **patologie schizofreniche**; altre malattie psicotiche, come la depressione maggiore, rientrano invece in classi particolari di malattie (box 2).

IL SISTEMA LIMBICO

Il **sistema limbico** è rappresentato dal complesso delle strutture encefaliche che partecipano all'integrazione emotiva, istintiva e comportamentale. Si ritiene che il sistema limbico intervenga nella modulazione dello stato affettivo di base e dell'ansia, nelle reazioni di paura e in quelle aggressive, nei comportamenti alimentari e sessuali.

Il sistema limbico è formato da diverse strutture, corticali e sottocorticali:

- il **lobo limbico** propriamente detto, che è quella porzione di corteccia cere-

Ernst von Feuchtersleben: scrittore austriaco (1806-1849).

William Cullen: medico, chimico e accademico scozzese (1710 -1790).

Pierre Janet: psicologo e filosofo francese, psicologia dinamica (1859 - 1947).

⁴ Sigmund Freud: psicanalista (1866 - 1939).

⁵ **Psicopatologica**: una dimensione psicopatologica viene definita come un'area di funzionamento alterata che è descritta da un insieme di sintomi che concorrono alla sua identificazione.

CLASSIFICAZIONE DEI DISTURBI MENTALI SECONDO IL "MANUALE DIAGNOSTICO E STATISTICO DEI DISTURBI MENTALI" (DSM-5)

Classi dei disturbi mentali

«Un disturbo mentale è una sindrome caratterizzata da un'alterazione clinicamente significativa della sfera cognitiva, della regolazione delle emozioni o del comportamento di un individuo, che riflette una disfunzione nei processi psicologici, biologici o evolutivi che sottendono il funzionamento mentale. I disturbi mentali sono solitamente associati a un livello significativo di disagio o disabilità in ambito sociale, lavorativo o in altre aree importanti. Una reazione prevedibile o culturalmente approvata a un fattore stressante o a una perdita comuni, come la morte di una persona cara, non è disturbo mentale. Comportamenti socialmente devianti (per esempio politici, religiosi o sessuali) e conflitti che insorgono primariamente tra l'individuo e la società non sono disturbi mentali, a meno che la devianza o il conflitto non sia il risultato di una disfunzione a carico dell'individuo, come descritto precedentemente».

Di seguito sono riportati i disturbi mentali così come previsto dal DSM-5.

- ♦ Disturbi del neuro-sviluppo
- ♦ Disturbo dello spettro dell'autismo
- ♦ Disturbo da deficit d'attenzione/iperattività ♦ Disturbo specifico dell'apprendimento
- ♦ Disturbi del movimento
- ♦ Disturbo dello spettro della schizofrenia e altri disturbi psicotici ♦ Disturbo bipolare e disturbi correlati
- ♦ Disturbi depressivi
- ♦ Disturbi d'ansia
- ♦ Disturbi ossessivo compulsivo e disturbi correlati ♦ Disturbi correlati a eventi traumatici e stressanti ♦ Disturbi dissociativi
- ♦ Disturbo da sintomi somatici e disturbi correlati ♦ Disturbi della nutrizione e dell'alimentazione ♦ Disturbi dell'evacuazione
- ♦ Disturbi del sonno-veglia
- ♦ Disturbi del sonno correlati alla respirazione ♦ Parasonnie
- ♦ Disfunzioni sessuali
- ♦ Disforia di genere
- ♦ Disturbi da comportamento dirompente, del controllo degli impulsi e della condotta
- ♦ Disturbi correlati a sostanza e disturbi da *addiction*
- ♦ Disturbi correlati: all'alcol, alla caffeina, alla cannabis, agli allucinogeni, agli inalanti, agli oppiacei, a sedativi, a ipnotici o ansiolitici, agli stimolanti, al tabacco, altre sostanze
- ♦ Disturbo neurocognitivo maggiore o lieve
- ♦ Disturbi di personalità (per esempio paranoide, schizoide, schizotipico, antisociale, istrionico, narcisistico, ossessivo-compulsivo)
- ♦ Disturbi parafilici
- ♦ Disturbi del movimento indotto da farmaci e altre reazioni avverse di farmaci
- ♦ Altre condizioni che possono essere oggetto di attenzione clinica: mancata aderenza al trattamento medico

Box 1

CLASSIFICAZIONE DSM-5: I DISTURBI PSICOTICI.

I disturbi maggiori, considerati dalla clinica corrente psicotici ed espunti dalla classificazione del DSM-5, sono riportati di seguito con i relativi codici ICD X-CM:

- ♦ **Disturbi della spettro della schizofrenia e altri disturbi psicotici:**
 - Disturbo delirante (F22);
 - Disturbo psicotico breve (F23);
 - Disturbo schizofreniforme (F20.81);
 - Schizofrenia (F20.9);
 - Disturbo schizo-affettivo bipolare (F25.0);
 - Disturbo schizo-affettivo depressivo (F20.1);
 - Catonia (F06.1)
- ♦ **Disturbi bipolari e disturbi correlati:**
 - Disturbo bipolare I (F31.1);
 - Disturbo bipolare II (F31.8)
 - Disturbo ciclotimico (F34);
- ♦ **Disturbi depressivi:**
 - Disturbo depressivo maggiore con caratteristiche psicotiche (F32.3).

Box 2

brale localizzata sulla faccia mediale degli emisferi, a ridosso del tronco ce-rebrale;

- ♦ **il complesso amigdaloidale**, topograficamente vicino al lobo limbico, diviso in due gruppi nucleari principali e collegato dalle vie efferenti con l'ipotalamo, il talamo e il cingolo;
- ♦ **i nuclei settali**, ipotalamo, vari nuclei talamici.

Il sistema limbico

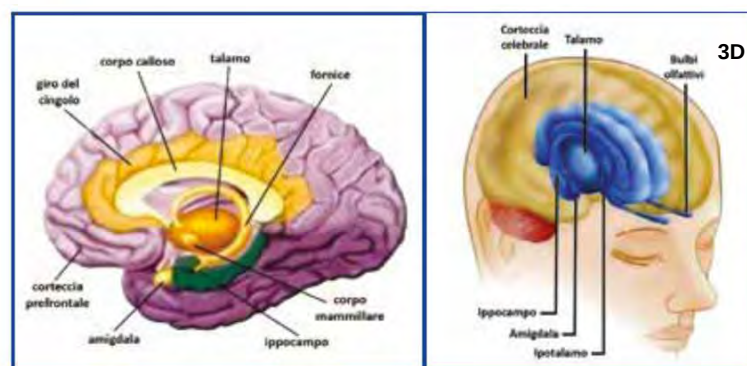


Figura 1

EZIOLOGIA

L'eziologia della psicosi è complessa e, in parte, ancora sconosciuta. Come ha recentemente affermato nell'introduzione a un congresso nazionale il professor Mario Maj, l'idea che un domani si possa trovare la "causa" univoca della schizofrenia è priva di fondamento scientifico e frutto di una processazione utopica che si ripete da decenni (la ricerca dello schizococco, della madre schi-zofrenogenica, dello schizogene, della schizo-società eccetera) (box 3).

EZIOLOGIA DELLE PSICOSI

Cause di vulnerabilità

- ♦ Predisposizione genetica, complicanze intrauterine, da parto o post-natali, infezioni virali del SNC, denutrizione materna, altre cause di danno cognitivo pre-, peri- o post-natali.
- ♦ Alcolismo dei genitori, condotte aggressive familiari, condizioni socio-economiche svantaggiate e altamente carenti.

Fattori stressanti ambientali

- ♦ *Life events* affettivi (lutti, separazioni, divorzi).
- ♦ *Life events* stressanti (traslochi, ristrutturazioni, licenziamenti, servizio militare).
- ♦ Fattori biologici (abuso di sostanze, denutrizione, malattie metaboliche gravi e defatiganti).

Box 3

DESCRIZIONE DELLE PRINCIPALI MANIFESTAZIONI PSICOTICHE

La compromissione del senso di realtà del quadro psicotico è caratterizzata da un'alterazione di parte delle capacità cognitive e dalla presenza di specifici sintomi (*box 4*).

Solo quadri molto gravi, e in genere tipici di persone affetti da schizofrenia da lunga data, non curata o mal curata, mostrano una compromissione quasi globale delle capacità cognitive (quadri sintomatologici di questo tipo sono i cosiddetti quadri difettuali, dove la malattia ha progressivamente compromesso tutte le capacità mentali, riducendo gravemente l'intelligenza del malato; ma abbiamo visto che non è la difettualità la sola evoluzione possibile e molte persone affette da psicosi conservano un alto grado di intelligenza). Il quadro psicotico può interessare l'ideazione, con la presenza di deliri, idee deliranti e/o deliroidi; può interessare la forma del pensiero ed essere caratterizzato da incoerenza, deragliamenti, insalata di idee; può interessare le percezioni, e determinare le allucinazioni; ma può anche inerire il solo comportamento sociale, presentando un quadro di inibizione e passività, piuttosto che un quadro di maniacalità o disforia; la sfera dell'umore, e scivolare nella melanconia o nel delirio cottardiano (dal nome del dottor Cottard).

La persona affetta da psicosi, giovane o adulta che sia, è caratteristicamente al di fuori della realtà. Di fatto il soggetto riconosce una sua realtà propria e spesso si rinchiude in un suo mondo, in una condizione che viene definita autismo. Il termine autismo indica una sindrome caratterizzata da allontanamento dalla realtà e da chiusura sociale ed è utilizzato anche per denominare alcune malattie psichiche che compaiono nell'infanzia. Un'esperienza psicotica può essere rappresentata anche da grave scompenso affettivo, quali risultano essere l'eccessiva euforia che caratterizza l'episodio maniacale o la terribile assenza emotiva dell'episodio depressivo, espressioni limite dell'affettività umana.

Le malattie psicotiche propriamente dette sono la schizofrenia, il disturbo delirante o paranoia e il disturbo schizo-affettivo in quanto la loro sintomatologia principale è collegata con la dimensione psicopatologica della psicosi. Vengono considerate malattie a espressione psicotica anche la depressione maggiore e il disturbo bipolare.

EPIDEMIOLOGIA

I **disturbi mentali** costituiscono un'importante e complessa realtà di sanità pubblica, che nel 2030 rappresenteranno il primo gruppo di malattie per in-cidenza. Inoltre, *The Global Burden of Disease* 2014 stima che il **7,4 per cento del carico sanitario mondiale** sia riconducibile ai disturbi mentali. Questi ultimi colpiscono 44 milioni di persone negli Stati Uniti (**prevalenza** del 18,5 per cento), 165 milioni in Europa e 17 milioni in Italia. (www.unionesarda.it/articolo/cronaca_italiana/2013/10/09/in_italia_17_milioni_di_persone_soffrono_di_disturbi_mentali-5-334107.html).

Prevalenza dei disturbi mentali negli Stati Uniti (NIH, 2013)

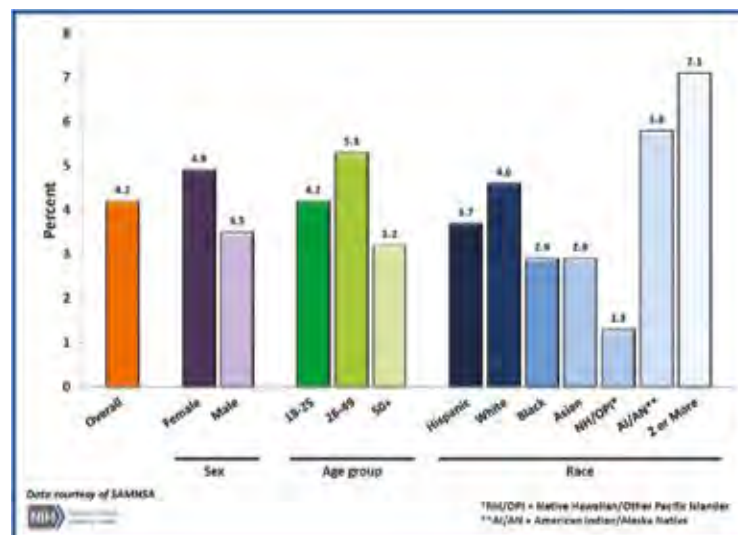


Figura 2

Numerosi studi internazionali valutano l'impatto di tali disturbi mentali sulla qualità della vita delle persone. Nei **Paesi OCSE** (Organizzazione per la Cooperazione e lo Sviluppo Economico) **ad alto reddito** i disturbi mentali rappresentano la principale causa di perdita in anni di vita per morte prematura e disabilità (17,4 per cento), misurate attraverso il **DALY**⁸. L'epidemiologo Whitford riscontra il DALY con valore più alto in Europa dell'Est e in Asia centrale mentre quello più basso nell'Asia dell'Est e nel Pacifico.

Tra i 300 tipi di disturbi mentali, identificati dalla più recente edizione del DSM, la schizofrenia e il disturbo bipolare riducono di vent'anni circa la speranza di vita dei pazienti.

♦ Schizofrenia

Secondo dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) le persone che, nel mondo, soffrono di schizofrenia sono circa **24 milioni e 245.000 in Italia**, appartenenti a tutte le classi sociali. La prevalenza registrata nel mondo è pari a 7 casi per 1.000 individui adulti in età compresa tra i 15 ed i 35 anni mentre un'incidenza⁹ di 15,2 casi per 100.000 all'anno con significative variazioni per sesso. Secondo stime recenti la schizofrenia rappresenta il **2,5 per cento** del carico sanitario mondiale. Questa malattia si manifesta

Prevalenza: rappresenta il numero totale di casi esistenti a una certa data riferiti a una determinata patologia.

DALY: (Disability-Adjusted Life Year) misura gli anni vissuti in malattia e quantifica il peso della malattia stessa. Esso è il risultato della somma degli anni di vita persi (YLL) in seguito a mortalità prematura con gli anni vissuti in disabilità o malattia (YLD).

Incidenza: si riferisce al numero di nuovi casi insorti in una unità di tempo che normalmente è l'anno per una determinata patologia.

ALCUNI IMPORTANTI SINTOMI PSICOPATOLOGICI DELLE MALATTIE PSICOTICHE

Abulia: incapacità di intraprendere e di portare avanti attività finalizzate che, se abbastanza grave e quindi, patologica, impedisce alla persona di portare a compimento molti diversi tipi di attività (per esempio lavoro, interessi intellettuali, cura di sé).

Agitazione psicomotoria: eccessiva attività motoria associata con un sentimento di tensione interiore, improduttiva e ripetitiva (mai fermi, irrequieti).

Alogia: impoverimento del pensiero evidente nel linguaggio e nell'eloquio che fornisce poche informazioni in quanto troppo concreto, troppo astratto, ripetitivo, o stereotipato (povertà di contenuto).

Allucinazione: percezione sensoriale che appare come se fosse realtà di una oggettiva percezione, ma che si manifesta in assenza di una reale stimolazione esterna del relativo organo di senso. Le allucinazioni vanno distinte dalle illusioni, in cui uno stimolo esterno del momento viene erroneamente percepito o interpretato. La persona può rendersi conto o meno che sta avendo una allucinazione. Una persona con allucinazioni uditive può riconoscere che sta avendo una falsa esperienza sensoriale, mentre un'altra può essere convinta che la fonte dell'esperienza sensoriale abbia una sua realtà fisica indipendente. Il termine allucinazione non viene ordinariamente applicato alle false percezioni che si manifestano durante l'attività onirica, nel corso dell'addormentamento (**ipnagogiche**), o al momento del risveglio (**ipnopompiche**). Esperienze allucinatorie transitorie possono manifestarsi in persone non affette da disturbi mentali. I tipi di allucinazione sono:

- ♦ **gustativa**, che riguarda la percezione del gusto (di solito spiacevole);
- ♦ **olfattiva**, che riguarda la percezione degli odori, per esempio gomma bruciata o pesce marcio;
- ♦ **somatica**, che comporta una esperienza fisica di percezione localizzata all'interno del corpo (per esempio una sensazione di elettricità). Un'allucinazione somatica va distinta dalle sensazioni che possono derivare da una condizione medica generale non ancora diagnosticata, da preoccupazioni ipocondriache causate da sensazioni fisiche normali, o da una allucinazione tattile;
- ♦ **tattile**, che comporta la sensazione di essere toccato o di avere qualcosa sotto la pelle. Le più comuni allucinazioni tattili sono la sensazione di scossa elettrica e il formicolio (cioè la sensazione di qualcosa che si arrampica o che striscia sopra o sotto la pelle);
- ♦ **uditiva**, la più comune, che riguarda la percezione del suono, più comunemente voci;
- ♦ **visiva**, che riguarda la vista, e che può consistere di immagini strutturate, per esempio di persone, oppure di immagini non strutturate, per esempio lampi di luce.

Comportamento catatonico: marcate anomalie motorie che comprendono immobilità motoria (cioè **catalessia** o **stupor**), certi tipi di attività motoria eccessiva (agitazione apparentemente senza scopo non influenzata da stimoli esterni), **negativismo** estremo (resistenza apparentemente immotivata a ogni istruzione o tentativo di mobilitazione), oppure **mutismo**, mantenimento di una particolare postura o **movimenti stereotipati**, ed **ecolalia** (ripetizione incoerente di parole o fonemi) o **ecoprassia** (ripetizione incoerente di movimenti afinalistici).

Conversione: perdita o alterazione del funzionamento motorio o sensoriale volontario, che fa pensare alla presenza di una condizione medica generale o neurologica. Il sintomo non risulta prodotto o simulato intenzionalmente, e neppure culturalmente determinato.

Depersonalizzazione: alterazione nella percezione o nella esperienza di sé tale per cui uno si sente staccato, oppure come se fosse un osservatore esterno del proprio corpo o dei propri processi mentali (per esempio sentirsi come in un sogno).

Deragliamento (allentamento dei nessi associativi): modalità di discorso in cui le idee della persona scivolano da un percorso a un altro che non c'entra affatto, o che è collegato al primo solo obliquamente.

Derealizzazione: alterazione nella percezione o nella esperienza del mondo esterno tale che quest'ultimo appare strano o irrealistico (per esempio la gente può sembrare strana o meccanica).

Disorientamento: confusione circa l'ora del giorno, la data, o la stagione (tempo), dove uno si trova (spazio), o chi si è (persona).

Delirio: falsa convinzione basata su erronee deduzioni riguardanti la realtà esterna, che viene fermamente sostenuta contrariamente a quanto tutti gli altri credono e a quanto costituisce prova ovvia e incontrovertibile della verità del contrario. La convinzione non è di quelle ordinariamente accettate dagli altri membri della cultura o sub-cultura della persona (per esempio non è un articolo di fede religiosa). Le convinzioni deliranti possono, a volte, essere dedotte solo dal comportamento di un individuo che non le esprime nella sua immediatezza. Spesso risulta difficile distinguere tra un delirio e un'idea prevalente (il soggetto ha una idea o una convinzione irragionevole, ma non la sostiene così fermamente come nel caso di un delirio).

♦ **Deliri di persecuzione:** la convinzione di poter essere oggetto di aggressioni, danneggiamenti, molestie e così via da parte di un individuo, un'organizzazione o altro gruppo. Sono i più comuni.

♦ **Deliri di riferimento:** la convinzione che certi gesti, commenti, stimoli ambientali e così via sono diretti a se stessi. Sono comuni.

♦ **Deliri di grandezza:** quando un individuo crede di avere eccezionali capacità, ricchezza o fama.

♦ **Deliri di erotomania:** quando un individuo crede erroneamente che un'altra persona sia innamorata/o di lui/lei.

♦ **Deliri nichilistici** comportano la convinzione che si verificherà un evento catastrofico.

♦ **Deliri somatici:** concentrano l'attenzione su preoccupazioni che riguardano la salute e il funzionamento degli organi.

I **deliri** sono considerati **bizzarri** se sono chiaramente non plausibili e non sono comprensibili a pari appartenenti alla stessa cultura e non derivano da esperienze di vita ordinarie. Un esempio di delirio bizzarro è la convinzione che una forza esterna abbia rimosso i propri organi interni e li abbia sostituiti con gli organi di qualcun altro senza lasciare ferite e cicatrici. Un esempio di delirio **non bizzarro** è la convinzione di essere sotto sorveglianza della polizia, nonostante la mancanza di prove convincenti. I deliri che esprimono una perdita di controllo sulla mente e sul corpo sono generalmente considerati bizzarri; questi comprendono la convinzione che i propri pensieri siano stati "rimossi" da alcune forze esterne (**furto del pensiero**), che pensieri estranei siano stati introdotti nella propria mente (iniezione del pensiero), oppure che il proprio corpo o le proprie azioni siano sotto il controllo o l'influenzamento di qualche forza esterna (**deliri di controllo**). La distinzione tra delirio e un'idea fortemente sostenuta a volte è difficile da fare e dipende in parte dal grado di convinzione con cui l'idea stessa viene sostenuta nonostante una chiara o ragionevole evidenza contraddittoria delle sue veridicità.

Dissociazione: alterazione marcata nelle funzioni usualmente integrate della coscienza, memoria, identità, o percezione dell'ambiente. L'alterazione può essere improvvisa o graduale, transitoria o cronica.

Ecolalia/Ecoprassia: ripetizione patologica, a pappagallo, di una parola o frase appena pronunciata da un'altra persona (ecolalia) o di un movimento (ecoprassia).

Fuga delle idee: Flusso pressoché continuativo di eloquio accelerato, con bruschi cambiamenti da un argomento all'altro, che sono basati di solito su associazioni comprensibili, stimoli che distraggono, o giochi di parole. Quando è grave, l'eloquio può risultare disorganizzato e incoerente.

Grandiosità: considerazione esagerata del proprio valore, potere, sapere, importanza, o identità. Ai livelli estremi, la grandiosità può risultare di proporzioni deliranti.

Idea prevalente: convinzione irragionevole e duratura, che viene sostenuta con insistenza un po' minore rispetto al delirio (cioè la persona è in grado di riconoscere la possibilità che la convinzione possa essere erronea). La convinzione non è di quelle che vengono ordinariamente accettate dagli altri membri della cultura o sottocultura del soggetto.

Idee di riferimento: sensazione che coincidenze ed eventi esterni casuali abbiano un significato particolare ed insolito specifico per la persona che la prova. Devono essere distinte dal delirio di riferimento, in cui vi è una convinzione che viene sostenuta con insistenza delirante.

Incoerenza: eloquio o pensiero che risulta sostanzialmente incomprensibile agli altri in quanto le parole o le frasi sono messe insieme senza che abbiano un nesso logico o di significato. Da distinguersi dall'afasia.

Manifestazioni psicotiche congrue con l'umore: deliri o allucinazioni il cui contenuto interamente coerente con i temi tipici dell'umore depresso o maniaco. Se l'umore depresso, il contenuto dei deliri o allucinazioni comporterà temi di inadeguatezza personale, colpa, malattia, morte, nichilismo, o il fatto di meritare punizione. Il contenuto del delirio può comprendere temi di persecuzione se questi sono basati su concetti di autodenigrazione, come nel caso di una punizione meritata. Se l'umore è maniaco, il contenuto dei deliri o allucinazioni comporterà temi come aumento del proprio valore, potere, sapere, identità, oppure una speciale relazione con qualche divinità o persona famosa. I contenuti del delirio possono comprendere sensi di persecuzione se questi sono basati su concetti come l'aumento di valore o il meritare punizione.

Manifestazioni psicotiche incongrue con l'umore: deliri o allucinazioni il cui contenuto non è coerente con i temi tipici dell'umore depresso o maniaco. In caso di depressione, i deliri o allucinazioni non comporteranno temi di inadeguatezza personale, colpa, malattia, morte, nichilismo, o il fatto di meritare punizione. In caso di mania, i deliri o allucinazioni non comporteranno temi come aumento del proprio valore, potere, sapere, identità, oppure una speciale relazione con qualche divinità o persona famosa. Gli esempi di manifestazioni psicotiche incongrue con l'umore comprendono deliri persecutori (senza contenuti autodenigratori o grandiosi), inserzione del pensiero, trasmissione del pensiero, e deliri di essere controllati, e i loro contenuti non hanno apparentemente relazione con nessuno dei temi sopra elencati.

Personalità: modalità perduranti di percepire, rapportarsi, o pensare a se stesso e all'ambiente. I tratti di personalità sono aspetti rilevanti della personalità che vengono mostrati in un'ampia gamma di contesti sociali e personali importanti. Solo quando sono rigidi e maladattivi, e causano menomazione funzionale significativa o disagio soggettivo, i tratti di personalità configurano un disturbo di personalità.

Rallentamento psicomotorio: rallentamento generalizzato visibile dei movimenti e dell'eloquio.

con percentuali confrontabili in entrambi i generi, con un **Risk ratio**¹¹ (indice di rischio) di 1:4 per gli uomini. Questo tipo di disturbo insorge intorno ai 22-23 anni nel genere maschile e a 27-28 anni nelle donne.

♦ Il disturbo bipolare (DB)

Il DB è una condizione psichiatrica ad andamento cronico, spesso invalidante, che si presenta con una successione variabile di episodi di eccitamento, depressione dell'umore e sintomi misti.

Colpisce l'**1 per cento** della popolazione mondiale in età superiore ai diciotto anni e con una distribuzione uguale tra i due sessi (2011).

In termini di DALY i dati indicano che i DB rappresentano lo **0,7 per cento** del carico sanitario mondiale e Degli Esposti et al (2014) affermano che il DB è la **settima causa** di disabilità per gli uomini e l'ottava per le donne, di cui il **10-25 per cento** tenta il suicidio con un tasso di almeno lo 0,4 per cento annuo. Nonostante il DB possa insorgere a qualunque età, è comune in persone con età inferiore ai 25 anni. L'insorgenza dei primi sintomi si rileva intorno ai diciotto anni per il DB di **tipo I** e 22 anni per il DB di **tipo II** (WHO, 2004).

SCHIZOFRENIA

La schizofrenia è l'affezione che più si avvicina al concetto comune di malattia mentale; è una patologia grave, in cui il soggetto perde totalmente il contatto con la realtà e tende a isolarsi in un mondo proprio. A seconda delle forme, il soggetto affetto da schizofrenia può presentare un comportamento bizzarro e inconcludente, può sentirsi perseguitato o esaltato da **allucinazioni uditive incoercibili**, può chiudersi in un **mutismo** da cui traspare soltanto una profondissima depressione, o può relazionarsi con il mondo esterno attraverso posture, spesso buffe e scomode, anche se quest'ultima forma è oggi molto rara.

In passato destinata al confino negli ospedali psichiatrici, per la mancanza di trattamenti farmacologici adeguati, negli ultimi sessant'anni, grazie ai progressi terapeutici farmacologici e psicologici e, soprattutto grazie alla scelta non solo italiana di de-istituzionalizzare la cura della schizofrenia, questo gravissimo e cronico male ha cominciato a presentare quadri molto meno invalidanti. Il riconoscimento precoce della malattia potrebbe migliorare di molto la prognosi, che rimane ancora gravemente infausta *quoad valetudinem* (box n. 5).

DISTURBO DELIRANTE

una malattia psicotica molto più subdola, difficile da diagnosticare anche perché può colpire persone di grande intelligenza e capacità. La storia ci riporta biografie di personaggi che hanno pesato sull'evoluzione della società umana affetti da questo disturbo. Giovani adolescenti, anche brillanti, possono nascondere un disturbo delirante che, se evidenziato in tempo, può essere trattato con successo (box 6).

DISTURBO BIPOLARE

Il disturbo bipolare è un disturbo caratterizzato dall'alternarsi di fasi o episodi. Gli episodi possono insorgere in completo benessere e avere un andamento rapidamente ingressivo; la loro durata può variare nel corso degli anni, essere regolare o irregolare. A seconda di quali siano gli episodi che si alternano possiamo classificare il disturbo bipolare nel seguente modo:

SINTOMI TIPICI DELLA SCHIZOFRENIA

- ♦ Deliri;
- ♦ allucinazioni;
- ♦ eloquio disorganizzato (per esempio frequenti deragliamenti¹², incoerenza, assenza di nessi logici, risposte di traverso);
- ♦ comportamento grossolanamente disorganizzato (senza un fine logico, incoerente eccetera) o catatonico (posture strane "plastiche" o rigidità non ridicibili, mantenute per lungo tempo);
- ♦ assenza di espressione di umore o di emozioni, in genere depressione senza manifestazioni eclatanti di tristezza, passività, alogia, abulia, riferita astenia. Nelle forme conclamate i deliri sono bizzarri e le allucinazioni possono consistere in una voce che continua a commentare il comportamento o i pensieri del soggetto, o di due o più voci che conversano tra loro.

Per un periodo significativo di tempo dall'esordio del disturbo, una o più delle principali aree di funzionamento come la scuola, il lavoro, le relazioni interpersonali, o la cura di sé si trovano notevolmente al di sotto di un livello accettabile dal grado di sviluppo e dalla società in cui il soggetto vive.

Per diagnosticare una schizofrenia è importante che i segni dei criteri suddetti siano presenti per un tempo di almeno sei mesi.

La diagnosi differenziale (cioè l'operazione di discriminazione che bisogna operare per evitare una diagnosi scorretta, valutando per schizofrenia ciò che è altra malattia) con altre forme di patologia psicotica prenderà in considerazione le manifestazioni sintomatologiche nel tempo, la presenza di altre malattie concomitanti o l'uso di sostanze che possano alterare il normale funzionamento cerebrale (stupefacenti, alcool, inalanti, farmaci psicotropi eccetera).

Box 5

SINTOMI TIPICI DEL DISTURBO DELIRANTE

Il Disturbo Delirante (Paranoia) presenta deliri non bizzarri (cioè, concernenti situazioni che ricorrono nella vita reale, come essere inseguito, avvelenato, infettato, amato a distanza, tradito dal coniuge o dall'amante, o di avere una malattia) che durano almeno un mese. In queste manifestazioni deliranti non si ritrovano allucinazioni (se si escludono allucinazioni tattili o olfattive correlate al tema delirante), incoerenza, disorganizzazione e appiattimento affettivo tipici della schizofrenia. Di fatto il funzionamento, se si eccettua il delirio, non risulta compromesso in modo rilevante, e il comportamento non è eccessivamente stravagante o bizzarro.

Anche in questo caso, **la diagnosi differenziale** con altre forme di patologia psicotica prenderà in considerazione le manifestazioni sintomatologiche nel tempo, la presenza di altre malattie concomitanti o l'uso di sostanze che possano alterare il normale funzionamento cerebrale (stupefacenti, alcool, inalanti, farmaci psicotropi eccetera).

A seconda del delirio prevalente si distinguono i seguenti tipi:

- ♦ **erotomanico**: convinzione delirante che un'altra persona, generalmente di rango superiore, sia innamorata del soggetto;
- ♦ **di grandezza**: convinzione delirante del soggetto di avere un esagerato valore, potere, conoscenze, o una speciale identità, o una speciale relazione con una divinità o con una persona famosa;
- ♦ **di gelosia**: convinzione delirante del soggetto che il proprio partner sessuale sia infedele;
- ♦ **di persecuzione**: convinzione delirante del soggetto di essere in qualche modo trattato male (lui stesso o qualche persona intima);
- ♦ **somatico**: convinzione delirante del soggetto di avere un qualche difetto fisico o malattia;
- ♦ **misto**: convinzioni deliranti caratteristiche di più di uno dei tipi sopra menzionati, ma senza prevalenza di alcun tema.

Box 6

Risk ratio: è un indice che quantifica il rischio a cui i soggetti sono esposti. È definito dal rapporto tra l'incidenza negli esposti e l'incidenza nei non esposti.

Deragliamenti: allontanamento brusco da un atteggiamento logico seguito sino a quel momento.

♦ se dalla storia clinica apprendiamo che la persona ha sofferto di episodi depressivi maggiori, con manifestazioni psicotiche e che, dopo periodi anche brevi di benessere, ha sofferto di episodi francamente maniacali, diagnosticliamo un **disturbo bipolare di tipo I**;

♦ se l'episodio, che si alterna a quello depressivo in anamnesi, è ipomaniacale o solamente euforico, in tal caso il disturbo è il **bipolare di tipo II** (anche se molti clinici considerano malattia psicotica solo il disturbo bipolare di tipo I).

EPISODIO MANIACALE

caratterizzato da umore anormalmente e persistentemente elevato, espansivo, o irritabile in cui può rendersi necessaria l'ospedalizzazione. Durante il periodo di alterazione dell'umore, tre (o più) dei seguenti sintomi sono stati persistenti e presenti a un livello significativo.

SINTOMI TIPICI DELL'EPISODIO MANIACALE

- ♦ Autostima esagerata o grandiosità (considerarsi estremamente capace, più in gamba degli altri, con un'intelligenza vivida più del normale eccetera);
 - ♦ diminuito bisogno di sonno;
 - ♦ maggiore loquacità;
 - ♦ fuga delle idee, con un continuo passaggio da un'idea all'altra, senza alcuna coerenza;
 - ♦ distraibilità, con attenzione facilmente deviata da stimoli esterni non importanti o non pertinenti;
 - ♦ aumento dell'attività finalizzata (sociale, lavorativa, scolastica o sessuale), oppure agitazione psicomotoria¹³;
 - ♦ eccessivo coinvolgimento in attività ludiche che possono condurre a conseguenze dannose (per esempio eccessi nel comprare, comportamento sessuale sconvolgente, investimenti in affari avventati).
- L'alterazione dell'umore è sufficientemente grave da causare una marcata compromissione del funzionamento lavorativo o delle attività sociali abituali o delle relazioni interpersonali, o tale da richiedere l'ospedalizzazione per prevenire danni a sé o agli altri; talvolta possono essere presenti manifestazioni decisamente psicotiche, come deliri o allucinazioni. Importante è stabilire che i sintomi non siano dovuti agli effetti diretti di sostanze come droghe o farmaci, o a una malattia di interesse medico.

Box 7

EPISODIO IPOMANIACALE

Un periodo definito di umore persistentemente elevato, espansivo o ir-ritabile, che dura ininterrottamente per almeno quattro giorni, e che è chiaramente diverso dall'umore non depresso abituale. Durante il periodo di alterazione dell'umore tre (o più) sintomi tipici dell'episodio maniacale sono stati persistenti e presenti a un livello significativo (quattro sintomi, se l'umore è solo irritabile).

L'episodio si associa a un evidente cambiamento nel modo di agire, che non è caratteristico della persona quando è asintomatica.

L'alterazione dell'umore e il cambiamento nel modo di agire sono osservabili dagli altri, ma non è talmente grave da provocare una marcata compromissione in ambito lavorativo o sociale, o da richiedere l'ospedalizzazione,

e non sono presenti manifestazioni psicotiche come deliri o allucinazioni. Per la diagnosi differenziale nei confronti di farmaci e malattie somatiche valgono gli stessi criteri dell'episodio maniacale. È importante sottolineare che episodi simil-ipomaniacali possono essere indotti da un trattamento somatico antidepressivo, quali farmaci, terapia elettro-convulsivante, *light therapy* (esposizione prolungata alla luce diffusa, utilizzata nelle sindromi depressive legate alla stagionalità).

