

Volume LXIV - Nuova Serie
ANNO ACCADEMICO 2019-2020 305° DALLA FONDAZIONE

2019-2020

N. 2
Aprile
Giugno
2020

Atti della

Accademia

Lancisiana

*Aspicis effigiem
Certe si quae mentem pingere, ad
Consilio, eloquio medicae quantum ornaret arte
Dactera ni poterit reddere, scripta docent.*

RIVISTA MEDICO-SCIENTIFICA

www.attidellaaccademialancisiana.it
www.accademia-lancisiana.it



Periodico trimestrale

Anno Accademico 2019-2020: 305° dalla fondazione

Vol. LXIV - n. 2 – Aprile-Giugno 2020

Proprietà

ACCADEMIA LANCISIANA

Borgo Santo Spirito, 3

00193 Roma

lancisi@aruba.it

www.accademia-lancisiana.it

© Accademia Lancisiana

Direttore Responsabile:

Franco Salvati

Comitato Scientifico:

Laura Gasbarrone, Pierluigi Antignani, Raoul Borioni, Giovanni Minardi

Segreteria di Redazione:

Chiara Abruzzini e Valentina Carelli

Redazione

Borgo Santo Spirito, 3

00193 Roma

Telefono 06.68978137 – Fax 06.6867828

Autorizzazione Tribunale di ROMA n. 9191 del 7 maggio 1963

I diritti di traduzione, di memorizzazione elettronica, di riproduzione e di adattamento anche parziale, con qualsiasi mezzo, sono riservati per tutti i Paesi.

Ai sensi della legge n. 675 (tutela dati personali) e del GDPR UE 2016/679 si garantisce la massima riservatezza dei dati personali forniti e la possibilità di richiederne gratuitamente la rettifica o la cancellazione, o di opporsi al trattamento dei dati che riguardano, scrivendo a: Accademia Lancisiana, Borgo Santo Spirito, 3 – 00193 Roma.

INDICE

Conferenza

17 dicembre 2019

L'ictus cerebrale di origine ignota: il ruolo dell'atrio sinistro

II-80

A. Boccanelli

Simposio

14 gennaio 2020

La Genomica in Sanità

Moderatore: Paola Grammatico

La Medicina di Precisione nelle malattie non trasmissibili. (Sintesi)

II-87

G. Novelli

Nuove prospettive nella prevenzione e terapia dei tumori ereditari

II-89

L. Stuppia

ECM “Le infezioni del sito chirurgico”

21 gennaio 2020

Coordinatori scientifici: Stefano Bartoli, Raoul Borioni

Moderatori: Giuseppe Baccaro, Ilaria Versace, Virginia Cotticelli,

Laura Gasbarrone, Renzo Ciani, Adriano Pellicelli,

Stefano Bartoli, Domenico Fittipaldi

Introduzione alle infezioni nosocomiali (Sintesi)

II-93

G. Baccaro

Accorgimenti tecnici e strategie operatorie per la prevenzione delle infezioni in chirurgia (Sintesi)

II-95

S. Bartoli

Il paziente critico in Rianimazione: prevenzione e profilassi il ruolo dell'infermiere

II-98

R. Viotti

Assistenza postoperatoria in Terapia Intensiva Cardiochirurgica

II-109

D. Alvisini

Le infezioni del sito chirurgico in chirurgia vascolare (Sintesi)

II-123

C. Panzera, L. Rizzo, C. Pranteda, T. Dezi, R. Ficarelli, M. Taurino

Le infezioni del sito chirurgico in Ortopedia e Traumatologia (Sintesi)

II-127

M. Nannerini

Sostituti dermici nelle lesioni infette dei tessuti molli (Sintesi)

II-130

G. Guarnera, R. Borioni, L. Fratticci, M. C. Tesori, C. Paciotti

Conferenza

28 gennaio 2020

La Medicina che verrà. La rivoluzione delle biotecnologie in un percorso clinico personalizzato

II-133

F. Belli

Simposio

4 febbraio 2020

Fitness nella terza età: come, quando e perché

Moderatore: Vincenzo Marigliano

Fitness geriatrico: esercizi per il corpo e per la mente

II-161

A. Servello

Postura e fragilità: aspetti fisiopatologici e riabilitativi

II-163

W. Verrusio, M. Cacciafesta, A. Renzi, F. Cecchetti, M. Ripani

Esercizio fisico: potenziali rischi (Sintesi)

II-166

M. Cacciafesta, W. Verrusio

L'ictus cerebrale di origine ignota: il ruolo dell'atrio sinistro

A. Boccanelli

Riassunto

Le patologie atriali hanno un impatto sostanziale sull'insorgenza di aritmie e sul rischio di ictus.

La causalità dell'associazione FA-ictus ischemico è messa in dubbio dalla segnalata mancanza di relazione temporale tra eventi tromboembolici cerebrali e parossismi di FA o tachicardie atriali. Condizioni generali, come quelle rappresentate all'interno del punteggio CHA₂DS₂-VASc, o condizioni di patologia specifica dell'atrio, anche indipendente da queste condizioni, possono predisporre a embolismo cerebrale. Per "cardiomiopatia atriale" si intende ogni complesso di alterazioni della struttura, dell'architettura, della contrattilità e della elettrofisiologia dell'atrio che possa produrre manifestazioni cliniche rilevanti. I fattori protrombotici che vengono espressi alla superficie delle cellule endoteliali dell'atrio favoriscono un aumento della adesività delle piastrine e dei leucociti all'endocardio atriale, favorendo la trombogenesi. Una condizione particolare favorente sia lo stato protrombotico che la FA è il blocco interatriale (IAB), definito come un ritardo di conduzione tra gli atri, con durata dell'onda P \geq 120 ms. nelle derivazioni II, III e aVF. L'IAB aumenta il rischio di ictus e di demenza. Viene riportata l'esperienza personale dell'Autore, che conferma l'associazione tra IAB e incidenza di FA.

Introduzione

Gli atri forniscono un importante contributo alla funzione cardiaca. Oltre al loro ruolo nel riempimento ventricolare, fungono

da serbatoio di volume, ospitano le cellule pacemaker e parti importanti del sistema di conduzione cardiaca (ad es. nodo del seno, nodo AV) e secernono i peptidi natriuretici, come il peptide natriuretico atriale (ANP) e il peptide natriuretico cerebrale (BNP) che regolano l'omeostasi dei fluidi. Il miocardio atriale è interessato in molte condizioni patologiche, cardiache e non cardiache ed è, per molti aspetti, più sensibile del miocardio ventricolare.

Gli atri vengono attivati, oltre che attraverso il tessuto specializzato, attraverso i cardiomiociti di lavoro, così che qualsiasi alterazione dell'architettura o della struttura del miocardio atriale può comportare significativi disturbi elettrofisiologici. Inoltre, le cellule atriali (sia i cardiomiociti che i non cardiomiociti come fibroblasti, cellule endoteliali e neuroni) reagiscono vivacemente ed estensivamente a stimoli patologici e sono suscettibili a una serie di influenze genetiche. Le risposte includono ipertrofia dei cardiomiociti atriali e disfunzione contrattile, alterazioni aritmogeniche, proliferazione dei fibroblasti, iperinnervazione e cambiamenti trombogenici. Quindi, le patologie atriali hanno un impatto sostanziale sulla funzione cardiaca, l'insorgenza di aritmie e il rischio di ictus.

Le linee guida della Società Europea di Cardiologia del 2016 raccomandano l'uso del punteggio CHA₂DS₂-VASc per valutare il rischio di ictus nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare e per iniziare trattamento anticoagulante orale nei maschi

con punteggio superiore a 1 e nelle femmine con punteggio superiore a 2¹.

Il punteggio CHA₂DS₂-VASc (Insufficienza cardiaca congestizia, ipertensione, età ≥ 75 anni (2 punti), diabete, ictus (2 punti), malattia vascolare, età 65-74 anni, sesso femminile) si sta dimostrando un importante predittore di rischio di complicazioni tromboemboliche indipendentemente dalla presenza di fibrillazione atriale (FA)²⁻⁵.

Questi dati inducono a sostenere che la FA sia un fattore di rischio per l'ictus ischemico, ma non necessariamente la sua causa diretta. La causalità dell'associazione FA-ictus ischemico è messa in dubbio dalla segnalata mancanza di relazione temporale tra eventi tromboembolici cerebrali e parossismi di FA o tachicardie atriali ad alta frequenza rilevati da dispositivi impiantabili (loop recorder o pacemaker)⁶.

Secondo alcuni Autori la terapia può essere iniziata indipendentemente dalla documentazione di FA in presenza di un elevato punteggio CHA₂DS₂-VASc^{7,8}.

Questi Autori trovarono che oltre un punteggio di 6 la prevalenza di ictus era alta indipendentemente dalla documentazione di FA.

Questo sta a significare che condizioni generali, come quelle rappresentate all'interno del punteggio CHA₂DS₂-VASc, o condizioni di patologia specifica dell'atrio, anche indipendente da queste condizioni, possono predisporre a embolismo cerebrale.

Descriveremo pertanto le situazioni di patologia atriale che possono comportare un rischio embolico, favorito, ma non necessariamente, dalla intermediazione della FA. Queste stesse condizioni favoriscono sia la comparsa di FA che l'ictus tromboembolico e sono la Cardiomiopatia atriale e il blocco interatriale (IAB).

La cardiomiopatia atriale

Il documento di consenso sulla cardiomiopatia atriale⁹ propone la seguente definizione: "Ogni complesso di alterazioni della struttura, dell'architettura, della contrattilità e della elettrofisiologia dell'atrio che possa produrre manifestazioni cliniche rilevanti".

Molte patologie (come ipertensione, scompenso cardiaco, diabete, miocardite) o condizioni come l'invecchiamento e anomalie endocrine possono indurre o contribuire alla cardiomiopatia atriale, anche se le alterazioni a livello dell'atrio che si producono non sono specifiche per malattia, per cui le alterazioni fisiopatologiche possono essere comuni a condizioni diverse. L'estensione delle alterazioni può variare nel tempo e nella localizzazione all'interno dell'atrio con conseguenti differenze fenotipiche intra e interindividuali. Inoltre, mentre alcune condizioni colpiscono selettivamente l'atrio (come il rimodellamento atriale), la maggior parte dei processi patologici coinvolgono anche i ventricoli in diversa misura. In assenza di una classificazione istopatologica delle patologie atriali, è stata proposta una classificazione istologico/fisiopatologica (Tab. 1).

I	Alterazioni principali a carico dei cardiomiociti
II	Alterazioni principalmente fibrotiche
III	Alterazioni combinate cardiomiociti-fibroblasti
IV	Infiltrazione non collagene (con o senza alterazione dei cardiomiociti)

Tab. 1: Classificazione isto-patologica delle cardiomiopatie atriali

Questa classificazione può essere utile per descrivere le alterazioni istologiche delle biopsie e per correlare le patologie con le alterazioni rilevate con le tecniche di imaging e potrebbe aiutare in futuro per personalizzare il trattamento della FA.