EPISODIO DEPRESSIVO MAGGIORE

Con l'attributo **maggiore** s'intende l'episodio depressivo caratterizzato da un distacco dalla realtà e quindi più vicino a un disturbo psicotico.

Caratteristiche di un episodio depressivo maggiore.

Presenza di cinque (o più) dei sintomi indicati nel *box 8* per un periodo di tempo significativo (in genere si considera tale un periodo di **due settimane**, con un cambiamento rispetto al precedente livello di funzionamento). Almeno uno dei sintomi è costituito da **umore depresso**, perdita di interesse o piacere: I sintomi causano disagio clinicamente significativo o compromissione del funzionamento sociale, lavorativo o di altre aree importanti e non sono dovuti agli effetti fisiologici diretti di una sostanza (per esempio stupefacenti o farmaci psicotropi) o direttamente causati da un problema medico generale (per esempio ipotiroidismo).

Importante valutare se la condizione della persona che soffre è direttamente collegata a un grave lutto, in cui la sintomatologia depressiva è limitata a un periodo che può variare dai 2 ai 6 mesi.

SINTOMI DELL'EPISODIO DEPRESSIVO

- ♦ Umore depresso per la maggior parte del giorno, quasi ogni giorno, come riportato dal soggetto (per esempio si sente triste o vuoto) o come osservato dagli altri (per esempio appare lamentoso). Nei bambini e negli adolescenti l'umore può essere irritabile anziché triste, ed è spesso questo il solo sintomo prodromico (cioè precedente il manifestarsi della malattia nella sua totalità) di una grave condizione di depressione del giovane, affezione rara ma non poco pericolosa;
- ♦ marcata diminuzione di interesse o piacere per tutte, o quasi tutte, le attività per la maggior parte del giorno, quasi ogni giorno (come riportato dal soggetto o come osservato dagli altri);
- ♦ significativa perdita di peso, in assenza di dieta alimentare, o aumento di peso, oppure diminuzione o aumento dell'appetito quasi ogni giorno;
- ♦ insonnia o ipersonnia quasi ogni giorno;
- ♦ agitazione o rallentamento psicomotorio quasi ogni giorno (osservabile dagli altri, non semplicemente legato a sentimenti soggettivi di irrequietezza o rallentamento);
- ♦ faticabilità o mancanza di energia quasi ogni giorno;
- ♦ sentimenti di autosvalutazione o di colpa eccessivi o inappropriati (essere anche di tipo delirante, come i cosiddetti deliri di colpa e rovina: «tutto è finito intorno a me, tutto è distrutto, per colpa mia; sono io l'unico e solo colpevole»), quasi ogni giorno;
- ♦ ridotta capacità di pensare o di concentrarsi, o indecisione, quasi ogni giorno (come impressione soggettiva o osservata dagli altri);
- ♦ pensieri ricorrenti di morte (non solo paura di morire), pensieri ricorrenti di suicidio senza un piano specifico; significativo è un tentativo di suicidio, o l'ideazione di un piano specifico per commettere suicidio.

Box 8

¹³ **Agitazione psicomotoria:** con essa si intende genericamente "l'esaltazione di tutta una serie di funzioni che si manifestano senza critica né controllo" (Cazzullo 1993); l'accostamento dei due termini potrebbe apparire tautologico se, come afferma il Galimberti, l'agitazione è tale in quanto si esprime psico-motoriamente. In pratica essa è caratterizzata da incoordinazione, logorrea, scarsa logica associativa, auto o etero-aggressività con scarsa o nulla finalità, talvolta obnubilamento del sensorio.

DIAGNOSTICA

La diagnosi di un disturbo psicotico è essenzialmente clinica. Sono state realizzate diverse scale di valutazione che possono comparare i gradi di pa-tologia, ma nessuna può essere considerata uno strumento di valutazione esaustivo.

«Un ampio lavoro di ricerca comparativa, uno dei più grandi mai realizzati, un network realizzato in Italia, sta incrociando dati clinici di osservazione, referti di neuro-imaging con valutazioni, mediante scale standardizzate, di diversi parametri quali, per esempio, dati cognitivi, sintomi produttivi (deliri, disper-cezioni), qualità di vita».

Al momento, però, la diagnosi di psicosi è **affidata al giudizio del clinico** che va-luta la capacità di leggere la realtà del paziente mediante il dialogo psichiatrico. L'esordio di una psicosi in genere è acuto o subacuto, con l'improvviso evi-denziarsi di sintomi positivi, quali le dis-percezioni o i deliri e può esitare in una fase maniacale che, a volte necessita di ricovero; la chiara incapacità di riconoscersi quale "ammalato", proprio delle psicosi, conduce, spesso, a un ricovero in regime di obbligatorietà. Altre volte la malattia è subdola, resta abbastanza nascosta e non è raro che la persona possa non essere ricono-sciuto come ammalato: è il caso di alcune forme di disturbo delirante, in cui le persone colpite, sovente di alta intelligenza, celano il proprio deliro subliman-dolo in una qualche forma di pensiero che può fare anche proseliti (mistici, agitatori sociali, capipopolo).

Sovente, la malattia psicotica segue un **andamento sinusoidale**, con perio-di in cui i sintomi regrediscono e il comportamento del singolo non presenta particolari anomalie.

Le varie forme di psicosi tendono a peggiorare progressivamente, fino a de-terminare una riduzione generale delle capacità cognitive che viene definita "difettualità".

TERAPIA FARMACOLOGICA E NON FARMACOLOGICA

La cura della psicosi è **complessa** così come sono complesse le varie fasi della malattia; non si può prescindere da una terapia farmacologica anche se, a volte, a dosi contenute, di mantenimento, ma implica anche un lavoro **riabilitativo** per sostenere il singolo nel recupero delle proprie capacità di cura personale, capacità sociali e lavorative. Le cure psicologiche includono:

- la **psico-educazione**, attraverso la quale il paziente e i familiari apprendo-no a riconoscere gli aspetti della malattia, al fine di prevenire le ricadute e di limitare le conflittualità familiari o di gruppo sociale;
- la **psicoterapia**, familiare, di gruppo o individuale, considerata poco efficace come "terapia" delle psicosi, ma molto utile come sostegno esistenziale alla gestione della malattia.

La **terapia farmacologica** si basa sui cosiddetti farmaci antipsicotici i cui prin-cipi attivi sono raggruppabili in gruppi di preferenza:

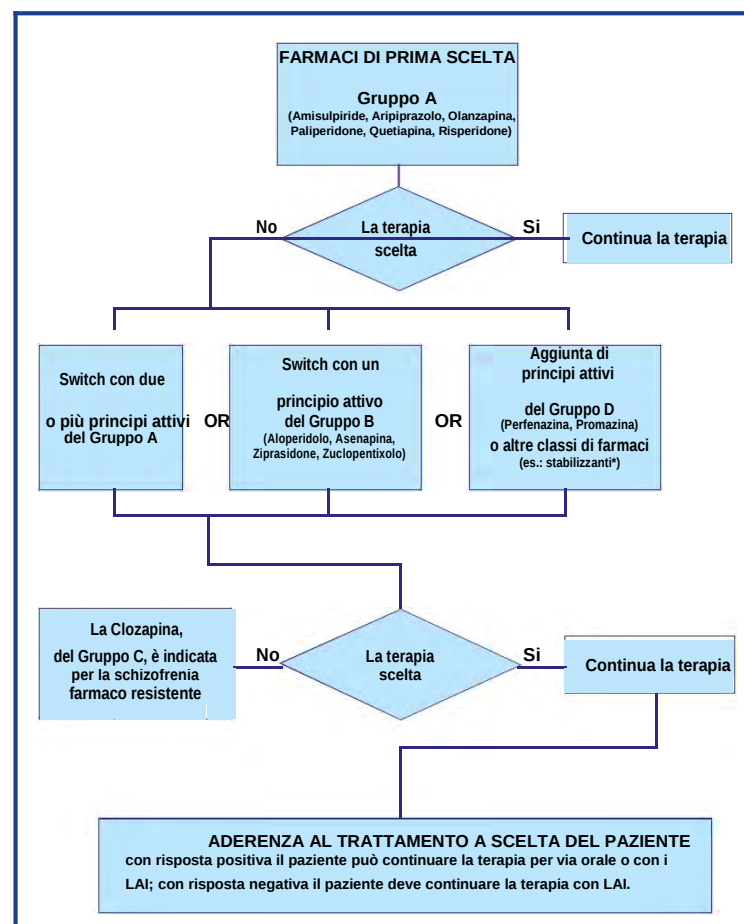
- gruppo a): amisulpiride, aripiprazolo, olanzapina, paliperidone, quetiapina, risperidone;
- gruppo b): aloperidolo, asenapina;
- gruppo c): clozapina;
- gruppo d): perfenazina, promazina;
- gruppo e) clorpromazina, clotiapina, prometazina,
- gruppo LAI (*Long Acting Injection*): aloperidolo decanoato, aripiprazolo LAI (cristallo monoidrato), flufenazina decanoato, olanzapina pamoato, pali-peridone palmitato, risperidone RP, zuclopentixolo decanoato.

Nell'esordio e nel mantenimento della **schizofrenia** i farmaci da preferire sono rappresentati dal gruppo a).

L'inefficacia della terapia con i farmaci del gruppo a) può dar luogo a:

- **switch** tra due o più farmaci del gruppo a);
- **switch** con un farmaco del gruppo b);
- **augmentation** con farmaci del gruppo d) o con altre classi di farmaci (stabilizzanti per esempio);
- in caso di inefficacia delle terapie suddette, il farmaco indicato per la schizofrenia farmaco resistente è la clozapina, presente nel gruppo c);
- il gruppo e) contiene farmaci di prima generazione, ormai scarsamente utilizzati per l'insorgenza di molti e diffusi effetti collaterali, in genere ancora utilizzati solo in fase acuta o subacuta degli episodi di agitazione psico-motoria in corso di schizofrenia. In orale, clorpromazina e clotiapina sono utilizzati in **augmentation** o da soli per ottenere una sedazione sintoma-tologica;

Flow chart- Possibili scelte terapeutiche nella schizofrenia



*Stabilizzanti: farmaci che hanno la proprietà di agire sul tono dell'umore, sia operandone una stabilità nel tempo, sia attuando un miglioramento della condizione patologica di partenza (depressione, ansia, agitazione).

Figura 3

- ♦ nelle fasi acute l'utilizzo di aripiprazolo o olanzapina iniettabili, o olanzapina orale nelle sintomatologie più contenute, ha ridotto il ricorso a farmaci del gruppo e);
- ♦ infine nel gruppo LAI vengono riportati i farmaci che hanno formulazioni *long acting*.

MANCATA ADERENZA AL PROTOCOLLO MEDICO

La terapia LAI (*Long Acting Injection*) è indicata in caso di scarsa adesione; sempre più, oggi, trova indicazione anche nella scelta del tipo di paziente, in considerazione della praticità, della migliore risposta per assenza di picchi di assunzione e, secondariamente, perché è considerata una terapia meno **stigmatizzante**, in quanto il paziente non è costretto ad assumere quotidianamente una terapia orale e si sente **“meno malato”**. Le attuali linee guida internazionali raccomandano gli antipsicotici LAI per il trattamento di mantenimento, insieme ad altre opzioni d'intervento, e/o qualora si debba migliorare l'aderenza al trattamento.

Un ampio consenso ha oggi l'indicazione clinica di avviare una terapia LAI al primo riconoscimento della malattia, particolarmente della schizofrenia e del disturbo bipolare di tipo I.

Terapie psicologiche e cure riabilitative non possono essere “imposte”. Il lavoro degli operatori della salute mentale passa, necessariamente, per una fase di psico-educazione e di implementazione dell’**“alleanza”** terapeutica: lo *staff* realizza una forte **“interazione operativa”** grazie alla chiarezza di intenti e alla disponibilità all'aiuto.

AMBIENTE E SOCIETÀ

I progressi di cura delle gravi malattie psicotiche qui descritte, sia quelli strettamente legati alle terapie farmacologiche, sia quelli derivati dalla nuova organizzazione della cura, attraverso strutture territoriali e riabilitative, hanno modificato notevolmente l'impatto della malattia a livello sociale.

Attualmente buona parte dei pazienti affetti da schizofrenia hanno una normale vita sociale, spesso lavorano, hanno costituito una famiglia propria e non presentano ricadute di malattia tali da necessitare di ricovero. Diversamente da questa buona qualità di vita, la possibilità di **ricadute significative** è abbastanza alta: solo un terzo dei pazienti trattati non presenta ricadute per periodi più lunghi di cinque anni; di queste ricadute, però se il paziente è inserito in un programma terapeutico e mantiene una buona adesione sia alle terapie farmacologiche sia a quelle psicologiche e riabilitative, molte sono facilmente gestibili e non richiedono ricoveri ospedalieri. Altri pazienti, invece, non raggiungono tale grado di qualità di vita e di autonomia; pertanto spesso è necessario il sostegno economico con l'assegnazione della pensione di invalidità sia dell'indennità di accompagnamento.

Molti programmi riabilitativi sono orientati alla possibilità di inserimento lavorativo di queste persone svantaggiate o in aziende private o in cooperative sociali imprenditoriali, di cui i pazienti entrano a far parte come soci. Purtroppo solo un limitato numero di questi pazienti riesce a trovare una collocazione stabile.

La maggior parte degli altri pazienti, spesso accuditi dai propri familiari, raggiunge un discreto compenso psicopatologico con limitate manifestazioni della malattia. Restano più evidenti le difficoltà dei rapporti sociali che non i sintomi derivanti dall'alterazione dell'ideazione, quali deliri e allucinazioni. Solo una parte dei pazienti con **schizofrenia** presenta un quadro sintoma-

tologico caratterizzato da frequenti ricadute e da scarsa risposta alle cure; con estrema frequenza questi pazienti dimostrano anche una scarsa adesione alle terapie prescritte.

Come precedentemente evidenziato, le persone affette da **disturbo delirante** o **disturbo bipolare** sono, solitamente, più inserite nel tessuto sociale.

PROBLEMI MEDICO-LEGALI LEGATI ALLE PSICOSI

Le psicosi sollevano molti problemi riguardanti la materia forense; alcuni esempi.

- ♦ **Trattamento sanitario obbligatorio (Tso):** procedura che deve essere attuata quando un paziente è in crisi psicotica e rifiuta qualsiasi forma di aiuto medico.

Tale trattamento è proposto da un medico, confermato da un secondo sanitario, deliberato dal sindaco, quale massima autorità sanitaria locale, e confermato a ricovero avvenuto dall'autorità prefettizia.

Ha durata di sette giorni ma può essere prolungato. Può decadere appena il paziente si dimostra in grado di collaborare alle terapie.

- ♦ **Valutazione di imputabilità:** l'autorità giudiziaria può disporre perizia psichiatrica per valutare la responsabilità o l'imputabilità di una persona affetta da psicosi.

Le due norme che pongono il quesito sono:

Art. 88 C.P.: *“Non è imputabile chi, nel momento in cui ha commesso il fatto, era per infermità, in tale stato di mente da escludere la capacità di intendere o di volere.”*

Art. 89 C.P.: *“Chi, nel momento in cui ha commesso il fatto, era per infermità, in tale stato di mente da scemare grandemente senza escluderla, la capacità di intendere o di volere, risponde del reato commesso, ma la pena è diminuita.”*

La grande variabilità di espressione sintomatologica delle psicosi pone grandi dubbi allo psichiatra forense, in quanto è estremamente difficile poter valutare quanto la malattia abbia compromesso la capacità di intendere e di volere.

- ♦ **Valutazione di capacità operativa:** l'autorità giudiziaria può disporre controlli clinici con referto per persone affette da psicosi per rispondere al quesito di possesso di capacità specifiche, tra cui: capacità genitoriale, capacità lavorative, capacità di guidare veicoli, capacità di detenere armi da fuoco. Solo in quest'ultimo caso l'accertamento di una psicosi, pur in compenso, è quasi sempre seguita dalla sospensione dell'autorizzazione a detenere armi; tale criterio non è, però, universale essendo meno rigido in molte altre Nazioni. Una malattia psicotica non necessariamente inficia le altre capacità riportate; molte persone affette da psicosi sono ottimi genitori, grandi lavoratori ed attenti autisti.

ACCESSO ALLA CURA IN SALUTE MENTALE

Dal 1978, dalla cosiddetta **Legge Basaglia**, le persone affette da psicosi non hanno rischiato più di essere ricoverate in ospedali psichiatrici. La legge e le successive modifiche hanno portato nel tempo a un quadro assistenziale così concepito:

- ♦ chiunque abbia necessità di un aiuto psichiatrico, psicologico o comunque correlato all'aria salute mentale si può rivolgere ai **Centri di Salute Mentale** (nelle diverse regioni italiane indicati come CSM, CIM, o articolazione di U.O.S.M.-Unità Operativa di Salute Mentale), ambulatori polifunzionali territoriali, in strutture diverse da quelle ospedaliere;

- ♦ le persone affette da psicosi, che presentano una crisi, una volta rice-

vuto il primo soccorso dal servizio SAUT, ovvero direttamente dai medici del CSM accorsi a casa del malato, possono ricevere cure farmacologiche, psicologiche e riabilitative presso le seguenti strutture.

♦ **Prevalentemente sanitarie:**

per un ricovero di 7-15 gg, Servizio psichiatrico di Diagnosi e Cura, unico servizio psichiatrico allocato in un Ospedale di zona;
per veloce medicazione sotto controllo sanitario: *Day Hospital*, allocato presso il Centro di Salute mentale di zona.

Indicazioni d'uso dei farmaci antipsicotici

FARMACI IMPIEGATI NEL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DELLE PSICOSI					
Categoria terapeutica	ATC	Principio Attivo	Gruppo	Indicazioni terapeutiche	Effetti indesiderati
Antipsicotici tipici	N05AA01	Clorpromazina	E	Nelle schizofrenie degli stati paranoidi e della mania. Psicosi tossiche da amfetamine, LSD, cocaina eccetera. Sindromi mentali organiche accompagnate da delirio. Disturbi d'ansia se particolarmente gravi e resistenti alla terapia con ansiolitici tipici. Depressione se accompagnata da agitazione e delirio, per lo più in associazione con antidepressivi. Vomito e singhiozzo incoercibile.	Ipotensione ortostatica, incremento QTc, cardiotoxicità e neurotossicità aspecifica, più rari extrapiramidali.
	N05AA03	Promazina	D	Trattamento dell'agitazione psicomotoria o del comportamento aggressivo. Schizofrenia e altri disturbi psicotici.	Effetti extrapiramidali
	N05AD01	Aloperidolo	B e LAI	Agitazione psicomotoria in stati maniacali, demenza, oligofrenia, psicopatia, schizofrenia acuta e cronica, alcolismo, disordini di personalità di tipo compulsivo, paranoide, istrionico. Schizofrenia acuta e cronica, paranoia, confusione mentale acuta, alcolismo (Sindrome di Korsakoff), ipocondriasi, disordini di personalità di tipo paranoide, schizoide, schizotipico, antisociale, alcuni casi di tipo <i>borderline</i> Movimenti coreiformi Agitazione, aggressività e reazioni di fuga in soggetti anziani; Tics e balbuzie Vomito Singhiozzo Sindromi da astinenza da alcol.	Cardiotoxicità. ECG indispensabile in preterapia, con valutazione dell'intervallo del QTc (controindicato per intervalli > 450 ms nei maschi e >470 ms nelle donne).
	N05AB02	Flufenazina	LAI	Nella schizofrenia e sindromi maniacali. Può essere utilmente impiegato nella terapia di mantenimento a lungo termine dei pazienti affetti da psicosi cronica trattabili ambulatorialmente.	Sonnolenza, aumento, ponderale, eosinofilia, iperprolattinemia, ipercolesterolemia, glicosuria, aumento dell'appetito, capogiri, acatisia, parkinsonismo, leucopenia, neutropenia, discinesia, ipotensione ortostatica, aumenti aminotransferasi, rash, astenia, artralgia, aumento della fosfatasi alcalina, dell'acido urico, della CPK ed edema.
	N05AB03	Perfenazina	D	Nel trattamento delle schizofrenie, degli stati paranoidi e della mania. Nelle psicosi tossiche (amfetamine, Lsd, cocaina, eccetera). Nelle sindromi mentali organiche accompagnate da delirio. Nei disturbi d'ansia se particolarmente gravi e resistenti alla terapia con ansiolitici tipici. Nella depressione se accompagnata da agitazione e delirio, per lo più in associazione con antidepressivi. Nel vomito e nel singhiozzo incoercibile. Nel trattamento dei dolori intensi generalmente in associazione con analgesici stupefacenti.	Sintomi extrapiramidali e sedazione
	N05AF05	Zuclopentixolo	B e LAI	Schizofrenia acuta e cronica e altre sindromi dissociative. Fase maniacale della psicosi maniaco-depressiva. Nelle sindromi mentali organiche (ritardo mentale) accompagnate da delirio, ipereccitabilità psicomotoria, agitazione.	Sintomi extrapiramidali, prolungamento dell'intervallo QT, aritmie ventricolari, fibrillazione ventricolare, arresto cardiaco.
	R06AD02	Prometazina	E	Trattamento dell'agitazione psicomotoria o del comportamento aggressivo. Schizofrenia e altri disturbi psicotici.	Sedazione, sonnolenza, astenia, incoordinazione motoria; effetti extrapiramidali.

Categoria terapeutica	ATC	Principio Attivo	Gruppo	Indicazioni terapeutiche	Effetti indesiderati
Antipsicotici Atipici	N05AX12	Aripiprazolo	A e LAI	È indicato per il trattamento della schizofrenia negli adulti e negli adolescenti a partire da 15 anni di età. È indicato per il trattamento di episodi maniacali di grado da moderato a severo del Disturbo Bipolare di Tipo I e per la prevenzione di un nuovo episodio maniacale negli adulti che hanno avuto prevalentemente episodi maniacali che hanno risposto al trattamento con aripiprazolo. È indicato per il trattamento, fino a dodici settimane, di episodi maniacali di grado da moderato a severo del Disturbo Bipolare di Tipo I negli adolescenti a partire da tredici anni di età.	Rischio di acatisia, nausea e vomito, basso dosaggio può causare agitazione e ansia.
	N05AH02	Clozapina	C	Schizofrenia resistente.	Sonnolenza/sedazione, capogiri, tachicardia, stipsi, ipersalivazione, leucopenia.
	N05AH03	Olanzapina	A e LAI	Trattamento della schizofrenia. Trattamento dell'episodio di mania da moderato a grave.	Incremento ponderale. Formulazione LAI: rischio PIS ¹⁴ (Post-Injection Syndrome) valutabile in 1 episodio ogni 400 iniezioni.
	N05AX13	Paliperidone	A e LAI	Trattamento della schizofrenia negli adulti. Trattamento dei sintomi psicotici o maniacali del disturbo schizo-affettivo negli adulti.	Sedazione e iperprolattinemia
	N05AH04	Quetiapina	A	Psicosi acute e croniche, inclusa la schizofrenia e gli episodi di mania associati al disturbo bipolare. Le formulazione RP per la prevenzione delle recidive in corso di disturbo bipolare (episodi misti o depressivi).	Sindrome metabolica, incremento ponderale, disritmie cardiache.
	N05AH05	Asenapina	B	Trattamento di episodi maniacali e misti da moderati a severi associati a disturbo bipolare di tipo I negli adulti. Riduzione dell'angoscia psicotica.	Sonnolenza e ansia
	N05AH06	Clotiapina	E	Psicosi acute: schizofrenia acuta, episodi deliranti, accessi maniacali, stati confusionali, stati di eccitamento psicomotorio. Fasi acute di riesacerbazione in corso di psicosi croniche. Psicosi croniche: psicosi paranoidea. Sindromi psicoreazionali o nevrotiche, stati d'ansia.	Leucopenia/neutropenia, agranulocitosi, prolungamento del QT, aritmie ventricolari, tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare e arresto cardiaco.
	N05AL05	Amisulpiride	A	Sintomi psicotici acuti e cronici, particolarmente sintomi positivi. A basso dosaggio (<100 mg./die) antidistimico.	Iperprolattinemia, con rischio di mastopatia fibrocistica nella donna e ginecomastia nel maschio, caduta della libido, medio incremento ponderale. Prolungamento QTc dose dipendente
	N05AX08	Risperidone	A e LAI	Trattamento della schizofrenia. Mania in disturbo bipolare. Trattamento a breve termine (fino a 6 settimane) dell'aggressività persistente in pazienti con demenza di Alzheimer. Trattamento sintomatico a breve termine (fino a 6 settimane) dell'aggressività persistente nel disturbo della condotta dai 5 anni di età con funzionamento intellettuale al di sotto della media o con ritardo mentale.	Atassia, ansia, insonnia, bassa pressione sanguigna, irrigidimento e dolore muscolare, perdita dei sensi e tremore.
	N05AE04	Ziprasidone	B	Trattamento della schizofrenia negli adulti. Trattamento di episodi maniacali o misti di gravità moderata associati al disturbo bipolare negli adulti e in bambini e adolescenti di età compresa tra dieci e diciassette anni.	Cardiotossicità, sedazione. Scarso o nullo incremento ponderale, il contenuto prolungamento del QTc non è dipendente dalla dose.

Antipsicotici tipici: bloccano il recettore dopaminergico D2, comportano effetti collaterali extra-piramidali. Questi farmaci hanno effetto quasi esclusivamente sui sintomi positivi della schizofrenia.

Antipsicotici atipici: bloccano prevalentemente il recettore dopaminergico D4 e i recettori della serotonina, hanno maggior efficacia degli antipsicotici tipici, minori effetti collaterali e azione anche contro i sintomi negativi della malattia

Tabella 1

♦ Sanitarie e riabilitative:

Strutture Intermedie Sanitarie (SIR): comunità riabilitative per persone che presentano sintomatologia ancora evidente ma tale da consentire un pro-getto riabilitativo iniziale.

♦ Sociosanitarie:

case alloggio riabilitative, appartamenti che ospitano max 6-7 persone che seguono un progetto terapeutico individuale riabilitativo per una tota-le auto-nomizzazione;

¹⁴ **PIS:** (Post-Injection Syndrome) il paziente può presentare manifestazioni di delirio e/o eccessiva sedazione

gruppo appartamento: appartamenti che ospitano alcuni utenti, ormai assolutamente autonomi ma privi di un proprio luogo di residenza, spesso già in possesso di un lavoro stabile, che sono seguiti solo ambulatorialmente dal CSM di zona.

♦ **Riabilitative:**

la struttura riabilitativa delle U.O.S.M. è il Centro Diurno Riabilitativo, che accoglie persone affette da psicosi 5-6 giorni alla settimana per attività riabilitative specifiche, tra cui corsi di formazione lavorativa. Superata la fase emergenziale e l'eventuale periodo riabilitativo, le persone mantengono un rapporto di costante controllo clinico presso il Centro di Salute Mentale di zona.

CONCLUSIONI

La terapia delle psicosi è in costante e continua evoluzione ma possiamo dire che siamo oggi di fronte all'opportunità di ridurre sensibilmente l'impatto sulla società di queste gravi malattie, nonché siamo nelle condizioni di recuperare una buona qualità di vita per le persone affette da queste patologie.

Ciò che invece appare pervicacemente più complesso è la pervasività di alcuni sintomi "psicotici" che si ritrovano in molte personalità, a volte strutturati in un disturbo di personalità conclamato, difficili da individuare ma fortemente incidenti sulla vita del singolo, dei suoi prossimi e, secondariamente, sulla società. Tali condizioni cliniche sembrano in costante crescita: potranno rappresentare la nuova futura frontiera terapeutica.

MODALITÀ DI PARTECIPAZIONE AL CORSO

TEST

Punto Effe, per il 2015, propone 3 corsi FAD per complessivi 37,5 crediti formativi, aperti a tutti i farmacisti territoriali.

È possibile fruire dei corsi esclusivamente in combinazione con l'abbonamento alla rivista. Per maggiori informazioni www.edracorsi.it

IL TERMINE PSICOSI:

- a) È sinonimo di schizofrenia
- b) Individua una classe di malattie che richiedono un'ulteriore specificazione per la diagnosi
Indica genericamente una malattia del cervello
È utilizzato oggi in psicopatologia per indicare quelle malattie in cui è alterata la capacità di leggere la realtà

LA SCHIZOFRENIA:

È caratterizzata da deliri lucidi
È una malattia che ha sintomi complessi sia produttivi (deliri, allucinazioni) sia negativi (depressione, abulia, inibizione sociale)
Non presenta disturbi cognitivi
Nessuna delle precedenti

IL DISTURBO BIPOLARE DI TIPO I:

È caratterizzato da un alternarsi di episodi maniacali e di episodi depressivi con periodi intermedi, anche brevi, di benessere
È caratterizzato da un alternarsi di episodi ipomaniacali e di episodi depressivi senza periodi intermedi di benessere
Non presenta alterazioni del tono dell'umore
Nessuna delle precedenti

GLI ANTIPSICOTICI ATIPICI SONO PREFERITI

AGLI ANTIPSICOTICI TIPICI PERCHÉ:

Agiscono sul delirio
Sono efficaci su tutti i sintomi, presentando minori effetti collaterali
Hanno azione prevalentemente antidepressiva
Sono altamente sedativi

I FARMACI PRESENTI IN COMMERCIO IN FORMULAZIONE LAI SONO TUTTI GLI ELENCATI TRANNE:

Aloperidolo
Aripiprazolo
Quetiapina
Paliperidone

L'ASENAPINA È UN ANTIPSICOTICO ATIPICO INDICATO IN TABELLA PER LA CURA DELLA:

Mania
Depressione
Ostilità psicotica
Chiusura autistica

MODULO 5

Tromboembolismo venoso e arterioso

ABSTRACT

In questo modulo vengono trattati gli aspetti relativi alla patogenesi, ai fattori di rischio all'esposizione tromboembolica, alla diagnosi, alla profilassi e alla terapia farmacologica del tromboembolismo venoso e arterioso. Sono descritte le problematiche relative alla profilassi dei pazienti "complessi" con anticoagulanti nel tromboembolismo venoso e arterioso. Inoltre, sono considerati i vantaggi della terapia anticoagulante orale, relativamente ai fattori di rischio, vs le diverse eparine e l'antagonista della vitamina K. Infine, è stata considerata l'importanza del monitoraggio clinico, strumentale e dei test di laboratorio nei pazienti affetti da tromboembolismo venoso e arterioso

Elena Ricciardi¹, Antonella Scaleri¹,
Ettore Novellino², Giovanni Di Minno¹,
Alessandro Di Minno^{1,3}

*Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia,
Università Federico II di Napoli*

*²Dipartimento di Farmacia,
Università Federico II di Napoli*

*Centro Cardiologico Monzino Irccs,
e Dipartimento di Scienze Farmacologiche
e Bio-molecolari, Università degli Studi di Milano*

INTRODUZIONE

La trombosi è definita come **emostasi nel posto sbagliato** (box 1, figura 1) ed è causa di mortalità e morbidità in un ampio raggio di patologie arteriose e venose. In assenza di condizioni patologiche, l'emostasi fisiologica riflette un delicato equilibrio tra fattori che **promuovono** e fattori che **inibiscono la coagulazione**. Questo è cruciale nella prevenzione di emorragie incontrollate in caso di danno vasale o di coagulazione intravasale spontanea. L'emostasi e la trombosi agiscono sull'equilibrio tra tre fattori:

- l'integrità di parete;
- la stasi ematica;
- le proteine della coagulazione.

Quando uno o più di questi fattori diventano predominanti rispetto agli altri, si verifica un'attivazione incontrollata che porta alla formazione di un trombo, che occlude il vaso, venoso o arterioso. Ne derivano differenti quadri clinici, alcuni dei quali severi e che mettono in pericolo la vita del paziente.

Le **complicazioni tromboemboliche venose (TEV)** rappresentano una delle maggiori cause prevenibili di morbidità e mortalità intraospedaliera, soprattutto tra pazienti ricoverati per patologie internistiche acute. A oggi, tuttavia, risultano evidenze cliniche poco affidabili capaci di definire una strategia profilattica ottimale della TEV, a causa del difficile reperimento di informazioni sistematiche in una popolazione eterogenea quale quella internistica. Tale popolazione, infatti, è spesso poli-patologica e caratterizzata sia dalla presenza di multipli fattori di rischio paziente-specifici, sia da periodi di esposizione al rischio trombo embolico molto meno prevedibili rispetto a pazienti post chirurgici. Del resto, le fonti relative al rischio di TEV in ambito internistico provengono prevalentemente da studi clinici di intervento far-

macologico. La moderna farmacologia si adopera per stabilire mezzi profilattici e terapeutici all'avanguardia che non solo agiscano sulla patologia, ma che riescano a essere ben accettati da parte dei pazienti per via di somministrazione e per modalità di controllo dell'andamento della terapia stessa.

PATOGENESI E FATTORI DI RISCHIO

Il tromboembolismo venoso (TEV) è una delle cause principali di mortalità e morbidità nel mondo occidentale. L'incidenza annuale è circa di un caso per 1.000 abitanti, come da **tabella 1**.

Mortalità per TEV in Italia

15.000 - 35.000 / anno
0,14 - 0,4 % di tutti i pazienti ospedalizzati
12 - 20 % di tutti i decessi post operatori
45 - 90 % dei decessi si verifica entro 2 ore

Tabella 1

Il trombo venoso è costituito da un coagulo intravascolare di fibrina, piastrine, globuli rossi e globuli bianchi che generalmente si forma in regioni con flusso sanguigno rallentato. Questo coagulo può occludere parzialmente o totalmente i vasi venosi.

LA COAGULAZIONE DEL SANGUE

La **coagulazione del sangue** o **emostasi** è il processo fisiologico mediante il quale il sanguinamento di un vaso lesa viene interrotto. Il suddetto processo si articola in diverse fasi:

Vasocostrizione: quando l'endotelio vasale subisce un trauma, risponde con una immediata vasocostrizione, prodotta a seguito del rilascio di sostanze paracrine vasocostrittrici quale l'**endotelina**.

Formazione del tappo piastrinico: questo processo si realizza in due fasi, l'**adesione** e l'**aggregazione piastrinica**.

Nell'**adesione**, le piastrine, in presenza del **fattore di von Willebrand (vWF)**, aderiscono al **collagene** esposto dall'endotelio vasale danneggiato. Una volta che le piastrine hanno aderito all'endotelio, si attivano e inducono il rilascio da granuli citoplasmatici di **serotonina**, **adenosin-difosfato (ADP)** e **fattore attivante le piastrine (PAF)**. Quest'ultimo, oltre a determinare l'attivazione di altre piastrine, promuove la conversione dei fosfolipidi di membrana in **trombossano A₂ (TXA₂)**. La serotonina e il trombossano A₂ rinforzano la vasocostrizione e insieme all'ADP e al PAF promuovono l'aggregazione piastrinica.

L'**aggregazione piastrinica:** le piastrine una volta attivate esprimono nuovi recettori di membrana che legano il **fibrinogeno** in modo da contribuire all'aggregazione e alla formazione del **tappo piastrinico**.

Cascata della coagulazione: questa fase porta alla formazione di un **coagulo gelatinoso**, costituito da una rete di fibre proteiche, note come **fibrine**, che intrappolano piastrine e fluido (stabilizzante del coagulo).

Alla formazione del coagulo concorre l'attivazione di diversi enzimi (**fattori di coagulazione**), presenti, nel plasma, in forma inattiva attraverso o una **via estrinseca** o una **intrinseca**.

La **via intrinseca**, denominata così perché la sua attivazione dipende da fattori presenti nel sangue, ha inizio quando il fattore XII viene attivato in fattore XIIa in seguito al contatto con le fibre di collagene dell'endotelio danneggiato. Il fattore XIIa attiva il fattore XI in XIa, il quale converte il fattore IX in IXa. A questo punto il fattore IXa attiva il fattore X in Xa, responsabile della conversione della **protrombina** (fattore II) in **trombina** (fattore IIa).

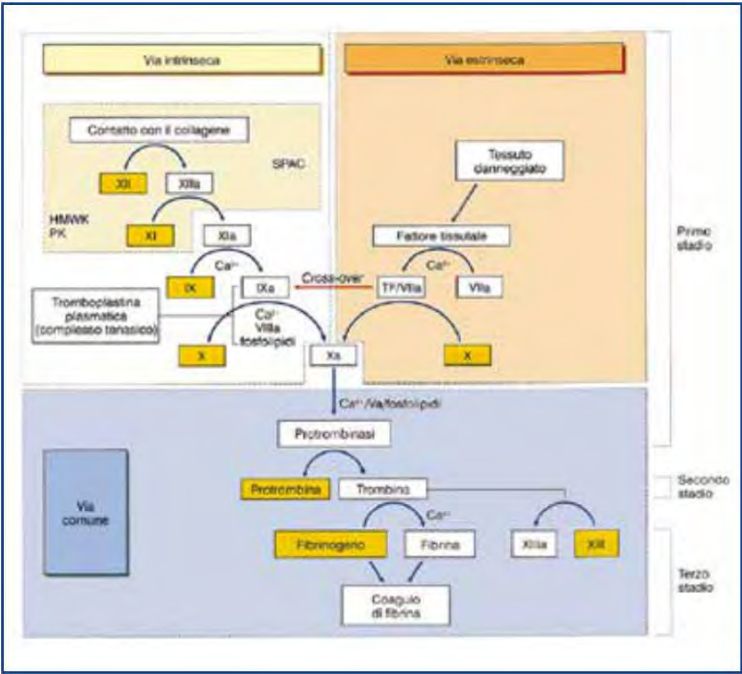
La **via estrinseca**, così definita perché la sua attivazione dipende da fattori esterni al circolo ematico ed inizia quando una volta subito il danno, i tessuti espongono un fattore denominato **tromboplastina tissutale** o **fattore III**. Quest'ultimo attiva il fattore VII che, con gli ioni Ca²⁺ e fosfolipidi, forma un complesso responsabile dell'attivazione del fattore X. Le due vie si incontrano in un'unica **via comune** che porta alla formazione di **trombina**, enzima responsabile della conversione del **fibrinogeno** in **fibrina**, costituente del coagulo (figura 1).

Box 1

Il **TEV** è una condizione patologica che comprende due quadri clinici la **Trombosi Venosa Profonda (TVP)** e l'**Embolia Polmonare (EP)**. Distinguiamo, per-tanto, le seguenti forme di TEV:

- **TROMBOSI VENOSA PROFONDA (TVP):** ostruzione o occlusione trombotica di una vena del sistema venoso profondo. Generalmente localizzata a livello degli arti inferiori al di sotto del ginocchio (**TVP distale**), può interessare il sistema venoso al di sopra di tale livello (**TVP prossimale**) ed estendersi alle vene iliache (le vene profonde del bacino) e alla vena cava.
- **EMBOLIA POLMONARE (EP):** è l'ostruzione di uno o più rami dell'arteria polmonare, da parte di materiale trombotico proveniente dalla circolazione venosa sistemica. Questa ostruzione può essere completa o parziale. Alcuni approfondimenti della EP sono riportati nel **box 2**. Inoltre, le **flebiti superficiali** riguardano una patologia meno grave rispetto alla **TVP**, legata alla trombosi di un tratto più o meno esteso di una **vena superficiale**. Spesso le tromboflebiti compaiono su un territorio varicoso, in conseguenza di traumi, punture di insetti o iniezione di farmaci. In genere si può riconoscere un cordone rosso, dolente e caldo.

Cascata della coagulazione



Un danno al tessuto o alla parete di un vaso attiva alcuni fattori della coagulazione in un processo a cascata che porta alla formazione di protrombinasi (i precursori inattivi vengono indicati in giallo, mentre la "a" accanto al numero utilizzato per identificare i fattori di coagulazione indica che il fattore si trova nello stato attivato). La protrombina viene attivata dalla protrombina in trombina. La trombina attiva il fibrinogeno in fibrina, che forma i coaguli di sangue. (Fonte: Fisiologia, E. D'Angelo-A. Peres, Edi-Ermes)

Figura 1

La patogenesi del TEV è multi-fattoriale, e i fattori di rischio sono cumulativi, cioè la presenza di più di uno di essi si associa ad una amplificazione del rischio trombotico, come riportato nella **tabella 2**.

Fattori di rischio del TEV

Persistenti			Transitori	
Ereditari	Acquisiti	Misti o con ruolo incerto		
Deficit di: ATIII, Proteina C, Proteina S	Età (> 60)	Iperomocisteinemia (IperHcys)	Immobilizzazione	
Fattore V di Leiden	Neoplasie	Aumentata resistenza alla proteina C attivata	Chirurgia e trauma maggiore	
Protrombina G20210A	Anticorpi Ab anti-fosfolipidi		Gravidanza e puerperio	
	Storia pregressa di TEV		Contraccettivi orali o terapia ormonale sostitutiva	

Tabella 2

EMBOLIA POLMONARE (EP)

ETIOPATOGENESI

Nel 95 per cento dei casi, gli emboli partono da una trombosi venosa profonda (TVP) degli arti inferiori (un coagulo di sangue nelle vene profonde delle gambe o bacino); la maggior parte di quelli che causano gravi conseguenze emodinamiche si origina a livello di una vena ileofemorale o *ex novo* o per propagazione da trombi delle vene del polpaccio. Nella restante parte dei casi da una TVP degli arti superiori (più spesso da interessamento della vena succlavia al livello del distretto toracico), oppure sono costituiti da materiale non trombotico (gas, liquidi, grasso). Le embolie grasse e amniotiche, in particolare, ostruiscono primariamente la microcircolazione polmonare (arteriole e capillari piuttosto che arterie polmonari), il che può comportare lo sviluppo della sindrome da distress respiratorio dell'adulto

EPIDEMIOLOGIA

- Incidenza stimata negli Usa: 600.000 casi/anno.
- Incidenza stimata in Italia: 65.000 casi/anno.
- 50.000 morti all'anno negli Usa.
- Nonostante il miglioramento della terapia, la mortalità è rimasta alta e costante negli ultimi quarant'anni
- La diagnosi *ante mortem* è solo nel 30 per cento dei casi.
- Il 30 per cento dei soggetti con TVP sviluppa EP sintomatica

FISIOPATOLOGIA

Una volta immesse nel circolo venoso, le tromboembolie si distribuiscono in entrambi i polmoni in circa il 65 per cento dei casi, al polmone destro nel 25 per cento e al polmone sinistro nel 10 per cento. I lobi inferiori sono coinvolti quattro volte più frequentemente dei lobi superiori. La maggior parte delle tromboembolie si localizza nelle arterie polmonari di grosso e di medio calibro (elastiche o muscolari); il 35 per cento o meno raggiunge le arterie di piccolo calibro. L'ostruzione del flusso sanguigno attraverso i polmoni e la pressione risultante sul ventricolo destro del cuore sono le cause che portano i sintomi e segni dell'embolia polmonare.

Su tali basi sono state definite dalle maggiori Società Cardiologiche delle chiare raccomandazioni di comportamento terapeutico da seguire nei pazienti con FA.

L'applicazione di tali raccomandazioni nella pratica clinica risente tuttavia di

SINTOMATOLOGIA
alcune limitazioni.

I sintomi di embolia polmonare comprendono difficoltà respiratorie, dolore al torace. I farmaci attualmente disponibili (antivitamina K, antiaggreganti) presentano un durante l'inspirazione e palpitazioni. I segni clinici includono bassa saturazione ridottodiossigenomarginenelsangueterapeutico;dianosi,il10respiroperazionecento rapidadegli eventitachicardiaemorragici.Icasi clinicipiùgravinellosono portare al collasso, bassa pressione sanguigna e alla morte improvvisa. popolazione **Medicare** è correlato al warfarin o a farmaci affini. Il timore di eventi L'embolia polmonare (EP) acuta è un processo dinamico. I trombi cominciano a lissarsi emorragiciimmediatamente spesso potendover raggiunduntorretapolmoneprobabilità,Disolto,acheuncompipazietanteliscossirealizzarFARicevann diverse settimane in assenza di preesistente patologia cardiorespiratoria; in certi casi, una terapia ipocoagulante corretta, soprattutto se di età avanzata e con comor-trombi anche grossi possono lissarsi in alcuni giorni. Le alterazioni funzionali diminuiscono bilitànelgiroaSSociatedioregioni,. man mano che migliora il circolo polmonare. Tuttavia, emboli massivi possono invece portare a morte nel giro di pochi minuti o di ore, prima che un infarto abbia tempo di svilupparsi. Raramente, gli episodi embolici ricorrono nel giro di mesi o anni, causando una progressiva ostruzione arteriosa polmonare con ipertensione polmonare cronica, dispnea ingravescente e cuore polmonare.

DIAGNOSI

Indagini di I livello

- Anamnesi (storia familiare di TEV, patologie predisponenti).
- Clinica: dispnea, dolore toracico, sincope (se presenti fattori di rischio per TEV → probabilità di EP intermedia-alta).
- Emogasanalisi, RX torace, ECG.
- TC spirale con mezzo di contrasto (m.d.c.) (visualizza solo embolie del tratto prossimale dell'albero arterioso polmonare)
- Angiografia polmonare (*gold standard*)
- Scintigrafia dubbia ma clinica molto suggestiva

Indagini di II livello

- Ultrasonografia circolo venoso profondo degli arti inferiori
- Ecocardiografia
- RMN (alternativa all'angiografia in pazienti con allergia al m.d.c. o con insufficienza renale)
- D-Dimero poco specifico, molte false positività (in pazienti ospedalizzati, raro il riscontro di D-dimeri negativi)
- Scintigrafia polmonare perfusione/ ventilatoria

Box 2

La **Triade di Virckow** indica i fattori che possono determinare il TEV (*tabella 3*):

- danno endoteliale;
- stasi ematica;
- ipercoagulabilità.

Triade di Virckow

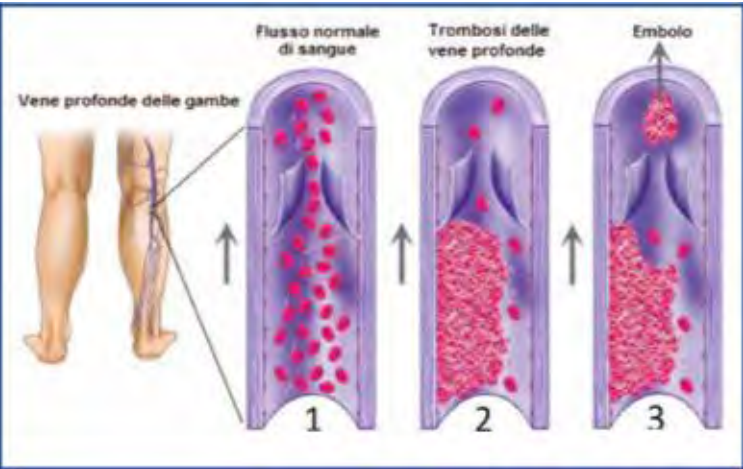
DANNO ENDOTELIALE	STASI EMATICA	IPERCOAGULABILITÀ
- Trauma, chirurgia - Cateteri venosi - Chemioterapia - Vasculiti	- Chirurgia ortopedica - Immobilizzazione prolungata - Gravidanza - Paresi - Allettamento - Voli aerei superiori alle 3h.	- Difetti genetici - Sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi - Puerperio - Neoplasie - Farmaci - Infezioni - Sindrome nefrotica.

Tabella 3

Il meccanismo per cui questi fattori intervengono, generando trombosi sono schematizzati in *figura 2*.

Due aspetti molto interessanti riguardanti lo stato di aumentato rischio trombotico sono: i deficit ereditari e le neoplasie maligne.

Meccanismo del tromboembolismo venoso



Normale flusso sanguigno attraverso una vena: le valvole venose impediscono al sangue di tornare indietro, seguendo un flusso laminare e continuo.
Sviluppo del trombo: i trombi venosi insorgono in zone a basso flusso. I trombi che si formano in queste zone sono composti da globuli rossi inglobati in reti di fibrina.
Sviluppo dell'embolo: il trombo può fissurizzarsi e parte di esso può staccarsi; questa porzione è chiamata embolo. Un embolo viaggia lungo il flusso sanguigno, finché non si assesta in un vaso sanguigno.

Figura 2

Deficit ereditari

Il TEV riconosce una eziologia multifattoriale in cui la **predisposizione ge-netica** relativa a uno o più tratti trombofilici interagisce con le condizioni e i fattori di rischio acquisiti.

Le principali cause di **trombofilia ereditaria** nei caucasici sono:

- ♦ la resistenza alla proteina C attivata, nella maggior parte dei casi a causa del polimorfismo del **fattore V di Leiden**;
- ♦ il polimorfismo G20210A de l gene della protrombina.

Oltre a queste due condizioni di trombofilia comuni (prevalenza nella popolazione generale del 3-7 per cento e dello 0,7-4 per cento, rispettivamente), le riduzioni di anticoagulanti naturali nel plasma (antitrombina [AT], proteina C [PC] o proteina S [PS]) sono stati da tempo riconosciute come rare, ma comunque fattori di rischio per TEV. Il deficit ereditario di AT descritta nel 1965, è stata la prima causa genetica identificata di trombofilia.

Neoplasie maligne

La propensione dei pazienti affetti da cancro a sviluppare tromboembolia venosa è stata ampiamente documentata nella letteratura medica. Virtualmente, tutti i pazienti con patologia maligna diffusa sono considerati ad alto rischio per tali complicanze, con l'implicazione che tali soggetti vengano scoagulati in previsione di eventuali interventi chirurgici. Le complicanze emorragiche del cancro, a eccezione della trombocitopenia indotta dai chemioterapici (e insufficienza midollare indotta dalla radioterapia) o le coagulopatie tipiche della leucemia promielocitica acuta sono meno comuni.

I pazienti con cancro sviluppano TEV per numerose ragioni, che possono essere classificate in base ai criteri proposti da *Rudolph Virchow* nel 1856 per spiegare la fisiopatologia di tutte le TEV. Più recentemente tali meccanismi sono stati ripresi da *Green e Silverstein* come segue: stasi, danno vascolare e ipercoagulabilità.

I pazienti con cancro spesso soffrono di stasi venosa come risultante di un prolungato allettamento o ostruzione del flusso ematico a causa di una compressione *ab estrinseco* o diretta invasione vascolare del tumore. Un danno vascolare può essere secondario a invasione diretta da parte del tumore, **uso di "cateteri venosi centrali" (CVC)** e, più frequentemente, uso di farmaci chemioterapici antitumorali.

EPIDEMIOLOGIA

In totale (casi intra ed extra-ospedalieri) si stima che l'**incidenza** del tromboembolismo venoso sia di 117 casi /100.000. Il TEV ricorre in media nel 20 per cento circa dei casi nei cinque anni successivi all'evento acuto, ma questa percentuale varia notevolmente in base alla presenza di fattori di rischio per le recidive.

L'incidenza di TEV nell'ambito della medicina generale è di **745 casi per 100.000**, secondo dati di letteratura internazionale, soprattutto anglosassone. Inoltre, l'incidenza del TEV risulta superiore nel sesso femminile, aumenta con l'età, passando da un minimo di 11 casi per 100.000 tra i 20 e i 29 anni, ai 263 casi per 100.000 tra gli 80 e gli 89 anni.

La mortalità dell'**Embolia Polmonare (EP)** è elevata, raggiungendo il 15 per cento entro i tre mesi dall'evento acuto (in un quarto dei casi si manifesta come morte improvvisa).

DIAGNOSI DI TVP

Possono suggerire la presenza di TVP, i seguenti **segni clinici**:

- ♦ dolore spontaneo o provocato dallo stiramento dei muscoli (dolorabilità

alla pressione lungo la distribuzione delle vene profonde dell'arto o segno di *Bauer*, dolorabilità alla flessione dorso-plantare del piede o segno di *Ho-mans*) dolore alla pianta del piede o al cavo popliteo;

- ♦ rossore;
- ♦ cianosi;
- ♦ aumento della temperatura cutanea; ♦ crampi;
- ♦ aumento della circonferenza dell'arto per edema franco e sviluppo tardivo di circoli collaterali;
- ♦ *phlegmasia alba dolens* (quadro clinico in cui, oltre all'alterato deflusso venoso provocato dalla trombosi, esiste un vasospasmo arterioso con pallore, riduzione della temperatura dell'arto interessato e iposfigmia arteriosa).

Le **Linee Guida 2012 dell'ACCP** (*American College Chest Physicians*) adottano il *Padua Prediction Score* per la stima del rischio di TEV nel paziente ospedalizzato con patologia internistica (*tabella 4*).

Padua Prediction Score

Cancro attivo	+3
TEV precedente (no TVS)	+3
Ipomobilità >3 giorni	+3
Trombofilia nota	+3
Trauma e/o chirurgia recente (<1 mese)	+2
Età >70 anni	+1
Insufficienza cardiaca e/o respiratoria	+1
IMA o stroke	+1
Infezione acuta e/o patologia reumatica	+1
Obesità (BMI >30)	+1
Trattamento ormonale in atto	+1
PUNTEGGIO TOTALE	≥ 4 ALTO RISCHIO TEV < 4 BASSO RISCHIO TEV

Tabella 4

TEST DI WELLS

Il Test di Wells (*tabella 5*) rappresenta uno strumento efficace per il calcolo di probabilità di trombosi venosa profonda: in base al punteggio finale ottenuto viene attribuita una probabilità di TVP.

- ♦ **BASSA** (≤ 0);
- ♦ **MEDIA** (1-2);
- ♦ **ALTA** (≥ 3).

PROFILASSI

La **trombo-profilassi nei pazienti a rischio**, in campo chirurgico ha trovato ampia applicazione riducendo la mortalità, in medicina, invece, essa non è stata sempre attuata in modo sistematico, per la scarsa percezione del problema, per la mancanza di consenso sui pazienti da trattare e per l'incertezza sulla stratificazione dei soggetti a rischio (carenza di protocolli di *screening*). Inoltre, non vi sono linee guida che definiscano come attuare la profilassi in categorie di **pazienti "difficili"**.

Test di Wells

EVIDENZE CLINICHE	SCORE
Cancro in fase di attività	1
Paralisi, paresi, o immobilizzazione recente di un arto inferiore	1
Recente allettamento di durata superiore a tre giorni o chirurgia maggiore nelle 4 settimane precedenti	1
Dolorabilità lungo il decorso del sistema venoso profondo	1
Gonfiore di tutto l'arto inferiore	1
Edema con formazione di "fovea" confinato all'arto sintomatico	1
Circonferenza del polpaccio, misurato 10 cm sotto la tuberosità tibiale, maggiore di almeno 3 cm rispetto al controlaterale	1
Evidenza di vene collaterali superficiali (non varicose)	1
Diagnosi alternativa, altrettanto o più probabile, a quella di Tvp	-2
TOTALE	

Tabella 5

Un interessante metodo di *screening* è stato attuato inserendo i **fattori di rischio maggiori**, insieme con altre condizioni predisponenti, in un modello di valutazione utilizzato per identificare i soggetti da sottoporre a **trombo-profilassi (studio TEV ALERT)**. Questo modello di studio, applicato in un reparto ospedaliero, su soggetti portatori di uno o più **fattori maggiori di rischio**, ha permesso sia un trattamento appropriato (si stima che siano trattati adeguatamente solo il 30-58 per cento dei pazienti di medicina interna), sia la riduzione del rischio di TEV, di mortalità o di complicanze associate. Attualmente alla luce delle conoscenze acquisite, pur permanendo alcune incertezze, molte delle problematiche che hanno ostacolato un sistematico approccio preventivo a questa patologia sono state chiarite e superate, oltre a disporre di strumenti che consentono una valutazione del rischio di TEV. Inoltre, è documentata l'utilità della valutazione effettuata in tutti i pazienti al momento del ricovero ed anche durante l'ospedalizzazione, in caso di trasferimento in un reparto di terapia intensiva o di intervento chirurgico. Sono disponibili diverse **Linee Guida** che indicano come individuare i soggetti a rischio e come effettuare la **profilassi con trattamento meccanico e/o farmacologico (box 3)**. Per quanto riguarda il trattamento farmacologico, diversi studi hanno dimostrato l'efficacia degli anticoagulanti, quali l'eparina non frazionata, eparine a basso peso molecolare e fondaparinux, utilizzati nella profilassi del TEV in pazienti ospedalizzati per patologie acute di tipo medico ad alto rischio. I dati sui quali si basano le **Linee Guida** attuali, relativamente alla **prevenzione del TEV in medicina**, sono stati forniti in particolare da **tre studi clinici** [il **Medenox** (*Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin*), il **Prevent** (*Pro-spective Evaluation of Dalteparin Efficacy for Prevention of VTE in Immobilized Patients Trial*) e l'**Artemis** (*Arixtra for Thromboembolism Prevention in a Medical Indication Study*)], effettuati su larga scala, randomizzati, control-lati con placebo e in doppio cieco. I dati dello studio **Improve** e del registro **Riete** ci dicono che, a tutt'oggi, la profilassi del TEV nei reparti di medicina interna **non viene attuata** in tutti i pazienti che ne avrebbero bisogno, di certo per la complessità del paziente **internistico**, che spesso si presenta con multiple comorbidità, che lo rendono ben distante dal profilo che invece emerge dagli studi sulla profilassi. Inoltre, non vi sono linee

MEZZI DI PROFILASSI DEL TEV

- Misure generali:**
- ♦ è necessario incoraggiare la mobilitazione precoce dei pazienti, anche attraverso esercizi per gli arti inferiori;
 - ♦ nei pazienti immobilizzati è necessario assicurare un'adeguata idratazione (evitare l'emoconcentrazione).
- Metodi meccanici:**
- ♦ **calze elastiche a compressione graduata (CCG):** sono indicate per la profilassi dei pazienti chirurgici con controindicazione assoluta a profilassi farmacologica per alto rischio emorragico. Possono essere utilizzate in combinazione con la profilassi farmacologica allo scopo di ridurre l'incidenza di TVP. L'uso delle CCG è indicato anche nei pazienti ricoverati in terapia intensiva e nei pazienti classificabili ad altissimo rischio di TVP indipendentemente dalla patologia associata;
 - ♦ **compressione pneumatica intermittente (CPI):** è indicata nella profilassi della TVP nei pazienti chirurgici e in quelli ricoverati in terapia intensiva;
- Metodi farmacologici (sono descritti nel paragrafo "trattamento farmacologico")**

Box 3

guida che definiscano come attuare la profilassi in categorie di pazienti **difficili**. La profilassi del TEV, per esempio, nel paziente con **cirrosi epatica**, associa-ta a trombocitopenia, già in terapia antiaggregante con acido acetilsalicilico (ASA) o con clopidogrel o con entrambi, non è attuata adeguatamente per il timore del rischio emorragico e non vi sono linee guida specifiche per que-ste categorie di pazienti. Il paziente cirrotico è tendenzialmente considerato un paziente ad alto ri-schio emorragico, per la presenza di tempi di coagulazione allungati e per la trombocitopenia da ipersplenismo, e vi è la percezione clinica che tali pa-zienti soffrano di meno di episodi di TEV. Tuttavia, il decorso clinico del paziente cirrotico può essere complicato da eventi tromboembolici. Ricordiamo che quasi tutti i cirrotici producono meno proteine anticoagulanti naturali (proteina C, proteina S, antitrombina). Inoltre, studi autoptici hanno evidenziato trombosi della vena porta in circa il 54 per cento dei pazienti affetti da cirrosi epatica, mentre l'incidenza di TEV non a localizzazione splancnica non è ben conosciuta. Anche il **paziente oncologico ed ematologico**, a causa dell'incremento del rischio emorragico in corso di **piastrinopenia indotta** dai cicli chemioterapici, riceve poco la **profilassi del TEV**. Invece è noto che la trombosi rappresen-ta una comune complicanza delle neoplasie, ed è la seconda più frequente causa di morte nei pazienti oncologici. Pazienti con neoplasie rappresentano sino al 20 per cento di tutti i pazienti con TVP ed EP documentate. Il rischio tromboembolico è ulteriormente aumentato in questi pazienti dagli interventi chirurgici, dalla chemioterapia, dalla radioterapia e dall'ormonote-rapia, dalla immobilizzazione protratta, nonché **dalla presenza dei CVC**. **TROMBOEMBOLISMO ARTERIOSO** La **trombosi arteriosa** è una delle cause maggiori di mortalità e morbosità sia negli Stati uniti che nel mondo. La patologia coronarica è considerata essere la causa di una morte su cinque negli Stati Uniti. Simili come processi, la trombosi arteriosa e la trombosi venosa vengono iniziate in maniera differente, la forma-zione del trombo procede per vie molecolari distinte. Nel caso di stasi ematica e di ipercoagulabilità, la trombosi venosa profonda è attivata dalla cascata della coagulazione da parte dell'esposizione al fattore tis-

sutale. Questo porta alla formazione della trombina e alla conseguente conversione del fibrinogeno in fibrina.

Nelle **arterie** vi è comunque la formazione della trombina ma la trombosi è principalmente promossa dall'adesione delle piastrine a un vaso danneggiato e stimolata dall'esposizione della matrice extracellulare.

A dispetto dei notevoli progressi nella comprensione dello stato di ipercoagulabilità nel tromboembolismo venoso, il contributo di esso nella malattia vascolare arteriosa è molto meno ben conosciuta. Mentre specifiche condizioni genetiche trombofiliche sono fattori di rischio per lo sviluppo del TEV, anche il loro contributo alla **trombosi arteriosa** è meno ben definita.

Clinicamente, sebbene la fisiopatologia dei due processi sia distinta, le **trombosi arteriose e venose** condividono dei fattori di rischio come l'età (superiore ai 65 anni), l'obesità, il fumo di sigaretta, il diabete mellito, l'ipertensione arteriosa, l'iperlipidemia, e la sindrome metabolica. Varianti genetiche selezionate, che includono quelle del gene della glutatione-perossidasi, sono state associate a malattie trombo-occlusive arteriose e venose, come se entrambe venissero attivate da infiammazione e danno ossidativo.

Un particolare tipo di trombosi arteriosa è quella che si associa alla **Fibrillazione Atriale (FA)**. La FA si associa ad un aumento di morte di 1,5-1,9 volte anche in soggetti senza altre patologie cardiovascolari evidenti. La causa principale di questo incremento di mortalità, e di un ancor più elevato rischio di morbidità, è l'**ictus ischemico**, secondario al distacco di emboli a partenza da trombi in atrio sinistro o in auricola sinistra.

Nello studio **Framingham** la percentuale di ictus in corso di fibrillazione atriale è stata del 14,7 per cento, aumentando dal 6,7 al di sotto dei 59 anni a oltre il 36 dopo gli 80 anni. Il rischio di ictus peraltro non è uniforme, variando dallo 0,4 al 12 per cento per anno, a seconda del profilo di rischio del paziente.

L'efficacia della terapia anticoagulante orale nella prevenzione dell'ictus embolico è chiaramente dimostrata da un ampio numero di *trial* clinici randomizzati (*ta-bella 6*); tuttavia il timore di eventi emorragici ha portato una sottoutilizzazione della terapia antitrombotica in tali pazienti. Dall'analisi di tali studi si sono identificati dei fattori clinici e strumentali correlati ad un elevato rischio di sviluppare eventi embolici e di conseguenza sono state stilate delle tabelle di rischio, allo scopo di meglio definire l'appropriata terapia nel singolo paziente.

Fattori discriminanti considerati negli schemi di stratificazione del rischio embolico

	Età	Sesso Femminile	Ictus	Iipertensione arteriosa	SC o FE	DM	CI
ACC/AHA/ESC	< 65 65-75 > 75	-	+	+	+	+	-
Framingham	+ progressiva	+	+	+ progressiva	+	+	
CHADS2	> 75	-	+	+	+	+	
7th ACCP	< 65 65-75 > 75	-	+	+	+	+	+

CI = cardiopatia ischemica; DM = diabete mellito; FE = frazione di eiezione; SC = scompenso cardiaco.

Fonte: *Il rischio tromboembolico della fibrillazione atriale: un tema sempre di attualità. G. Q. Villani, et al. (G Ital Cardiol 2008; 9 (Suppl 1-10): 22S-26S)*

Tabella 6

Come risultato, tuttora, la percentuale di pazienti che vengono scoagulati nella pratica clinica rimane relativamente basso, nonostante la possibilità di individualizzare al meglio il rischio/beneficio di un trattamento ipocoagulante nel singolo individuo.

TERAPIA FARMACOLOGICA DEL TEV ED ARTERIOSO

• EPARINA

• ANTAGONISTI VITAMINA K (AVK: es. WARFARIN) •

EPARINE A BASSO PESO MOLECOLARE (EBPM) •

NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI (NAO/DOAC)

La terapia anticoagulante costituisce, in particolare, il cardine del trattamento nella **prevenzione primaria e secondaria dello stroke** in pazienti con **Fi-brillazione Atriale (FA)** e dell'Embolia Polmonare (EP) in pazienti con **TEV** e arterioso.

L'**eparina**, il **Warfarin** e gli altri antagonisti della vitamina K da oltre cinquant'anni rappresentano la terapia di riferimento, di provata efficacia, per la **profilassi** e la **terapia di TEV**. Il meccanismo d'azione consiste nell'inibizione della sintesi epatica di alcuni fattori della coagulazione vitamina K dipendenti (**Fattore II, VII, IX, X**).

Uno dei settori della ricerca farmacologica in grande fermento è sicuramente rappresentato dalla terapia anticoagulante per la quale, a ragione, è stata decretata l'inizio di una nuova era con l'introduzione di nuovi e promettenti molecole.

I **NAO** hanno inaugurato una nuova era nella terapia anticoagulante. Gli **Antagonisti della vitamina K (AVK)** sono stati tradizionalmente lo standard di cura per il trattamento di pazienti con FA e TEV o a rischio di TEV, ma gravati da bassa **compliance** da parte dei pazienti, scarsa aderenza alla terapia e aumento dei sanguinamenti intracranici. Il meccanismo d'azione degli anticoagulanti vecchi e nuovi è schematizzato in *figura 3*.

EPARINA

L'**eparina** è polisaccaride appartenente alla famiglia dei **glicosaminoglicani**, costituito da D-glucosammina, acido D-glucuronico e numerosi gruppi solforici.

Meccanismo d'azione degli anticoagulanti vecchi e nuovi

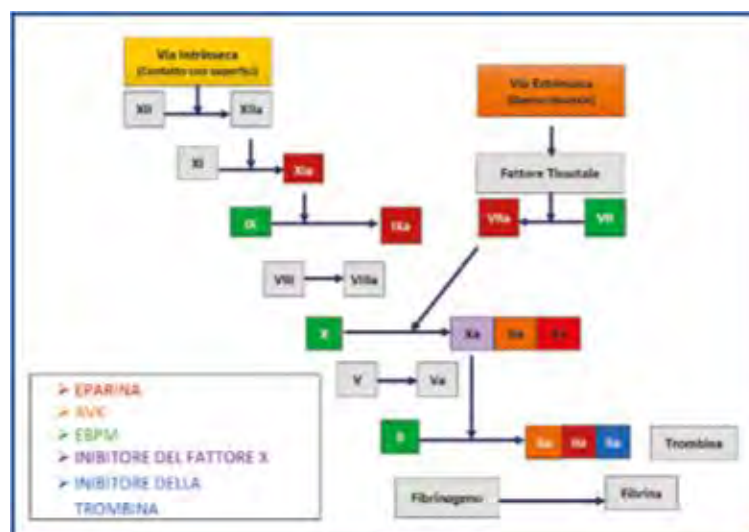


Figura 3 ►

Allo stato natio, l'eparina ha un peso molecolare compreso tra i 3 e i 40 kDa. La presenza di eparina è riscontrabile nel fegato, nei polmoni, nel timo e nel sangue ed è prodotta nell'apparato di Golgi dei basofilociti e dei mastociti.

L'eparina è una molecola dotata di attività **anticoagulante naturale**, la cui azione viene efficacemente antagonizzata dal **cloridrato** o dal **solfato di protamina in caso di sanguinamento significativo**. La quantità di protamina da somministrare dipende dal tasso ematico di eparina somministrata e dal tempo intercorso dall'iniezione. La somministrazione di eparina avviene per via parenterale, sotto forma di sali.

L'eparina si lega all'antitrombina III (**AT-III**), un enzima inibitore che a seguito del legame con l'eparina stessa cambia conformazione esponendo il suo sito attivo. L'AT-III attivata, inattiva la trombina (Fattore IIa), il Fattore X, e al-tre **proteasi** coinvolte nella coagulazione del sangue.

proprio il cambiamento conformazionale di AT-III a seguito del legame con l'eparina che permette la disattivazione del **fattore Xa** da parte dell'antitrombina stessa (AT-III). Tale disattivazione del fattore X attivo necessita inoltre di un legame tra il pentasaccaride dell'eparina e il fattore Xa stesso. Tali interazioni sono possibili grazie all'alta densità di carica elettronegativa dell'eparina e la formazione di un complesso ternario **tra AT-III, trombina ed eparina** risulta quindi nella disattivazione della trombina stessa.

La formazione del complesso ternario dipende quindi dalla lunghezza del polimero eparina (almeno 18 unità disaccaridiche). Al contrario l'inattivazio-ne del fattore Xa richiede solo il pentasaccaride (fondaparinux).