Sono molte le condizioni che determinano alterazioni istopatologiche delle pareti atriali e predispongono alla FA e quindi all'ictus cardioembolico (Tab. 2).

e danno/disfunzione endoteliale, rilevabile da biomarcatori (fattore di Von Willebrand), dall'attivatore tissutale del plasminogeno, da studi di immunoistochimica della parete atriale, microscopia elettronica o studi funzionali (p.es dilatazione flusso-mediata). Le anomalie di flusso in atrio come in auricola si possono evidenziare con ecocontrasto spontaneo in cavità e con flussimetria Doppler. Nella FA sono evidenti le anomalie

FA isolata ("lone"): quando non sono riconoscibili patologie predisponenti. In questa condizione ci può essere una predisposizione genetica ¹⁰ , con alterazioni isto-patologiche riconoscibili di classe II e III.
Amiloidosi atriale isolata
Produzione di ANP anomalo: presente in alcune forme di tachiaritmie atriali e cardiomiopatie atriali
Distrofie muscolari ereditarie
Cardiomiopatia atriale da scompenso cardiaco
Sindrome delle apnee ostruttive
Rimodellamento indotto da FA
FA indotta da farmaci
Miocardite
Cardiomiopatie atriali da alterazioni genetiche della ripolarizzazione
Invecchiamento
Ipertensione
Obesità
Diabete
Valvulopatie

Tab. 2: Condizioni determinanti alterazioni istopatologiche delle pareti atriali

Indici protrombotici: coagulazione, piastrine

Oltre 150 anni fa Virchow propose una triade di anomalie predisponenti alla formazione del trombo, ovvero patologia della parete vascolare, rallentamento del flusso e iperviscosità ematica. Nel contesto della FA il tromboembolismo coesiste con cardiopatie strutturali (p. es. stenosi mitralica)

dei costituenti ematici, con alterazioni della coagulazione, delle piastrine, della fibrinolisi, presenza di marcatori di infiammazione e altri segni direttamente o indirettamente associati con trombogenesi o con predisposizione a questa. Le anomalie delle piastrine, spesso evidenti in corso di FA, possono essere più il riflesso di patologie vascolari associate che

della FA di per sé. Il trombo che si sviluppa nella FA è tipicamente ricco di fibrina (“trombo rosso”), mentre il trombo arterioso è particolarmente ricco di piastrine (“trombo bianco”), per cui si spiega il ruolo della terapia anticoagulante piuttosto che antiaggregante nella prevenzione del tromboembolismo nella FA.

I fattori protrombotici che vengono espressi alla superficie delle cellule endoteliali dell’atrio favoriscono un aumento della adesività delle piastrine e dei leucociti all’endocardio atriale. Questo fenomeno dà inizio alla trombogenesi a livello dell’endocardio atriale. Diversi fattori clinici, come quelli presenti nel punteggio CHA₂DS₂-VASc, ma non solo quelli, favoriscono le alterazioni molecolari (stress ossidativo) a livello dei miociti e delle cellule endoteliali, aumentando l’espressione dei fattori protrombotici. Queste alterazioni non sono direttamente correlate con la presenza o assenza di FA all’ECG di superficie e aiutano a

comprendere perché la trombogenesi sia esaltata anche in presenza di ritmo sinusale. Una condizione particolare favorente sia lo stato protrombotico che la FA che si è andata ben delineando nel corso degli ultimi anni è il blocco interatriale.

Il blocco interatriale

Nel 1979 Bayés de Luna descrisse i blocchi di conduzione atriali classificandoli come atriali o interatriali¹¹. Il blocco interatriale (IAB) è stato definito come un ritardo di conduzione tra gli atri nell’area del fascio di Bachmann, con durata dell’onda P \geq 120 ms. nelle derivazioni II, III e aVF. IAB è stato definito come avanzato in presenza di una componente finale negativa dell’onda P (Fig. 1). IAB è una condizione frequente in età avanzata, raggiungendo il 40 % nei settuagenari¹². IAB è fortemente associato ad aritmie sopraventricolari, particolarmente a FA in molti contesti clinici e questa associazione è stata denominata “Sindrome di Bayés”.

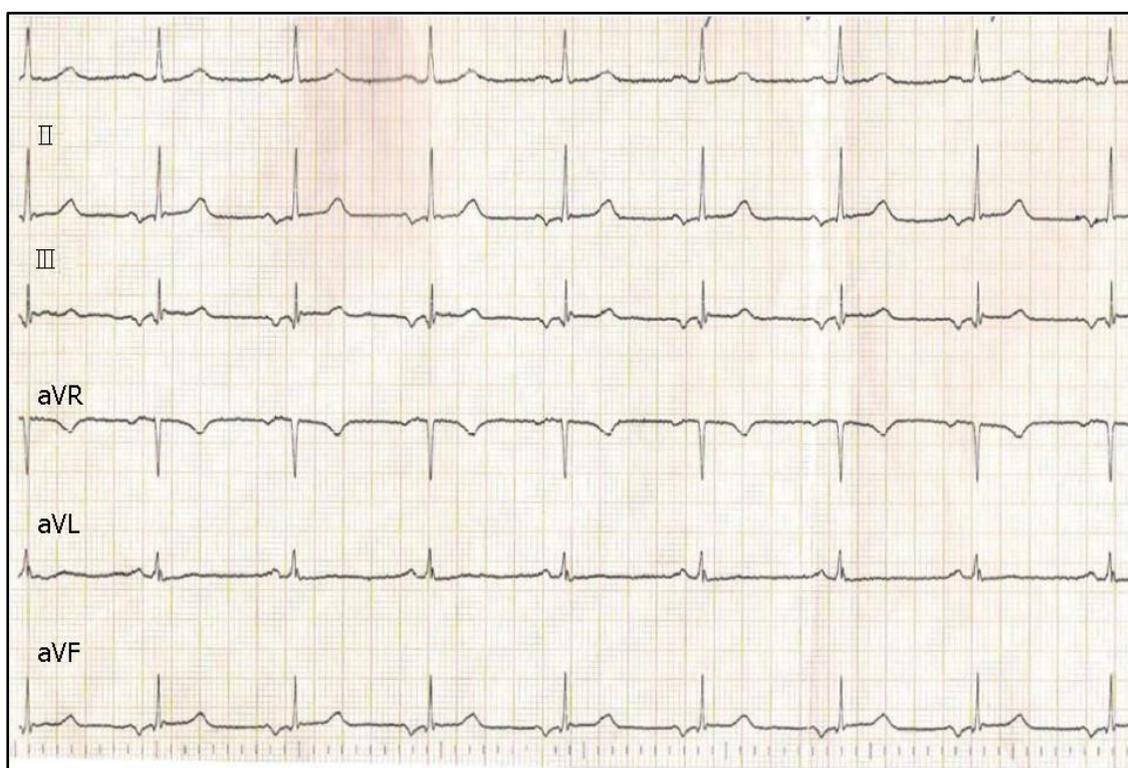


Fig. 1: ECG di un paziente con blocco interatriale di grado avanzato (onda P di durata 120msec con componente finale negativa in DII, DIII e aVF).

Inoltre, l'IAB aumenta il rischio di ictus¹³, e sembra essere associato a demenza. L'associazione di IAB con l'incidenza di FA è stata confermata in diversi contesti¹⁴⁻²³, compresa la popolazione generale, centenari, pazienti con FA precedente, dopo ablazione dell'istmo cavotricuspide, pazienti con alto punteggio CHADS₂, pazienti con cardiopatia strutturale, insufficienza cardiaca e cardiomiopatia di Chagas. Nella maggior parte dei casi, il rischio era più alto nei pazienti con IAB avanzato. Nonostante che le ragioni di queste associazioni non siano chiare, probabilmente il fattore chiave nella catena di eventi che porta a fibrosi atriale è il rimodellamento atriale dovuto a ritardata e anomala attivazione atriale, specie in caso di IAB di grado avanzato. Questa attivazione ritardata produce una anormale contrazione contro una valvola mitrale chiusa, con aumento della pressione dell'atrio sinistro. Il risultato finale è un danno alla parete atriale, dilatazione progressiva e fibrosi. In effetti, i pazienti con IAB di grado avanzato presentano una abbondante fibrosi con ridotta mobilità atriale e *strain* ridotto come verificabile con l'eco *speckle-tracking*^{24,25}.

Questo ha la sua importanza nella gestione dei pazienti con FA, poiché è dimostrato che l'entità della fibrosi è più importante del fenotipo clinico della FA (parossistica vs. permanente). Come accennato in precedenza, i pazienti anziani con IAB hanno non solo un aumento del rischio di sviluppare fibrillazione atriale ma anche ictus tromboembolico. Questa associazione è stata anche dimostrata in diversi contesti, compresa la popolazione generale, centenari, pazienti ospedalizzati e pazienti con alto punteggio CHA₂DS₂-VASc e sembra essere correlata in particolare all'ipercoagulazione e alla fibrosi indotta dalla stasi del sangue come conseguenza di una anormale attivazione dell'atrio sinistro. In effetti, probabilmente è il contesto fisiopatologico dell'atrio sinistro ciò che

favorisce lo stato di iper-coagulazione, più della presenza di FA.

Nei pazienti senza aritmie documentate, generalmente non sono raccomandati i farmaci anticoagulanti per la prevenzione dell'ictus. Tuttavia l'anticoagulazione potrebbe avere un ruolo nei pazienti con IAB. I dati che supportano questo potenziale ruolo sono più forti nei pazienti con alto CHA₂DS₂-VASc²⁶, e in quelli di coorte globale con IAB avanzato, al fine di prevenire il deterioramento cognitivo e l'ictus embolico. Questa opzione sembra particolarmente interessante negli anziani in cui è presente cardiopatia strutturale. Il registro Interatrial Block and Yearly Events (BAYES) è incentrato su questi pazienti²⁷, e contribuirà a valutare l'influenza dello IAB come precursore di FA, ictus e deterioramento cognitivo. Se il ruolo di IAB sarà confermato, il prossimo passo sarebbe quello di eseguire un trial clinico di confronto tra anticoagulazione e placebo, con la prospettiva di cambiare il paradigma attuale che rende necessaria la documentazione di FA per prescrivere la terapia anticoagulante. Questo risponderebbe alla domanda se pazienti anziani ad alto rischio di FA, ma senza che questa sia documentata, traggano beneficio dal trattamento anticoagulante.

La nostra esperienza

Abbiamo verificato nei soggetti arruolati nello studio PREDICTOR²⁸ seguiti per un periodo di 6,6 anni la prevalenza di IAB e l'incidenza di FA nella popolazione con il blocco interatriale. In 1626 soggetti IAB era presente in 415 (25,5%). Nella popolazione generale IAB era associato alla comparsa di FA con HR pari a 1,5, mentre nei soggetti normopeso, la presenza di IAB triplicava il rischio di FA (HR 3,05). Questa associazione era indipendente da una storia di cardiopatia ischemica, ipertrofia ventricolare sinistra, punteggio CHA₂DS₂-VASc, dimensioni atriali e NT-proBNP, stando ad indicare che IAB è un

fattore predittivo di FA indipendente da alterazioni strutturali del cuore. Inoltre, il punteggio CHA₂DS₂-VASc era in grado di predire l'ictus cardioembolico indipendentemente dalla dimostrazione di FA incidente (*dati in corso di pubblicazione*).

BIBLIOGRAFIA

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace* 2016; 18: 1609-78.
2. Martínez-Sellés M, García-Izquierdo E, Fernández Lozano I. Anticoagulation in elderly patients at high risk of atrial fibrillation without documented arrhythmias. *J Geriatr Cardiol* 2017; 14: 166-8.
3. Wu JT, Wang SL, Chu YJ, et al. CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc scores predict the risk of ischemic stroke outcome in patients with interatrial block without atrial fibrillation. *J Atheroscler Thromb* 2017; 24: 176-84.
4. Martínez-Sellés M, Fernández Lozano I, Baranchuk A, et al. Should we anticoagulate patients at high risk of atrial fibrillation? *Rev Esp Cardiol* 2016; 69: 374-6.
5. Bayés de Luna A, Baranchuk A, Martínez-Sellés M, Platonov PG. Anticoagulation in patients at high risk of stroke without documented atrial fibrillation. Time for a paradigm shift? *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2017; 22; e12417. doi:10.1111/anec.12417.
6. Reiffel J, Verma A, Halperin JL, et al. Rationale and design of REVEAL AF: a prospective study of previously undiagnosed atrial fibrillation as documented by an insertable cardiac monitor in high-risk patients. *Am Heart J* 2014; 167: 22-7.
7. Tischer TS, Schneider R, Lauschke J, et al. Prevalence of atrial fibrillation in patients with high CHADS₂- and CHA₂DS₂VASc scores: anticoagulate or monitor high-risk patients? *Pacing Clin Electrophysiol* 2014; 37: 1651-7.
8. Zuo ML, Liu S, Chan KH, et al. The CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc scores predict new occurrence of atrial fibrillation and ischemic stroke. *J Interv Card Electrophysiol* 2013; 37: 47-54.
9. Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, et al: EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: Definition, characterization, and clinical implication. *Heart Rhythm* 2017; 14: e3-e40.
10. Tucker NR, Ellinor PT. Emerging directions in the genetics of atrial fibrillation. *Circ Res* 2014; 114: 1469-82.
11. Bayés de Luna A. Bloqueo a nivel auricular. *Rev Esp Cardiol* 1979; 39: 5.
12. Ariyaratnam V, Puri P, Kranis M, Wilner DA, Spodick DH. Prevalence of interatrial block in the Program of All-Inclusive Care for the Elderly (PACE). *Am J Geriatr Cardiol* 2006; 15: 174-7.
13. Spodick DH, Ariyaratnam V. Interatrial block: the pandemic remains poorly perceived. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009; 32: 667-72.
14. O'Neal WT, Zhang ZM, Loehr LR, Chen LY, Alonso A, Soliman EZ. Electrocardiographic advanced interatrial block and atrial fibrillation risk in the general population. *Am J Cardiol* 2016; 117: 1755-9.
15. Nielsen JB, Kühl JT, Pietersen A, et al. P-wave duration and the risk of atrial fibrillation: results from the Copenhagen ECG Study. *Heart Rhythm* 2015; 12: 1887-95.
16. Gul EE, Pal R, Caldwell J, et al. Interatrial block and interatrial septal thickness in patients with paroxysmal atrial fibrillation undergoing catheter ablation: long-term follow-up study. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2017; 22: e12428. <https://doi.org/10.1111/anec.12428>.
17. Enriquez A, Conde D, Hopman W, et al. Advanced interatrial block is associated with recurrence of atrial fibrillation post pharmacological cardioversion. *Cardiovasc Ther* 2014; 32: 52-6.
18. Wu JT, Long DY, Dong JZ, et al. Advanced interatrial block predicts clinical recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation. *J Cardiol* 2016; 68: 352-6.
19. Caldwell J, Koppikar S, Barake W, et al. Prolonged P wave duration is associated with atrial fibrillation recurrence after successful pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 2014; 39: 131-8.
20. Enriquez A, Sarrias A, Villuendas R, et al. New-onset atrial fibrillation after cavotricuspid isthmus ablation: identification of advanced

- interatrial block is key. *Europace* 2015; 17: 1289-93.
21. Wu JT, Wang SL, Chu YJ, et al. Usefulness of a combination of interatrial block and a high CHADS2 score to predict new onset atrial fibrillation. *Int Heart J* 2016; 57: 580-5.
 22. Sadiq Ali F, Enriquez A, Conde D, et al. Advanced interatrial block predicts new onset atrial fibrillation in patients with severe heart failure and cardiac resynchronization therapy. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2015; 20: 586-91.
 23. Enriquez A, Conde D, Femenia F, et al. Relation of interatrial block to new-onset atrial fibrillation in patients with Chagas cardiomyopathy and implantable cardioverter-defibrillators. *Am J Cardiol* 2014; 113: 1740-3.
 24. Lacalzada-Almeida J, García-Niebla J, Bayés-de Luna A. Speckle-tracking echocardiography and advanced interatrial block. *Rev Esp Cardiol* 2017; 70: 591.
 25. Longobardo L, Todaro MC, Zito C, et al. Role of imaging in assessment of atrial fibrosis in patients with atrial fibrillation: state-of-the-art review. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014; 15: 1-5.
 26. Wu JT, Wang SL, Chu YJ, et al. CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores predict the risk of ischemic stroke outcome in patients with interatrial block without atrial fibrillation. *J Atheroscler Thromb* 2017; 24: 176-84.
 27. Martínez-Sellés M, Baranchuk A, Elosua R, de Luna AB. Rationale and design of the BAYES (Interatrial Block and Yearly Events) registry. *Clin Cardiol* 2016; 40. DOI: 10.1002/clc.22647.
 28. Mureddu GF, Agabiti N, Rizzello V, et al. Prevalence of asymptomatic left ventricular dysfunction and heart failure in the elderly (PREDICTOR)-a population-based study in Central Italy. *Eur J Heart Fail* 2012; 14:718-29.

Prof. Alessandro Boccanelli, Casa di Cura
Quisisana, Roma

Per la corrispondenza:
boccanelli.alessandro@gmail.com

Simposio

14 gennaio 2020

La Genomica in Sanità

Moderatore: Paola Grammatico

La Medicina di Precisione nelle malattie non trasmissibili. (Sintesi)

G. Novelli

Il progetto genoma (HGP) ci aveva abituato all'idea che una volta decodificato tutto il genoma umano, i benefici per la popolazione sarebbero stati enormi. Le premesse c'erano tutte: letto il DNA di un ammalato, avremmo compreso le basi biologiche della sua malattia e quindi trovato immediatamente una cura. Oggi possiamo chiederci: quanto la conoscenza del genoma ha influito sulla vita di un ammalato di diabete? Oppure su quella di chi è affetto da una malattia infiammatoria dell'intestino? O ancora, di quanto questa conoscenza ha modificato l'aspettativa di vita di un paziente che ha subito un infarto del miocardio?

La risposta sembrerebbe: poco o niente. In effetti era così fino a qualche tempo fa. Negli ultimi anni, tuttavia, lo scenario è cambiato. Abbiamo individuato almeno 60.000 varianti genetiche di suscettibilità alle malattie complesse e multifattoriali (malattie non trasmissibili). Oggi siamo in grado di classificare queste varianti e individuarle in ogni persona per definire il suo profilo personale di rischio e quindi agire di conseguenza per ridurre o eliminare del tutto quel rischio, attraverso interventi di prevenzione: cambiamento degli stili di vita o somministrazione di farmaci. L'identificazione delle varianti di rischio ha permesso anche di comprendere, talvolta con scoperte inattese,

le basi biologiche di molte patologie complesse come quelle citate: l'infarto del miocardio, il diabete, le malattie croniche infiammatorie intestinali; ha permesso di mettere a punto test diagnostici e identificare nuovi target terapeutici, aprendo la strada alla Medicina di Precisione.

La Medicina di Precisione si basa sulla identità genetica individuale e quindi sulle esigenze del singolo individuo o del gruppo etnico cui appartiene. In alcune popolazioni come quelle della Finlandia o dell'Islanda, che per ragioni di isolamento geografico hanno avuto pochi scambi esterni, è stato possibile identificare varianti genetiche per malattie complesse e non trasmissibili. La caratterizzazione di queste varianti, ha permesso di avviare programmi di screening per tutta la popolazione mirati ad individuare individui a rischio per patologie come il cancro della mammella. L'associazione tra varianti di rischio e patologia, ha permesso di individuare fattori di rischio ambientale che interagiscono con la variante genetica di rischio a determinare il fenotipo, come nella podocitosi o il mesotelioma. Questo ha consentito in alcuni casi di agire socialmente e politicamente sull'ambiente per ridurre il rischio di ammalarsi della popolazione.

Ma nonostante i grandi passi avanti, la Medicina di Precisione basata sulla genomica oggi ancora non è matura. È necessario introdurre linee guida basate sull'evidenza a supporto dell'assistenza sanitaria, ed eliminare tutti gli ostacoli che ancora limitano le applicazioni cliniche dei dati genetici. È necessario formare medici consapevoli della genomica e del suo utilizzo clinico-diagnostico. È necessario informare adeguatamente la popolazione su come e quando fare un test genetico, evitando di servirsi di test-fai da te. Altrimenti si rischia di non fare genoma ma “genòscopo”. Avviare dibattiti pubblici sempre aperti con specialisti del settore e non improvvisatori di turno come spesso accade. Discutere sempre degli aspetti etici della genomica nel rispetto della privacy personale e familiare.

Le critiche alla Medicina Genomica vengono superate semplicemente dimostrando l'utilità clinica nella gestione delle malattie e il processo decisionale terapeutico, con prove di efficacia per i pazienti. I tumori ereditari forniscono molteplici esempi di come l'uso dei test genetici oggi ha rivoluzionato la terapia: basti pensare al test BRCA1 / BRCA2 per stabilire il trattamento con inibitori PARP nei pazienti con cancro della mammella. Ma sono ormai numerosissime le terapie basate sul genotipo dell'individuo sia per le malattie rare (monogeniche) che per quelle complesse o multifattoriali.

Negli ultimi due decenni, la comprensione delle basi biologiche delle malattie umane è stata possibile grazie alla combinazione di tecnologie straordinarie e all'impegno collaborativo fra scienziati di tutto il mondo e cittadini che hanno volontariamente fornito grandi quantità di campioni biologici e dati clinici. Tuttavia, per realizzare tutto il potenziale della Medicina Genomica, ci sarà bisogno di uno sforzo collaborativo ancora più grande, che coinvolga la società tutta per garantire che la capacità di generare mappe sempre più dettagliate delle relazioni tra varianti genetiche e fenotipi biomedici ci consenta di arrivare a una comprensione completa della malattia.

Prof. Giuseppe Novelli, Università degli Studi di Roma “Tor Vergata”; Università del Nevada, Reno (USA); Fondazione Lorenzini, Milano

Per la corrispondenza: novelli@med.uniroma2.it

Nuove prospettive nella prevenzione e terapia dei tumori ereditari

L. Stuppia

I più recenti dati epidemiologici relativi ai casi di cancro nella nostra nazione indicano una incidenza annuale di circa 350.000 nuovi casi, a significare che complessivamente in Italia ogni giorno circa 1.000 persone ricevono una nuova diagnosi di tumore maligno¹.

Tali dati, tuttavia, indicano una sensibile riduzione dei nuovi casi e della mortalità per cancro, a riprova della efficacia della attuazione di strategie di prevenzione e diagnosi precoce efficaci. Allo stesso tempo, è possibile evidenziare come nelle Regioni del Sud e nelle Isole, dove gli screening oncologici sono ancora poco diffusi, non si è osservata una riduzione dell'incidenza e della mortalità dei tumori della mammella, del colon-retto e della cervice uterina¹.

La costruzione di strategie di prevenzione efficaci a livello nazionale, pertanto, resta un requisito irrinunciabile nell'ambito delle grandi sfide della sanità pubblica. Tali strategie vanno però aggiornate costantemente in base ai progressi ottenuti dalle comunità scientifiche e dalle nuove acquisizioni sulla eziopatogenesi, diagnosi e terapia delle diverse forme tumorali.

Il concetto su cui attualmente è necessario concentrare gli sforzi della sanità pubblica è quello della cosiddetta "Medicina di Precisione", ossia la applicazione di modelli di prevenzione che siano personalizzati al rischio di ogni singolo individuo e non più utilizzati in modo generico su tutti i cittadini.

Nel caso in questione, è ormai chiaro che la genesi di una patologia neoplastica può seguire due vie diverse. Nel primo caso, il cancro deriva da una serie di mutazioni genetiche che non sono presenti alla nascita ma che si accumulano nel tempo in uno specifico tessuto del corpo umano a causa di

errori intrinseci dei meccanismi di controllo della proliferazione cellulare oppure della esposizione a fattori ambientali cancerogeni. Nel secondo caso, abbiamo invece la presenza di soggetti che nascono avendo ereditato una prima mutazione, che è quindi presente in tutte le cellule dell'organismo, e le successive mutazioni potranno svilupparsi in specifici distretti corporei, con la possibile comparsa di svariati tipi di tumori.