AVK: WARFARIN

noto da tempo che la vitamina K è la chiave per la biosintesi dei fattori della coagulazione II, VII, IX e X, e che un **insufficiente** recupero della vitamina K provoca una **forte attività anticoagulante**. La vitamina K agisce come co-fattore molecolare nella conversione dell'aminoacido glutammato in **acido Y-carbossiglutammico (Gla)**. Questo passaggio cruciale nella sintesi en-dogena di fattori della coagulazione dipendenti dalla vitamina K attiva, è **catalizzata dall'enzima γ -glutammato carbossilasi (GGCX)**, che si trova nel reticolo endoplasmatico di un'ampia varietà di cellule di mammifero.

La **vitamina K** agisce come coenzima per l'enzima GGCX. È necessaria an-che una bassa concentrazione di vitamina K nel fegato per attivare questa

carbossilazione. L'antagonista della vitamina K (AVK), il **warfarin**, antagoniz-za in maniera non competitiva la subunità 1 (VKORC1) del complesso vita-mina K epossido reductasi e, a sua volta, il recupero interno della vitamina K ossidata. La vitamina K serve anche come co-fattore di altre entità **conte-nenti Gla**, come le principali proteine anticoagulanti C, S e Z.

Il warfarin è una miscela racemica di **R e S-enantiomeri**. Il grado di antico-agulazione prodotta riflette il grado di concentrazione di warfarin nonché i livelli epatici preesistenti di vitamina K.

A fronte della provata efficacia, gli antagonisti della vitamina K, e il warfa-rin in particolare, presentano alcune limitazioni relative alle caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche che ne rendono difficoltoso l'impie-go nella pratica clinica: **lento inizio d'azione**, imprevedibilità della risposta farmacologica determinata soprattutto dalla **variabilità interindividuale** nel metabolismo CYP450, **stretta finestra terapeutica**, necessità di **mo-nitoraggio continuo dei fattori della coagulazione**, necessità di frequenti aggiustamenti posologici, numerose interazioni farmacologiche ed alimen-tari. Nella pratica clinica ciò si traduce in una minore maneggevolezza del farmaco, anche da parte dei clinici, e una minor **compliance** da parte dei pa-zienti, che interrompono frequentemente la terapia o che non la conducono in maniera adeguata.

EPARINE A BASSO PESO MOLECOLARE (EBPM): fondaparinux, reviparina, bemiparina e nadroparina.

L'eparina a basso peso molecolare (**EBPM**) si ottiene tramite depolimeriz-zazione chimica o enzimatica controllata di quella naturale, fino a peso mo-lecolare medio di 4-5 Kda (min/max 1-10 Kda).

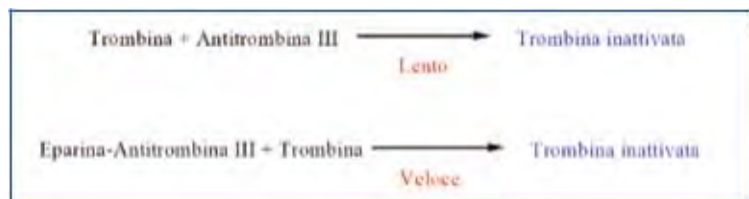
Le **EBPM** hanno **meno attività sulla trombina** rispetto al FXa e rispetto all'eparina non frazionata hanno **migliori caratteristiche farmacocinetiche** (maggiore biodisponibilità, migliore risposta dose-effetto) e **minori effetti indesiderati** quali tossicità epatica ed osteoporosi.

L'**antitrombina III** è il fattore fisiologico che lega la trombina disattivandola. La velocità di legame è però bassa. Il complesso con l'eparina aumenta dalle 100 alle 1000 volte questa velocità. Oltre alla trombina, altri fattori attivati (FXIa, FIXa, FXa) vengono inattivati dalla antitrombina III e, più velocemente, dal suo complesso con l'eparina.

PRINCIPALI EVENTI AVVERSI, CONTROINDICAZIONI E INTERAZIONI DELL'EPARINA			
Principio attivo	Effetti collaterali	Controindicazioni	Interazioni
EPARINA	Osteoporosi da disturbi del metabolismo calcico Iperaldosteronismo Necrosi cutanea nella sede di iniezione	Ipersensibilità al principio attivo Grave trombocitopenia Presenza di stato emorragico non controllato e/o associato a coagulazione intravasale	Le interazioni che aumentano il rischio emorragico si verificano con: gli antiaccoagulanti orali; gli antiaggreganti piastrinici; i trombolitici (destrano).
	Reazioni anafilattiche (più frequentemente di ipersensibilità, con manifestazioni cutanee) Trombocitopenia in forma lieve, precoce e transitoria o grave associata a trombosi venose ed arteriose	disseminata (DIC) Anestesia loco-regionale; Accidenti cerebrovascolare emorragici.	Mentre, per soggetti in politerapia, le associazioni di farmaci che possono ridurre l'azione anticoagulante sono con: digitale, tetracicline, nicotina, glucocorticoidi, penicilline, fenotiazine, antistaminici.

I **glicosaminoglicani (GAG)** sono lunghe catene polimeriche formate da unità disaccaridiche identiche unite linearmente tra loro da legami O-glicosidici. Tra questi figurano soprattutto l'acido D-glucuronico e gli amino-zuccheri glucosamina e galattosamina che possono essere acetilati o solforati. Quando nella molecola sono presenti elevate quantità di acido solforico e di acido glucuronico, i GAG sono fortemente acidi. L'eparina è un glicosaminoglicano con un contenuto di acido solforico abbastanza alto.

Antitrombina III



Fattore fisiologico che lega la trombina disattivandola

Figura 4

♦ Fondaparinux

Il fondaparinux (PM: 1728 daltons) è la più piccola struttura di semplificazione molecolare dell'eparina, ancora attiva, mantiene 5 residui glucosidici. Le buone caratteristiche farmacologiche, e i limitati effetti collaterali, ne hanno promosso l'uso in terapia. Il **pentasaccaride di sintesi fondaparinux** è il primo inibitore selettivo del **fattore Xa** ad aver ricevuto l'approvazione della *Food and Drug Administration* (FDA) per la prevenzione e il trattamento del TEV, in particolare in campo di chirurgia ortopedica, e appare il competitore più promettente delle EBPM.

Il fondaparinux, **somministrato per via sottocutanea**, si lega **solamente all'antitrombina**, inducendo un cambio conformazionale che ne moltiplica l'affinità per il FXa di circa 300 volte. Una volta che l'antitrombina si lega al FXa, un ulteriore cambio di conformazione rilascia il pentasaccaride immutato, mentre il complesso enzima-inibitore è eliminato dalla circolazione.

Uno studio su 2.726 pazienti ha dimostrato che il fondaparinux genera **anticorpi anti-PF4** con percentuale 10 volte minore di quella dell'eparina non frazionata (ENF), ma paragonabile all'EBPM. Tuttavia, tali anticorpi non inibirebbero attivazione piastrinica né, quindi, trombocitopenia o trombosi. Soprattutto, il fondaparinux non cross-reagisce con gli anticorpi della **Trombocitopenia indotta da eparina (HIT)** nei test *in vitro*: questa evidenza appare decisamente confermata dalla seppur limitata esperienza clinica. Il fondaparinux è **controindicato** per:

- ♦ ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti;
- ♦ sanguinamenti in atto, clinicamente significativi;
- ♦ endocardite batterica acuta;
- ♦ grave insufficienza renale caratterizzata da *clearance* della creatinina < 20 ml/min.

Il **rischio di sanguinamento** aumenta se il fondaparinux viene somministrato con sostanze che possono incrementare il rischio di emorragia. Gli anticoagulanti orali (warfarin), gli inibitori piastrinici (acido acetilsalilico), i FANS (per esempio piroxicam) e la digossina **non interagiscono** con la farmacocinetica di fondaparinux.

Inoltre, il fondaparinux non influenza né l'attività INR₂ del warfarin, né il tempo di sanguinamento sotto trattamento con acido acetilsalilico o piroxicam, né la farmacocinetica della digossina allo **steady state**.

♦ Reviparina

La reviparina è una molecola dotata di attività antitrombotica, i cui effetti emorragici si sono dimostrati inferiori a quelli dell'eparina. È ottenuta tramite depolimerizzazione dell'acido nitroso, da eparina estratta dalla mucosa intestinale suina.

Reviparina somministrata **per via sottocutanea** (s.c.) viene facilmente assorbita a livello addominale. Le concentrazioni plasmatiche di picco (C_{max}) vengono raggiunte entro tre ore dalla somministrazione s.c. La biodisponibilità è pari a circa il 95 per cento. L'eliminazione avviene prevalentemente attraverso l'emuntorio renale. L'emivita dell'antitrombotico è di circa 3 ore. L'utilizzo è sovrapponibile alle altre eparine. Viene impiegata per la **profilassi della TVP** (associata o meno all'EP) e nella prevenzione di eventi trombotici acuti dopo interventi di **angioplastica coronarica transluminale percutanea (PTCA)**.

La reviparina dovrebbe essere utilizzata in gravidanza solo se il terapeuta ne ha verificato l'effettiva necessità. Non è chiaro se la reviparina venga escreta immutata nel latte materno. Inoltre l'eventuale assorbimento orale da parte del neonato è estremamente improbabile. In ogni caso, a titolo precauzionale, alle madri in trattamento con reviparina dovrebbe essere sconsigliato di allattare al seno.

♦ Bemiparina

La bemiparina, inibitore del fattore Xa, è un'eparina EBPM: viene definita di **seconda generazione** per il suo basso peso molecolare rispetto a quello delle altre EBPM già in commercio e all'elevato rapporto **anti Xa/anti IIa (8:1)**. Presenta un'emivita compresa tra le 5 e le 6 ore.

La bemiparina è autorizzata nella profilassi delle tromboembolie venose in **chirurgia generale** e in **chirurgia ortopedica**. In entrambe le indicazioni viene somministrata per **via s.c. una volta/die 2 ore prima o 6 ore dopo l'intervento, poi una volta/die**.

Entrambi i dosaggi sono anche impiegati, in relazione al peso corporeo del paziente, nella prevenzione della coagulazione extracorporea mediante la somministrazione di una dose singola in forma di bolo nella linea arteriosa del circuito all'inizio della seduta di emodialisi.

♦ Nadroparina

La **nadroparina** è EBPM costituita da una frazione di frammenti di eparina di tipo polisaccaridico, ottenuti dall'eparina ricavata dalla mucosa intestinale di maiale. Agisce come inibitore dei fattori della coagulazione con una **forte attività anti-fattore Xa** e una **debole attività anti-fattore IIa**.

La nadroparina calcica è la rappresentante di una nuova classe di farmaci nei quali l'attività **antitrombotica** e l'attività **anticoagulante** dell'eparina sono state dissociate: è un farmaco antitrombotico ad azione immediata e pro-lungata, utilizzato nella **profilassi delle malattie tromboemboliche**.

I parametri farmacocinetici della nadroparina calcica sono stati ottenuti in funzione dell'attività inibitoria del FXa della coagulazione.

Il farmaco, somministrato per via s.c., raggiunge il picco delle concentrazioni plasmatiche in circa 3 ore. L'**emivita** è di circa 3,5 ore e l'attività inibitoria del fattore Xa persiste per almeno 18 ore dopo l'iniezione e la **biodisponibilità** è praticamente totale (98 per cento).

La nadroparina calcica è indicata nella **profilassi delle malattie tromboemboliche**, in particolare in **chirurgia ortopedica** e **chirurgia generale**. Il farmaco viene anche prescritto nel trattamento della TVP oltre che nella prevenzione della coagulazione, durante la circolazione extracorporea, in corso di emodialisi.

NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI (NAO o DOAC₃)

I NAO rappresentano, per le caratteristiche farmacodinamiche e farmacocinetiche, un'alternativa farmacoterapica di notevole vantaggio nelle forme di TEV rispetto all'AVK.

INR: è l'acronimo di **Rapporto Internazionale Normalizzato** e misura il tempo di protrombina, che si aggira intorno ai 10-13 secondi. Il range di normalità dei valori è pari a 0,8-1,2

³ DOAC: Direct Oral Anti Coagulants.

PRINCIPALI EVENTI AVVERSI, CONTROINDICAZIONI E INTERAZIONI DELLE EPARINE A BASSO PESO MOLECOLARE (EBPM)

Principio attivo	Effetti collaterali	Controindicazioni	Interazioni
REVIPARINA (PM: 3.900 Da)	- Emorragie	- Ipersensibilità al p.a., all'eparina e alle altre EPBM o ad uno degli eccipienti; - nei soggetti con trombocitopenia da altre EPBM; - nonché nei pazienti con storia di pregressi accidenti cerebrovascolari emorragici, con insufficienza epatica e pancreatica grave, insufficienza renale grave con <i>clearance</i> della creatinina < a 30 ml/minuto.	Per ovviare all'aumento del rischio di emorragia sono da evitare in terapia le associazioni della reviparina con: - gli anticoagulanti orali; - gli antiaggreganti piastrinici; - i FANS; - i glucocorticoidi.
BEMIPARINA (PM: 3.600 Da)	- Ecchimosi e dolore al sito di iniezione; - emorragie	- Ipersensibilità al p.a., all'eparina; - pregressa trombocitopenia indotta da eparina immunomediata (HIT); - emorragia attiva o aumento del rischio di sanguinamento dovuto a disturbi della emostasi; - compromissione della funzionalità epatica e pancreatica; - lesioni e interventi chirurgici sul sistema nervoso centrale, apparato oculare e uditivo entro gli ultimi due mesi; - coagulazione intravascolare diffusa; - endocardite batterica acuta ed endocardite lenta; - qualsiasi lesione organica ad alto rischio di emorragia.	Inoltre non è consigliato l'impiego concomitante di bemiparina con i seguenti medicinali: - antagonisti della vitamina K e altri anticoagulanti; - acido acetilsalicilico, altri salicilati e FANS; - ticlopidina, clopidogrel e altri antiaggreganti piastrinici, glucocorticoidi sistemici e destrano. Tutti questi farmaci aumentano l'effetto farmacologico della bemiparina interferendo col suo effetto sulla coagulazione e/o sulla funzione piastrinica e aumentando il rischio di emorragia
NADROPARINA (PM: 4.300 Da)	- Ecchimosi e dolore al sito di iniezione; - emorragie	- Comprovata reazione allergica alla molecola stessa; - trombocitopenia; - in presenza di disturbi dell'omeostasi, di lesioni organiche con rischio di emorragia, di endocarditi infettive acute, di emorragie cerebrovascolari.	Nella profilassi o nel trattamento di disturbi tromboembolici venosi e nella prevenzione della coagulazione durante l'emodialisi, non è raccomandato l'uso concomitante di nadroparina e acido acetilsalicilico, altri FANS, agenti antiaggreganti piastrinici, anti-coagulanti orali, (gluco-) corticosteroidi sistemici e destrani in quanto tali associazioni possono aumentare il rischio di emorragia . Inoltre, in caso di somministrazione contemporanea di acido ascorbico, antistaminici, digitale, penicilline e.v., tetracicline o fenotiazine si può verificare l' inibizione dell'attività del farmaco .

Box 5

Nella prassi corrente della prevenzione degli eventi tromboembolici nella FA, molti pazienti ricevono anti-aggreganti piastrinici invece che anticoagulanti orali. Il programma **ACTIVE** ha cercato di valutare l'utilità di questa strategia, confrontando **warfarin** con **acido acetilsalicilico**(ASA) oppure con la doppia antiaggregazione (clopidogrel e acido acetilsalicilico). In questi studi, l'anticoagulazione con warfarin è risultata significativamente migliore dell'a-spirina da sola o dell'aspirina più clopidogrel. Inoltre, gli episodi di emorragia intracerebrale sono stati di poco e non significativamente più elevati in chi riceveva warfarin rispetto a chi riceveva la doppia antiaggregazione.

Inoltre, si è evidenziato che nel gruppo trattato con doppia antiaggregazione rispetto a quello trattato con acido acetilsalicilico, si aveva una riduzione significativa degli eventi vascolari e dell'ictus a prezzo di un aumento significativo (57 per cento) di emorragie maggiori.

Due studi randomizzati in doppio cieco condotti da Becattini e Brighton hanno valutato l'efficacia dell'ASA e dei NAO per la prevenzione di TVP ricorrenti. La riduzione del rischio associato è maggiore per il gruppo trattato con NAO, con incidenza di sanguinamento simile (studio WARFASA). La riduzione del rischio associato può essere inferiore a quella con gli anticoagulanti orali, ma eventualmente associato a un minor rischio di complicanze emorragiche. La possibilità di avere acido acetilsalicilico nell'armamentario di farmaci per la prevenzione del TEV secondaria consente ai medici di personalizzare il trattamento prolungato del paziente (rischio di recidiva, rischio di sanguinamento, comorbilità). Nel loro insieme questi studi mostrano che un farmaco con un profilo noto di sicurezza, un basso costo, e disponibilità a livello mondiale

può essere utilizzato per ridurre il tasso di tromboembolia venosa ricorrente.

Lo studio **Averroes** ha utilizzato come anticoagulante orale un NAO, l'apixaban, in pazienti con fibrillazione atriale per i quali la terapia con VKA era inadatta. L'**apixaban** ha ridotto il rischio di ictus o di embolia sistemica, senza aumentare significativamente il rischio di sanguinamento maggiore o di emorragia intracranica, evidenziando una superiorità del NAO in efficacia e sicurezza sull'antiaggregazione (che sia in mono o duplice) nella prevenzione di eventi ischemici nel trattamento della FA.

Uno dei vantaggi dei NAO rispetto alla terapia con warfarin è la loro estrema maneggevolezza, data l'indipendenza della posologia terapeutica dai test di laboratorio, la limitata interazione con i cibi, le limitate interazioni farmacologiche. Negli studi **CONTARE** e **ROCKET-AF**, non vi era alcuna differenza significativa nell'incidenza di sanguinamenti maggiori fra dabigatran o rivaroxaban e warfarin.

Nello studio **ARISTOTELE**, il tasso di sanguinamento maggiore è stato inferiore del 31 per cento con apixaban rispetto warfarin, una differenza che è significativa (p <0.001).

Tutti i nuovi **anticoagulanti diretti** sono almeno altrettanto efficaci quanto warfarin per la **tromboprofilassi in FA**, ma il rischio di emorragia intracranica, la complicanza più temibile della terapia anticoagulante, è almeno dimezzata. Il **tasso di emorragia intracranica (ICH)** era significativamente inferiore con tutti e tre gli anticoagulanti orali rispetto a warfarin in questi tre studi.

L'edoxaban sembra avere un profilo migliore dal punto di vista dei sanguinamenti. In particolare, l'edoxaban è stato valutato per la prevenzione dell'ictus

nella FA, la prevenzione del TEV in pazienti sottoposti a intervento di sostituzione dell'anca, e il trattamento di TEV.

♦ Dabigatran etexilato

I dati raccolti sull'irudina, un **inibitore diretto della trombina (DTI)** che lega irreversibilmente e con legame non covalente il sito catalitico della trombina, sostengono che un legame reversibile contribuisce a un effetto anticoagulante più sicuro e più prevedibile.

Il dabigatran etexilato è un **profarmaco** non attivo competitivo, sintetico, re-versibile, di basso peso molecolare: somministrato oralmente ed è idrolizzato da esterasi non specifiche e ubiquitarie (intestino, fegato, plasma) nella sua forma attiva, il dabigatran.

Il dabigatran lega e inibisce potentemente il sito catalitico della trombina e, in contrasto con l'eparina, inattiva sia la trombina non legata sia quella legata alla fibrina nell'innescare continuamente la formazione/estensione del trombo (ad esempio: attivazione piastrinica; amplificazione del processo di coagulazione; conversione di fibrinogeno in fibrina; *cross-linking* dei mono-meri di fibrina, inibizione della fibrinolisi) (tabella 7).

♦ Rivaroxaban

Indipendentemente dal fatto che sia libero o legato alla protrombina o associate ad un coagulo, il rivaroxaban è una molecola non peptidica, inibitore diretto e altamente selettivo del fattore Xa. L'inibizione del Fattore Xa interrompe le vie intrinseca ed estrinseca della cascata della coagulazione e inibisce sia la formazione di trombina, sia lo sviluppo di trombi.

Il rivaroxaban non inibisce la funzione di importanti serina proteasi coagulazione-correlate, come la trombina, la tripsina, la plasmina, il fattore VIIa, IXa, o XIa, urochinasi o Proteina C attivata, né è stato dimostrato un effetto diretto sulle piastrine. Di conseguenza, rivaroxaban non influenza il tempo di sanguinamento in volontari sani ai quali sono stati co-somministrati naprossene o acido acetilsalicylico. Tuttavia non prolunga significativamente (circa 3 volte) il tempo medio di sanguinamento in coloro ai quali è stato dato clopidogrel (tabella 7).

♦ Apixaban

Apixaban è un derivato pirazolidinico, **altamente selettivo e reversibile**, inibitore **diretto del Fattore Xa** senza alcun effetto su Proteina C attiva-

ta, Fattore IXa e VIIa e aggregazione piastrinica, in risposta ad una grande quantità di stimoli.

L'apixaban previene la generazione di trombina *in vitro*, e, similmente al rivaroxaban, inibisce il FXa indipendentemente dal fatto che sia presente come protrombina o legata al coagulo, o se è libero. Migliorata e moderata l'attività antitrombotica, con l'aggiunta di acido acetilsalicylico o clopidogrel si ottiene un aumento significativo del tempo di sanguinamento.

♦ Edoxaban

Edoxaban è un inibitore diretto, **altamente selettivo e reversibile** del Fattore Xa. L'inibizione del fattore Xa nella cascata della coagulazione riduce la generazione di trombina, prolunga il tempo di coagulazione e riduce il rischio di formazione dei trombi. Somministrato per via orale una volta al giorno, inibisce selettivamente il FXa in maniera dose dipendente, e l'attività della protrombina.

In soggetti sani, l'edoxaban viene rapidamente assorbito e raggiunge la Cmax in 1-3 ore. In volontari sani che ricevono edoxaban 60 mg, l'AUC e la Cmax non sono influenzate dall'enoxaparina (1 mg/kg), anche se somministrati contemporaneamente o a distanza di 12 ore. In soggetti sani, edoxaban ha una emivita di approssimativamente 10-14 ore e la sua biodisponibilità assoluta orale è del 62 per cento.

Il legame dell'edoxaban con le proteine plasmatiche è più basso rispetto all'apixaban o al rivaroxaban.

L'assunzione di cibo, l'etnia e il genere non influenzano l'assorbimento e l'eliminazione di edoxaban, la Cmax, e l'emivita.

MONITORAGGIO CLINICO E STRUMENTALE DEL PAZIENTE CON TVP

Il **monitoraggio clinico** del paziente con TVP si fonda sull'osservazione e controllo dell'**andamento** di alcuni parametri:

- ♦ dolore;
- ♦ edema (entità e consistenza);
- ♦ temperatura;
- ♦ polsi tibiali;
- ♦ mobilità dell'arto;
- ♦ circoli collaterali superficiali.

Il **monitoraggio strumentale** (eco color doppler) ci informerà sulle variazioni dell'ecogenicità del trombo, sulla eventuale progressione craniale, sulla sua stabilità rispetto alla parete vasale.

TEST DI LABORATORIO PER IL MONITORAGGIO DEI PAZIENTI IN TRATTAMENTO ANTICOAGULANTE EPARINA NON FRAZIONATA (ENF)

♦ Tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT): Il *range* terapeutico dell'aPTT è di difficile definizione, data la diversità dei reagenti tra i vari laboratori. Nell'uso comune è stato stabilito tra le 2 e le 3 volte i valori normali (v.n. = 28-40 secondi) ♦ Livelli di anti-fattore Xa: il *range* terapeutico è 0.3-0.7 unità/mL. Inoltre, è utile controllare anche le piastrine (per la possibilità di insorgenza della HIT - *Heparin-Induced Thrombocytopenia*) e le transaminasi e la bilirubina (per la possibilità di un loro rialzo come effetto collaterale dell'uso di eparina).

EPARINE A BASSO PESO MOLECOLARE (EBPM)

Nella maggior parte dei pazienti, la terapia con EBPM non richiede monitoraggio. Se il monitoraggio è necessario, possono essere valutati i livelli di anti-fattore Xa, poiché le EBPM hanno un effetto modesto sull'aPTT. Il *range* terapeutico è 0,5-1,2 unità/mL dopo 3-4 ore dalla somministrazione. Indicazioni ►

Principali proprietà farmacologiche di dabigatran e rivaroxaban

	Dabogatran	Rivaroxaban
Meccanismo d'azione	Inibitore diretto trombina	Inibitore diretto fattore Xa
Profarmaco	Sì	No
Biodisponibilità (%)	3-7 %	80%
Legame alle proteine (%)	35	>90
Emivita (h)	14/17	5-9
Eliminazione	100% farmaco e metaboliti attivi	50% farmaco attivo e 50% metaboliti inattivi
Via d'eliminazione	80% urine 20% feci	70% urine 30% feci
Substrato del citocromo 450	No	CYP3A4, CYP212*
Substrato della glicoproteina-P	Sì	Sì

Interazioni farmacologiche: *maggiori
(Fonte: *Concept Paper AIFA, 2012*)

Tabella 7

al monitoraggio sono l'insufficienza renale cronica (con *clearance* della creatinina minore-uguale a 50 mL/min) e l'obesità. Il monitoraggio dovrebbe essere considerato anche in presenza di valvole meccaniche cardiache, in caso di pazienti pediatriche, e in corso di gravidanza (specialmente nell' ultimo trimestre).

NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI (NAO)

L'effetto anticoagulante del dabigatran etexilato, rivaroxaban e apixaban è correlato alla dose, costante e poco influenzato dalla dieta o da altri farmaci. Quindi, così come per le eparina a basso peso molecolare, i test di laboratorio non sono necessari per valutare i Nuovi Anticoagulanti

PRINCIPALI EVENTI AVVERSI, INTERAZIONI E CONTROINDICAZIONI DEI NAO

Principio attivo	Effetti collaterali	Controindicazioni	Interazioni
Dabigatran etexilato Inibitore diretto della trombina (DTI)	- Calo dell'emoglobina - Emorragia - Sanguinamento - Test di funzionalità epatica alterati	- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti - Pazienti con grave compromissione renale (CLCr < 30 mL/min) Sanguinamento attivo clinicamente significativo - Lesioni organiche a elevato rischio di sanguinamento - Trattamento concomitante con ogni altro anticoagulante come eparina non frazionata (ENF), EBPM, anticoagulanti orali - Compromissione epatica o malattia epatica che possa avere un qualsiasi impatto sulla sopravvivenza - Trattamento concomitante con ketoconazolo ad uso sistemico, ciclosporina, itraconazolo e dronedarone - Protesi valvolari cardiache che richiedono un trattamento anticoagulante	Aumento del rischio di sanguinamento con Anticoagulanti, antiaggreganti piastrinici, aspirina, FANS, SSRI e gli SNRI Aumento delle concentrazioni plasmatiche di dabigatran se somministrato con inibitori della P-gp (quali amiodarone, verapamil, chinidina, ketoconazolo, dronedarone, claritromicina e ticagrelor) Riduzione concentrazioni di dabigatran se somministrato con induttori della P-gp (quale rifampicina, <i>Hypericum perforatum</i>, carbamazepina o fenitoina)
Rivaroxaban Inibitore diretto selettivo e reversibile del Fattore Xa	- Sanguinamento ($\geq 4\%$) - Epistassi - Emorragia G.I. (4,2%) - Anemia - Trombocitopenia - Reazioni allergiche, dermatite - Cefalea, capogiro - Emorragia oculare - Ipotensione - Ematuria - Sanguinamento gengivale - Ecchimosi - Emorragia del tratto uro-genitale - Aumento transaminasi	- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti - Emorragie clinicamente significative in atto. - Lesioni organiche ad elevato rischio di sanguinamento - Trattamento concomitante con ogni altro anticoagulante come eparina non frazionata (ENF), EBPM, anticoagulanti orali - Patologie epatiche associate a coagulopatia e rischio emorragico clinicamente significativo.	Aumento del rischio emorragico con antimicotici azolici per via sistemica (quali ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo e posaconazolo) o inibitori delle proteasi del HIV (per esempio ritonavir), FANS, gli antiaggreganti piastrinici, anestetici per anestesia epidurale/spinale.
Apixaban Inibitore diretto selettivo e reversibile del Fattore Xa	- Emorragie - Epistassi - Ematomi - Contusione - Anemia - Trombocitopenia - Emottisi - Nausea - Emorragie gastrointestinale e rettale - Sanguinamento gengivale	- Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti - Emorragie clinicamente significative in atto. - Lesioni organiche ad elevato rischio di sanguinamento - Trattamento concomitante con ogni altro anticoagulante come eparina non frazionata (ENF), EBPM, anticoagulanti orali - Patologie epatiche associate a coagulopatia e rischio emorragico clinicamente significativo.	Aumento del rischio di sanguinamento con anticoagulanti, antiaggreganti piastrinici, aspirina e FANS. Aumento delle concentrazioni plasmatiche di apixaban se somministrato con inibitori della P-gp (quali amiodarone, verapamil, chinidina, ketoconazolo, dronedarone, claritromicina e ticagrelor) Riduzione concentrazioni di apixaban se somministrato con induttori della P-gp (quale rifampicina, <i>Hypericum perforatum</i>, carbamazepina o fenitoina)
Edoxaban Inibitore diretto e selettivo del Fattore Xa	- Anemia - Epistassi - Emorragia gastrointestinale inferiore e superiore - emorragia orale-faringea Iperbilirubinemia - Aumento della glutamil-transferasi - Nausea - Emorragia dei tessuti molli cutanei - Eruzione cutanea - Prurito - Ematuria - Emorragia vaginale - Anomalia test funzionalità epatica	- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati - Sanguinamento clinicamente significativo in atto - Malattia epatica associata a coagulopatia ed a rischio di sanguinamento clinicamente rilevante - Lesioni o condizioni tali da costituire un rischio significativo di sanguinamento maggiore - Iperensione severa non controllata; - Trattamento concomitante con altri anticoagulanti, come le ENF, EBPM, i derivati dell'eparina (fondaparinux, eccetera), gli anticoagulanti orali (warfarin, dabigatran etexilato, rivaroxaban, apixaban) - Gravidanza e allattamento	Aumento del rischio di sanguinamento con altri anticoagulanti, antiaggreganti piastrinici e FANS Aumento delle concentrazioni plasmatiche di edoxaban se somministrato in concomitanza a ciclosporina, dronedarone, eritromicina, ketoconazolo, chinidina o verapamil Riduzione concentrazioni di edoxaban se somministrato con induttori della P-gp (ad es. fenitoina, carbamazepina, fenobarbital o iperico).

Orali (NAO) nei *trials* riguardo la trombo profilassi (*tabella 8*). Nel complesso, mentre PT e aPTT aiutano poco nel distinguere tra fallimenti del trattamento e mancate aderenze del paziente, questi metodi di studio della coagulazione facilmente fruibili possono essere utili a stabilire se l'effetto anticoagulante dei NAO sia più alto di quanto atteso (per esempio, un valore di aPTT superiore al doppio del limite alto della norma, ossia >80 s, 12 h dopo l'ultima somministrazione fa propendere per un accumulo del farmaco o un overdose) oppure assente (se si necessita di decidere riguardo una procedura invasiva). Attualmente sono disponibili particolari test di laboratorio come:

- **il saggio di diluizione del PT** è un sensibile metodo di quantificazione dell'attività anticoagulante del rivaroxaban o dell'apixaban;

- **il saggio Hemoclot** è una diluizione del TT ottenuta con calibratori di dabigatran. Tuttavia, così come il saggio di diluizione del PT, anche que-sto metodo è praticato solo da pochi centri specializzati. A ogni modo, le intrinseche variazioni inter-laboratorio, la necessità di calibratori plasmatici ad hoc e di protocolli per interpretare i risultati, le ampie variazioni tra i picchi e i valori, la mancanza di correlazione tra ogni dato livello di coagulazione e efficacia/sicurezza nell'individuo e nella popolazione, la mancanza di capacità disponibili per 24 h al giorno in un laboratorio ospedaliero, il numero limitato di pazienti che potrebbero aver bisogno di questi test e gli alti costi, ostacolano notevolmente l'uso di test specifici che misurano i NAO con precisione.

NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI E WARFARIN: FARMACOLOGIA CLINICA

Variabile	Warfarin	Dabigatran*	Apixaban	Rivaroxaban	Edoxaban
Target	Fattori Vit. K-dipendenti	Trombina (IIa)	FattoreXa	FattoreXa	FattoreXa
Dosaggio	Variabile in funzione del PT INR	150 (110) mg	5 (2.5) mg	20 (15) mg	60 (30) mg
Frequenza di somministrazione	1 volta/die	2 volte/die	2 volte/die	1 volta/die	1 volta/die
Ore per la C _{max}	72-96 h	2h	1-3h	2-4.5h	1-2h
Emivita di eliminazione	40h	12-17h	8-15h	5-9h (giovani) 11-13h (anziani)	8-10h
Interazioni	Multiple	P-gP	CYP3A4/2J2 P-gP	CYP3A4/2J2 P-gP	CYP3A4/2J2 P-gP
Clearance non-renale/renale della dose assorbita se la funzione renale è normale	-	20%/80%	73%/27%	65%/35%	50%/50%
Metabolismo epatico: CYP3A4	Sì	No	Sì (eliminazione)	Sì (eliminazione)	Minima (< 4% dell' eliminazione)
Eliminazione renale****	<1%	80%	25%	33%	35%
Biodisponibilità	>95%	3-7%	50%	66% (a/o cibi) ~100% con il cibo	62%
Assorbimento con il cibo	Variabile	Nessun effetto	Nessun effetto	+39%	6-22% o più
Assunzione con il cibo	Da evitare	No	No	Obbligatorio	Non ufficialmente raccomandato
Assorbimento con H2B/PPI	Nessun effetto	Livelli plasmatici 12 a 30%	Nessun effetto	Nessun effetto	Nessun effetto
Etnicità asiatica	Nessun effetto	Livelli plasmatici +25%	Nessun effetto	Nessun effetto	Nessun effetto
Tollerabilità GI	Nessun problema	Dispepsia: 5-10%	Nessun problema	Nessun problema	Nessun problema
Antidoto	Vit.K	Idarucizumab**	Andexanet Alfa***	Andexanet Alfa***	Andexanet Alfa***
Monitoraggio anticoagulante	PT PT-INR	Hemoclot (Tempo di Trombina diluito)	Anti-Xa Necessità di calibratori del plasma	Anti-Xa Necessità di calibratori del plasma	Anti-Xa Necessità di calibratori del plasma

ABBREVIAZIONI: CYP: citocromo P450; P-gP: P glicoproteina; *profarmaco; **Frammento anticorpale monoclonale murino umanizzato (Fab); Fattore Xa inattivo ricombinante, enzimaticamente troncato che inverte l'azione anticoagulante degli inibitori del fattore Xa. In pazienti che ricevono i nuovi anticoagulanti, il monitoraggio di laboratorio frequente è necessario se la ClCrea è 20-50 mL/min. I nuovi anticoagulanti sono controindicati se la ClCrea è < 20 mg/dl.