La prima e più frequente forma di tumore è quella che comunemente viene definita come "sporadica", la seconda come "ereditaria". Tra le caratteristiche tipiche di questa seconda forma, che rappresenta circa il 10% dei casi di tumore, c'è quella di manifestarsi con casi multipli nella stessa famiglia, essendo le mutazioni trasmissibili alle generazioni successive. Altre caratteristiche di questa seconda classe di tumori sono l'insorgenza precoce e la possibilità di avere diversi tumori nello stesso individuo.

È evidente che, mentre i soggetti della popolazione generale possono essere avviati alle forme di prevenzione classica, ossia gli screening in età adulta, gli individui che nascono già portatori di mutazione genetica vanno avviati a percorsi di prevenzione alternativi. Questi percorsi devono tenere in conto la possibilità che il cancro si manifesti in età giovanile, considerare la opportunità di approcci invasivi di prevenzione (es. mastectomia bilaterale in caso di aumentato rischio di tumore mammario) e coinvolgere non solo i singoli individui ma anche tutta la loro famiglia nel caso in cui venga evidenziata una mutazione germinale.

L'esempio classico di questa condizione è dato dalla patologia definita come "carcinoma mammario o ovarico ereditario". Tale

condizione è caratterizzata dalla presenza di mutazioni germinali nei geni BRCA1 e BRCA2, a seguito della quale l'individuo presenta una instabilità genetica che aumenta il rischio di sviluppo di neoplasie^{2, 3}. Nelle donne gli organi principalmente colpiti sono la mammella e l'ovaio, a causa dell'alto contenuto di ormoni estrogeni. Tuttavia, è possibile che si sviluppino tumori in altri organi, quali il colon, la tiroide o il pancreas. Negli uomini le mutazioni dei geni BRCA1 e BRCA2 causano un rischio di cancro meno elevato rispetto alle donne, e tuttavia è possibile che si sviluppino casi di tumore al colon, alla prostata, al pancreas o, nel caso di mutazioni di BRCA2, anche nella mammella.

Grazie alla recente evoluzione delle tecniche di diagnostica molecolare, e in particolare del sequenziamento di nuova generazione (Next Generation Sequencing, NGS) il test genetico per la identificazione di mutazioni dei geni BRCA1 e BRCA2 si è rapidamente diffuso e rappresenta ormai un requisito irrinunciabile nelle strategie di prevenzione e terapia dei tumori ereditari. In base alle attuali linee guida, il test va effettuato in alcune categorie di pazienti oncologici quali:

- Donne con tumore mammario a insorgenza precoce (prima dei 45 anni)
- Donne con tumore ovarico
- Donne con tumore mammario triplo negativo
- Casi di tumori diversi da quello alla mammella o all'ovaio ma con familiarità per tali neoplasie
- Uomini con tumore mammario.

Una volta identificata la mutazione, le pazienti affette vanno sorvegliate per la possibilità di un secondo tumore e in particolare viene consigliato che venga loro offerta la opzione di una mastectomia bilaterale e di una ooforectomia preventive. In presenza di un caso con mutazione in famiglia, il test deve essere offerto a tutti i

familiari di primo grado sani, a partire dalla maggiore età, in quanto ognuno di essi ha un rischio del 50% di avere ereditato la mutazione. Qualora venga identificata la mutazione in un soggetto sano, questo va avviato a un percorso specifico di prevenzione che prevede diversi passaggi in base all'età e al sesso, e che prevede per le donne nuovamente la possibilità di una chirurgia profilattica. La identificazione di mutazioni in BRCA1 o BRCA2, peraltro, ha una sua rilevanza anche dal punto di vista terapeutico, in quanto si è visto che il trattamento con una classe di farmaci denominata "PARP inibitori" si dimostra di grande efficacia nei pazienti portatori di mutazioni⁴. Questo approccio terapeutico sfrutta la capacità dei PARP inibitori di impedire la riparazione del DNA, che nei portatori di mutazione dei geni BRCA è già parzialmente compromessa. Nel tessuto tumorale, dove entrambe le copie di BRCA1 o BRCA2 sono mutate, l'inibizione della riparazione del DNA porta a morte le cellule cancerose, mentre quelle non neoplastiche, che sono portatrici di una sola mutazione di BRCA1 o BRCA2, mantengono ancora una residua capacità di riparazione del danno e possono sopravvivere. Questo approccio si è rivelato straordinariamente efficace nel tumore dell'ovaio e in quello della mammella metastatico, ma sorprendentemente, ha mostrato i migliori risultati nella terapia del cancro al pancreas, che risulta una delle neoplasie e prognosi più infausta⁵. Questa evidenza ha convinto l'ambiente scientifico internazionale a richiedere con convinzione la esecuzione del test per la ricerca di mutazioni dei geni BRCA anche in pazienti che non presentavano i requisiti classici di eleggibilità al test (età giovanile di insorgenza, familiarità). Sebbene la detection rate che si ottiene in questi casi sia inferiore a quella che si osserva nelle forme più tipicamente ereditarie, pur tuttavia la quantità di pazienti con mutazione identificati, e che quindi possono beneficiare della terapia con PARP inibitori, è sufficiente a legittimare questo

allargamento del test, che infatti è stato inserito nelle raccomandazioni delle principali società scientifiche coinvolte nella lotta contro il cancro.

Questi dati, inoltre, hanno permesso di dimostrare che le mutazioni germinali dei geni connessi al cancro possono essere presenti anche in soggetti che non mostrano apparentemente familiarità per la malattia, in quanto le mutazioni, pur aumentando il rischio di cancro nei portatori, non indicano necessariamente il fatto che la malattia si manifesti, soprattutto nei maschi. Studi approfonditi hanno dimostrato come, in realtà, le mutazioni di BRCA1 e BRCA2, che ci si aspettava fossero presenti in circa un individuo su 400 nella popolazione generale, hanno probabilmente una incidenza di un caso di 140 persone⁶. Da qui la necessità di estendere il test genetico per le mutazioni di questi geni, che in alcuni Paesi, come il Canada, inizia ad essere offerto gratuitamente a tutte le donne al compimento dei 18 anni. Il razionale della trasformazione del test dei geni BRCA in un testo di screening è legato al fatto che, con l'abbattimento dei costi delle analisi genetiche e con il risparmio dei costi di un paziente oncologico permessi da una diagnosi precoce, il rapporto costo/beneficio di queste analisi sarebbe comunque positivo.

Un ultimo punto importante nell'ottica della prevenzione del cancro è quello relativo alla progressiva consapevolezza da parte della comunità scientifica del fatto che non solo mutazioni nei geni legati ai tumori ereditari possono in realtà rappresentare un fattore di rischio per diversi tipi di tumori, ma anche che uno stesso tumore può essere provocato da mutazioni in geni diversi. In altre parole, non solo i portatori di mutazioni di BRCA1 e BRCA2 hanno un rischio aumentato anche di tumori diversi da quelli della mammella e dell'ovaio (colon, prostata, pancreas, tiroide, melanoma), ma i pazienti con tumore mammario possono avere mutazioni in geni

diversi da BRCA1 e BRCA2. Questa consapevolezza sta portando a una rivoluzione nel campo dei test genetici per i tumori ereditari. Da un lato, vengono inviati al test genetico anche pazienti che mostrano tumori diversi da quelli della mammella e dell'ovaio; dall'altro, ognuno di questi pazienti non è più studiato solo per uno o pochi geni, ma vengono applicati dei pannelli diagnostici in grado di analizzare simultaneamente decine di geni allo stesso costo e negli stessi tempi della analisi dei soli BRCA1 e BRCA2⁷. Come risultato, sempre più casi di tumore vengono identificati come avere una base ereditaria, e sempre più pazienti vengono inseriti in protocolli di prevenzione e terapia personalizzati, e non più in quelli applicati sulla popolazione generale.

I prossimi anni saranno cruciali per dimostrarci quanto questo cambio di paradigma nel campo della genetica oncologica porterà i benefici sperati in termini di riduzione di morbilità e di mortalità per cancro.

BIBLIOGRAFIA

1. I numeri del cancro in Italia 2019, Gruppo di Lavoro AIOM – AIRTUM – Fondazione AIOM PASSI – PASSI D'Argento - SIAPEC-IAP, 2019.
2. Miki Y1, Swensen J, Shattuck-Eidens D, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994; 266: 66-71.
3. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 1995; 378: 789-92.
4. Narod S, Booth CM, Foulkes WD. Olaparib for Metastatic Germline BRCA-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med* 2017; 377: 1792.
5. Pant S, Maitra A, Yap TA. PARP inhibition - opportunities in pancreatic cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2019; 16: 595-6.
6. Maxwell KN, Domchek SM, Nathanson KL, Robson ME. Population Frequency of Germline BRCA1/2 Mutations. *J Clin Oncol* 2016; 34: 4183-5.

7. Graffeo R, Livraghi L, Pagani O, Goldhirsch A, Partridge AH, Garber JE. Time to incorporate germline multigene panel testing into breast and ovarian cancer patient care. *Breast Cancer Res Treat* 2016; 160: 393-410.

Prof. Liborio Stuppia, Genetica Medica,
Dipartimento di Scienze Psicologiche, della
Salute e del Territorio, Università "G.
d'Annunzio" di Chieti-Pescara

Per la corrispondenza:
liborio.stuppia@unich.it

Coordinatori scientifici: Stefano Bartoli, Raoul Borioni
Moderatori: Giuseppe Baccaro, Ilaria Versace, Virginia Cotticelli,
Laura Gasbarrone, Renzo Ciani, Adriano Pellicelli,
Stefano Bartoli, Domenico Fittipaldi

Introduzione alle infezioni nosocomiali (Sintesi)

G. Baccaro

La diffusione delle infezioni ospedaliere è favorita dall'uso di procedure sempre più invasive e dall'aumento di pazienti immunocompromessi ed anziani con patologie croniche; ha poi determinato, in seguito a pressione selettiva antibiotica, la selezione di germi sempre più resistenti.

Gli operatori sanitari sono un importante veicolo di trasmissione per i pazienti ove non si adottino le precauzioni necessarie ad evitare la trasmissione, prima di tutto l'accurato lavaggio delle mani.

Il lavaggio delle mani deve essere eseguito in modo corretto in maniera da allontanare lo sporco e assicurare una riduzione della carica batterica. Sono importanti le modalità del lavaggio di mani e polsi, con particolare attenzione agli spazi interdigitali e sotto ungueali.

Anche i lavabi devono essere a pedali o a gomito per evitare contatti diretti con le mani degli operatori e il lavandino.

Importante è l'utilizzo dei guanti perché riducono l'incidenza di contaminazioni delle mani e la probabile trasmissione dei microrganismi.

La definizione è principalmente clinica: secrezione purulenta attorno alla ferita o al sito di inserzione di un drenaggio o una

cellulite che si diffonde dalla ferita. Le infezioni delle ferite chirurgiche (sopra o sotto l'aponevrosi) e le infezioni profonde sono classificate in modo separato. L'infezione è solitamente acquisita durante l'intervento stesso; di tipo esogeno (dall'aria, dalla strumentazione medica, dai chirurghi o da altro personale), di tipo endogeno dalla flora cutanea o del sito operatorio, o raramente attraverso il sangue trasfuso durante l'intervento chirurgico.

I microrganismi infettanti sono di vario tipo, in funzione della sede dell'intervento e della terapia antimicrobica somministrata al paziente. Il maggior fattore di rischio è rappresentato dal grado di contaminazione durante le procedure (pulito, pulito-contaminato, contaminato, sporco), che in gran parte dipende dalla durata dell'operazione e dalle condizioni generali del paziente. Altri fattori includono la qualità della tecnica chirurgica, la presenza di corpi estranei inclusi i drenaggi, la virulenza dei microrganismi, infezioni concomitanti in altri siti, l'uso di rasatura preoperatoria e l'esperienza del gruppo chirurgico.

È importante determinare un meccanismo di prevenzione attraverso determinati strumenti che devono essere utilizzati da parte della Direzione Sanitaria.

Questo è possibile attraverso l'educazione e la vigilanza degli operatori negli elementi essenziali dell'igiene delle mani, della corretta vestizione e nell'utilizzo di tutte le misure possibili di contenimento per le insorgenze delle infezioni.

Le sale operatorie devono essere articolate in zone progressivamente meno contaminate, dall'ingresso fino alla sala operatoria; appositi cartelli devono indicare chiaramente l'abbigliamento richiesto all'interno di varie zone. Deve essere inoltre garantito un sistema strutturale che consenta di differenziare i percorsi per sporco e pulito e le superfici delimitanti gli ambienti del Reparto Operatorio devono permettere una facile pulizia, minimizzare la possibilità di accumulo di polveri o residui, essere generalmente compatibili con gli agenti chimici e fisici utilizzati, in particolar modo con gli agenti detergenti e sanificanti. Importante è la differenziazione tra il filtro di entrata dei Pazienti con quella degli operatori e superfici facilmente decontaminabili, resistenti al lavaggio e alla disinfezione.

Importante risulta anche la presenza di impianti a norma che consentano una temperatura della sala tra i 20-24°C in estate e in inverno, una umidità relativa estiva e invernale del 40-60%, un filtraggio dell'aria del 99,97% mediante filtri assoluti nelle sale, ricambi di aria/ora tra i 15 - 20 v/h. Importante è la dotazione organica del Personale Medico e Infermieristico che deve essere rapportata alla tipologia e al volume degli interventi chirurgici.

È fondamentale la vigilanza da parte delle Direzioni Sanitarie per quello che riguarda gli indirizzi tecnici di prevenzione, della differenziazione tra il gradiente di pressione tra le sale operatorie e quelle adiacenti, la verifica dell'impianto di condizionamento; tutto deve essere certificato e tracciabile.

La pulizia continua dei filtri delle UTA deve essere registrata per favorire la tracciabilità dell'effettuata manutenzione.

Inoltre è indispensabile la corretta preparazione preoperatoria degli operatori e l'applicazione corretta dei protocolli d'uso degli antibiotici per prevenire l'insorgenza delle infezioni.

La costituzione CIO (Comitato Infezioni Ospedaliere) è importante in quanto lo scopo è quello di assicurare un'operatività continua in materia di infezioni ospedaliere in base alla circolare del Ministero della Sanità n. 52/1985.

Il CIO deve assicurare la strategia di lotta contro le infezioni ospedaliere con particolare riguardo all'organizzazione del sistema di sorveglianza, istituzione di misura di prevenzione, coinvolgimento appropriato dei servizi di laboratorio, informazione al personale ospedaliero sull'andamento delle infezioni.

Attualmente il Comitato si chiama CC-ICA (Comitato per il Controllo delle Infezioni Correlate all'Assistenza). Gli obiettivi principali sono quelli della diffusione della cultura della sicurezza delle cure con specifico riferimento alla prevenzione del rischio infettivo.

Migliorare l'appropriatezza assistenziale ed organizzativa in tema di rischio infettivo, attraverso la promozione di interventi mirati al miglioramento della qualità delle prestazioni erogate e il relativo monitoraggio, costituisce elemento fondamentale delle misure di contenimento per permettere una riduzione dell'insorgenza delle infezioni ad un rischio considerato accettabile.

Dott. Giuseppe Baccaro, Direttore Sanitario
Casa di Cura Città di Roma

Per la corrispondenza:
direzionesanitaria@casadicuracittadiroma.com

Accorgimenti tecnici e strategie operatorie per la prevenzione delle infezioni in chirurgia (Sintesi)

S. Bartoli

Il miglioramento della sicurezza dei pazienti negli ospedali, oggi in tutto il mondo, richiede un approccio sistematico alla lotta contro la antibiotico-resistenza e le infezioni associate all'assistenza.

I due aspetti sono strettamente correlati; infatti per combattere la diffusione della resistenza antimicrobica è strategica l'implementazione di attività di prevenzione e controllo delle infezioni.

Le infezioni associate all'assistenza sanitaria sono infezioni che si verificano durante il percorso di cura, ed i pazienti con dispositivi medici (linee centrali, cateteri urinari, ventilatori) o sottoposti a procedure chirurgiche sono a maggior rischio di acquisizione di infezioni.

Le infezioni del sito chirurgico (SSI) sono le infezioni associate all'assistenza sanitaria più comuni tra i pazienti chirurgici. Molte SSI dovrebbero essere prevenibili se si rispettassero semplici regole comportamentali.

Queste infezioni causano malattie e decessi con tassi significativi, prolungano la durata delle degenze ospedaliere e richiedono ulteriori interventi diagnostici e terapeutici che generano costi aggiuntivi. Tuttavia, la percezione del fenomeno non è ancora sufficientemente elevata sia tra gli operatori sanitari che tra i pazienti, con un conseguente basso livello di attenzione e di intervento.

Se analizziamo la definizione di infezione del sito chirurgico (infezione postoperatoria in corrispondenza della sede dell'incisione chirurgica o degli spazi/organismi interni manipolati durante l'intervento entro

30/90 giorni dalla procedura od entro un anno in caso di impianto di dispositivo permanente) ci rendiamo perfettamente conto dell'impatto organizzativo che si genera; il più delle volte infatti richiede una gestione in regime di ricovero e prolungati monitoraggi ambulatoriali, con un impatto anche sul tessuto sociale (il paziente non torna alle sue attività abituali, spesso deve essere accompagnato, etc).

Se ci soffermiamo sulla patogenesi di questa tipologia di infezioni ci rendiamo facilmente conto essere legata ad elementi di tecnica chirurgica quali il tempo chirurgico, l'emostasi non adeguata (ematomi), la devitalizzazione di tessuti, le lesioni linfatiche (linforragie), le procedure associate (appendicectomia, colecistectomia, nefrectomia, ecc.), l'utilizzo dei drenaggi, eventuali lesioni iatrogene, il contatto protesico-intestino (fistole aorto-enteriche), che debbono essere costantemente monitorate ed eventualmente modificate.

Inoltre non possiamo prescindere dalle condizioni cliniche di base del paziente (età > 60, sesso femminile, obesità, presenza di pregresse e misconosciute infezioni, diabete, cardiomiopatie, IRC), dalla tipologia di intervento (durata del periodo preoperatorio, prolungata ospedalizzazione, postoperatorio > 72 h, tempo in ICU, immunosoppressione, ASA elevato).

Altro elemento di rischio è l'uso o meno di dispositivi e/o materiale protesico. Per quest'ultimo aspetto molti sono i messaggi rassicuranti che ci vengono dall'industria di settore e dagli studi clinici, su protesi impregnate con antibiotici piuttosto che con antisettici e battericidi capaci di ridurre al minimo la possibilità di insorgenza di infezioni

protesiche e di altri fenomeni correlati, ma i risultati nella pratica quotidiana nonostante tutto ciò non sono così incoraggianti.

L'utilizzo degli antibiotici, per profilassi e terapia post-operatoria va ancora posto sotto attenta revisione, come anche l'uso degli antibiotici quale mezzo di prevenzione che trova ancora una applicazione controversa, nonostante le Linee Guida (OMS, NICE) ben evidenziano le differenze e le attenzioni da porre in essere, al fine anche di contrastare la capacità che abbiamo fino ad oggi dimostrato di sviluppare nuove molecole e con tempi variabili da renderle inefficaci.

È evidente da molti studi e su base empirica (ad es. valutazione economica della spesa per antibiotici) la scarsa chiarezza sul concetto di profilassi antibiotica, spesso confusa con terapia antibiotica lasciando così molecole scelte per la profilassi per periodi molto più lunghi, rendendo così inefficace la profilassi e sviluppando resistenze a tali molecole.

Alla sottostima del problema generato al paziente, la poca sensibilità all'aumento dei costi del singolo ricovero e la totale assenza di valutazione dei problemi sociali che tutto questo genera si aggiunge la valutazione della Responsabilità Professionale (Legge 24/2017) per mancata aderenza alle Linee Guida (LG) che in questo specifico campo, da tempo, indicano come porre rimedio a falle di sistema, comportamenti errati ma inveterati, nonché buone pratiche di facile applicazione.

La forza di alcuni "statements" quali modalità, utilità e mezzi per la tricotomia, lavaggio mani (differenza tra sociale, antisettico e chirurgico), tempistica della somministrazione antibiotica in profilassi, uso delle suture addizionate con antibatterici è perfettamente evidenziata nelle LG OMS. Il NICE, inoltre, pone l'accento su altri aspetti quali il consenso informato inteso come processo negoziale che deve mettere in

evidenza cosa siamo in grado di fare per minimizzare il rischio di infezione, o sui comportamenti (vestiario, monili, etc).

È allora indispensabile cominciare a sviluppare l'antimicrobico "stewardship", intesa come strategia, per utilizzare l'antimicrobico in modo responsabile attraverso una serie coerente di azioni specifiche nel contesto e nel tempo.

Nonostante le molte prove a sostegno dell'efficacia delle migliori pratiche di prevenzione e gestione delle infezioni, i chirurghi di tutto il mondo non riescono a implementarle. Le pratiche basate sull'evidenza tendono ad essere sottoutilizzate nella pratica di routine. Ecco che altra azione di facile applicazione potrebbe essere l'adozione di "*Surgeon Champion*". I chirurghi con maggiore sensibilità e conoscenza delle infezioni chirurgiche dovrebbero fornire feedback ai colleghi, integrare le migliori pratiche e implementare i cambiamenti all'interno della loro squadra. Identificare un "*opinion leader*" locale che funga da riferimento all'interno del reparto chirurgico può essere importante. Il "chirurgo campione" può integrare la migliore pratica clinica di prevenzione e gestione delle infezioni guidando i cambiamenti di comportamento dei colleghi.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

Linee Guida Globali per la prevenzione delle infezioni del sito chirurgico. https://www.fnopi.it/archivio_news/attualita/2203/LINEE_GUIDA_OMS.pdf.

Lipsett PA. Surgical site infection prevention-What we know and what we do not know. *JAMA Surg* 2017; 152: 791-2.

O'Brien WJ, Gupta K, Itani KMF. Association of postoperative infection with risk of long-term infection and mortality. *JAMA Surg* 2019; 6: 1-8.

Sartelli M, Kluger Y, Ansaloni L, et al. Knowledge, awareness, and attitude towards infection prevention and management among surgeons:

identifying the surgeon champion. World J Emerg Surg 2018; 13: 37.

Surgical site infections: prevention and treatment NICE guideline [NG125] Published date: 11 April 2019.

<https://www.nice.org.uk/guidance/ng125/chapter/Recommendations>.

Dott. Stefano Bartoli, Direttore UOSD Chirurgia Vascolare, Ospedale S. Eugenio, ASL Roma 2

Per la corrispondenza: steba08@gmail.com

Il paziente critico in Rianimazione: prevenzione e profilassi il ruolo dell'infermiere

R. Viotti

L'infermiere di Rianimazione è coinvolto quotidianamente nella gestione di pazienti a rischio di infezione e/o che presentano infezioni gravi. Oltre 80% dei pazienti ricoverati in Terapia Intensiva riceve antibiotici e la sepsi severa/shock settico è responsabile di oltre il 10% dei ricoveri in Unità di Terapia Intensiva (UTI). Inoltre, le infezioni e la sepsi severa rappresentano oggi la principale causa di morte in UTI e la spesa sanitaria correlata all'utilizzo di terapia antibiotica e alla gestione dei pazienti con infezione grave è in continuo aumento.