Test di laboratorio per i NAO

Motivi per cui i NAO non necessitano di stretto monitoraggio. Particolari condizioni o popolazioni in cui l'effetto anti-laboratoristico coagulante per la maggior parte dei pazienti deve essere misurato

Breve emivita	Trombosi o emorragie in trattamento
Finestra terapeutica relativamente ampia	Necessità di blocco immediato della scoagulazione
Trial clinici effettuati a dosi fisse	Insufficienza renale/epatica (severa), interazioni farmacologiche
Taglio di costi	Valori di peso corporeo estremi
Buona maneggevolezza (sia per il paziente sia per il medico)	Condizioni speciali: gravidanza, infanzia, età avanzata
Compliance	Per distinguere fallimenti da mancate aderenze al trattamento, per somministrare tPA in pazienti con eventi ischemici acuti in trattamento con NAO.

* In caso di eventi/procedure particolari (procedure invasive, sospetta overdose, sospetta/certa interazione con altri farmaci)

Tabella 8

MODALITÀ DI PARTECIPAZIONE AL CORSO

TEST

Punto Effe, per il 2015, propone 3 corsi FAD per complessivi 37,5 crediti formativi, aperti a tutti i farmacisti territoriali.

È possibile fruire dei corsi esclusivamente in combinazione con l'abbonamento alla rivista. Per maggiori informazioni www.edracorsi.it

ALLA BASE DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO

TROVIAMO: a) La triade di Virchow

b) La triade di Whipple

c) La triade di Charcot

d) La triade di Beck

QUALE DI QUESTE CONDIZIONI NON È COMPRESA NEI FATTORI DISCRIMINANTI CONSIDERATI NEGLI SCHEMI DI STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO EMBOLICO

Celiachia

Ipertensione arteriosa

Diabete mellito

Ictus

IL GOLD STANDARD PER LA DIAGNOSI DI EMBOLIA POLMONARE È:

Angiografia polmonare

Ecocolordoppler arterioso degli arti inferiori

Rx torace

Ecografia dell'addome

IL SITO D'AZIONE SELETTIVO DEL

FONDAPARINUX È: a) il Fattore Xa

b) La Vitamina K

c) Il recettore piastrinico

IIb/IIIa d) Il fibrinogeno

IL TEST DI LABORATORIO PER IL MONITORAGGIO DEL COUMADIN È:

PT-INR

Il dosaggio dell'emoglobina

Il saggio Hemoclot

La *clearance* della creatinina

TRA I VANTAGGI DELLA TERAPIA CON I NAO

TROVIAMO: a) La loro estrema maneggevolezza data l'indipendenza della posologia terapeutica dai test di laboratorio, la limitata interazione con i cibi, le limitate interazioni farmacologiche
b) La possibilità di essere somministrati per via intramuscolare
c) La possibilità di controllare l'andamento della terapia con il PT INR d) Inibiscono direttamente l'aggregazione piastrinica

MODULO 6

Infertilità maschile

ABSTRACT

Nel presente modulo vengono descritti tutti gli aspetti clinici e diagnostici dell'infertilità maschile. Sono riportate note sull'anatomia e fisiologia dell'apparato riproduttivo maschile e le attualità sull'epidemiologia e i fattori di rischio. Sono analizzate in dettaglio le condizioni patologiche più frequentemente associate a riduzione del potenziale fertile dell'uomo, con particolare riferimento a criptorchidismo, varicocele, tumori testicolari, malattie sistemiche ed endocrine, nonché alcuni farmaci. Inoltre, vengono dettagliate le principali cause genetiche determinanti tale condizione nell'uomo. Viene descritto l'approccio clinico-diagnostico al maschio infertile: l'anamnesi e l'esame obiettivo; l'esame del liquido seminale; la diagnostica ormonale, strumentale, microbiologica, citologica e genetica. Infine, viene esposto l'approccio terapeutico ormonale, non ormonale e chirurgico.

Mariano Galdiero^{1e2}, Annamaria Colao¹

*Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia,
Università Federico II di Napoli*

*²Los and Coleman Medicina Futura
Medical Center, Napoli*

INTRODUZIONE

L'infertilità rappresenta un problema di salute sociale che ha registrato un costante incremento negli anni. L'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) stima che a oggi circa il 15 per cento delle coppie sia infertile e che le cause di infertilità risultino ugualmente ripartite tra uomo e donna. Stili di vita e fattori ambientali, associati alla sempre più tardiva ricerca del "pri-mo figlio" per motivi socio-culturali sono annoverati tra i fattori principali dell'incremento esponenziale delle coppie che richiedono una valutazione in ambienti dedicati alla medicina della riproduzione. I dati derivanti dalle esperienze degli ultimi anni hanno permesso di stimare che circa la metà dei casi di infertilità di coppia prevedano la presenza di un fattore maschile, esclusivo o associato a un fattore femminile. Ciò ha consentito di dividere l'attenzione clinica, riposta storicamente quasi del tutto verso le patologie femminili, in maniera più equa, ridonando allo spermatozoo e all'apparato riproduttivo maschile un ruolo paritetico all'ovocita e all'apparato riproduttivo femminile. Un corretto inquadramento andrologico risulta assolutamente necessario per un ottimale approccio terapeutico che, seppur ancora su base empirica, può consentire rilevanti miglioramenti non solo dei parametri seminali e del potenziale fertile dell'uomo, ma anche degli *outcomes* delle tecniche di procreazione medicalmente assistita (PMA).

ANATOMIA DEL TESTICOLO E DELLE VIE SEMINALI

Il tratto riproduttivo maschile è costituito da due testicoli, due epididimi, due dotti deferenti e dalle ghiandole accessorie (vescicette seminali, prostata e ghiandole bulbo-uretrali di Cowper).

I **testicoli** sono organi pari, ovoidali, capsulari, costituiti da tubuli seminiferi separati da tessuto interstiziale. Sono localizzati nella borsa scrotale e svolgono la duplice funzione di sostenere il processo che conduce alla formazione delle cellule germinali (spermatogenesi) e di secernere gli ormoni sessuali maschili (androgeni).

Le **vie spermatiche**, che iniziano all'interno del testicolo con i tubuli retti e la rete testis, proseguono con l'epididimo, il canale deferente, il dotto eiaculatore e infine con l'uretra che rappresenta un dotto comune alle vie spermatiche e a quelle urinarie (*figura 1*). Tali vie hanno la duplice funzione di favorire il passaggio degli spermatozoi dalla loro sede di origine (testicoli) all'esterno e di permetterne la maturazione rendendoli atti alla fecondazione.

Le **ghiandole accessorie**, infine, sono le principali responsabili della produzione del liquido seminale che rappresenta il veicolo naturale degli spermatozoi e un mezzo ideale per la loro sopravvivenza e motilità. Le caratteristiche morfo-funzionali di tali ghiandole e delle vie spermatiche sono dipendenti dallo stimolo da parte degli ormoni androgeni.

I testicoli sono costituiti da lobuli separati da setti connettivali; all'interno dei lobuli si trovano i tubuli seminiferi che confluiscono all'interno della **rete testis** circondata da una struttura connettivale nota come *mediastinum testis*. I tubuli seminiferi presentano sia cellule germinali sia cellule del Sertoli. Tra i tubuli seminiferi si riscontrano cellule mioidi e cellule interstiziali di Leydig.

Le **cellule del Sertoli** sono cellule di grosse dimensioni localizzate a stretto contatto con le cellule spermatogenetiche e importanti per il sostegno meccanico e trofico di queste ultime. Costituiscono la barriera emato-testicolare, responsabile della creazione di un microambiente specifico in cui proliferano

Rappresentazione anatomica delle strutture testicolari, dell'epididimo e del dotto deferente

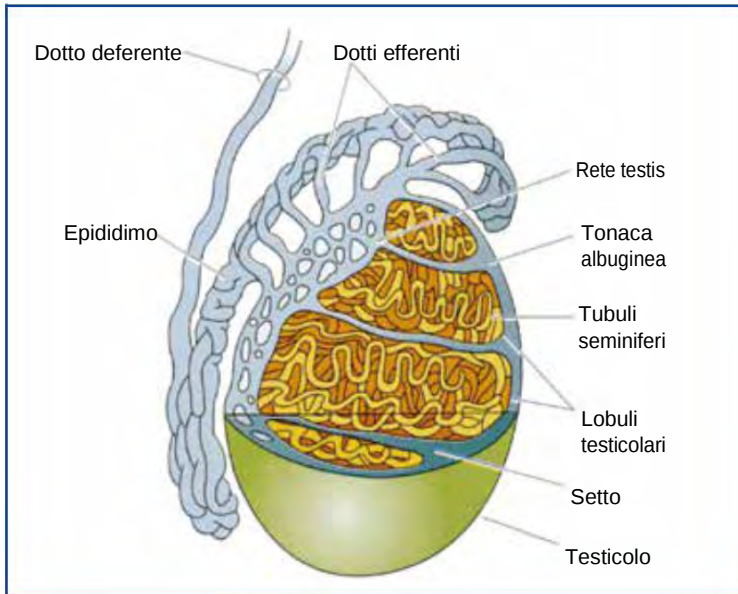


Figura 1

le **cellule germinali**. Le cellule del Sertoli producono anche la **proteina legante androgeni (ABP)**, indispensabile per il mantenimento di una elevata concentrazione intratesticolare di **testosterone** e l'**inibina B** peptide regolatore della secrezione ipofisaria di gonadotropine e considerato un **marker** di funzione sertoliana.

Le **cellule mioidi** circondano i tubuli seminiferi e forniscono supporto meccanico.

Le **cellule interstiziali di Leydig** svolgono come funzione principale la produzione di testosterone (principale androgeno dell'uomo) e di **INS3 (Insulin Like factor-3)**, peptide coinvolto nella corretta discesa testicolare dalla sede iniziale a quella scrotale e a oggi considerato un **marker** di funzione leydigiana (seppur non utilizzato nella pratica clinica per l'elevato costo).

SPERMATOGENESI

La spermatogenesi è la sequenza di eventi attraverso i quali le cellule staminali localizzate alla base dell'epitelio seminifero, dopo la pubertà, si dividono e si differenziano sino alla formazione degli **spermatozoi maturi** che vengono rilasciati nel lume del tubulo seminifero. Tale processo richiede circa **64 giorni** e implica **tre eventi principali**:

- una fase di **proliferazione mitotica** che consente di preservare la riserva testicolare e di dare il via alla fase meiotica. Le cellule coinvolte in tale processo sono gli **spermatogoni**. La divisione mitotica porta alla formazione degli spermatociti primari;
- una fase **meiotica**, che consente la formazione di cellule con corredo aploide, gli **spermatidi**. È la fase durante la quale avvengono i processi della ricombinazione genetica (**crossing over**) necessari a mantenere la diversità genetica;
- una fase finale di **differenziazione cellulare** che porta alla formazione dello spermatozoo maturo attraverso una serie di mutamenti morfologici noti con il termine di **spermiogenesi**.

Gli spermatozoi maturi, che così si formano, sono cellule altamente diffe-

renziate provviste di corredo cromosomico **aploide** e incapaci di dividersi. In particolare, essi sono costituiti da tre parti differenti (**figura 2**):

- la **testa**, occupata in gran parte dal nucleo contenente cromatina addensata e ricoperto parzialmente dall'acrosoma, responsabile dell'apertura di un varco nella parete dell'ovocita grazie a enzimi litici liberati al momento dell'interazione con lo stesso (**figura 3**);
- la **porzione intermedia**, struttura di collegamento tra testa e coda e sede dei mitocondri, fondamentali per fornire l'energia alla coda, necessaria per il movimento;
- la **coda**, costituita da un lungo flagello responsabile della motilità spermatica attraverso un movimento ritmico tridimensionale.

Struttura dello spermatozoo

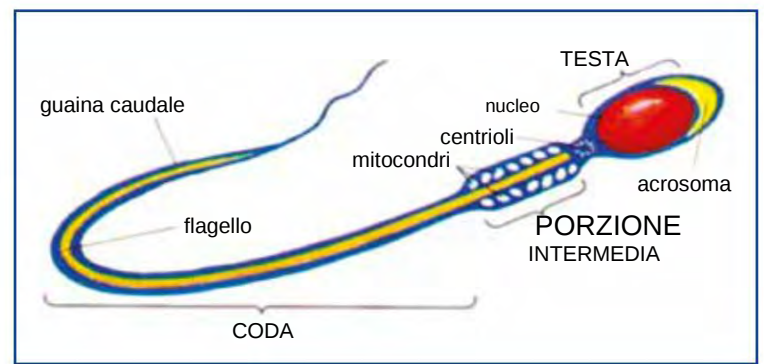
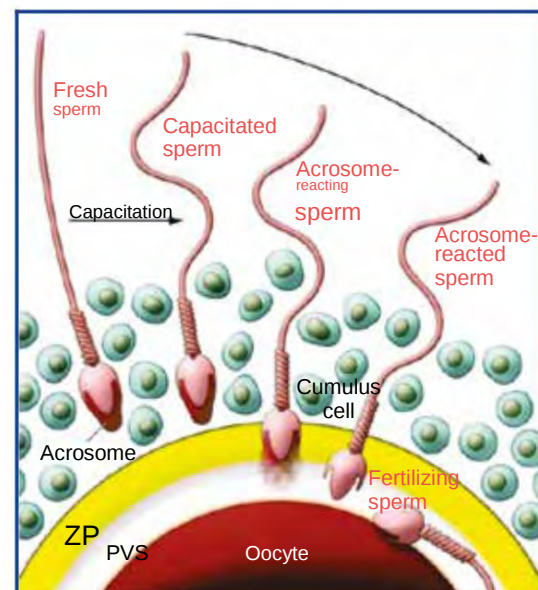


Figura 2

Interazione tra spermatozoo e ovocita



Con la "reazione acrosomiale" lo spermatozoo penetra la zona pellucida (ZP) e lo spazio peri-vitellino (PVS) per poi fondersi con la membrana ovocitaria e riversare il proprio contenuto citoplasmatico all'interno dell'ovocita

Figura 3 ►

La **spermatogenesi** richiede l'azione di numerosi ormoni, ciascuno dei quali svolge un ruolo importante nel regolare il corretto funzionamento dell'epite-lio seminifero e delle altre componenti cellulari testicolari sopracitate.

I fattori ormonali indispensabili per la regolazione della spermatogenesi sono rappresentati dalle gonadotropine **FSH (ormone follicolo-stimolan-te)** e **LH (ormone luteinizzante)**, prodotte dall'ipofisi anteriore in risposta a un *releasing-factor* ipotalamico **GnRH** e responsabili di un'azione diretta sul testicolo di induzione e mantenimento della spermatogenesi (*figura 4*). L'espressione del recettore dell'FSH è limitata alle cellule di Sertoli, mentre i recettori dell'LH sono localizzati sia a livello delle cellule di Leydig che a livello delle cellule spermatogenetiche.

L'LH e L'FSH sono responsabili dell'inizio della spermatogenesi, che avviene in epoca puberale, quando la produzione degli stessi si eleva fisiologicamente per consentire l'aumento del volume testicolare, l'incremento della produzione di testosterone e, quindi, l'inizio della pubertà.

L'azione specifica dell'FSH consiste nella stimolazione della proliferazione delle cellule del Sertoli durante la fase prepuberale e nell'induzione della produzione sertoliana di **ABP**.

La secrezione di FSH nell'uomo è regolata dall'azione di *feedback* negativi come avviene per altri assi endocrini (ipofisi-tiroide, ipofisi-surrene eccetera.). Normali livelli di testosterone e di inibina B consentono il mantenimento di adeguati livelli di FSH, necessari per una ottimale spermatogenesi. I livelli di FSH si elevano in senso patologico in caso di ridotta funzione testicolare (ridotta spermatogenesi) e si riducono in caso di patologia ipofisaria o somministrazione esogena di anabolizzanti.

La **funzione fondamentale dell'LH** è, invece, rappresentata dalla regolazione della sintesi del testosterone. Il testosterone, prodotto dalle cellule interstiziali di *Leydig*, riveste insieme all'FSH un ruolo essenziale nel mantenimento della spermatogenesi durante l'immediata fase post-puberale e nell'età adulta. In modo particolare il testosterone e il diidrotestosterone (forma biologicamente più attiva) agiscono attraverso il loro specifico recettore, il **recettore androgenico (AR)** affinché avvenga una corretta spermiogenesi, mentre hanno un effetto negativo sulla differenziazione delle cellule staminali spermatogoniali.

In conclusione, una corretta spermatogenesi è supportata dall'azione combinata di FSH ed LH (e quindi di testosterone) sulle diverse cellule testicolari, ma è plausibile ritenere che fattori paracrini e autocrini svolgano un ruolo determinante nel processo spermatogenetico.

EPIDEMIOLOGIA

L'infertilità, definita come il fallimento al concepimento di una coppia **dopo almeno dodici mesi di rapporti regolari non protetti**, rappresenta un problema di salute sociale che ha registrato un costante incremento negli anni. L'OMS stima che a oggi circa il **15 per cento delle coppie è infertile** e che le cause di infertilità siano ugualmente ripartite tra uomo e donna (*tabella 1*). I dati ottenibili da studi epidemiologici e dal registro nazionale della procreazione medicalmente assistita (registro nazionale PMA) indicano che circa il 1/3 delle cause di infertilità è dovuto a fattori esclusivamente femminili, 1/3 a fattori esclusivamente maschili e che la restante parte è dovuta a infertilità idiopatica (che può quindi prevedere un fattore ignoto sia di origine maschile che femminile) o all'associazione di entrambi i fattori, cioè a forme miste (in cui le due parti della coppia possono presentare una patologia).

Controllo ormonale della spermatogenesi

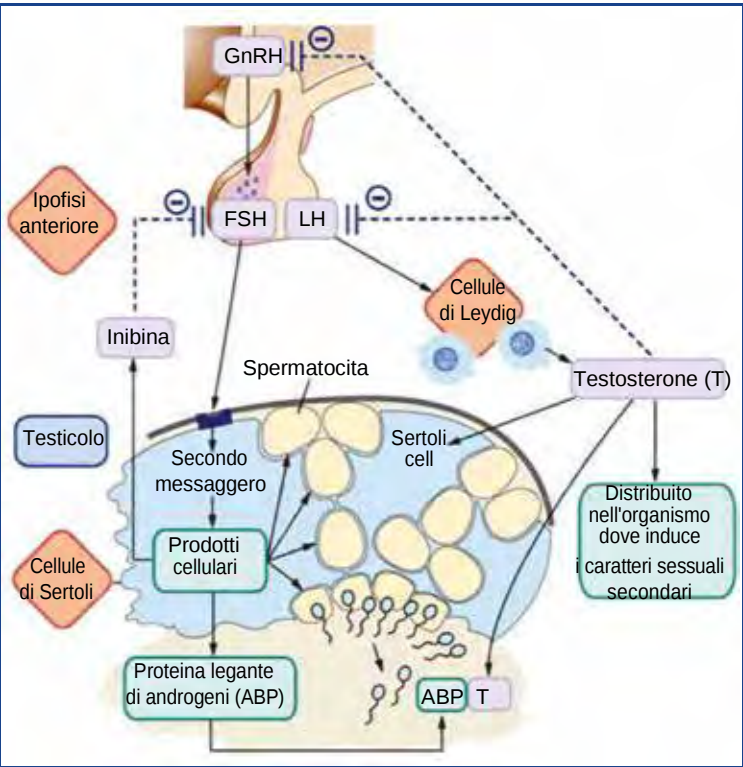


Figura 4

Cause di infertilità di coppia

Cause di infertilità	
Fattore maschile	30%
Cause pre-testicolari	3%
Cause testicolari	22,5%
Cause post-testicolari	4,5%
Fattore femminile	35%
Fattore tubarico	13
Infertilità endocrino ovarica	5
Endometriosi	6
Ridotta riserva ovarica	4,5
Fattore multiplo femminile	5,5
Poliabortività	1
Fattore misto (sia maschile sia femminile)	20%
Infertilità idiopatica	15%

Tabella 1

Le cause maschili di infertilità sono dunque ripartite in:

- ♦ **pre-testicolari**, ovvero patologie da inadeguata secrezione gonadotropica e secondaria disfunzione della spermatogenesi;
- ♦ **testicolari**, da danno primitivo alla gonade maschile;
- ♦ **post-testicolari**, ovvero determinate da ostruzioni, da alterazioni eiacula-

torie o problematiche immunologiche che alterano la funzione fecondante spermatozoaria.

FATTORI DI RISCHIO

Nel determinismo dell'infertilità maschile rivestono un ruolo noto e rilevante numerosi fattori di rischio:

- ♦ criptorchidismo;
- ♦ ipotrofia testicolare;
- ♦ varicocele;
- ♦ tumori testicolari;
- ♦ patologie genetiche con coinvolgimento della funzione gonadica; ♦ traumi;
- ♦ infezioni;
- ♦ cause iatrogene (chemio/radioterapia);
- ♦ malattie sistemiche ed endocrine;
- ♦ torsione funicolare/processi ischemici.

Esistono poi una serie di fattori di rischio **non convenzionali** e per i quali in letteratura sono presenti evidenze contrastanti e ancora oggi oggetto di studio, come i seguenti:

- ♦ esposizione a fattori tossici occupazionali o ambientali (endocrine *disruptors*); ♦ stile di vita (alimentazione, attività fisica);
- ♦ fumo di sigaretta; ♦ alcol;
- ♦ età;
- ♦ familiarità per infertilità e poliabortività; ♦ polimorfismi genetici.

Meritano certamente una menzione particolare i fattori di rischio di seguito riportati:

- ♦ il **criptorchidismo** indica una mancata discesa di uno o entrambi i testicoli nel sacco scrotale, con loro ritenzione a livello addominale o inguinale. La sua eziologia non è ancora ben conosciuta sebbene risulti essere implicata nel suo determinismo una alterata secrezione di fattori come **INSL3** e **testosterone (bassi livelli di INSL3 e testosterone)**, normalmente coinvolti nella di-scesa testicolare. Questa patologia conduce non solo a un aumentato rischio di infertilità, attribuibile **all'evoluzione fibrosa delle gonadi** ritenute (se non adeguatamente e precocemente corretta) ma anche a un aumentato rischio di tumori testicolari, noti essere di per sé fattore di rischio di infertilità.

- ♦ Il **varicocele** è una patologia che colpisce il 15 per cento della popolazione maschile e il 40 per cento dei maschi infertili. È una alterazione anatomica (dilatazione non fisiologica) dei vasi venosi del plesso pampiniforme con associato reflusso. L'ectasia venosa e il concomitante reflusso venoso sono considerati alla base dell'innalzamento della temperatura scrotale e dello stress ossidativo che sono potenzialmente determinanti un danno delle cellule spermatiche con aumento dell'apoptosi cellulare.

Si determina in oltre il 90 per cento dei casi a sinistra, in quanto la vena renale di sinistra sbocca a 90° nella vena cava. Non in tutti i soggetti che presenta-no varicocele si determinano alterazioni seminologiche e la correzione dello stesso per via chirurgica o mediante sclero-embolizzazione non consente un ripristino della normale spermatogenesi in gran parte dei soggetti.

- ♦ I **tumori testicolari** hanno una frequenza dell'1 per cento nei maschi con ipofertilità e sono le neoplasie più frequenti tra i 15 e 40 anni, quindi dell'età riproduttiva, nei maschi caucasici. I tumori possono causare talvolta infertilità sia direttamente sia in virtù della chemioterapia necessaria al tratta-

to. Per tale motivo deve essere sempre consigliata la **crioconservazione del liquido seminale prima dell'avvio dell'iter terapeutico**.

- ♦ Molti **farmaci** possono essere potenzialmente tossici per la gonade e causare infertilità. Essendo la spermatogenesi un processo continuo, risulta particolarmente influenzabile e sensibile all'assunzione di farmaci. Tale aspetto è dettagliato in un paragrafo successivo.

- ♦ **Alterazioni genetiche** si presentano nel 15 per cento dei maschi infertili e sono dettagliate nel paragrafo dedicato alle principali cause genetiche di infertilità maschile.

FARMACI E INFERTILITÀ MASCHILE

Molteplici sono i meccanismi con cui i farmaci possono alterare la fertilità maschile: mediante effetto diretto tossico sulla gonade, alterando l'asse ipotalamo-ipofisi, alterando la produzione e il funzionamento degli androgeni (steroidi anabolizzanti), riducendo la spermatogenesi, alterando l'eiaculazione o riducendo la libido.

pertanto di fondamentale importanza conoscere i farmaci, soprattutto quelli di uso comune, che possono interferire con la funzione riproduttiva maschile ed è indispensabile eseguire un'accurata anamnesi farmacologica nella valutazione del partner maschile della coppia infertile, al fine di individuare tali interferenti per attuare un corretto iter diagnostico-terapeutico.

La maggior parte delle alterazioni indotte da farmaci sono reversibili alla sospensione. Tuttavia in alcune situazioni, come durante i trattamenti chemioterapici, la terapia non può essere sospesa prima del completamento del protocollo terapeutico e il danno non risulta sempre reversibile.

Farmaci che agiscono sul sistema nervoso

Gli **antidepressivi triciclici** possono alterare direttamente la spermatogenesi o farlo indirettamente inducendo iperprolattinemia e quindi ipogonadismo. Gli **SSRI (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, inibitori selettivi della ri-captazione della serotonina)** agiscono principalmente determinando iperprolattinemia e riducendo la libido, la qualità delle erezioni e delle eiaculazioni. Gli **antipsicotici** o neurolettici, antidopaminergici, possono causare iperprolattinemia. Il **litio** agisce provocando sia distroidismi, che rientrano tra le cause endocrine di infertilità, sia riduzione della libido.

Gli **antiepilettici** agiscono aumentando la SHBG (*Sex Hormone Binding Protein*), con conseguente riduzione dei livelli di testosterone libero e possibile alterazione sia della funzione sessuale che della spermatogenesi.

Farmaci che agiscono sul sistema cardiovascolare

I farmaci **antipertensivi** possono ridurre la fertilità causando disfunzioni sessuali (**beta-bloccanti** non cardioselettivi e **diuretici tiazidici**), alterando le secrezioni ormonali (lo **spironolattone** presenta effetti anti-androgenici) e modificando processi fisiologici necessari all'interazione spermatozoo-ovocita (i **calcio-antagonisti** possono interferire sulla capacitazione e la reazione acrosomiale degli spermatozoi). Gli **alfa-litici**, farmaci raramente adoperati da soli come antiipertensivi bensì più spesso usati nei soggetti con ipertrofia prostatica benigna, possono agire determinando eiaculazione retrograda.

Trattamenti ormonali

L'uso esogeno di **androgeni**, testosterone e derivati sintetici, può comportare infertilità alterando l'asse ipotalamo-ipofisi (ipogonadismo ipogonad-

tropo da eccessivo *feedback* negativo) e mediante azione diretta a livello testicolare.

Gli **antiandrogeni** (per esempio **flutamide**), invece, possono ridurre la libido e la produzione di liquido seminale; gli **estrogeni** possono, infine, ridurre la libido e causare ipotrofia testicolare; la **finasteride (inibitore della 5 alfa reduttasi)** ha effetti controversi e non ben chiari sulla fertilità, ma essendo di largo utilizzo nei giovani per l'alopecia è da valutare sempre come possibile fattore di rischio.

Chemioterapici

Nonostante l'utilizzo di protocolli chemioterapici sempre più ottimizzati al fine di ridurre le dosi e i conseguenti eventi avversi, gli effetti sulla fertilità maschile sono sempre tangibili e non sempre ripristinabili.

I chemioterapici causano un danno all'epitelio germinativo e alle cellule del **Sertoli** documentabile biochimicamente dall'incremento dei livelli di FSH. Anche la funzione delle cellule del **Leydig** può essere inficiata, con conseguente aumento compensatorio di LH. In tali casi è richiesto un trattamento sostitutivo con testosterone.

Gli agenti maggiormente dannosi per la funzione testicolare sono gli **alchilanti** (per esempio **ciclofosfamide**), gli **antimetaboliti** (es. citarabina), e gli **alcaloidi della vinca** (es. vincristina).

L'**associazione PEB (cisPlatino, Etoposide e Bleomicina)**, capace di guarire nel 90 per cento dei casi le neoplasie testicolari seminomatose, altera la spermatogenesi fino all'azoospermia e ipotrofia testicolare nel 90 per cento dei casi sebbene tenda a regredire alla sospensione del trattamento fino anche a due anni post chemioterapia.

Antibiotici

Diverse classi di antibiotici sono annoverate come in grado di alterare la fertilità maschile inficiando la spermatogenesi a più livelli. I farmaci ad oggi ritenuti maggiormente dannosi per la spermatogenesi sono gli **aminoglicosidi**, i **chinolonici**, i **macrolidi**, le **tetraciline**, gli **antifungini**, ed il **metronidazolo**.

PRINCIPALI CAUSE GENETICHE

Il 10-15 per cento dei casi di infertilità severa riconosce una causa genetica. I soggetti affetti da patologie genetiche associate a importante riduzione della qualità seminale e che spesso presentano **aneuploidie** dei cromosomi spermatociti mostrano, in genere, una ridotta capacità fecondante. Questo "filtro" naturale impedisce il possibile trasferimento alla prole di mutazioni associate a sterilità utile per il mantenimento della specie. Tuttavia le tecniche di **PMA (Procreazione Medicalmente Assistita)** superano questo meccanismo di selezione naturale e potrebbero incrementare la trasmissibilità di alcune patologie genetiche. Per tale motivo, il paziente che si avvia a un iter di PMA viene sottoposto a *test* preventivi: esame del **cariotipo**, ricerca di **microdelezioni** del cromosoma Y e **screening** della fibrosi cistica (mutazioni del **CFTR - Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator**). In casi particolari si eseguono indagini genetiche per la valutazione delle mutazioni dell'AR e dei numerosi geni coinvolti nell'eziologia dell'ipogonadismo ipogonadotropo (es. **Kal-1**).

Le alterazioni cromosomiche, le microdelezioni del cromosoma Y e le mutazioni del **CFTR** sono le anomalie genetiche che più incidono per prevalenza e impatto clinico sulla fertilità maschile. Un'anamnesi familiare positiva per malattie genetiche e/o infertilità può, invece, suggerire l'esecuzione di test genetici specifici.

L'incidenza complessiva del **fattore cromosomico** nell'infertilità maschile è del **2-8 per cento**, ma sale al 15 se consideriamo i soggetti azoospermici e i severi oligozoospermici. La più frequente anomalia cromosomica riscontrata è la **sindrome di Klinefelter (47 XXY e sue varianti in mosaicismo)**, mentre le microdelezioni del cromosoma Y sono l'alterazione non cromosomica più frequente. Inoltre le alterazioni cromosomiche possono essere presenti in circa **1-3 per cento** di soggetti infertili normozoospermici.

Alcune patologie/condizioni genetiche di particolare rilievo clinico, di seguito descritte, sono da ricercare in caso di specifici sospetti clinici, di severa riduzione della qualità seminale o per giungere ad una diagnosi eziologica di infertilità.

La **sindrome di Klinefelter** ha una prevalenza dello **0,1-0,2 per cento** dei neonati maschi, è presente nel **5 per cento** delle gravi oligozoospermie e **10 per cento** delle azoospermie. Si caratterizza per la presenza di un cromosoma X soprannumerario (forma classica 47 XXY) ma esistono anche forme di mosaicismo.

Tale sindrome comporta un danno testicolare primitivo con testicoli piccoli e duri, elevazione di LH ed FSH (ipogonadismo ipergonadotropo) e generalmente azoospermia sebbene in alcuni casi, in soggetti in cui la diagnosi è effettuata precocemente, può essere reperita una severa oligozoospermia o una criptoospermia. In soggetti azoospermici con diagnosi di Klinefelter è utile l'esecuzione di una biopsia testicolare per cercare di recuperare, ed eventualmente crioconservare, spermatozoi da impiegare per tecniche di PMA data la possibilità che alcuni tubuli seminiferi non siano ancora stati danneggiati dal processo fibrotico evolutivo caratteristico di tale sindrome.

- Le **microdelezioni del cromosoma Y** sono presenti nel 10-15 per cento dei soggetti con azoospermia non ostruttiva o severa oligozoospermia. Esse possono interessare tre specifiche porzioni della regione AZF del cromosoma Y note come azoospermia factors (AZFa, AZFb, AZFc), importanti nella spermatogenesi.

L'**Intracytoplasmic Sperm Injection o Iniezione Intracitoplasmatica dello Spermatozoo (ICSI)** può consentire la fertilità di soggetti con tali microdelezioni, tuttavia la prole eventuale erediterà la mutazione inficiante la spermatogenesi.

- Le **traslocazioni Robertsoniane** sono presenti in circa l'1 per cento dei soggetti infertili.

- Le mutazioni a carico del gene **CFTR**, causano la **fibrosi cistica**, malattia genetica dalla nota grave manifestazione clinica. Esistono oltre 1.500 mutazioni che tuttavia non sempre causano la forma con le manifestazioni sistemiche più severe. Le mutazioni del CFTR sono state associate sia ad agenesia mono o bilaterale dei deferenti, con conseguente azoospermia ostruttiva, sia alla sola severa riduzione della qualità/quantità spermatica.

- Mutazioni a carico dell'**AR** causano la **Sindrome da Insensibilità agli Androgeni (AIS)**, che esiste in una forma completa (CAIS o sindrome di *Morris*), e in una forma parziale (PAIS). Le forme minime (MAIS) possono manifestarsi con la sola riduzione della fertilità. La prima prevede fenotipo femminile, cioè una completa assenza dell'androgenizzazione, genitali esterni femminili, testicoli ritenuti e vagina a fondo cieco, nelle altre forme l'infertilità può essere l'unica manifestazione.

Circa il 2-3 per cento dei soggetti con azoo-oligozoospermia hanno mutazioni a carico dell'**AR** sul cromosoma X.

- Alcuni **polimorfismi genici** possono essere implicati nella infertilità maschile, tuttavia allo stato attuale, il loro potenziale ruolo è difficilmente sti-

mabile data l'enorme variabilità dei dati presenti in letteratura. Tali polimorfismi sono stati descritti a carico dell'**AR** (riguardano le triplette ripetute **CAG** che normalmente sono presenti rispettivamente in numero di 10-35 e che se numericamente aumentate causano ridotta trascrizione del recettore AR e minore concentrazione di spermatozoi nel liquido seminale) a carico del gene **MTHFR (Metiltetraidrofollato reduttasi)**, la cui **mutazione C677T** in omozigosi potrebbe nel maschio associarsi ad infertilità, e infine a carico del **recettore per l'FSH** e del **recettore per gli estrogeni (ER)**.