1.1 Modalità di trasmissione

La trasmissione delle infezioni in ambito assistenziale è possibile dall'interazione di tre principali elementi:

1. una fonte (serbatoio) di microrganismi patogeni;
2. un ospite suscettibile e una porta d'ingresso specifica per quel microrganismo;
3. una via di trasmissione specifica per quel patogeno.

Tra i serbatoi d'infezioni, il principale è costituito dalle persone (altri pazienti, operatori, visitatori, familiari o il paziente stesso).

I serbatoi umani possono essere rappresentati da persone colonizzate o con infezioni in atto. Anche l'ambiente inanimato può essere implicato nella trasmissione di microrganismi, a partenza da fonti ambientali o veicoli contaminati (attrezzature, strumentario, dispositivi medici, soluzioni infusionali, ecc.) e contribuisce ad aumentare il rischio di insorgenza di una infezione correlata all'assistenza (ICA), sebbene il suo effettivo ruolo non sia facilmente

quantificabile. Le principali vie di trasmissione sono tre:

- per contatto (diretto o indiretto);
- per droplet o goccioline;
- per via aerea.

Ecco i principali meccanismi:

- contatto diretto tra una persona sana e una infetta, soprattutto tramite le mani;
- contatto tramite le goccioline emesse nell'atto del tossire o starnutire da una persona infetta a una suscettibile che si trovi a meno di 50 cm di distanza;
- contatto indiretto attraverso un veicolo contaminato (per esempio endoscopi o strumenti chirurgici);
- trasmissione dell'infezione a più persone contemporaneamente attraverso un veicolo comune contaminato (cibo, sangue, liquidi d'infusione, disinfettanti, ecc.);
- via aerea, attraverso microrganismi che sopravvivono nell'aria e sono trasmessi a distanza.

La non appropriata decontaminazione di presidi e attrezzature mediche multiuso è stata responsabile di numerosi eventi epidemici o di singole complicanze infettive, causate dalla trasmissione di microrganismi patogeni da un paziente all'altro.

L'ambiente inanimato dell'ospedale, anche se ospita numerosi serbatoi potenziali di infezione, è stato raramente implicato nella trasmissione di infezioni, se non nel caso di pazienti particolari (ad es. immunocompromessi) e/o patogeni particolari (ad es. *Clostridium difficile*) (Tab. 1 e 2).

Microorganismo	Sito di infezione	Probabile modo/i di trasmissione	Sorgente potenziale/reservoir
<i>Clostridium difficile</i>	Gastrointestinale	Contatto; infezione crociata mediante le mani	Pazienti infetti
<i>Enterococcus spp.</i>	Genito-urinario, ferita chirurgica	Contatto, infezione crociata via mani, veicolo/sorgente comune	Pazienti colonizzati o infetti, equipaggiamento contaminato
Streptococco gruppo A	Ferita chirurgica	Contatto	
	Faringe	Veicolo/sorgente comune	Cibo contaminato da personale infetto
Epatite A	Fegato	Veicolo/sorgente comune	Cibo contaminato da personale infetto
Influenza	Apparato respiratorio	Droplet	Personale o pazienti infetti
<i>Legionella</i>	Apparato respiratorio	Via aerea	Acqua contaminata
<i>Mycobacterium spp. non tuberculosis</i>	Apparato respiratorio	Veicolo/sorgente comune	Broncoscopi contaminati
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Apparato respiratorio	Via aerea	Personale o paziente infetto
<i>Pseudomonas spp.</i>	Sangue, apparato respiratorio	Veicolo/sorgente comune	Fluidi contaminati, dispositivi attrezzature
<i>Salmonella spp.</i>	Apparato gastrointestinale	Veicolo/sorgente comune	Alimenti contaminati da manipolazione scorretta o da personale portatore
<i>Staphylococcus aureus</i>	Ferite chirurgiche	Contatto, infezione crociata attraverso le mani	Pazienti infetti Personale portatore
	Cute, apparato respiratorio, sangue	Contatto, infezione crociata attraverso le mani	Pazienti infetti e colonizzati
	Apparato gastrointestinale	Veicolo, sorgente comune	Alimenti

Tab. 1: Microrganismi associati ad epidemie in ambito assistenziale, modalità di trasmissione e fonte potenziale

Microrganismo	N. report	Tipo di TI	Sorgente/mo di trasmissione	Profilo clinico	Metodi molecolari
<i>Acinetobacter baumannii</i>	18	mista (5) medica (1) chirurgica (2) ustionati (2) neurochirurgia (2) neonatale (5) traumi (1)	Mani operatori, ventilazione meccanica, tracheotomia, contaminazione ambientale (porte, stanze per idroterapia, tende, rubinetti, lavandini), elevati carichi di lavoro, prodotti del sangue (fattore di rischio), aerosolizzazione secrezioni infette durante broncoaspirazioni, catetere intravascolare e vaschette per il bagno, garze igroscopiche sulla cute posizionate sotto il tubo per ventilazione e catetere venoso centrale	polmoniti, setticemia	Interrepeat PCR, PFGE, RAPD analysis, REA, Ribotyping
Adenovirus tipo 8	2	neonatale (2)	Oculista che lavorava in due ospedali	cherato-congiuntivite	
<i>Bacillus cereus</i>	1	neonatale	Pallone usato per ventilazione manuale	setticemia	AFLP
<i>Burkholderia cepacia</i>	3	mista (2) neonatale (1)	Tintura di indaco carminio, collutorio senza alcol in pazienti in ventilazione meccanica, acqua dell'umidificatore		
<i>Citrobacter</i>	2	neonatale	Latte in polvere per neonati, dispositivi per suzione	setticemie, meningiti	
<i>Candida</i>	6	neonatale	Glicerina multidose, NPT (fattore di rischio), unghie degli operatori, precedente terapia antibiotica, mani degli operatori	fungemia	DNA fingerprinting 27 A probe
<i>Campylobacter fetus</i>	1	neonatale	Neonato indice infettato dalla madre	meningite	PFGE
<i>Campylobacter jejuni</i>	1	neonatale	Neonato indice infettato dalla madre	meningite	
<i>Clostridial specie (Novel)</i>	2	neonatale (1) chirurgica (1)	Portatore nel tratto gastrointestinale, trasmissione persona-persona e pressione antibiotica	enterocolite necrotizzante, setticemia	
CNS	1	neonatale		setticemia	Plasmid analysis

Microrganismo	N. report	Tipo di TI	Sorgente/mo di trasmissione	Profilo clinico	Metodi molecolari
<i>Enterobacter spp.</i>	18	neonatale (12) medica (1) chirurgica (1) mista (4)	Formule enterali (E. sakazakii), flaconi multidose di destrosio, salina contaminata, reservoir ambientali/reservoir del tratto gastrointestinale, aspiratori in interventi sul piede, termometri contaminati	setticemie, meningiti	Interrepeat fingerprinting, PCR, PFGE, RFLP, Ribotyping e AP-PCR, AFLP
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	mista			
<i>Flavobacterium meningosepticum</i>	3	neonatale	Acqua di rubinetto colonizzata, talco contaminato, soluzione di lipidi	setticemia/ meningite, polmonite	
Streptococco di gruppo A	1	neonatale	Neonato indice	setticemia e infezioni (2), 5/103 (4,9%) di operatori colonizzati	
<i>Hansenula anomala</i>	1	chirurgica	Non identificata	8 adulti infettati	
Epatite A	2	mista (1) neonatale (1)	Paziente indice		
Influenza A	2	neonatale (2)	Basso tasso di vaccinati nello staff		Tecniche rapide di diagnosi, PCR per resistenza all'amantadina
Influenza A <i>Klebsiella spp. (multiresistenti), Klebsiella pneumoniae</i>	13	neonatale (12) pediatrica (1)	Umidificatori, reservoir del tratto gastrointestinale, infusioni endovenose non in aspsi: stetoscopio, mani del personale; unghie artificiali	setticemia, polmonite, meningite, infezione di ferita, infezione del tratto urinario, enterocolite necrotizzante	PFGE, RA-PCR, AFLP
<i>Malassezia furfur</i>	1	adulti	suppellestili	follicolite acuta	
<i>Malassezia pachydermatis</i>	2	neonatale	Cani di proprietà degli operatori, mani dei lavoratori, lipidi endovenosi/NPT (fattore di rischio)	fungemia	Chromosomal analysis

Microrganismo	N. report	Tipo di TI	Sorgente/modo di trasmissione	Profilo clinico	Metodi molecolari
MRSA	28	tutti i tipi di terapie intensive	Serbatoi ambientali, mani del personale, interruzione delle pratiche nel controllo delle infezioni; neonato indice infettatosi dalla madre; personale	setticemia, polmonite, meningite, infezioni di ferita, malattia esantematica tipo shock tossico neonatale	PFGE
P. aeruginosa	19	neonatale pediatrica neurochirurgia chirurgica generale urologica	Mani dei lavoratori, contenitori contaminati, lozioni per le mani contaminate, emogasanalizzatore, acqua del rubinetto/lavandini, cateteri ventricolari, blu di metilene per delimitare il campo operatorio, pastorizzatore banca del latte e scaldabiberon	setticemia, ventricolite cerebrale, sinusite, polmonite, meningite, osteomielite, infezione ferita, congiuntiviti	RAPD, PFGE, Serotyping, pyocin typing PFGE
Saccaromyces cerevisiae boulardii	1	generale	Contaminazione di catetere venoso centrale con preparazioni liofilizzate di miceti	fungemia	
Salmonella (Typhimurium, enteritidis, gruppo G)	3	neonatale	Materassini delle incubatrici, riscaldatori, aspiratori, rianimatore come reservoir	setticemia, meningite, diarrea/febbre (8/48 morti)	
Serratia marcescens	12	neonatale (7) chirurgica (1) generale (4)	Sorgente comune di solito non identificata, reservoir del tratto gastrointestinale, contaminazione estrinseca di narcotici somministrati dagli operatori, sedativi e insulina contaminate	setticemia, meningite, polmonite, congiuntivite, infezioni di ferita	PFGE
VRE	4	neonatale (2) centro ustionati (1) oncologia (1)	Reservoir ambientale, elettrodi ECG, paziente indice	batteriemie	PFGE

Tab. 2: Selezione di recenti epidemie nelle Terapie intensive dal 1993 al 2004

1.2 Importanza del ruolo dei dispositivi assistenziali medici

L'uso di dispositivi intravascolari è diventato sempre più frequente nella medicina moderna, negli ultimi trenta anni è aumentato smisuratamente il numero e la tipologia di tali dispositivi, utilizzati per un'ampia gamma di indicazioni (somministrazione di liquidi, terapia trasfusionale, nutrizione parenterale, somministrazione di chemioterapici, antibiotici etc.); sfortunatamente, esso è associato ad un elevato rischio di batteriemie, causate da microrganismi che colonizzano il dispositivo oppure da microrganismi che contaminano i liquidi durante la loro preparazione e/o infusione, tanto da essere considerati la causa principale di batteriemie.

Questa situazione sembra essere dipendente:

- dalla tipologia e dalle caratteristiche dei pazienti ricoverati presso le UTI (particolare gravità della malattia di base, presenza di patologie multiple, malnutrizione, età avanzata, immunosoppressione etc.);
- dall'utilizzo di dispositivi medici invasivi (tubo endotracheale per la ventilazione meccanica, catetere intravascolare, catetere urinario);
- dalla presenza di una riserva naturale di microrganismi legata alla presenza di pazienti infetti o colonizzati; la flora endogena di questi pazienti è, infatti, ampiamente riconosciuta come fonte di infezione per tutti coloro che sono degenti in Terapia Intensiva.