♦ La **sindrome di Kartagener** è legata a mutazioni della **dineina**. La predetta proteina è responsabile del movimento spermatozoario e delle ciglia vibratili dell'apparato respiratorio. Tale sindrome prevede l'associazione di infertilità per acinesia degli spermatozoi con frequenti episodi di infezioni respiratorie, *situs viscerum inversus* nel 50 per cento dei casi con destrocardia.

APPROCCIO CLINICO-DIAGNOSTICO AL MASCHIO INFERTILE

Anamnesi ed esame obiettivo andrologico

L'approccio iniziale al paziente infertile prevede un'adeguata e accurata anamnesi generale e un esame obiettivo internistico e in secondo luogo sono necessari un'anamnesi e un esame obiettivo andrologico. La **visita andrologica** è un momento "unico" in cui il maschio può essere valutato *in toto* e forse costituisce per molti soggetti il primo momento della vita in cui l'apparato genitale e la salute sessuale e riproduttiva viene studiato nell'e-poca post puberale.

Anamnesi remota e prossima

Il paziente deve essere interrogato circa le abitudini sessuali, la frequenza dei rapporti, eventuali alterazioni del desiderio sessuale recentemente compar-se o che sempre hanno inficiato la qualità della vita sessuale dell'individuo e su eventuali modifiche del volume dell'eiaculato.

Al paziente con sospetto di infertilità vanno sempre indagate l'eventuale presenza di patologie sistemiche, l'uso di farmaci, le abitudini voluttuarie, l'uso di droghe, l'utilizzo di steroidi anabolizzanti o altre sostanze dopanti, l'esposizione a tossici ambientali o lavorativi, pregresse chemio-radioterapie, pregressi traumi testicolari, orchiti (con particolare riguardo all'orchite post-parotitica), criptorchidismo, interventi chirurgici per varicocele o per ernia inguinale, casi di infertilità, di malformazioni o di aborti ricorrenti in famiglia che potrebbero indicare una possibile eziologia familiare/genetica. La valutazione delle caratteristiche antropometriche come il rapporto segmento superiore/inferiore (rapporto tra distanza pube-vertice e altezza), l'apertura delle braccia, il peso, la circonferenza vita e la valutazione della distribuzione del grasso in regioni particolari potrebbero consentire un indirizzo verso patologie genetiche (Sindrome di Kallmann e Sindrome di Klinefelter).

Esame obiettivo andrologico

Dopo aver eseguito una completa valutazione anamnestica e obiettiva generale si passa all'esame obiettivo andrologico. Si inizia dall'ispezione scrotale; si valuta sia la superficie cutanea che la grandezza scrotale *in toto*. Si passa poi alla palpazione, con identificazione della sede testicolare, della eventuale presenza di idrocele e con misurazione dei volumi testicolari attraverso l'utilizzo dell'**orchidometro di Prader** (per comparazione). Si considerano nell'adulto come normali testicoli di dimensioni superiori ai 12 ml. La determinazione del volume testicolare è particolarmente importante

perché è un ottimo predittore della quantità e del trofismo dei tubuli semini-feri e ciò indirettamente consente di stimare la qualità della spermatogenesi e/o di quantificare il danno della stessa.

Occorre apprezzare la consistenza testicolare, comparando i didimi, le superfici e quindi escludere la presenza di eventuali lesioni nodulari. Si premono poi in esame gli epididimi nelle diverse porzioni (caput, corpo, coda) con le relative dimensioni, consistenza e dolorabilità.

Occorre procedere sempre alla palpazione delle porzioni scrotali dei deferenti, al fine di escludere eventuali processi ostruttivi o le agenesie (come nella fibrosi cistica).

La valutazione dei vasi funicolari è utile per indagare la presenza eventuale di reflusso patologico prima e dopo **manovra di Valsalva** (inspirazione profonda seguita da contrazione addominale) che configura la presenza di varicocele, e quindi permette di classificarlo clinicamente con una scala dal primo al terzo grado. Se si dovesse presentare un *habitus* eunucoide vanno valutati altri fattori come i genitali, la distribuzione pilifera, eventuale gineco-mastia, la presenza di ipo-anosmia che se presente e associata a ipogenitalismo può svelare la presenza di patologie come la Sindrome di Kallmann (forma di ipogonadismo ipogonadotropo).

Un *habitus* eunucoide con testicoli estremamente piccoli (2-4 ml) e duri è caratteristico della sindrome di Klinefelter (47XXY) (*vedi paragrafo dedicato*).

L'ispezione e la palpazione del pene consente di escludere la presenza di segni clinici di infezioni, in alcuni casi responsabili di riduzione della fertilità.

L'**esame obiettivo andrologico** si conclude con l'esplorazione digito-rettale che permette di indagare la presenza di patologie prostatiche-vescicolari, di frequente riscontro, da approfondire eventualmente con esami strumentali e di diagnostica microbiologica.

ESAME DEL LIQUIDO SEMINALE

Sono trascorsi più di 300 anni (1677) da quando il microscopista Antoni Van Leeuwenhoek analizzò un campione di liquido seminale di un uomo affetto da gonorrea, individuando all'interno di esso alcune strane creature viventi, da lui stesso definite col termine di "Animaliculi". Solo nel 1875 Hertwig dimostrò la capacità dello spermatozoo di penetrare nell'ovocita e quindi di comprenderne la funzione. Ed è proprio da quegli anni che si diede vita alla seminologia.

L'analisi del liquido seminale, o **spermiogramma**, è un potente strumento laboratoristico che rappresenta il punto di partenza per un corretto inquadramento diagnostico e terapeutico del maschio infertile. È un esame ultra specialistico che deve essere svolto esclusivamente da personale esperto e specializzato, in modo da ridurre il rischio della soggettività dell'operatore. Differentemente da quanto si possa immaginare, l'analisi del liquido seminale non fornisce una misura diretta della fertilità di un individuo. Il riscontro di una condizione di "**normalità**" dei parametri seminali, infatti, non implica necessariamente una fertilità regolare, ma fornisce una stima del potenziale fertile del soggetto. Allo stesso modo un liquido seminale con parametri "**patologici**" potrebbe ugualmente essere in grado di fecondare. Pertanto, non di rado, si possono osservare gravidanze in donne con partner aventi liquidi seminali considerati patologici, e infertilità con partner aventi liquidi seminali definiti normali.

La "**normalità**" dei parametri seminali e cioè i rispettivi valori di riferimento utilizzati nella pratica clinica, derivano dall'osservazione della distribuzione in percentili dei parametri seminali di una serie di soggetti di accertata fertilità ►

(cioè le cui partner avevano concepito nei dodici mesi precedenti). L'OMS ha stabilito, per convenzione, il 5° percentile come limite di riferimento minimo. La **tabella 2** mostra i percentili riportati sul manuale dell'OMS per l'esecuzione dell'esame del liquido seminale.

Percentili dei parametri seminali

Parametri (unità)	N	Percentile								
		2.5	5	10	25	50	75	90	95	97.5
Volume (ml)	1941	1.2	1.5	2.0	2.7	3.7	4.8	6.0	6.8	7.6
Numero spermatozoi/eiaculato (10 ⁶ eiaculato)	1859	23	39	69	142	255	422	67	802	928
Numero spermatozoi/ml (10 ⁶ /ml)	1859	9	15	22	41	73	116	169	213	259
Motilità totale (PR + NP, %)	1781	34	40	45	53	61	69	75	78	81
Motilità progressiva (PR, %)	1780	28	32	39	47	55	62	69	72	75
Motilità non progressiva (NP, %)	1778	1	1	2	3	5	9	15	18	22
Spermatozoi immobili (IM, %)	1863	19	22	25	31	39	46	54	59	65
Vitalità (%)	428	53	58	64	72	79	84	88	91	92
Forme normali (%)	1851	3	4	5.5	9	15	24.5	36	44	48

Fonte: *Manuale di laboratorio WHO per l'esame del liquido seminale-SIAMS (Società Italiana di Andrologia e Medicina della Sessualità)*

Tabella 2

Dal punto di vista procedurale, l'esecuzione dello spermioγραμμα prevede una fas pre-analitica, una analitica e una post-analitica.

Nella fase **pre-analitica**, l'attenzione dell'operatore è volta ad appurare che il paziente abbia rispettato le norme di buona prassi per la raccolta del li-uido seminale.

Per una corretta standardizzazione, il paziente deve osservare un periodo di astinenza sessuale (inteso come mancanza di eiaculazione) compreso tra 3-5 giorni. Un mancato rispetto del periodo previsto può incidere negati-ivamente sulla conta spermatozoaria e sul volume dell'eiaculato (astinenza troppo breve), o può essere alla base di un'inadeguata morfologia e motilità (astinenza protratta). Il liquido deve essere raccolto in un contenitore sterile preferibilmente nella stessa struttura dove viene analizzato.

La **fase analitica** rappresenta dal punto di vista metodologico l'indagine reale in cui si valuta effettivamente la qualità seminale e consta di due momenti: - valutazione **macroscopica**, in cui sono esaminate volume, pH e caratteri-stiche reologiche quali aspetto, **fluidificazione** e **viscosità**; valutazione **microscopica**, in cui si valuta la popolazione spermatozoaria e la componente agametica.

♦ Valutazione macroscopica

La **fluidificazione** è completa se entro sessanta minuti un campione è omo-geneo e acquoso, senza coaguli. Microscopicamente, un campione non li-quefatto mostra una rete filamentosa in cui sono intrappolati gli spermatozoi che risultano immobili.

L'**aspetto** fisiologico di un campione, rilevato attraverso la semplice valuta-zione visiva, dovrebbe corrispondere ad una composizione omogenea, gri-gio-opalescente. Il contenuto cellulare aumenta secondo una scala che va dall'acquoso all'opalescente. Può essere osservato un colore rosso-bruno in caso di presenza di emazie (emospermia) e giallo in presenza di leucociti (leucocitospermia).

Il quantitativo di liquido eiaculato (**volume** espresso in ml), in associazio-ne con altri parametri quali pH, fluidificazione e conta nemaspermica, offre un'importante informazione sulla funzionalità delle ghiandole accessorie che partecipano alla composizione dell'eiaculato e sulle pervietà delle vie genitali; il riscontro di ipoposia può essere dovuto a patologie ostruttive delle vie spermatiche o a agenesia vescicolare, a eiaculazione retrograda parzia-le, a deficit androgenico o, infine, ad astinenza sessuale ridotta (<2 giorni). Il valore minimo di riferimento del volume seminale che consente di accertare una condizione di ipoposia è 1,5 ml.

Come accade per il volume, anche il **pH** seminale è influenzato dal bilancia-mento tra il secreto alcalino delle vescicole seminali e quello acido della pro-stata. Il **valore minimo di pH dovrebbe essere 7,2**, mentre non è stato iden-tificato un valore massimo.

La **viscosità** può essere normale, diminuita o aumentata. Sebbene alcu-ni autori abbiano attribuito l'iperviscosità alle infezioni delle vie genitali tale aspetto è ancora controverso.

♦ Valutazione microscopica

L'analisi microscopica consente di valutare la **concentrazione**, la **motilità** e la **morfologia** degli spermatozoi.

La **concentrazione** degli spermatozoi corrisponde al numero di cellule espresso in milioni/ml, diversamente dalla **conta totale** che rappresenta, invece, il prodotto della concentrazione per il volume dell'intero eiaculato. Il numero di spermatozoi presenti si correla con le percentuali di **fecondazione** e **gravidanza**. A oggi il **limite inferiore** di riferimento per la concentrazione

15 milioni di spermatozoi/ml mentre per la conta totale è **39 milioni** per eiaculato. Valori superiori a tali limiti stabiliscono la condizione fisiologica di **normozoospermia**. Valori inferiori a 15 milioni/ml di spermatozoi o 39 mi-lioni per eiaculato indicano casi di **oligozoospermia**. Se non si rilevano sper-matozoi, si può sospettare l'**azoospermia**. Il riscontro di spermatozoi dopo centrifugazione del campione e recupero del pellet, è definito come **cripto-zoospermia**.

Un efficiente grado di **motilità** nemaspermica è indispensabile affinché pos-sa avvenire la fertilizzazione dell'ovocita. Molteplici fattori, sia **intrinseci** sia **estrinseci**, sono in grado di influire sulla qualità del movimento; per esempio la struttura del flagello e l'attività enzimatica della dineina sono intrinseca-mente correlate alle caratteristiche funzionali dei nemaspermi, mentre la composizione biochimica del mezzo extracellulare in cui si trova lo sperma-tozoo (plasma seminale, muco cervicale, eccetera) è di natura prettamente estrinseca. Nonostante l'avvento negli ultimi anni dei sistemi di analisi com-puterizzata (CASA) l'osservazione diretta da parte di un operatore specia-lizzato continua ad essere il metodo più utilizzato per la valutazione della motilità. La motilità degli spermatozoi viene classificata come **progressiva** (rapida o lenta), **non progressiva**, **in situ** e **immobile**.

I limiti di riferimento sono per la motilità totale (progressiva e non) 40 per cento e per la motilità progressiva 32 per cento. Valori di motilità progressiva inferiori al 32 per cento definiscono la condizione di astenozoospermia.

Una ridotta motilità può essere dovuta a molteplici fenomeni di natura pato-

logica quali traumi, varicocele, infiammazioni (per esempio orchiti), ipogonadismo, criptorchidismo, presenza di anticorpi antispermatozoi, abuso di alcol o sostanze stupefacenti.

Qualora dovesse essere riscontrata una motilità ridotta si esegue il **test della vitalità**. Ciò consente di distinguere le forme immobili perché necrotiche da quelle con motilità ridotta per altre cause. Il test della vitalità, dunque, stima l'integrità dello spermatozoo identificando le cellule con membrana cellulare danneggiata. Quando la percentuale di spermatozoi vivi è inferiore al 58 per cento, si identifica una condizione di **necrozoospermia**.

La valutazione della **morfologia** distingue le **forme tipiche** da quelle **atipiche**, cioè da quelle che presentano alterazioni di una o più porzioni (testa, tratto intermedio o collo e coda).

Uno **spermatozoo tipico** presenta una testa liscia, con contorni regolari e di forma ovale e una zona acrosomiale ben definita, che copre il 40-70 per cento dell'area della testa, una regione post acrosomiale priva di vacuoli, un tratto intermedio sottile, regolare e della stessa lunghezza della testa. La coda dovrebbe essere più sottile del tratto intermedio con un calibro uniforme lungo tutta la sua lunghezza. Uno **spermatozoo atipico** può presentare difetti di testa (macrocefalia, microcefalia, assenza di acrosoma, a punta, vacuolata eccetera), difetti del tratto intermedio (collo angolato sottile eccetera) e difetti della coda (code doppie, attorcigliate eccetera). Difetti nel processo spermatogenetico e alcune patologie epididimarie sono associate ad un aumento di spermatozoi atipici. Il limite inferiore per le forme normali è del 4 per cento; al di sotto di tale limite si parla di teratozoospermia.

La presenza di **cellule non nemaspermiche** può suggerire un danno testicolare (cellule germinali immature), patologie dei dotti efferenti (epitelio ciliato) o infiammazioni delle ghiandole accessorie (leucociti). Qualora dovessero essere riscontrati spermatozoi agglutinati tramite aderenza testa-testa, coda-coda o in forma mista, deve essere valutata l'eventuale presenza di **anticorpi antispermatozoo**. Gli anticorpi antispermatozoo (ASA) possono essere IgA e IgG e vengono stimati mediante il MAR test o Immunobead. Nonostante i numerosi studi, la gestione clinica del paziente infertile di natura immunologica rimane ancora oggi controversa.

Test specialistici

In alcuni casi di **infertilità idiopatica** o in presenza di specifici sospetti clinici possono essere praticate indagini di approfondimento diagnostico come la valutazione della frammentazione del DNA spermatico, saggi biochimici e la misura dello stress ossidativo che ad oggi devono essere ancora considerate come indagini "non standardizzate".

La fase **post-analitica** prevede la validazione clinica del referto e la consegna. L'effettuazione di un corretto esame del liquido seminale richiede, oltre che personale altamente qualificato, un controllo di qualità interno ed esterno.

DIAGNOSTICA ORMONALE

Nella valutazione iniziale di un soggetto con alterazione del potenziale fertile e/o con diagnosi di infertilità, un ruolo fondamentale è affidato alla diagnostica ormonale. Lo studio dell'assetto ormonale consente di distinguere la presenza di una patologia primitiva testicolare, con conseguente danno della spermatogenesi, da una patologia indotta da un **deficit centrale** (ipotalamo-ipofisario) cioè da un ipogonadismo secondario in cui i testicoli hanno una potenziale buona funzione, ma ricevono uno stimolo inadeguato da parte dell'asse ipotalamo-ipofisi. Il profilo ormonale del

soggetto consente anche di stimare l'entità del danno tubulare. Inoltre dalla valutazione ormonale iniziale può essere programmato il management del paziente infertile, sia in senso **diagnostico** che **terapeutico**.

Lo **studio ormonale** "essenziale" del maschio infertile comprende la determinazione delle **gonadotropine** (LH ed FSH) e del **testosterone totale** (T). La valutazione critica del profilo ormonale basale può suggerire l'esecuzione di esami di approfondimento come il dosaggio della prolattina (PRL) e dell'estradiolo (E2), mentre la valutazione di altri ormoni ipofisari o surrenali, così come gli ormoni tiroidei possono risultare utili per una corretta diagnosi solo in caso di uno specifico quadro clinico.

◆ FSH, LH e T

I livelli sierici di FSH, LH e T permettono di definire se è presente una reale alterazione della funzione testicolare, di stimarne l'entità e di indirizzare il clinico all'identificazione della sede dell'alterazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonade.

In maniera sintetica le cause di una possibile alterazione della spermatogenesi e/o della funzione testicolare *in toto* possono essere:

- ◆ **post-testicolari** (come in corso di processi ostruttivi o sub-ostruttivi delle vie genito-urinarie);
- ◆ **testicolari**;
- ◆ **pre-testicolari** (dette anche centrali).

A queste cause si aggiunge la possibilità di una insensibilità agli androgeni per la quale la spermatogenesi è alterata per la ridotta risposta periferica al T. Livelli sierici di **LH ed FSH elevati**, associati a **bassi livelli di T**, indicano una condizione di ipogonadismo primario (ipogonadismo ipergonadotropo). Livelli sierici di **LH ed FSH normali/bassi** associati a **livelli di T bassi** sono, invece, suggestivi di un ipogonadismo secondario a patologia ipotalamo-ipofisaria (ipogonadismo ipogonadotropo). In tali casi è opportuno valutare l'integrità delle altre secrezioni ipofisarie ed eventualmente eseguire una **RMN senza e con mezzo di contrasto** della regione diencefalo-ipofisaria. L'FSH risulta essere un discreto e utilissimo **marker** della funzione spermatogenetica e della "salute" delle cellule di Sertoli. L'**aumento dell'FSH**, infatti, è predittivo di una riduzione del patrimonio germinale tubulare e di una riduzione della conta totale spermatica (da oligozoospermia ad azoospermia).

Per quanto sia particolarmente stimolante dal punto di vista clinico ricercare cause "ormonali" di infertilità maschile, in realtà, nella maggior parte dei casi i livelli di FSH, LH e T risultano normali. Tali condizioni sono definite come **infertilità idiopatiche**.

La distinzione tra soggetti con verosimile **patologia primitiva testicolare** e soggetti con una condizione idiopatica non può essere effettuata solo sulla base dell'assetto ormonale ed in particolare dei livelli di FSH, ma si ritiene che valori di FSH superiori a 7-8 UI/L indichino più frequentemente un danno testicolare primitivo piuttosto che una infertilità idiopatica.

I livelli di T sierico risultano di ausilio nella comprensione di quadri clinici specifici o per interpretare i livelli delle gonadotropine. In alcune condizioni

utile valutare, in aggiunta, i livelli di T libero calcolandolo attraverso il T totale, l'albumina e l'**SHBG** (proteina di trasporto) con il calcolatore informatizzato ritrovabile sul sito www.issam.ch/freetesto.htm. Tale calcolo risulta più affidabile della determinazione diretta dei livelli di testosterone libero. Si considerano normali valori di T totale > 12 nmol/L (346 ng/dl).

La **tabella 3** mostra i diversi quadri ormonali riscontrabili nel soggetto infertile e l'interpretazione sintetica degli stessi.

Principali alterazioni ormonali nel maschio infertile

LH	FSH	T	Interpretazione
			Cause post-testicolari (ostruzioni-subostruzioni), cause N N testicolari (patologie testicolari di lieve entità- ipogonadismo ipogonadotropo funzionale, infertilità idiopatica)
↑	↑	↓	Cause testicolari (patologie severe con danno sia della steroidogenesi sia della spermatogenesi)
N	↑	N	Cause testicolari (interessamento della sola componente tubulare-spermatogenetica)
↓	↓	↓	Cause pre-testicolari (ipogonadismo ipogonadotropo di diversa origine es. S. di Kallman, iperprolattinemia, ipogonadismo ipogonadotropo isolato e varianti)
↓	↓	↑	Cause pre-testicolari (somministrazione di androgeni-doping, tumori androgeno-secermenti)
↑	↑	↑	Cause testicolari (insensibilità agli androgeni-forma minima)

(N = nei limiti della norma; le frecce indicano livelli elevati o ridotti degli ormoni corrispondenti)

Tabella 3

Esami ormonali di secondo livello: PRL, E2, e altri ormoni

Come già indicato precedentemente, la determinazione dei livelli di **PRL** non necessaria in tutti i pazienti con infertilità maschile, ma solo in una sospetta patologia ipotalamo-ipofisaria o in caso di concomitante utilizzo di farmaci che possono interferire con i livelli di PRL (per esempio fenotiazine, dopami-no-antagonisti eccetera). In caso di alterazione del livello basale risulterà necessaria la determinazione dei livelli su due campioni prelevati ad intervalli di trenta minuti. Si considerano normali livelli fino a **15 ng/ml**. In presenza di specifica patologia ipofisaria sarà necessario valutare la funzionalità degli altri assi endocrini (GH-IGF1, TSH-tiroide, ACTH-surrene). I dosaggi dell'E2 possono, invece, essere utili in soggetti infertili con sintomatologia o obiettività specifica con ginecomastia, disfunzione erettile, insufficienza epatica e tumore testicolare. Sono considerati normali livelli tra 25-125 pmol/L.

DIAGNOSTICA STRUMENTALE

La diagnostica strumentale risulta di ausilio alla valutazione clinica e biochi-mica. Lo studio ecografico delle strutture scrotali (testicoli, epididimi e por-zioni scrotali dei deferenti), della prostata e delle vescicole seminali consente di ottenere informazioni utilissime per un corretto inquadramento del sog-getto infertile.

Ecografia scrotale

L'ecografia scrotale, eseguita con sonda lineare ad elevata risoluzione e frequenza e con Color Doppler adeguato per flussi lenti, consente di valutare tutte le strutture in maniera ottimale e di stimare eventuali alterazioni dei flussi vascolari sia arteriosi che venosi. L'esame viene eseguito in posizio-ne supina e in una seconda fase si valutano i vasi del plesso pampiniforme in posizione eretta al fine di diagnosticare un eventuale varicocele. L'esame prevede inizialmente la valutazione degli involucri scrotali per valutare cisti o calcificazioni dell'albuginea, raccolte fluide (ematiche o idrocele), scrotoliti (piccole aree iperecogene maggiormente presenti al fondo scrotale). Lo stu-

dio dei testicoli consiste nella valutazione della sede dei didimi, delle dimen-sioni (volume), della ecostruttura e della vascolarizzazione. I testicoli possono essere in sede scrotale, inguinale (testicolo retrattile o criptorchidismo) o al limite dell'anello inguinale inferiore e possono essere ruotati di 90° (testicolo trasverso) o 180° (inversione testicolare). In età adulta i testicoli dovrebbero avere una dimensione volumetrica compresa tra **12 e 25 ml**. Sono considerati ai limiti inferiori della norma volumi tra i 10 e 12 ml e francamente ridotti volumi inferiori ai 10 ml. Il volume dei testicoli viene calco-lato dalla stima dei tre diametri mediante la formula dell'ellissoide (moltiplicando i tre diametri per 0,52). Tali misurazioni consentono la stima di eventuali dismetrie testicolari, spesso derivanti da patologie in atto o pregresse monolaterali. L'e-costruttura testicolare normale è omogenea, con echi fini e compatti in tutti gli ambiti tranne che in una porzione mediana iperecogena (*mediastinum testis*). La riduzione della ecogenicità testicolare associata a formazione di aree definibili come "**cribrate**" o "**marezzate**" consente di ipotizzare una testicu-lopatia. La presenza di microcalcificazioni può essere esito di una patologia acquisita (post-orchite, torsione, HIV), o di una patologia congenita (criptor-chidismo, sindrome di Klinefelter, neurofibromatosi, Malattia di Fabry). La **microlitiasi** testicolare, caratterizzata da millimetriche formazioni ipe-recogene testicolari, prive di coni d'ombra posteriori, è stata in alcuni studi associata a incremento del rischio di sviluppare neoplasie testicolari e per-tanto necessita di periodici controlli ecografici. La presenza di lesioni nodulari testicolari singole o multiple e mono o bi-laterali, infine, impone una corretta caratterizzazione delle stesse. Escludendo le lesioni cistiche, caratteristicamente anecogene, tutte le lesioni testicolari non risultano diagnosticabili ecograficamente, ma ne-cessitano di una valutazione istologica. In caso di lesioni singole subcenti-metriche ed in relazione al paziente è possibile effettuare solo uno stretto *follow-up* ecografico. L'ecografia con mezzo di contrasto ecografico e la RMN con mezzo di contrasto non consentono, ad oggi, di modificare l'iter diagnostico terapeutico delle lesio-ni testicolari e quindi la valutazione istologica resta quasi sempre necessaria. La valutazione della vascolarizzazione testicolare consente di individuare eventuali flogosi (incremento dei flussi intratesticolari) o infarti/severe testi-cuolopatie (riduzione dei flussi). Dopo la valutazione testicolare si esegue **lo studio delle strutture epididi-marie e del deferente** stimandone le dimensioni in tutte le porzioni, l'ecoge-nicità e l'ecostruttura in modo da stimare la presenza di cisti e/o fenomeni flogistici o post-flogistici/infettivi. Infine si studia il **funicolo spermatico** e l'eventuale distribuzione di ectasie venose in sede peritesticolare e/o sottotesticolare con valutazione dei rela-tivi flussi basali e durante manovra di Valsalva (inspirazione profonda seguita da contrazione addominale) e tale valutazione è completata dallo studio in ortostatismo. La presenza di ectasie con reflusso patologico basale o dopo manovra di Valsalva e la sede delle stesse consentono di diagnosticare la presenza di varicocele, fattore di rischio per riduzione della fertilità, e di clas-sificarlo in una scala in 5 gradi (secondo Sarteschi).

Ecografia prostato-vescicolare

L'ecografia prostato-vescicolare può essere eseguita per via trans-addomi-nale o per via trans-rettale. La prima consente di ottenere informazioni circa i margini, l'ecostruttura e il volume prostatico e di visualizzare le vescicole se-minali e può risultare inadeguata in soggetti con maggiore pannicolo adiposo.

La seconda, oltre a consentire una adeguata valutazione, indipendente dalle caratteristiche della parete addominale, di quanto già offerto dall'esecuzione per via trans-addominale, permette di valutare approfonditamente tutte le caratteristiche deferenziali e vescicolari compatibili con patologie ostruttive/sub ostruttive delle vie spermatiche ed eventuali agenesie vescicolari.

La **prostata** si presenta differente in relazione all'età del soggetto, sia come struttura che come volume. Si ritiene normale una prostata in un soggetto di giovane età con un volume <30 ml e con una ecostruttura omogenea e compatta. La disomogeneità per presenza di aree ipo/anecogene e/o iper-recogene può suggerire/confermare una possibile prostatite. Le formazioni cistiche sono spesso congenite e sono soprattutto utricolari. L'approfondimento color doppler con valutazione della vascolarizzazione può essere di ausilio per la stima delle flogosi.

Le **vescicole** si presentano come strutture claviformi e spesso con dimensioni ed ecogenicità particolarmente variabile da soggetto a soggetto. La stima delle dimensioni e della ecogenicità (eventuale presenza di aree cistiche o pseudocistiche) insieme alla valutazione delle ampole deferenziali e dei tratti esplorabili dei deferenti, consentono di ipotizzare fattori post-testicolari alla base dell'infertilità-ipofertilità.

DIAGNOSTICA MICROBIOLOGICA

L'esecuzione di esami di diagnostica microbiologica, in particolare di **spermiocoltura e tamponi uretrali** risulta fondamentale per la ricerca di patogeni potenzialmente inficanti il processo spermatogenetico e le funzioni prosta-to-vescicolari.

Le infezioni possono modificare la qualità seminale attraverso diversi meccanismi:

- produzione di citochine infiammatorie (interleuchine 1 e 8);
- alterazione della motilità o delle funzioni dell'acrosoma;
- alterazioni strutturali scrotali o prosta-to-vescicolari per danno citotossico. I meccanismi patogenetici risultano diversi a seconda del patogeno e delle strutture genitali coinvolte. I patogeni maggiormente riscontrati e per i quali è stato accertato un ruolo nella riduzione della fertilità sono l'*E.Coli*, l'*Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma*, *Chlamydia trachomatis*. Tra i virus gli *Herpes Virus*, *HIV* e recentemente *HPV* sono stati associati a riduzione della fertilità.

Il riscontro di una infezione richiede sempre una valutazione specialistica al fine di stabilire il corretto **management** e **counselling** non solo del soggetto, ma della coppia.

DIAGNOSTICA CITOLOGICA E AGOASPIRATO TESTICOLARE

L'analisi citologica dopo agoaspirazione consente di studiare a fondo le caratteristiche dell'epitelio seminifero individuando la causa specifica del ridotto (o assente) numero di spermatozoi conseguente a problematiche di natura ostruttiva o secretiva. Nell'ambito di queste ultime, la metodica consente di stabilire diversi gradi di ipospermatogenesi, associati o meno a turbe maturative.

Il risultato dell'analisi citologica è un utilissimo strumento predittivo di ri-sposta a eventuali terapie (in particolare quella con FSH), dato che in caso di turbe maturative tale terapia non risulta utile, mentre è valida in caso di ipospermatogenesi senza arresto maturativo.

L'agoaspirazione è una procedura rapida, eseguibile in regime ambulatoriale mediante un comune ago butterfly da 23 gauge. Dal punto di vista analitico, l'esame si focalizza sull'identificazione delle cellule germinali (Spermatogoni, Spermatoцитi I e II, Spermatoидi precoci/tardivi, Spermatozoi) e delle cellule del Sertoli, dalle cui percentuali sul totale delle cellule gametiche si ricavano rispettivamente l'**indice spermatico (SI)** e l'**indice sertoliano (SEI)** che offrono una misura dell'attività spermatogenetica.

In base al quadro citologico, si identificano diverse condizioni:

- **spermatogenesi normale**: prevalenza delle cellule germinali rispetto alle cellule del Sertoli con l'indice sertoliano SEI di circa il 30 per cento ($\pm 11,6$ per cento);
- **ipospermatogenesi**: ribaltamento della relazione tra componente germi-nativa e sertoliana. A una marcata riduzione della componente gametica (lieve, moderata o grave) consegue un indice SEI elevato;
- **arresto maturativo (completo o parziale)**: aumento della percentuale di forme immature a monte del blocco del processo spermatogenetico (spermatogoni, spermatoцитi o spermatoидi) rispetto alle forme mature. Dal punto di vista clinico, un blocco maturativo precoce (a livello spermatogoniale-spermatoцитi-co primario) è associato ad elevati livelli di FSH, mentre quelli tardivi (spermato-citico secondario-spermatidico) si accompagnano a normali livelli di FSH;
- **sindrome a sole cellule del Sertoli (SCOS)**; le uniche cellule riscontrate nel preparato citologico sono cellule del Sertoli (assenza completa di cellule della linea germinale);
- **sclerosi tubulare**; ossia assenza di tubuli seminiferi.

DIAGNOSTICA GENETICA

Come esaminato nel paragrafo inerente "le cause genetiche di infertilità maschile", numerose sono le condizioni, di derivazione genetica, capaci di determinare infertilità. Pertanto anche la diagnostica genetica sta avendo un ruolo sempre di maggiore rilievo nello studio di soggetti infertili. È indispensabile quando esiste un sospetto clinico di patologia "genetica" per porre diagnosi e programmare il corretto **management**, ma è anche necessaria quando la coppia intraprende un iter di procreazione medicalmente assistita (PMA). I test genetici maggiormente praticati sono:

- il cariotipo (per svelare anomalie cromosomiche);
- lo studio delle microdelezioni del cromosoma Y;
- lo studio delle mutazioni del CFTR per la fibrosi cistica.

Altri test genetici di impiego meno comune si praticano quando il sospetto clinico indirizza verso patologie particolari come ad esempio in caso di ipogonadismo ipogonadotropo con ipo-anosmia che può indicare la sindrome di Kallmann. Quest'ultima viene diagnosticata esaminando il gene *Kal-1*, che

il gene posto sul cromosoma X, maggiormente implicato nella patogenesi di questa condizione, sebbene numerosi geni siano stati ormai associati e analizzabili mediante **next generation sequencing**.

Lo studio genetico dell'AR sul cromosoma X può essere utile per diagnosticare rare forme di insensibilità parziale agli androgeni come causa di infertilità.

Di non comune utilizzo nella pratica clinica è lo studio dei **polimorfismi del-FSHR**, che attualmente sono ipotizzati come causa possibile di infertilità e di ridotta risposta alla terapia con FSH nell'uomo. In futuro, questa ricerca, potrebbe aiutare l'andrologo a predire la risposta alla terapia con gonadotropine in un soggetto infertile.

APPROCCIO TERAPEUTICO AL MASCHIO INFERTILE

L'approccio terapeutico all'infertilità maschile è probabilmente tra le sfide più complesse della medicina. Le terapie a oggi disponibili, pur se instaurate dopo una accurata diagnostica e dopo la rimozione degli agenti potenzialmente dannosi, non sempre consentono di ottenere i risultati sperati sia dal paziente che dal clinico. La terapia dell'infertilità maschile è empirica e quindi **"incerta" per definizione**.

I pazienti dovrebbero sempre essere messi al corrente dell'eventuale possibile inefficacia della stessa e i medici dovrebbero sempre essere pronti a riconoscere l'insuccesso della terapia instaurata al fine di modificarla o di indirizzare la coppia al passo terapeutico successivo come una tecnica di PMA. È giusto anche tener presente che per il clinico lo scopo della terapia non è di rendere visibili i risultati (per esempio miglioramento della motilità dopo terapia con antiossidanti): il risultato ultimo è sempre il raggiungimento di una gravidanza e meglio ancora di una nascita.