1.3 Fattori che influiscono sull'insorgenza

Le infezioni nosocomiali sono molto frequenti nelle UTI, ove i pazienti presentano maggiori possibilità di acquisire un'infezione nosocomiale ed un rischio 5-10 volte maggiore rispetto ai pazienti ricoverati presso i reparti di degenza ordinaria.

Le batteriemie, in particolare, sono responsabili di un marcato incremento dei tempi di degenza media in UTI, della durata media dell'ospedalizzazione nonché di un aumento dei costi medi ospedalieri.

L'UTI rappresenta un rischio per la trasmissione di agenti patogeni, in particolare per quelli a trasmissione endovenosa o parenterale, qualora non siano applicate rigorose metodiche di prevenzione e di protezione di pazienti e operatori.

L'aspetto più critico del trattamento delle superfici è la difficoltà di garantire un efficace tempo di contatto (il semplice strofinamento non consente al disinfettante di esplicare appieno la sua attività).

L'esito del processo di disinfezione dipende da diversi fattori:

- carica organica presente sull'oggetto;
- tipo e livello di contaminazione batterica;
- precedente pulizia/decontaminazione dell'oggetto/superficie;
- concentrazione del disinfettante e tempo di esposizione;
- struttura fisica dell'oggetto;
- temperatura e pH del processo di disinfezione;
- frequenza con cui viene svolto l'intervento.

2.1 Infezioni correlate a cateterismo intravascolare

Le infezioni associate a catetere intravascolare sono le infezioni, dopo le polmoniti, associate ai costi più elevati e alla proporzione più elevata di decessi per infezione.

La mortalità attribuibile è stata stimata pari a 15-45% in rapporto al tipo di microrganismo responsabile dell'infezione. I pazienti più a rischio sono quelli in UTI, data la frequente inserzione di cateteri multipli, l'esposizione a particolari tipi di catetere (es. quelli arteriosi), la frequente inserzione di tale dispositivo in condizioni di emergenza. I pazienti non in UTI hanno un rischio individuale più basso di contrarre una batteriemia correlata, ma poiché la maggior parte dei pazienti con catetere venoso centrale è ormai ricoverata in reparti diversi dalla UTI, il numero di batteriemie attribuibile al catetere in pazienti non critici è elevato.

Tra i fattori di rischio vi sono: la durata prolungata del ricovero prima dell'inserzione del catetere, la durata prolungata del cateterismo, la colonizzazione del sito d'inserzione e del raccordo (hub), l'inserzione nella giugulare interna, la neutropenia, l'essere un neonato prematuro, la somministrazione di nutrizione parenterale totale, pratiche di gestione del catetere non aderenti agli standard.

Strategie efficaci di controllo delle infezioni correlate ai cateteri intravascolari devono prevedere:

- la predisposizione di procedure scritte, programmi di formazione degli operatori, la disponibilità di una dotazione sufficiente di personale;
- l'attivazione di sistemi di sorveglianza attiva, soprattutto in UTI;
- l'inclusione nei protocolli assistenziali di corrette misure per la scelta dei cateteri e per l'inserzione e la gestione del catetere;
- la conduzione di audit periodici per verificare le conoscenze del personale e la sua adesione alle misure concordate.

2.2 Prevenzioni del sito chirurgico

Le infezioni del sito chirurgico (ISC) sono molto frequenti; rappresentano la seconda o

terza localizzazione delle infezioni correlate all'assistenza in diversi studi e interessano mediamente il 2-5% dei pazienti operati.

L'incidenza varia da 0,5 a 15% in ragione del tipo d'intervento e di paziente. L'impatto sui costi ospedalieri e sulla degenza è considerevole.

Il rischio di sviluppare un'infezione del sito chirurgico dipende da diversi fattori:

- caratteristiche del paziente, caratteristiche dell'intervento;
- durata della degenza pre-operatoria e adozione o meno di misure preventive.

Le caratteristiche del paziente che aumentano il rischio d'infezione sono numerose, tra cui l'età (le persone nelle età estreme, neonati o anziani, sono più suscettibili), la presenza di comorbidità, la malnutrizione e l'obesità.

Gli interventi chirurgici che interessano l'apparato intestinale, respiratorio o urinario sono a rischio aumentato d'infezione, dato il grado più elevato di contaminazione endogena, e il rischio aumenta anche in relazione alla durata dell'intervento e al tipo di tecnica chirurgica impiegata.

Le pratiche assistenziali che possono modificare il rischio di infezione sono molteplici e sono relative all'assistenza del paziente prima, durante e dopo l'intervento.

Strategie efficaci di controllo delle infezioni del sito chirurgico devono prevedere:

- un sistema di sorveglianza attivo e in grado di rendere continuamente disponibili ai chirurghi e agli altri operatori sanitari tassi d'incidenza stratificati per i fattori di rischio intrinseci, non modificabili;
- politiche e protocolli scritti che includano misure atte ad assicurare la corretta gestione della profilassi antibiotica peri-operatoria, la gestione in asepsi dell'atto operatorio

e delle pratiche di gestione della medicazione nel post-operatorio.

2.3 La sorveglianza delle infezioni nosocomiali

È considerata una delle componenti principali del controllo delle infezioni e i programmi di sorveglianza includono innumerevoli e diversificati componenti, alcuni di seguito elencati:

- ✓ procedure di controllo delle apparecchiature mediche: protocolli di pulizia e disinfezione per superfici e materiali multiuso;
- ✓ procedure di controllo per il personale sanitario: mantenere la presenza di operatori sanitari qualificati mediante training, promuovere approfonditi training sulle procedure di controllo delle infezioni nosocomiali, raccomandazioni specifiche sul rapporto paziente infermiere e paziente ausiliari;
- ✓ procedure di controllo ambientale: adeguato spazio intorno ai letti, adeguata localizzazione dei servizi e degli impianti per il lavaggio delle mani, lavaggio pazienti, presenza delle stanze di isolamento in tutte le unità di terapia intensiva.

3. La prevenzione

Rappresenta l'elemento chiave nel limitare la comparsa e la diffusione delle infezioni nosocomiali, in particolare nelle UTI.

Nel corso del tempo si sono sviluppate innumerevoli e differenti strategie di prevenzione, tuttavia non si può prescindere dalle misure igieniche di base; infatti, anche il ruolo delle mani degli operatori sanitari nella trasmissione delle infezioni nosocomiali è stato oggetto di innumerevoli ricerche nel corso degli anni, evidenziando alti tassi di contaminazione da parte di microrganismi potenzialmente patogeni e la possibilità di infezioni crociate trasmesse ai pazienti

tramite le mani degli operatori sanitari; questa situazione è particolarmente frequente nelle UTI in cui i pazienti sono sottoposti a frequenti contatti con gli operatori sanitari.

3.1 Igiene delle mani

L'igiene delle mani è la misura più efficace per ridurre le infezioni associate alle cure sanitarie.

Numerosi studi hanno dimostrato che mediamente meno del 40% degli operatori esegue l'igiene delle mani nelle occasioni nelle quali questa sarebbe invece indicata. Tra i fattori di rischio di non adesione alla corretta igiene delle mani vi sono:

1. l'elevato carico lavorativo (Terapia Intensiva, turni notturni o festivi, ecc.);
2. essere un medico (l'adesione di queste figure professionali è sempre risultata più bassa rispetto, ad esempio, al personale infermieristico);
3. utilizzare i guanti e pensare che questi possano sostituire l'igiene delle mani;
4. il timore di irritazioni o allergie cutanee legate all'uso frequente di antisettici;
5. il non considerare questa pratica effettivamente rilevante.

La recente introduzione di gel e soluzioni idroalcoliche per l'igiene delle mani ha consentito di superare molti tra i problemi di non adesione, con particolare riguardo alla carenza di tempo in condizioni di elevato carico lavorativo.

Le mani del personale sanitario sono il veicolo più frequentemente implicato nella trasmissione di patogeni correlati all'assistenza.

3.2 Misure precauzionali

Le precauzioni standard includono l'igiene delle mani, l'uso dei guanti, l'utilizzo di barriere protettive (D.P.I.), la corretta gestione delle attrezzature, l'igiene dell'ambiente, la gestione di biancheria e

stoviglie, la collocazione del paziente, l'educazione sanitaria e la formazione degli operatori come riportato nel D.Leg. 9 Aprile 2008 n°81 Art. 73 comma 5.

Le precauzioni basate sulla via di trasmissione si aggiungono a quelle standard e prevedono misure aggiuntive sia di barriera che relative al paziente.

Per ridurre il rischio di trasmissione di microrganismi da un serbatoio a un paziente suscettibile, è necessario interrompere la catena di trasmissione attraverso l'adozione di:

1. precauzioni, da utilizzare nell'assistenza di tutte le persone;
2. precauzioni basate sulla via di trasmissione, da adottare nell'assistenza di persone nelle quali sia stata accertata o venga sospettata una specifica infezione, della quale sia nota la modalità di trasmissione.

3.3 Misure di contrasto

Per contrastare l'insorgenza d'infezioni correlate all'assistenza sanitaria in Rianimazione, sono necessarie misure di carattere generale (sistemi di sorveglianza delle infezioni, misure mirate a prevenire e controllare la trasmissione di microrganismi da un paziente all'altro, quali pulizia/disinfezione/sterilizzazione, igiene delle mani e precauzioni d'isolamento) e misure specifiche per pazienti esposti alle principali procedure invasive.

La definizione di politiche e procedure scritte per gli interventi di pulizia, disinfezione e sterilizzazione è essenziale per ridurre il rischio di trasmissione di microrganismi patogeni veicolati da attrezzature/device contaminati o a partenza da serbatoi ambientali.

Poiché è difficile valutare in modo rigoroso, sulla base di studi clinici, l'impatto sul rischio d'infezioni di diverse modalità di pulizia, disinfezione e sterilizzazione, molte raccomandazioni in quest'ambito si basano su

studi di bassa qualità. Questo spiega l'assenza di molte misure comunemente utilizzate nella pratica assistenziale per la pulizia, la disinfezione e la sterilizzazione.

4. Sorveglianza attiva

Non tutte le infezioni correlate all'assistenza sono prevenibili: è, quindi, opportuno sorvegliare selettivamente quelle che sono attribuibili a problemi nella qualità dell'assistenza. In genere, si possono prevenire le infezioni associate a determinate procedure, attraverso una riduzione delle procedure non necessarie, la scelta di presidi più sicuri, l'adozione di misure di assistenza al paziente che garantiscano condizioni asettiche (Tab. 3).

Un'epidemia si definisce come "aumento statisticamente significativo della frequenza di una malattia rispetto a quella osservata abitualmente".

In una struttura sanitaria, l'epidemia può comportare un aumento globale della frequenza delle infezioni nell'intera struttura o in un solo servizio, o l'aumento della frequenza di un'infezione specifica (ad esempio infezione urinaria in paziente cateterizzato, batteriemia in paziente con catetere vascolare). L'aumento degli isolamenti di un particolare

ceppo di un microrganismo (ceppo epidemico) all'interno di un servizio o di una struttura sanitaria, messo in evidenza dal laboratorio, non necessariamente configura l'esistenza di una epidemia, se non vengono evidenziati anche casi sintomatici di infezione.

Un cluster epidemico d'infezioni correlate a pratiche assistenziali viene definito come il verificarsi di almeno due casi concentrati nel tempo e nello spazio di una infezione rara o grave (ad esempio aspergilloso polmonare) o sostenuta da un ceppo microbico con fenotipo o genotipo identico. Vengono definiti "sentinella" alcuni eventi per i quali il verificarsi di un singolo caso (anche in assenza di epidemia o cluster epidemico) rende opportuna un'indagine e una risposta immediate.