Spesso, infatti, è ipotizzabile un miglioramento della qualità globale del seme e quindi del suo potenziale fertile non attraverso l'aumento del numero o il miglioramento di motilità e morfologia, ma attraverso l'ottimizzazione di funzioni più difficili da stimare come la **funzione mitocondriale, le funzioni citoplasmatiche, l'ottimizzazione dei processi di condensazione e decondensazione** della cromatina spermatica eccetera.

Il primo approccio al maschio infertile dovrebbe prevedere in prima istanza l'ottimizzazione del regime dietetico e dello stile di vita. Tra le terapie farmacologiche si annoverano la **terapia non ormonale, la terapia ormonale e la terapia chirurgica**.

TERAPIA NON ORMONALE

La terapia farmacologica non ormonale è utile nelle forme di infertilità in cui si riscontrano alterazioni quantitative e/o qualitative seminali da "cause post-testicolari" (escretorie non ostruttive) o in forme idiopatiche. Tra le terapie non ormonali rientrano:

- **antibiotici**: prescritti in seguito a positività degli esami microbiologici;
- **antinfiammatori non steroidei (FANS)**: prescritti in caso di flogosi delle ghiandole sessuali accessorie maschili (prostatite, vesciculiti ed epididimiti);
- **decontratturanti** (per esempio flavossato) e mucolitici (acetilcisteina): impiegati in caso di sospetto clinico/ecografico di stasi delle secrezioni prostatiche/vescicolari;
- **procinetici** (carnitine e coenzima Q10): prescritti in presenza di alterazione della motilità spermatica, soprattutto se associata a flogosi;
- **antiossidanti vitaminici e non vitaminici**: per ripristinare la normale funzione antiossidante (scavenger) del plasma seminale la cui deplezione è spesso secondaria a pregressa patologia infiammatoria/infettiva delle ghiandole sessuali accessorie maschili;
- **corticosteroidi**: utili in presenza di autoimmunizzazione (presenza di anticorpi antispermatozoo).

A tali farmaci, spesso disponibili in commercio in combinazione, risulta associati componenti come acido folico, zinco, selenio, arginina, acido aspartico e inositolo al fine di agire su diversi sistemi cellulari implicati nel complesso meccanismo spermatogenetico e sulle funzioni delle ghiandole sessuali accessorie.

TERAPIA ORMONALE

La terapia ormonale con farmaci che agiscono modulando a diversi livelli l'asse ipotalamo-ipofisi-testicolo è certamente una valida opzione terapeutica, ma deve essere prescritta solo a soggetti adeguatamente selezionati. A oggi l'unica terapia ormonale che presenta indicazione per la cura dell'infertilità maschile è quella con **gonadotropine**.

La terapia con gonadotropine (FSH, hCG₂) viene utilizzata con efficacia nel trattamento dei soggetti con ipogonadismo ipogonadotropo, dove la combinazione FSH + hCG (azione LH simile) è in grado di stimolare la spermatogenesi, aumentare il volume testicolare e consentire concepimenti anche spontanei indipendentemente dal raggiungimento di valori seminali definibili come normali. La terapia con solo FSH, nella sua forma ricombinante (rFSH) o altamente purificata (hp FSH) può essere utile anche in caso di quadro seminologico di oligo-asteno-teratozoospermia idiopatica.

La **Nota AIFA n. 74** regola la somministrazione delle gonadotropine, stabilendo che la prescrizione delle stesse è a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), su diagnosi e piano terapeutico rilasciato da strutture specialistiche e limitatamente al trattamento dell'infertilità maschile in soggetti con valori di FSH normali e comunque non superiore a 8 mUI/ml. Un ulteriore approccio terapeutico è costituito dall'utilizzo di **farmaci ad attività anti estrogeniche**, per il loro effetto sul rilascio di gonadotropine (stimolano il rilascio di LH ed FSH per riduzione del **feedback** negativo degli estrogeni a livello ipofisario) che però sono considerate **off-label**.

TERAPIA CHIRURGICA

Nella gestione clinica dell'infertilità maschile, le tecniche chirurgiche trovano spazio prevalentemente nel paziente affetto da azoospermia, che sia questa da danno primitivo testicolare o da processi ostruttivi delle vie seminali congeniti o acquisiti.

Le tecniche oggi disponibili hanno come obiettivo o la ricanalizzazione delle vie seminali o il prelievo degli spermatozoi e/o tessuto testicolare al fine di utilizzarlo per tecniche di PMA (ICSI).

Le tecniche di ricanalizzazione richiedono un'esperienza dell'operatore specifica in tale settore e sono gravate da una elevata percentuale di recidive e di insuccesso. A oggi le tecniche più frequentemente utilizzate sono la **TESE (Testicular Sperm Extraction)** e la **MicroTeSE (MICROscopic Testicular Sperm Extraction)**. Descritta per la prima volta da Schoysman nel 1993, la TESE è una tecnica in grado di prelevare spermatozoi mediante biopsia testicolare, eseguita dall'operatore mediante una o più incisioni. Secondo i dati forniti dalla letteratura, i tassi di recupero degli spermatozoi, con tecnica TESE, vanno dal 16,5 all'80 per cento e i tassi di nascite da spermatozoi recuperati con tale tecnica variano tra il 20 e l'80 per cento.

La MicroTeSE, introdotta da Schlegel nel 1999, prevede l'osservazione microscopica intraoperatoria dei tubuli seminiferi, al fine di individuare e prelevare tubuli con più alta probabilità di avere una spermatogenesi attiva al loro interno. Un ulteriore vantaggio della tecnica è quello di preservare la vascolarizzazione del testicolo. Una recente meta-analisi ha dimostrato che tale tecnica è in grado di consentire un "recupero" di spermatozoi maggiore di circa 1,5 volte rispetto alla TESE. Tecnica microchirurgica è la **MESA (MICRO surgical Epididymal Sperm Aspiration)**, tecnica di aspirazione dall'epididimo utilizzata soprattutto in caso di azoospermie ostruttive.

hCG o gonadotropina corionica umana.

CONCLUSIONI

L'infertilità di coppia coinvolge circa il 15 per cento delle coppie in età fertile ed è per tale motivo da considerare un problema di salute pubblica di enorme rilevanza. L'identificazione dei fattori maschili coinvolti nell'infertilità di coppia richiede un fine conoscenza dei complessi processi che regolano l'apparato riproduttivo, i possibili interferenti sulla funzione spermatogenetica, siano essi endogeni o esogeni, e la rilevanza dei dati derivanti dalla diagnostica.

L'andrologo dedicato alla medicina della riproduzione dovrebbe sempre stabilire un corretto iter diagnostico-terapeutico in relazione non solo alle caratteristiche e patologie del partner maschile, ma anche in relazione alle condizioni riscontrate nella donna. Spesso, infatti, la scelta del trattamento da intraprendere, sia di tipo farmacologico o chirurgico o il necessario

ricorso a tecniche di PMA, viene effettuata sulla base di un "fattore tempo" indotto dall'età della donna o della stimata riserva ovarica. È corretto programmare, nella maggior parte dei casi, un periodo compreso tra i tre e sei mesi in cui concludere l'intervento diagnostico-terapeutico andrologico. L'approccio terapeutico all'infertilità maschile resta probabilmente tra le sfide più complesse e affascinanti della medicina e per tale motivo costituirà un fervido campo per la ricerca scientifica nei prossimi anni.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

Infertilità maschile: fisiopatologia, clinica, diagnostica e terapia. C. Foresta et al., 2009. *Quaderni della salute n. 13*: "Criteri di appropriatezza strutturale, tecnologica e clinica nella prevenzione, diagnosi e cura delle patologie andrologiche". Ministero della salute, 2012". *Williams Textbook of Endocrinology*, 12th Edition. Shlomo Melmed, MD et al., 2015 *Manuale di laboratorio WHO per l'esame del liquido seminale*. Traduzione italiana SIAMS 2010.

MODALITÀ DI PARTECIPAZIONE AL CORSO

TEST

Punto Effe, per il 2015, propone 3 corsi FAD per complessivi 37,5 crediti formativi, aperti a tutti i farmacisti territoriali.

È possibile fruire dei corsi esclusivamente in combinazione con l'abbonamento alla rivista. Per maggiori informazioni www.edracorsi.it

QUALE DELLE SEGUENTI PATOLOGIE SI RISCONTRA CON MAGGIORE FREQUENZA NEL MASCHIO CON RIDUZIONE DEL POTENZIALE FERTILE?

Varicocele
Criptorchidismo
Anorchia
Ipogonadismo ipogonadotropo

QUAL È IL RANGE DI GIORNI DI ASTINENZA CONSIGLIATO PER ESEGUIRE LO SPERMIOGRAMMA?

3-5 giorni
3-7 giorni
3-6 giorni
1-7 giorni

COSA SI INTENDE PER OLIGOZOOSPERMIA?

Ridotta motilità degli spermatozoi
Ridotta concentrazione degli spermatozoi
Alterata morfologia degli spermatozoi
Ridotta motilità e ridotta concentrazione degli spermatozoi

LA TERAPIA CON FSH RICOMBINANTE UMANO PER L'INFERTILITÀ MASCHILE:

Può essere efficace nei soggetti con FSH sierico >8 mIU/ml
Può essere efficace nei soggetti con FSH >10 mIU/ml
Può essere efficace nei soggetti con FSH >12 mIU/ml
Può essere efficace nei soggetti con FSH <8 mIU/ml

IL PARAMETRO CLINICO PIÙ IMPORTANTE NELLA VALUTAZIONE DI UN SOGGETTO INFERTILE È:

Il volume del pene
Il volume del liquido seminale
Il volume dei testicoli
Il volume della prostata

IL PARAMETRO ORMONALE CHE RISULTA DI AUSILIO NELL'INIZIALE CLASSIFICAZIONE DI UNA IPOFERTILITÀ COME DA DANNO PRIMITIVO TESTICOLARE È:

17B-Estradiolo
LH
FSH
25-OH vitamina D

MODULO 7

Pluripatologie in geriatria

ABSTRACT

Nel modulo sono riportati dati relativi all'invecchiamento della popolazione come fenomeno globale secondo le stime dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). Viene evidenziata, in particolare, la situazione dell'invecchiamento in Italia, che registra una popolazione di ultra sessantacinquenni del 21,5 per cento, con conseguente aumento delle pluripatologie croniche nei pazienti. Inoltre, vengono riportate le definizioni di multimorbidità distinta dalla comorbidità nonché la complessità delle condizioni morbose. Sono evidenziati i rischi legati alla politerapia nella pluripatologia e l'applicazione delle linee guida nazionali e internazionali progettate per le singole patologie. Infine, sono descritti alcuni casi clinici di soggetti anziani con pluripatologie in cui si evidenzia come nella pratica clinica possano verificarsi le inapproprietezze prescrittive.

Alfredo Postiglione¹, Graziella Milan²,
Vincenzo Canonico³, Maddalena
Illario³, Antonio Cittadini³, Enrica
Menditto⁴, Daria Putignano⁴, Denise
Fiorentino⁴, Ettore Novellino⁴

*Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università
Federico II di Napoli*

²Centro Geriatrico Frullone, Asl Napoli 1 Centro

*Dipartimento di Scienze Mediche
Traslazionali, Università Federico II di Napoli*

*Dipartimento di Farmacia,
Università Federico II di Napoli*

EPIDEMIOLOGIA

Le innovazioni in ambito medico e sociale, intese come i miglioramenti dello stile di vita, la disponibilità di nuove tecniche diagnostiche e terapeutiche e l'implementazione del *welfare state*, hanno determinato negli ultimi decenni un aumento dell'età media della popolazione e del numero di pazienti con patologie croniche e quadri polipatologici.

Il 12 per cento della popolazione mondiale, nel 2015, è stato rappresentato da persone di età superiore ai 60 anni. L'invecchiamento è diventato un fenomeno globale: secondo l'OMS in quasi tutti i Paesi del mondo la proporzione di persone con più di 65 anni sta aumentando velocemente. Il tasso di crescita annuo si attesta infatti intorno al 3 per cento. Il numero di anziani nel mondo è destinato a crescere ancora raggiungendo 1,4 miliardi entro il 2030, 2,1 miliardi entro il 2050, e potrebbe salire a 3,2 miliardi nel 2100.

Attualmente, l'Europa ha la maggiore percentuale di anziani (24 per cento della popolazione totale) i quali vivono più a lungo e in buona salute: dal 1960 infatti l'aspettativa di vita alla nascita è aumentata di otto anni e le proiezioni demografiche prevedono un ulteriore aumento di cinque anni nel corso dei prossimi quarant'anni.

L'Italia risulta il Paese più vecchio nel panorama mondiale, data la fecondità particolarmente bassa e la durata media della vita tra le più alte (speranza di vita alla nascita: 83 anni). La composizione della popolazione residente nel nostro Paese per genere ed età è rappresentata dalla tradizionale **piramide**. Negli ultimi quindici anni la piramide ha subito una **rettangolarizzazione** a causa della contrazione delle nascite e del processo di invecchiamento, or-mai avanzato. La quota di giovani infatti è estremamente contenuta (17 per

cento), mentre quella di anziani e grandi anziani è consistente e in crescita (*figura 1*).

Popolazione per età, sesso e stato civile - Italia 2011



Fonte: *dati Istat*

Figura 1

In particolare il **21,5 per cento** della popolazione italiana è rappresentata da **ultra sessantacinquenni** di cui il **10,7** dei soggetti ha tra i **64 e i 75 anni**, il **7,7** tra i **75 e gli 84 anni** e il **3,1** più di **85 anni**. Secondo le proiezioni epidemiologiche, **nel 2050 la porzione di anziani e grandi anziani in Italia arriverà al 30 per cento dell'intera popolazione** (figura 2): La Regione più anziana è la Liguria, seguita da Friuli Venezia Giulia, Piemonte e Toscana. Analizzando inoltre il rapporto tra i generi è chiaro che le donne godono di una sopravvivenza più elevata (speranza di vita alla nascita donne 85 anni vs uomini 80,3 anni).

Proiezione della composizione della popolazione per fasce d'età in Italia, 2010- 2050

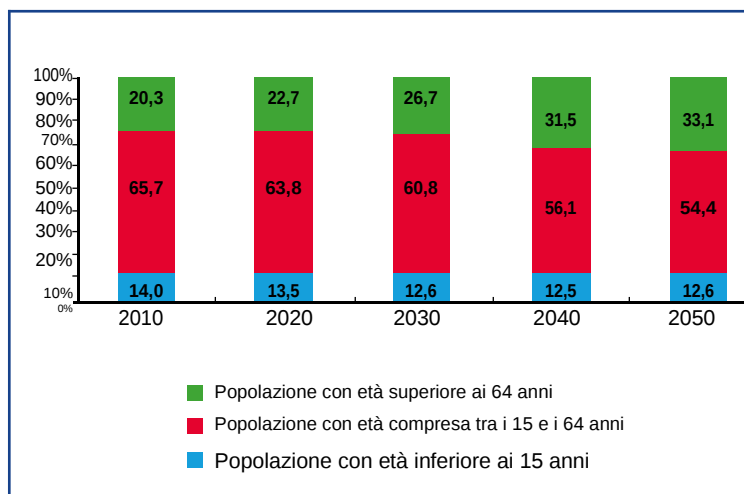


Figura 2

L'invecchiamento della popolazione è inevitabilmente legato a una molteplicità di patologie croniche. Negli ultimi decenni abbiamo infatti assistito a una transizione epidemiologica: sono diminuiti i casi di malattie infettive ed è aumentata l'incidenza delle patologie cronicodegenerative. Tali patologie, apparentemente indipendenti l'una dall'altra e presenti nello stesso paziente, si manifestano a oggi nelle fasce d'età sempre più avanzata determinando un aumento dei bisogni assistenziali.

In Italia, nel 2012 circa 38 pazienti su 100, di età superiore ai 65 anni, sono risultati affetti da patologie croniche. Il 57 per cento degli anziani soffre di artrosi, il 55 di ipertensione, il 38 di problemi respiratori, il 17 di diabete, il 17 di cancro, il 16 di osteoporosi. Le statistiche di mortalità offrono un chiaro quadro epidemiologico, evidenziando inoltre come tali patologie siano re-sponsabili del 92 per cento di tutte le morti nel nostro Paese, con una maggiore rilevanza per quelle cardiovascolari (41) e oncologiche (28) (figura 3).

La multimorbilità o coesistenza di più patologie, di eventuali disabilità fisiche e/o cognitive o di sindromi geriatriche, è la principale caratteristica del paziente anziano "moderno", meglio definito come "complesso". Essa va distinta dalla **comorbidità** che invece è caratterizzata dalla presenza di ogni altra patologia distinta, preesistente o coesistente rispetto alla malattia "indice", ovvero alla malattia che determina un peggioramento dello stato di salute in un individuo, e/o l'evento acuto o la malattia che ne condiziona maggiormente la prognosi.

Distribuzione delle principali cause di morte in base alla mortalità proporzionale (Italia 2011). Il totale delle malattie non trasmissibili rappresenta il 92 per cento di tutte le morti

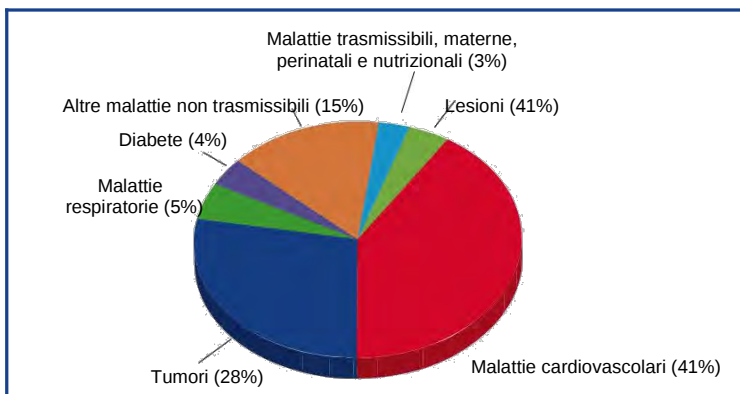


Figura 3

LA GESTIONE DEL PAZIENTE COMPLESSO

La **complessità**, lungi dall'essere una semplice sommatoria delle condizioni morbose che lo compongono, **rappresenta un'entità fenomenica con caratteristiche peculiari in termini di eziopatogenesi, necessità terapeutiche e prognosi.** La gestione del paziente complesso richiede un approccio che vada al di là del semplice coordinamento delle varie prestazioni specialistiche, ma che si configuri come messa a punto di percorsi diagnostico-terapeutici-riabilitativi il più possibile **individualizzati**, con buon rapporto costo/efficacia, e che prevedano sempre di più l'**empowerment** del paziente e della sua famiglia e la costituzione di percorsi assistenziali in continuità ospedale-territorio.

La prevalenza della multimorbilità, pur variando a seconda della casistica considerata e degli studi condotti, **si attesta intorno a un terzo della popolazione adulta e aumenta con l'età, raggiungendo il 60 per cento degli individui di età compresa tra 55 e 74 anni.**

La terapia farmacologica rappresenta la strategia più comunemente adottata per la multimorbilità. Tuttavia la scelta di una terapia appropriata al paziente geriatrico è molto difficile a causa delle alterazioni dei processi di farmacocinetica e farmacodinamica indotte dall'invecchiamento e della complessità delle condizioni cliniche. Per una farmacoterapia efficace e sicura sarebbe opportuno un adeguato processo di sviluppo, di sperimentazione clinica e di produzione dei farmaci, una prescrizione razionale, una somministrazione e un utilizzo sicuro, comprensivi di monitoraggio dell'efficacia del farmaco e degli **outcome** di salute del paziente.

Il regime terapeutico di elezione per la multimorbilità è rappresentato dalla politerapia definita come l'assunzione di cinque o più tipi di farmaci al giorno. Secondo quanto pubblicato dal *Geriatrics Working Group* dell'Agenzia italiana del farmaco, il 55 per cento degli anziani italiani assume dai cinque ai nove farmaci al giorno e il 14 per cento dieci o più di dieci.

La politerapia scaturisce dall'applicazione di linee guida, nazionali o internazionali progettate per la gestione di singole patologie. Le attuali linee guida non tengono conto della multimorbilità e della complessità dei pazienti e soprattutto si fondano su evidenze scientifiche desunte da trial clinici effet-

tuati su campioni di popolazioni, quasi mai anziane, complesse e pluritratte. In tale contesto due sono gli scenari che si possono verificare. Da un lato i **pazienti anziani potrebbero essere sottotrattati per le patologie croniche**: la paura di eccedere nella prescrizione in età geriatrica potrebbe scoraggiare il medico e di conseguenza la prescrizione di farmaci, anche notoriamente efficaci per una specifica condizione. Dall'altro **la politerapia potrebbe esporre il paziente a un sovraccarico terapeutico da cui potrebbero scaturire reazioni avverse (ADR), prescrizioni a cascata (farmaci prescritti per trattare gli effetti collaterali di altri farmaci) e ridotta aderenza di terapia**. Studi recenti hanno dimostrato infatti un aumento delle ADR, delle ospedalizzazioni e della mortalità nei soggetti anziani in trattamento con cinque o più farmaci.

La cronicità del trattamento e il numero di farmaci da assumere quotidianamente rappresentano un fattore predisponente alla scarsa aderenza terapeutica. In particolare numerosi studi disponibili in letteratura, differenti per metodologia di misurazione, per strumenti utilizzati e per patologie e farmaci considerati, segnalano che i **pazienti anziani risultano scarsamente aderenti alla terapia tra il 40 per cento e il 75 per cento dei casi**. L'aderenza alla terapia è il grado di effettiva coincidenza tra il comportamento individuale del paziente e le prescrizioni farmacologiche effettuate dal medico. Vi sono diverse condizioni, in ambito geriatrico che possono determinare la scarsa aderenza alla terapia, pertanto si può parlare di **non aderenza non intenzionale e non aderenza intenzionale**. Nel primo caso il medico può intervenire valutando le difficoltà di gestione della terapia da parte del paziente e vagliare, congiuntamente con il farmacista l'eventuale semplificazione del trattamento. Nel caso in cui il paziente decida di sua spontanea volontà di modificare, interrompere o non iniziare il trattamento prescritto dal medico, è necessario che il paziente si convinca della bontà della terapia. Per fare questo è opportuno costruire una buona comunicazione con il paziente, informandolo adeguatamente. Il ruolo del medico nel momento prescrittivo diventa quindi più ampio, dovendo considerare non solo la miglior terapia in termini clinici, ma anche quanto questa possa essere accettata da parte del paziente e quali possono essere le difficoltà oggettive che il paziente incontra nell'assumerla.

LINEE GUIDA NAZIONALI E INTERNAZIONALI

Nel 2007, dalla collaborazione tra la Società italiana di medicina interna (Simi), l'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri e l'Ircss Ca' Granda di Milano è nato il **primo registro nazionale delle politerapie (REPOSI)**. Obiettivo di tale attività ha riguardato la raccolta di informazioni circa le caratteristiche cliniche e i **pattern** prescrittivi dei pazienti anziani ospedalizzati in reparti di medicina interna e geriatrici italiani. **Il registro ha fornito pertanto una visione globale della complessità e degli outcome di salute** derivanti dalle terapie in pazienti anziani ospedalizzati, rappresentando uno **strumento di supporto agli specialisti nella gestione delle problematiche della pratica clinica quotidiana**.

Inoltre, data l'assenza di linee guida per la definizione della terapia in pazienti anziani con multimorbidità, diverse sono state le progettualità nate in Italia. Alla fine del 2010 è stato avviato l'ambizioso progetto dei **Quaderni del Ministero della salute** volto alla promozione di un processo di armonizzazione delle linee guida in diverse aree clinico-terapeutiche. I Quaderni, in particolare, descrivono lo stato dell'arte e le problematiche relative alla politerattamento farmacologico in ambito geriatrico. Particolare rilievo ha assunto anche il progetto **CRIME (Development of Criteria to assess appropriate**

medication use among elderly complex patients). L'obiettivo del **team** multidisciplinare addetto al progetto ha riguardato la definizione di raccomandazioni per la gestione del paziente "geriatrico", con danni funzionali e/o cognitivi, con limitata aspettativa di vita, focalizzando l'attenzione su nove diverse patologie croniche.

Ulteriore azione intrapresa per migliorare la qualità, l'efficacia e la sicurezza della terapia in ambito geriatrico riguarda la collaborazione tra la *European union geriatric medicine society* e la *American geriatrics society* volta a definire norme specifiche per l'arruolamento dei pazienti anziani in studi clinici per la registrazione dei farmaci in Europa e negli Stati Uniti.

Alla luce di quanto esposto, si desume il rischio di una potenziale inappropriatelyzza prescrittiva in geriatria dovuta essenzialmente: a un dosaggio inappropriato, alla durata non corretta del trattamento, all'utilizzo in circostanze controindicate o, molto spesso, a una potenziale interazione farmacologica.

Nel corso degli anni sono stati sviluppati numerosi strumenti atti a supportare la prescrizione nella popolazione anziana evidenziando le eventuali aree di inappropriatelyzza (figura 4).

Strumenti per l'individuazione della potenziale inappropriatelyzza prescrittiva nel paziente anziano

Descrizione	
Criteri di Beers (Beers, USA 1991, Revisioni: 1997, 2003, 2012)	3 liste comprendenti in totale 23 farmaci: ♦ farmaci o classi farmacologiche potenzialmente lesive indipendentemente dalle condizioni del paziente; ♦ farmaci potenzialmente pericolosi solo in determinate condizioni cliniche; ♦ farmaci o classi che potrebbero essere appropriati in alcuni soggetti ma il cui abuso o danno comporta un livello di cautela maggiore
STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) (Gallagher et al, United Kingdom and Ireland 2008)	Lista comprensiva di 65 indicatori di farmaci potenzialmente inappropriati suddivisi in 10 aree clinico/terapeutiche
START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment) (Gallagher et al, United Kingdom and Ireland 2008)	Lista di 22 criteri suddivisi in 6 sistemi anatomici che permettono di identificare le sottoprescrizioni e/o omissioni prescrittive per farmaci potenzialmente benefici negli anziani
MAI (Medication Appropriateness Index) (Hanlon JT, USA 1992)	10 criteri che misurano la inappropriatelyzza di ciascun farmaco
ACOVE (Assessing Care Of the Vulnerable Elderly) (Shekelle PG, USA 2001)	22 aree terapeutiche critiche ognuna delle quali possiede da 6 a 17 indicatori

Figura 4

I **criteri di Beers** rappresentano il primo set di indicatori espliciti di inappropriatelyzza prescrittiva nel paziente anziano elaborati nel 1991, negli Stati Uniti, da un gruppo di 13 esperti attraverso metodologie standard di consenso (tecniche Delphi). La più recente revisione dei criteri di Beers prevede tre liste:

- ♦ la prima con farmaci o classi farmacologiche potenzialmente nocive per la popolazione anziana, indipendentemente dalle condizioni cliniche del paziente;

- ♦ la seconda con farmaci potenzialmente pericolosi in determinate condizioni cliniche;
- ♦ la terza con farmaci o classi di farmaci che potrebbero essere appropriati in alcuni soggetti, ma il cui abuso comporta un livello di cautela maggiore.

Esistono diversi aspetti dei criteri di Beers che pongono dei limiti alla loro applicabilità e trasferibilità nelle differenti realtà nazionali e per questo la misura della potenziale prescrizione inappropriata è stata, recentemente, oggetto di iniziative sia europee che extra-europee volte alla ridefinizione di criteri che fossero maggiormente applicabili nella reale pratica clinica. Alcuni Stati hanno adattato i criteri di Beers sia in base ai farmaci presenti nel proprio Paese che ad altri parametri. I criteri di Beers italiani sono stati progettati da un panel di esperti dell'Asl di Parma e da ricercatori della *Thomas Jefferson University* e hanno preso in considerazione sia il Prontuario Farmaceutico Italiano che la pratica prescrittiva nazionale. Tali criteri hanno suddiviso i farmaci secondo le 3 categorie di inappropriatelyzza. Nello specifico, sono stati considerati 23 farmaci o classi farmacologiche esclusivamente rimborsati dal Servizio sanitario nazionale del nostro Paese (Ssn): 17 che dovrebbero essere sempre evitati, 3 che sono raramente appropriati (ticlopidina, doxazosina e fluoxetina) e 3 da utilizzare con cautela (amiodarone, clonidina cerotti e gli antipsicotici atipici). Per ciascun farmaco sono state riportate anche le alternative terapeutiche.

Il **metodo STOPP and START**, elaborato da un team di 18 esperti britannici, propone due tipologie di criteri: i farmaci da non prescrivere nel paziente anziano (criteri STOPP: *Screening Tool of Older Person's Prescriptions*) e i farmaci appropriati per lo stesso paziente in determinate condizioni patologiche (criteri START: *Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment*).

Il **Medication Appropriateness Index (MAI)**, sviluppato negli Stati Uniti nel 1991, si basa sulla valutazione di 10 criteri impliciti al fine di assistere il clinico e il ricercatore nella valutazione della qualità delle prescrizioni farmacologiche nel paziente anziano. Ciascuna prescrizione viene classificata sulla base di uno **score** finale. La prescrizione appropriata ha uno **score** pari a 1, quella marginalmente appropriata uno **score** pari a 2 e quella inappropriata uno **score** pari a 3.

Lo **strumento ACOVE (Assessing Care Of the Vulnerable Elderly)** nato nel 2001, sempre negli Stati Uniti, è stato costruito sulla base di criteri sia impliciti che espliciti. Esso prende in considerazione le interazioni farmaco-farmaco, la farmaco-patologia nonché gli aspetti critici per garantire un'attenta gestione del paziente anziano. Questo strumento è stato disegnato per identificare l'anziano vulnerabile, per considerare le condizioni cliniche più frequentemente presenti in tali soggetti e per sviluppare indicatori di qualità delle cure basati sull'evidenza e riferiti sia al paziente che a percorsi condivisi tra ospedale e territorio. Sebbene lo strumento ACOVE appaia da un lato il più completo per il numero di criticità rilevate e per la varietà di aspetti considerati, dall'altro sembrerebbe anche il più complesso e, pertanto, il meno applicabile nella reale pratica clinica.

POLIFARMACOTERAPIA: CASI CLINICI

Al fine di fornire una fotografia della pratica clinica reale in ambito geriatrico nonché di rendere più fruibili le informazioni fornite, vengono riportati di seguito dei casi clinici descritti da coautori del modulo della cattedra di Geriatria dell'Università Federico II di Napoli.

- ♦ **Primo caso clinico: "Troppi farmaci per un paziente anziana (demente).**

Utilità della valutazione multidimensionale"

Nell'anziano la comorbilità, ossia la coesistenza di varie patologie, è frequente e rappresenta una caratteristica peculiare dell'età geriatrica. Tuttavia, più spesso di quanto si immagini, segni e/o sintomi clinici, apparentemente correlabili a differenti malattie, nell'anziano possono essere ricondotti ad un'unica patologia. Il percorso diagnostico e le conseguenti terapie, non sempre appropriate e in armonia tra di loro, sono a volte guidate da scelte troppo selettive legate solo alle esigenze del singolo specialista.

La paziente A. G. è una signora di 80 anni in condizioni generali alquanto scadute alla momento della visita (2015) con evidente stato di malnutrizione e di disidratazione. Nonostante avesse un'assistente durante tutta la giornata (badante), la cura di se stessa era alquanto scarsa senza alcuna sua preoccupazione. Era vedova da circa sette anni, casalinga con bassa scolarità (circa 3 anni) con tre figli non conviventi, ma molto presenti. **Circa dieci anni prima (anno 2005) per bradicardia marcata e disturbi del ritmo cardiaco con sincopi recidivanti**, era stata sottoposta ad impianto di pacemaker con miglioramento della sintomatologia. Nella stessa epoca (anno 2005), la paziente veniva ricoverata in ambiente ospedaliero per **embolia polmonare** e iniziava terapia con anticoagulanti orali (Warfarin), che ha assunto costantemente fino all'attuale visita. A un successivo controllo clinico, nello stesso periodo, era stata evidenziata anche una condizione di **ipotiroidismo** con valori ormonali inferiori alla norma con conseguente prescrizione di terapia sostitutiva (levotiroxina, 100 mcg/die).

Da almeno dieci anni a visita specialistica con diagnosi di ipertensione arteriosa essenziale e diabete mellito tipo 2 assumeva lisinopril (20 mg/die) e metformina (1500 mg/die) con una dieta ipocalorica anche per la presenza di una grave eccedenza ponderale (obesità di II grado con indice di massa corporea, IMC= 37).

Circa sette anni prima (anno 2008), in seguito alla morte improvvisa del coniuge per infarto del miocardio, la paziente aveva manifestato intensi sintomi depressivi con pianto, apatia, disinteresse per se stessa e la famiglia, idee di abbandono e di isolamento, disturbi del sonno caratterizzati da inversione del ritmo sonno/veglia, risvegli precoci e con un atteggiamento non totalmente adeguato al contesto. Pertanto era stata posta diagnosi di **depressione reattiva** al grave lutto personale e ha iniziato, da allora, terapia con antidepressivi ed ansiolitici (escitalopram 20 mg/die, lorazepam 2,5 mg oro-dispersibili/die), che assumeva insieme ai farmaci su riportati.

Nel 2010, a seguito della comparsa di lentezza nei movimenti, andatura a piccoli passi aveva avuto diagnosi di **malattia di Parkinson**, con quadro clinico prevalentemente rigido acinetico, non tremorigeno e aveva iniziato la terapia specifica, ancora praticata dalla paziente, consistente in levodopa + benzeraside al dosaggio di 200 mg + 50 mg/die, ½ cpr in quattro somministrazioni.

Altri sintomi riferiti con notevole frequenza erano crisi di dispnea e cardio-palmo, toracoalgie e gastralgie, descritti a insorgenza improvvisa ed imprevedibile, che costringevano i familiari ad accorrere a casa della paziente nelle ore più disparate. A tali crisi respiratorie era stata posta diagnosi di **broncopneumopatia cronica ostruttiva con crisi asmatiche**. Per tali sintomi fortemente disturbanti erano stati prescritti farmaci quali corticosteroidi ad alto dosaggio, 2 agonisti, antibiotici a largo spettro e diuretici, tra cui furose-mide 25 mg/die, salmeterolo 25 mcg/die + fluticasone propionato 250 mcg (b.i.d), cicli di ciprofloxacina 500 mg (b.i.d), che si aggiungeva alle terapie prima elencate. Negli anni, le condizioni generali della paziente erano progressivamente peggiorate con calo ponderale

che aveva portato la paziente a uno ►

stato di malnutrizione (IMC=17,0). A tutti i farmaci si aggiungevano anche lassativi (macrogl) con scarso effetto.

I diversi approcci specialistici effettuati in precedenza e le terapie praticate non hanno determinato alcun miglioramento alle condizioni cliniche della paziente. Pertanto, venne proposto un **modello di diagnosi e di terapia basato sulla Valutazione Multidimensionale Geriatrica (VMDG)**, di cui al box 1.

LA VMDG COMPRENDE

- Valutazione e trattamento dello stato di salute attraverso scale di comorbidità (indice di comorbidità, CIRS=Cumulative Illness Rating Scale).
- Valutazione e trattamento dello stato cognitivo ed affettivo-comportamentale (scale e test di valutazione delle funzioni cognitive, quali *Mini Mental State Examination*, MMSE, tests di memoria, linguaggio, funzioni esecutive, *Geriatric Depression Scale*, GDS, *Neuropsychiatric Inventory*, NPI).
- Valutazione e trattamento dello Stato Funzionale nelle attività basiche e strumentali del vivere quotidiano (*Activities of Daily Living*, ADL, ed *Instrumental Activities of Daily Living*, IADL).
- Valutazione e programmazione interventi sullo stato socio-economico ed ambientale (*Caregiver Burden Inventory*, CBI).

Box 1

Alla valutazione e alla programmazione di interventi nei settori su indicati si sono aggiunte altre specifiche rilevazioni per valutare:

- la politerapia polifarmacologica;
- la presenza di sindromi geriatriche complesse come la sindrome da immobilità, la valutazione dell'andatura e dell'equilibrio volte alla definizione quantitativa del rischio di cadute;
- lo stato nutrizionale propedeutico alla stadiazione della malnutrizione.

La VMDG ha messo in evidenza:

La paziente presentava un grado di comorbidità internistica discreto ma dagli esami effettuati non sembrano esserci problematiche di rilievo con grading alla CIRS lieve-moderato.

Molte delle malattie diagnosticate in passato sembravano essersi risolte in quanto probabilmente correlate alla pregressa obesità con la possibilità di sospendere le terapie relative (per esempio, per il diabete mellito i valori glicemici risultavano normali, anzi tendenti a valori al di sotto della norma, con analoga normalità della emoglobina glicosilata; i valori di pressione arteriosa erano anch'essi molto bassi e tali da richiedere la sospensione dei farmaci).

La valutazione cognitiva rilevava la presenza di un deficit marcato (MMSE con punteggio 15/30) con una valutazione neuropsicologica che evidenziava la compromissione di tutte le funzioni cognitive con una franca demenza; i sintomi psico-comportamentali apparivano alla NPI floridi rispetto alla sintomatologia depressiva che risultava più connotata come apatia che come veri e propri sintomi depressivi. Molti sintomi clinici, riferiti dalla paziente, apparivano forse più come manifestazioni di disturbi psico-comportamentali e di ansia che realmente esistenti. Presentava anche idee di fissazione e deliri di persecuzione («mi farete morire, non capite quanto sto male») e ipocondria marcata con lamentosità e ripetitività verbale senza avere alcuna consapevolezza del suo stato.

La valutazione funzionale rilevava la compromissione di tutte le attività strumentali del vivere quotidiano (IADL=0/6) e la quasi totale compromissione di quelle basiche (ADL=2/6) con quelle valutabili, che avevano necessità di supervisione.

L'esame Tac dell'encefalo evidenzia una significativa atrofia cerebrale diffusa con marcata ipodensità della sostanza bianca. L'esame Pet dell'encefalo con 18FDG mostrava una riduzione globale del metabolismo cerebrale, in particolare a livello temporale e parietale bilateralmente.

Lo stato socio-ambientale era adeguato, perché la paziente era ben accudita ed aveva una assistente a pagamento. Lo stress dei figli era elevato, con profonda ansia da abbandono e sensi di colpa. Al termine della VMDG viene posta diagnosi di **«Totale compromissione della autonomia funzionale nelle attività basiche e strumentali in anziana fragile con demenza di Alzheimer di grado moderato con componente cerebrovascolare, disturbi psico-comportamentali e Parkinsonismo attero-sclerotico. Sindrome da immobilizzazione I stadio»**.

È stato predisposto un Progetto assistenziale individualizzato (Pai), che ha previsto:

1. modifiche della terapia farmacologica con la sospensione della pluriterapia ed eliminazione della maggior parte dei farmaci. L'attuale prescrizione suggerisce solo memantina, 20 mg/die, acido acetilsalicilico, 100 mg/die ed antipsicotico atipico a basso dosaggio;
2. trattamento di riabilitazione motoria (fisioterapia) e riabilitazione cognitiva con terapia occupazionale, in parte a domicilio ed in parte ambulatoriale;
3. trattamento nutrizionale con cibi ipercalorici e integratori proteici;
4. *counselling* per i *caregiver* (familiari e badante) per la realizzazione di un percorso informativo/formativo e per la messa in atto di strategie di *coping* per affrontare la disabilità e la demenza della paziente.

Tre mesi dopo la messa in atto del Pai la paziente si presentava tranquilla, si alimentava in modo regolare seppure con l'aiuto della badante, non mostrava più segni di disturbi respiratori, né intestinali ed erano completamente scomparsi i disturbi del comportamento di grado maggiore.

I figli si presentavano più sereni, accettando le condizioni cliniche della madre, che vedevano per la prima volta senza affanni o lamentele.

CONCLUSIONI

La demenza misconosciuta nella paziente rendeva difficile la corretta comunicazione, comprensione e analisi dei sintomi da parte dei medici e dei familiari e rendeva il percorso diagnostico complesso con un quadro clinico di difficile lettura. In questo contesto solo la VMDG con una analisi non settoriale ha permesso di rimettere nella giusta proporzione tutte le problematiche della paziente e di aiutare i medici, i figli e la badante a darne una corretta interpretazione. I ricoveri continui, i consulti specialistici, le innumerevoli terapie per crisi di insufficienza respiratoria sarebbero stati forse ridotti se i sintomi fossero stati interpretati come manifestazione di disturbi psico-comportamentali secondari alla demenza. Di fronte a un paziente così complesso e fragile, la metodologia di studio e di definizione diagnostica più appropriata sembra essere la VMDG, che consente di armonizzare sintomi, diagnosi e terapie riducendole all'essenziale con un minor rischio di inappropriatezza prescrittiva. La VMDG è, infatti, utilissima per il paziente anziano, demente e portatore di pluripatologie perché la visione globale e non selettivo-specialistica permette un approccio lineare e risolutivo, così come Solomon (1988) asserisce che la VMDG è una metodica «con la quale vengono identificati e spiegati i molteplici problemi dell'individuo anziano, vengono valutate le sue limitazioni e le sue risorse, vengono definite le sue necessità assistenziali e viene elaborato un pro-

gramma di cura complessiva per commisurare gli interventi a tali necessità». Pertanto nell'anziano è ancora più valida la citazione del frate francescano inglese Guglielmo di Occam, che affermava: «*Entia non sunt multiplicanda praeter necessitatem*», non moltiplicare gli elementi più del necessario.



Sintesi dell'anamnesi terapeutica seguita dalla paziente: A. G. di anni ottanta

Anno	Diagnosi	Terapia dal 2005 al 2015
2005	- Embolia polmonare - Ipertensione - Diabete mellito di tipo II - Ipotiroidismo	- Warfarin (in funzione dell'INR) - Lisinopril (20 mg/die) - Metformina (1500 mg7die) - Levodopa (100 mcg/die)
2008	Depressione reattiva	- Escitalopram 20 mg/die, - Lorazepam 2,5 mg/die
2010	- Malattia di Parkinson - Insufficienza respiratoria - Broncopneumopatia ostruttiva con asma	- Levodopa + benzeraside 200 mg + 50 mg/die, quattro somministrazioni/die - Furosemide 25 mg/die - Salmeterolo 25 mcg/die - Fluticasone propionato 250 mcg bis/die - Ciprofloxacina 500 mg x2/die
2011	Stipsi e dolori addominali	Macrogol
2015	Diagnosi «Totale compromissione della autonomia funzionale nelle attività basiche e strumentali in anziana fragile con demenza di Alzheimer di grado moderato con componente cerebrovascolare, disturbi psico-comportamentali e Parkinsonismo aterosclerotico. Sindrome da immobilizzazione I stadio». Terapia farmacologica Sospensione della pluriterapia farmacologica precedente e prescrizione di: - memantina, 20 mg/die; - acido acetilsalicilico, 100 mg/die; - antipsicotico atipico a basso dosaggio.	

Tabella 1

♦ Secondo caso clinico: “Un anziano diabetico e iperteso”

S.P., uomo di ottantatré anni, giunge al nostro ambulatorio per difficoltà alla deambulazione con frequenti cadute al suolo e progressivo recente dimagrimento. Riferisce da oltre vent'anni diabete mellito tipo 2 e ipertensione arteriosa, per cui è in terapia con fenformina 75 mg/die + glibenclamide 7.5 mg/die e atenololo (100 mg/die) + amlodipina (10 mg/die). L'indice di massa corporea (IMC) alla visita era 19, ma il paziente riferiva eccedenza ponderale fino a tre-quattro anni prima. La recente vedovanza aveva indotto stato d'ansia con depressione del tono dell'umore per cui assumeva da circa un anno benzodiazepine (lorazepam 1 mg/die). Era inappetente anche perché, vivendo da solo, tendeva a non preparare i pasti alimentandosi in modo irregolare e non adeguato. Riferiva vertigini nel passare all'ortostatismo con frequenti cadute, in particolare nelle ore notturne, quando era costretto ad alzarsi per frequente nicturia. Una recente visita urologica aveva messo in evidenza ipertrofia della prostata ed aveva iniziato terapia con tamsulosin cloridrato (0.4 mg/die), una capsula la sera. Le ultime cadute avevano molto preoccupato S.P. anche perché avevano causato un ricovero in ambiente ospedaliero per lieve trauma cranico. Era in cura anche da un ortopedico con periodici periodi di terapia con Fans e vari integratori.

Al dialogo con il medico, il paziente presentava severa depressione del tono

dell'umore con tendenza all'isolamento sociale, scarsa cura di se stesso, di-sinteresse ed apatia. Riferiva anche modesti deficit di memoria e lieve disorientamento temporale, mostrando adeguata consapevolezza e preoccupazione. L'esame obiettivo mostrava, oltre all'IMC=19, bassi valori pressori con ipotensione ortostatica 128/80 mmHg in clino- e 104/68 mmHg in ortostatismo. La frequenza cardiaca era 54 bpm.

La valutazione nutrizionale metteva in evidenza abitudini alimentari molto irregolari con periodi di inappetenza o di assunzione di alimenti ad alto indice glicemico. Il paziente rifiutava terapia insulinica. Gli esami del sangue mostravano normale colesterolemia di 160 mg/dL (con basso valore di HDL-colesterolo 29 mg/dL), glicemia a digiuno di 78 mg/dL, emoglobina glicosilata 5,3 per cento e lieve iperuricemia (7.8 mg/dL).

Dopo colloquio con il medico, che metteva in evidenza il rischio di un ecceso nella terapia anti-ipertensiva e antidiabetica con ipoglicemizzanti orali, il paziente accettava di ridurre la terapia anti-ipertensiva a amlodipina 5 mg/ die, sospendeva gli ipoglicemizzanti orali e iniziava ad assumere piccole dosi di insulina ad azione rapida e insulina glargine ad azione ritardata. La terapia con benzodiazepine era sospesa e sostituita con escitalopram 10 mg (1 cpr la sera prima di cena). La tamsulosina era sostituita, con parere favorevole del collega urologo, con dutasteride (capsule molli 0.5 mg/die). La dietista suggeriva una dieta ricca in fibre senza particolari restrizioni, eccetto quella di alimenti ad alto indice glicemico (patate, zuccheri semplici, eccetera).

Affidato alla gestione e al controllo del medico di medicina generale e del centro antidiabetico del Distretto di residenza, il paziente è tornato dopo tre mesi alla nostra osservazione. Era più orientato nel tempo e nello spazio, riferiva soggettivamente di sentirsi meglio e le difficoltà alla deambulazione erano molto ridotte, non era più caduto. L'IMC era 22 ed i valori della pressione arteriosa erano 138/84 mmHg in clino- e 134/80 mmHg in ortostatismo.

La frequenza cardiaca era aumentata a 74 bpm. Accettava di buon grado la terapia insulinica ed era in grado di somministrarsi le dosi quotidiane in piena autonomia. Il tono dell'umore era migliorato ed aveva ripreso ad uscire e vedere i figli e parenti.

Nell'anziano bisogna modulare la terapia anti-ipertensiva senza dover raggiungere valori eccessivamente bassi. Valori sistolici intorno a 130-150 mmHg sono più che accettabili con attenzione a non associare farmaci come antagonisti degli adrenocettori alfa1, usati nell'ipertrofia benigna della prostata. I beta-bloccanti non sono molto indicati nel paziente anziano: recenti studi hanno messo in evidenza un aumento del rischio relativo di de-clino cognitivo durante terapia con questi farmaci. Le benzodiazepine non dovrebbero mai essere somministrate a pazienti anziani, sia per un probabile effetto paradossale (effetto contrario a quello previsto) sia per una seconda-ria sonnolenza che aumenta molto il rischio di cadute con possibili fratture spesso fatali per il mantenimento della autonomia fisica. Gli stessi ipoglicemizzanti orali non sono indicati nell'anziano, in particolare se defedato, per un alto rischio di episodi di ipoglicemia, spesso di estrema gravità. Il raggiungimento degli obiettivi terapeutici dell'adulto, indicati da un mantenimento dei valori di HbA1C <7 per cento, nell'anziano è più facilmente associato ad insorgenza di disturbi cognitivi ed aumento della mortalità. Le recenti linee guida dell'*American Diabetes Association* raccomandano nell'anziano diabetico livelli di HbA1C tra 8 e 8,5 per cento. È sempre indicata la terapia insulinica, anche per il suo effetto anabolizzante. La terapia antidepressiva con escitalopram ha molto migliorato il tono dell'umore del paziente con un migliore ritmo del sonno. I farmaci devono essere usati con cautela e appropriatezza ►

rendendo partecipe il paziente dei possibili benefici di una buona aderenza, in alleanza terapeutica tra il medico di medicina generale e gli ambulatori specialistici.

• **Terzo caso clinico: "Deficit cognitivo associato a polifarmacoterapia"**

Il paziente geriatrico, al di là dell'età anagrafica, è un soggetto affetto da co-morbilità e sottoposto spesso a polifarmacoterapia. Il geriatra deve pertanto essere in grado di ridurre al minimo il numero di rimedi farmacologici, per limitare il rischio di interazioni, pur non trascurando nessuna delle patologie sofferte dal paziente.

La signora S.M., di anni 83, giunge alla nostra osservazione in condizioni cliniche scadenti, con diagnosi, non sempre documentata, di diverse patologie (cardiopatologia ipertensiva, diabete mellito tipo II, disturbi del ritmo cardiaco, ernia iatale, steatosi epatica, colelitiasi, artrosi polidistrettuale, depressione del tono dell'umore, deficit cognitivo) per le quali assumeva numerosi farmaci (esomeprazolo 40 mg/die, losartan 50 mg/die, metformina 500 mg x 2/die, furosemide 25 mg/die, sodio alginato/die, nimodipina 30 mg/die, trazodone 50 mg/die, escitalopram 10 mg/die, levosulpiride 25 mg/die, paracetamolo e codeina 500 mg+30 mg x 3/die, digossina 0,125 mg/die). Tale terapia era assunta da circa un anno senza controlli clinici.

La paziente visibilmente sofferente, lamentava cardiopalmo, dispnea e dolori articolari diffusi, a causa dei quali da diversi anni aveva limitato notevolmente la deambulazione, derivandone ritiro sociale e, come riferito dai familiari, atteggiamento apatico e rinunciatario.

Durante la visita ambulatoriale all'esame obiettivo si riscontrano disidratazione, Pressione Arteriosa di 120/80 mm/Hg e frequenza cardiaca di 80 bpm. Le indagini ematochimiche evidenziano una lieve ipersodiemia (utilizzo cronico di furosemide) e un holter ECG delle 24 ore che ha mostrato aritmia ipercinetica sopraventricolare complessa. I familiari riferiscono peggioramento della sintomatologia clinica negli ultimi mesi, nonostante le numerose prescrizioni farmacologiche effettuate da vari specialisti.

All'esame neuropsicologico la paziente appare vigile, ben orientata nello spazio e nella persona, ma poco nel tempo. Manifesta inoltre scarsa iniziativa verbale e motoria. Il colloquio clinico rivela un comportamento adeguato al setting di valutazione e un tono dell'umore tendenzialmente depresso, apatico e caratterizzato da chiusura sociale. Si rileva labilità attentiva con conseguente perdita delle consegne date. L'eloquio spontaneo è poco fluente, sebbene prosodico e di sufficiente efficacia comunicativa; la comprensione del linguaggio, orale e scritto, risulta adeguata.

Il punteggio ottenuto al test di valutazione globale del funzionamento cognitivo si colloca ai limiti della norma (MMSE punteggio grezzo 25/30, punteggio corretto per età e scolarità, 24.1).

In sintesi dalla valutazione neuropsicologica effettuata si evidenzia un quadro clinico generale caratterizzato da adeguate abilità cognitive. La paziente ha mostrato infatti adeguate capacità di memoria sia a breve che a lungo termine verbale, di pianificazione, astrazione e di organizzazione del materiale. Si riscontrano tuttavia, difficoltà di attenzione sostenuta e divisa, di orientamento temporale, di ricerca lessicale e di controllo inibitorio.

Questo inquadramento alla visita neuropsicologica ed il *neuroimaging* che non mostrava quadri di atrofia maggiori a quelli attesi per età ci ha orientati verso una forma di *mild cognitive impairment* peggiorato o indotto dalla polifarmacoterapia che, come è noto, soprattutto nel soggetti ultrasessantacinquenne in cui ci sono modifiche nella farmacocinetica e farmacodinamica del metabolismo dei farmaci, può provocare effetti negativi.

Il primo intervento terapeutico da noi ritenuto opportuno è stato quello di ottimizzare la terapia farmacologica. In primo luogo abbiamo riscontrato che la paziente faceva uso di più farmaci ad azione anticolinergica (codeina, digossina e furosemide), che come evidenziato in letteratura, sono associati a forme non degenerative di *mild cognitive impairment*.

Inoltre, come riferito dai familiari, il trattamento con *escitalopram* era in corso da più di tre mesi, per cui abbiamo ritenuto opportuno sostituirlo con un farmaco con meccanismo d'azione diverso. Pertanto, abbiamo sospeso: furosemide, sodio alginato, nimodipina, trazodone, escitalopram, levosulpiride, digossina e abbiamo introdotto: acido acetilsalicilico 100 mg/die, flecainide 100 mg e dopo 15 giorni 200 mg/die e venlafaxina 75mg/die.

Dopo circa quindici giorni dal raggiungimento del dosaggio di 200 mg/die di flecainide è stato effettuato un secondo esame Holter ECG delle 24 ore che ha evidenziato *«ritmo sinusale alla frequenza cardiaca media di 77 bpm, PR ai limiti alti, conduzione intraventricolare nella norma. Presenza di 3 battiti prematuri sopraventricolari isolati ed una coppia. Assenza di pause significative»*. Inoltre gli esami ematochimici portati in visione dopo la sospensione della furosemide risultavano nella norma. La paziente all'esame obiettivo non mostrava più segni di disidratazione, la pressione arteriosa era 135/70 mm Hg.

I familiari hanno riferito un miglioramento globale delle condizioni cliniche, scomparsa del cardiopalmo e migliore tolleranza agli sforzi; essi riferivano, inoltre, miglioramento del tono dell'umore con atteggiamento più collaborante e positivo.

All'osservazione clinica post trattamento a sei mesi la paziente è apparsa maggiormente vigile, ben orientata nello spazio, nel tempo e nella persona. Ha manifestato una maggiore iniziativa verbale e motoria. Il colloquio clinico ha rivelato un comportamento adeguato e più partecipe e collaborante al setting di valutazione ed un innalzamento del tono dell'umore che è apparso orientato in senso eutimico. Inoltre, si è rilevato una maggiore concentrazione ed un incremento della condotta sociale. L'eloquio spontaneo è risultato più fluente, prosodico e di sufficiente efficacia comunicativa; a comprensione del linguaggio, orale e scritto, è risultata adeguata.

Il punteggio ottenuto al retest di valutazione globale del funzionamento cognitivo è risultato nel *range* della norma (MMSE punteggio grezzo 29/30, punteggio corretto per età e scolarità, 28.1). La paziente infatti, ha presentato adeguate capacità di: Orientamento Spaziale (5/5) e di Registrazione e Rievocazione di informazioni verbali (3/3); conservate sono risultate le capacità di denominazione (2/2), di scrittura. Inoltre, ella ricopia il disegno dei pentagoni intersecati, senza evidenti difficoltà, solo qualche lieve imprecisione grafomotoria.

Nel test di *screening* cognitivo specifico per le funzioni esecutive (FAB, P.E. 16/18) la paziente presenta una prestazione nella norma da cui appaiono conservate le abilità di concettualizzazione, di flessibilità mentale, di *plan-ning* e di sensibilità all'interferenza; mentre risultano deficitarie le capacità di controllo inibitorio (*figura 5*).

Dal caso esposto si evince, come già noto in letteratura, che alcune forme di *mild cognitive impairment* possono essere indotte o peggiorate da una terapia farmacologica inadeguata.

Compito del geriatra è di indagare in senso globale un deficit cognitivo di nuova insorgenza non sottovalutando le condizioni internistiche e le correlate farmacoterapie che frequentemente possono slatentizzare o peggiorare un deficit mnemonico. Risulta necessario, in questi casi, integrare il *neuroimaging* (spesso non significativo) con una valutazione neuropsicologica più

Valutazione neuropsicologica pre e post trattamento

TEST	I VALUTAZIONE			II VALUTAZIONE		
	GREZ.	CORR.	P.E.	GREZ.	CORR.	P.E.
Indice cognitivo generale						
<i>Mini Mental State Examination</i>	25/30	24.1		29	28.1	
Funzioni esecutive						
<i>F.A.B.</i>	15/18	15.5	3	16	16.5	4
Test Memoria a Breve Termine						
<i>Span cors</i>	4	4.5	3	4	4.5	3
<i>Span cifre</i>	6	6	4	6	6	4
<i>Span verbale</i>	4	4	3	4	4	3
Abilità Visuospatiali e Prassiche						
<i>Clock Drawing Test</i>	1			1		
Test Memoria a Lungo Termine Verbale						
<i>Breve racconto</i>	13.7/16	13.45	4	13.9	13.65	4
Test Memoria a Lungo Termine Spaziale						
<i>Figura di Rey</i>						
<i>Copia immediata</i>	29	31	2	30	32	3
<i>Rievocazione Differita</i>	6	12.65	2	8	14.65	3
Test di Fluenza Fonemica						
<i>FAS.</i>	12	11.5	0	24	23.5	2
Test di Attenzione Sostenuta e Divisa						
<i>Trail Making Test</i>						
<i>Parte A</i>	123	104	0	85	66	2
<i>Parte B</i>	309	252	1	210	153	2
<i>Parte B-A</i>	186	148	1	121	83	3

Figura 5

approfondita del solo MMSE con dei test più specifici per l'inquadramento globale delle funzioni psichiche e di abilità specifiche. Inoltre, spesso poca attenzione si presta alle terapie farmacologiche come quelle ad effetto anticolinergico, pertanto è opportuno effettuare una anamnesi farmacologica ed effettuare una rivalutazione del soggetto dopo sei mesi dalla sospensione terapeutica. Il ruolo del geriatra comprende una gestione completa della qualità di vita di ogni singolo paziente avendo cura di partire da un intervento medico appropriato per approdare al miglioramento di tutti gli aspetti della vita del soggetto trattato.

COSTI ECONOMICI E SOCIALI

I pazienti anziani, affetti per lo più da patologie cronico-degenerative e in politerapia, hanno una maggiore probabilità di ricevere prescrizioni potenzialmente inappropriate. Tenendo conto che gli anziani rappresentano la quota di popolazione destinata a crescere maggiormente nei prossimi anni, il numero di soggetti a rischio di sviluppare problemi su base iatrogena è in aumento sia dal punto di vista clinico che economico. Proprio per questo motivo la gestione dell'inappropriatezza prescrittiva nel paziente anziano rappresenta una priorità sia a livello nazionale che internazionale.

In tale contesto, sarebbe auspicabile un approccio poliedrico al paziente, considerandolo in maniera olistica e utilizzando gli strumenti attualmente disponibili in modo più efficace e integrato. Il ruolo dei medici e dei farmacisti in questo ambito è sostanzialmente cambiato negli ultimi anni ed è ad oggi in continuo sviluppo. Team multidisciplinari attualmente infatti sono ben accetti in quanto ritenuti più adatti a soddisfare le complesse esigenze dei pazienti più anziani.

La definizione di una farmacoterapia appropriata, quindi efficace e sicura, dovrebbe essere un processo consequenziale a step. Innanzitutto il medico dovrebbe effettuare una valutazione "multidimensionale" (VMDG) definita come un processo dinamico e interdisciplinare volto a identificare e descrivere, o predire, la natura e l'entità dei problemi di salute di natura fisica, psichica e funzionale di una persona non autosufficiente, e a caratterizzare le sue risorse e potenzialità. Questo approccio diagnostico globale, attraverso l'utilizzo di scale e strumenti validati, consentirebbe di individuare un piano di intervento sociosanitario coordinato e personalizzato. Pur potendosene riconoscere le origini nel Regno Unito già a partire dagli anni '30, l'evoluzione moderna della VMDG ha avuto inizio nei primi anni '80 in California, per opera di Rubenstein, cui viene unanimemente riconosciuto un contributo determinante tanto nella dimostrazione della necessità dell'approccio valutativo globale, quanto nella successiva messa a punto di efficaci strategie assistenziali. Le sperimentazioni condotte dall'unità valutativa geriatrica da lui diretta hanno, infatti, dimostrato una significativa riduzione di mortalità, una minore ospedalizzazione e istituzionalizzazione e un minor decadimento dello stato funzionale e psicologico - oltre che minori costi assistenziali - nel gruppo sperimentale dei pazienti trattati sulla base di un piano di trattamento fondato sulla VMDG rispetto al gruppo di controllo che aveva ricevuto un'assistenza tradizionale. Tali evidenze sono state sostanzialmente confermate anche da studi condotti in Italia.

In questo contesto importantissimo è il ruolo di supporto che potrebbe essere fornito da tecnologie informatiche. Le interazioni tra farmaci, a fronte di tutte le possibili combinazioni delle patologie croniche, sono numerose, sia da tenere a mente che da menzionare in linee guida, pertanto sistemi informativi *ad hoc*, come già dimostrato in alcuni articoli recentemente pubblicati, potrebbero allertare il medico di potenziali problematiche aiutandolo a migliorare la prescrizione e riducendo, di conseguenza, il rischio di interazioni farmacologiche. In secondo luogo la dispensazione e la somministrazione dei farmaci dovrebbe subire dei miglioramenti anche grazie ai servizi forniti dalle farmacie: l'aderenza al trattamento potrebbe migliorare con il supporto di farmacisti in grado di mettere in atto interventi comportamentali sul paziente e unitamente di semplificare il regime terapeutico prescritto dal medico.

La inappropriatezza prescrittiva può essere dovuta a varie condizioni:

Dosaggio non adatto. Spesso il dosaggio prescritto è inferiore a quello necessario al controllo dei sintomi. Ciò è valido per alcuni farmaci, come gli antipsicotici, che nell'anziano devono avere un dosaggio inferiore a quello prescrivibile nel giovane e nell'adulto, ma non nel caso degli antibiotici, che quando prescritti devono avere un dosaggio adeguato, pur tenendo in considerazione altre patologie concomitanti, come l'insufficienza renale cronica e/o l'insufficienza epatica grave.

Durata non corretta del trattamento. Alcuni farmaci, come i Fans, possono essere prescritti al paziente anziano, ma per un periodo limitato di tempo. Purtroppo, è frequente che l'anziano non sia informato dei limiti della prescrizione, per cui prende Fans per periodi prolungati con altissimo rischio di emorragia gastrica.

Modalità di somministrazione. I farmaci, in generale, quando somministrati *per os*, devono essere presi indipendentemente dall'assunzione di cibo o lontano dai pasti. Alcuni, come il warfarin, la levotiroxina e la levodopa devono essere necessariamente presi a stomaco vuoto, altri prima o dopo i pasti. È importante informare il paziente della modalità di somministrazione

per rendere il meccanismo d'azione il più efficace possibile, anche tenendo presente che di solito i farmaci possono essere presi contemporaneamente e non ad intervalli di tempo più o meno lunghi.

Utilizzo in condizioni controindicate. Al di là della somministrazione di farmaci in condizioni di insufficienza renale o epatica cronica, gravidanza ed altre condizioni, alcuni farmaci possono essere somministrati in condizioni non indicate. Per esempio, Fans in condizioni di gastrite cronica, ipoglicemizzanti orali in anziani diabetici defedati e malnutriti.

Possibile interazione farmacologica. Spesso la pluriterapia non tiene conto delle interazioni farmacologiche. Anziani in trattamento con inibitori delle colinesterasi per declino cognitivo spesso assumono farmaci con azione

anticolinergica, come quelli per insufficienza respiratoria, patologie gastro-intestinali e vescica neurologica d'urgenza.

Nei casi clinici descritti si mette in evidenza come l'intervento specialistico adiziona la propria prescrizione a quelle di altri colleghi creando effetti collaterali indesiderati ed annullando l'efficacia di farmaci spesso con effetto contrastante tra di loro. Prima di essere cardiologo, urologo, oculista o altro, il medico deve prima ricordare di essere medico e visitare il paziente nella sua unicità. Per esempio, un disturbo cognitivo improvviso può essere secondario ad una metastasi cerebrale da melanoma alla cute di un dito del piede. La corretta anamnesi, che tenga conto delle condizioni ambientali del paziente e la visita medica completa sono alla base di tutte le diagnosi e terapie.

MODALITÀ DI PARTECIPAZIONE AL CORSO

TEST

Punto Effe, per il 2015, propone 3 corsi FAD per complessivi 37,5 crediti formativi, aperti a tutti i farmacisti territoriali.

È possibile fruire dei corsi esclusivamente in combinazione con l'abbonamento alla rivista. Per maggiori informazioni www.edracorsi.it

LA MULTIMORBIDITÀ È:

La coesistenza di più patologie, di eventuali disabilità

fisiche e/o cognitive o di sindromi geriatriche

La presenza di una sola patologia con complicate

Sinonimo di complessità

La presenza di complicate di una malattia indice

LA COMORBIDITÀ È CARATTERIZZATA DALLA:

Presenza di ogni altra patologia distinta, preesistente o

coesistente rispetto alla malattia "indice" ovvero dalla

malattia che determina un peggioramento dello stato di

salute in un individuo, e/o l'evento acuto

o dalla malattia che ne condiziona maggiormente la prognosi

Presenza di una unica malattia

Presenza di due malattie correlate

Presenza di complicazioni

I RISCHI DELLA POLITERAPIA SONO:

Sottotrattamento, sovraesposizione ai farmaci, reazioni

avverse, prescrizioni a cascata e ridotta aderenza di terapia

Ridotta aderenza alla terapia

Reazioni avverse

Prescrizioni a cascata

L'ADERENZA ALLA TERAPIA È:

È il grado di effettiva coincidenza tra il comportamento individuale

del paziente e le prescrizioni farmacologiche effettuate dal medico

È il grado di effettiva coincidenza tra il dosaggio assunto dal

paziente e le prescrizioni farmacologiche effettuate dal medico

È il grado di effettiva coincidenza tra il principio attivo assunto dal paziente e le prescrizioni farmacologiche effettuate dal medico

È il grado di effettiva coincidenza tra la forma farmaceutica assunta dal paziente e le prescrizioni farmacologiche effettuate dal medico

LA POTENZIALE INAPPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA PUÒ ESSERE DOVUTA A:

Dosaggio inappropriato, durata non corretta del trattamento, utilizzo di farmaci in circostanze controindicate o, molto spesso,

a una potenziale interazione farmacologica

Interazioni farmacologiche

Utilizzo del farmaco fuori indicazioni

Dosaggio inappropriato

INDICARE L'AFFERMAZIONE ERRATA

I criteri di Beers rappresentano il primo set di indicatori espliciti di inappropriatezza prescrittiva nel paziente anziano elaborati nel 1991.

I criteri di Beers prevedono tre liste:

- la prima con farmaci o classi farmacologiche potenzialmente nocive per la popolazione anziana, indipendentemente dalle condizioni cliniche del paziente;
- la seconda con farmaci potenzialmente pericolosi in determinate condizioni cliniche;
- la terza con farmaci o classi di farmaci che potrebbero essere appropriati in alcuni soggetti, ma il cui abuso comporta un livello di cautela maggiore.

I criteri di Beers sono facilmente applicabili a tutte le realtà nazionali e internazionali.

Esistono diversi limiti nell'applicabilità e trasferibilità nelle differenti realtà nazionali dei criteri di Beers.

Indice degli autori

ALVIGGI Carlo	120	GRANATA Rocco,	136
AURIEMMA Francesco	106	GUARINO Maria,	106
BARRA Roberto	86	IADEVAIA Vincenzo	44, 72
BIANCA Dario	86	ILLARIO Maddalena	186
BUFFARDI Gianfranco	148	MENDITTO Enrica	30, 72, 86, 98, 148, 186
CAMERA Silvia	136	MILAN Graziella	186
CANONICO Vincenzo	186	MORISCO Filomena	106, 136
CAPORASO Nicola,	106, 136	NICOLETTA Carmine	54, 62, 66
CARRIERI Pietro Biagio	2, 10, 18, 24, 44	NOVELLINO Ettore	30, 44, 72, 86, 98, 120, 136, 148, 160, 186
CITTADINI Antonio	186	OREFICE Giuseppe	44
COLAO Annamaria	174	PELUSO Silvio	2, 10, 18, 24, 44
DE MICHELE Giuseppe	2, 10, 18, 24, 44	PICARELLI Silvia	120
DE PLACIDO Giuseppe	120	POSTIGLIONE Alfredo	186
DE ROSA Pasquale	120	PUTIGNANO Daria	30, 72, 98, 186
DI GIORGIO Annalisa	148	RICCIARDI Elena	160
DI MINNO Alessandro	160	ROSSI Alessandro	86
DI MINNO Giovanni	160	SCALERA Antonella	160
DONNARUMMA Laura	136	STRINA Ida	120
FARINA Giuseppina	148	TARI Michele Giuseppe	148
FIORENTINO Denise	30, 72, 98, 148, 186	TRONCONE Chiara	148
GALDIERO Mariano	174	VALLONE Roberta	120
GIRARDI Vincenzo	86	VATRELLA Alessandro	54, 62, 66, 72, 98