La sorveglianza delle epidemie e dei cluster epidemici d'infezioni correlate all'assistenza sanitaria deve essere responsabilità soprattutto del laboratorio di Microbiologia, che deve rappresentare l'osservatorio epidemiologico privilegiato per l'identificazione tempestiva di questi eventi (Fig. 1).

Cultura	Scopo	Metodi	Interpretazione	Disponibilità
Aria	Valutare la disseminazione di spore fungine	Piastre di sedimentazione, campionatori e altri dispositivi di campionamento	Spore fungine qualitative per piastre di sedimentazione	Isolamento di microrganismi epidemiologicamente associati con le epidemie valutazione dei portatori
Acqua per <i>Legionella spp</i>	Valutare la presenza di <i>Legionella</i> nell'ambiente	Terreni selettivi con pre-trattamento acido o filtrazione	Controversa; i microrganismi sono presenti nei principali sistemi di distribuzione dell'acqua	Laboratori ambientali di riferimento e alcuni laboratori ospedalieri
Acqua di dialisi	Valutare il livello di contaminazione dell'acqua di dialisi	Conta su piastra agar, MHA o TSA; semina per inclusione o mediante concentrazione del campione su filtri di acetato di cellulosa	Limiti accettabili <200 CFU prima della dialisi <2.000 CFU dopo la dialisi	Laboratori ospedalieri
Superfici ambientali e dispositivi medici	Valutare la presenza di organismi sulle superfici e sui dispositivi medici	Agar non selettivo con arricchimento; può essere necessaria l'inattivazione dei disinfettanti; specifici mezzi per isolare qualitativamente i patogeni	Isolamento di microrganismi epidemiologicamente associati con le epidemie	Laboratori ospedalieri e laboratori ambientali di riferimento
Mani operatori	Valutare la presenza di batteri dalle mani	Tecnica delle Rodac contact	Isolamento di microrganismi epidemiologicamente associati con le epidemie valutazione dei portatori	Laboratori ospedalieri
Sorgenti animate o inanimate per batteri resistenti	Valutare pazienti, residenti, lavoratori sanitari, o l'ambiente per batteri resistenti come MRSA, VRE, e bacilli gram-negativi	Agar sale marzuto con oxacilina o brodo selettivo per MRSA, vancomicina agar screen o brodo per VRE; culture e test di suscettibilità per aminoglicosidi resistenti e produttori di ESBL	Isolamento di microrganismi epidemiologicamente associati con le epidemie valutazione dei portatori	Laboratori ospedalieri

Tab. 3: Procedure per l'isolamento selettivo di microrganismi da sorgenti animate e inanimate

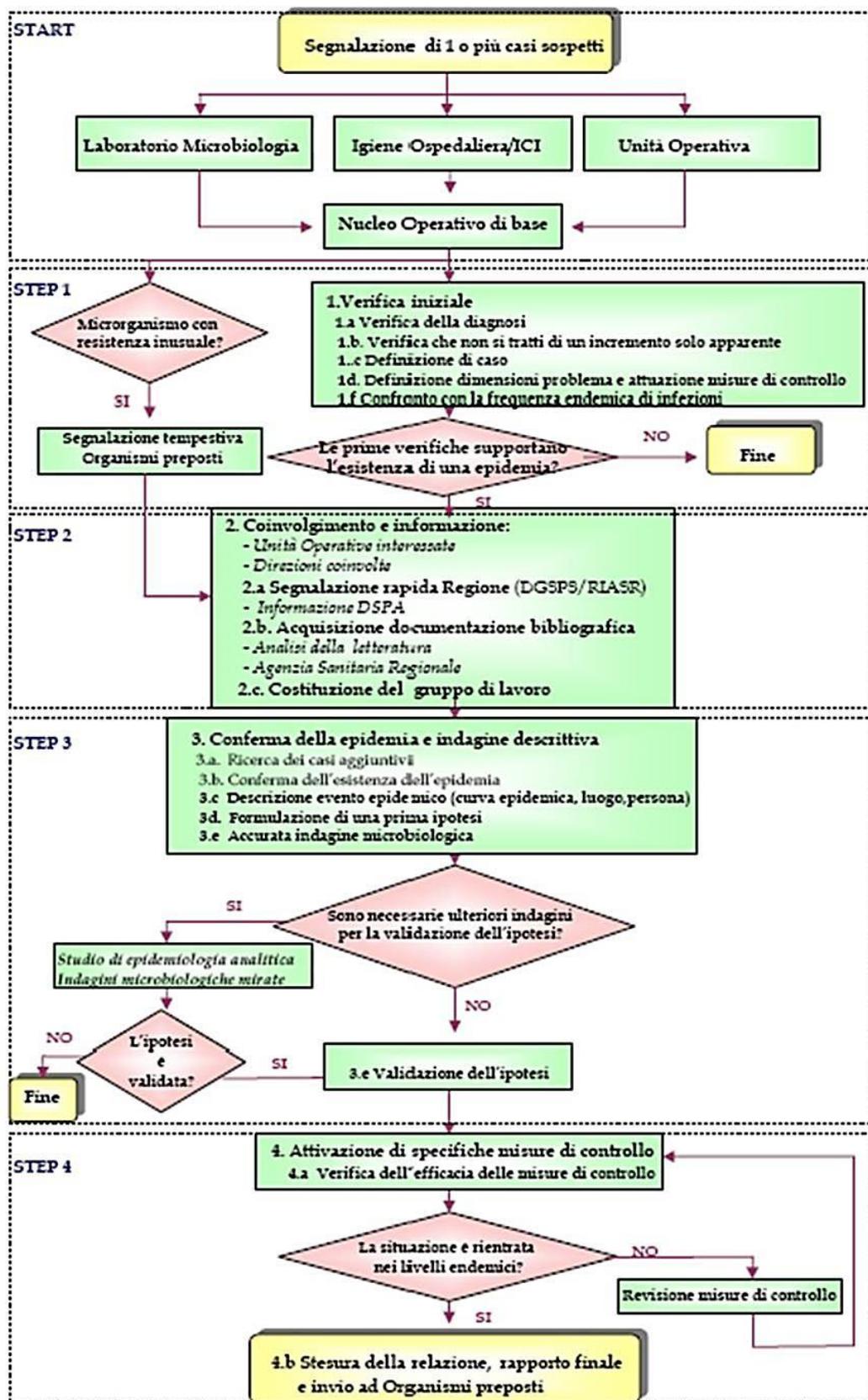


Fig. 1: Sorveglianza delle infezioni

Per sorvegliare attivamente gli eventi epidemici attraverso il laboratorio si possono adottare diversi metodi:

- la sorveglianza dei patogeni sentinella, ossia di quegli agenti che per le loro caratteristiche epidemiologiche hanno una maggiore probabilità di diffondersi in ospedale o in altre strutture sanitarie;
- la revisione periodica degli isolamenti positivi in particolari reparti o in pazienti a rischio, con l'obiettivo di identificare eventuali cluster di casi d'infezione sostenuta da uno stesso microrganismo;
- il confronto con i dati storici per evidenziare l'eventuale incremento di isolamenti rispetto a quanto usuale in quel reparto o struttura.

5. Le Terapie Intensive e le ICA

I pazienti ricoverati presso le UTI presentano peculiarità e suscettibilità microbiologiche specifiche, essendo particolarmente sensibili alle infezioni da parte di microrganismi opportunisti, sia a causa della gravità delle patologie di base che sottendono al ricovero in UTI, sia a causa di una frequente compromissione dello stato immunitario, inoltre, sono esposti ad uno stretto contatto con lo staff medico ed infermieristico, il che comporta un aumento della possibilità di contaminazione a partire dall'ambiente o da altri pazienti. I pazienti colonizzati rappresentano un vero e proprio serbatoio tanto da rendersi responsabili della colonizzazione di superfici ambientali, di dispositivi medici, di altri pazienti tramite il personale medico-infermieristico o il contatto diretto con la fonte. Infine, l'esposizione a terapia antibiotica multipla può selezionare e favorire la proliferazione di microrganismi patogeni che rapidamente sviluppano resistenza ai comuni antibiotici.

Le infezioni nosocomiali sono molto frequenti nelle UTI, ove i pazienti presentano maggiori possibilità di acquisire un'infezione

nosocomiale e un rischio 5-10 volte maggiore rispetto ai pazienti ricoverati presso i reparti di degenza ordinaria.

Le batteriemie, in particolare, sono responsabili di un marcato incremento dei tempi di degenza media in UTI, della durata media dell'ospedalizzazione nonché di un aumento dei costi medi ospedalieri.

La non appropriata decontaminazione di presidi e attrezzature mediche multiuso è stata responsabile di numerosi eventi epidemici o di singole complicanze infettive, causate dalla trasmissione di microrganismi patogeni da un paziente all'altro.

L'ambiente inanimato dell'ospedale, anche se ospita numerosi serbatoi potenziali d'infezione, è stato raramente implicato nella trasmissione d'infezioni, se non nel caso di pazienti particolari (ad es. immunocompromessi) e/o patogeni particolari (ad es. *Clostridium difficile*).

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

AA.VV. Construction-related nosocomial infections in patients in health care facilities. Decreasing the risk of Aspergillus, Legionella and other infections. *Can Commun Dis Rep* 2001; 27 Suppl 2: i-x, 1-42, i-x, 1-46.

AA. VV. (Coordinamento Tecnico interregionale della Prevenzione dei luoghi di lavoro 2006) - Microclima, aerazione e illuminazione nei luoghi di lavoro: requisiti e standard, indicazioni operative e progettuali. *Atti del Convegno DBA 2006: Rischi fisici negli ambienti di lavoro, Volume 2 - Microclima. Modena, 12-13 Ottobre 2006.*

Arias KM. *Quick reference to outbreak investigation and control in health care facilities.* Gaithersburg: Aspen Publishers, 2000.

Exner M, Kramer A, Lajoie L, Gebel J, Engelhart S, Hartemann P. Prevention and control of health care-associated waterborne infections in health care facilities. *Am J Infect Control* 2005; 33: S26-S40.

<http://www.eucast.org>. EUCAST European Committee for antimicrobial Susceptibility Testing.

Maffei C, Moro ML. Le epidemie: rilevanza epidemiologica e misure di controllo. In: Moro ML (a cura di). Infezioni ospedaliere. Prevenzione e controllo. Torino: Centro Scientifico Torinese, 1993; 123-80.

Magnano R. In ospedale 700mila infezioni l'anno e spesa da 1 miliardo. La ricetta per ridurre i contagi del 30%. Il Sole 24 ore 05 maggio 2017. <https://www.ilsole24ore.com/art/in-ospedale-700mila-infezioni-anno-e-spesa-1-miliardo-ricetta-ridurre-contagi-30per cento-AEvCl tGB>.

Maslow J, Mulligan ME. Epidemiologic typing systems. Infect Control Hosp Epidemiol 1996; 17: 595-604.

Moro ML, Gandin C, Bella A, Siepi G, Petrosillo N. Indagine conoscitiva nazionale sulle attività di sorveglianza e controllo delle infezioni ospedaliere negli ospedali pubblici italiani. 2001 Rapporti ISTISAN, 01/04.

Ostrowsky B, Jarvis WJ. Efficient Management of outbreak investigation. In Wenzel RP, ed. Prevention and control of nosocomial infections. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2003.

Dott.ssa Roberta Viotti Infermiere, Aurelia Hospital, Roma

Per la corrispondenza: viottiroberta@libero.it

Assistenza postoperatoria in Terapia Intensiva Cardiochirurgica

D. Alvisini

Introduzione

Il ruolo dell'Infermiere in Terapia Intensiva e Rianimazione è sempre più specialistico e tecnico, anche se non trascende mai dalla dimensione umana dell'assistenza. Al centro di tutti gli interventi vi è sempre e comunque l'assistito. Il professionista infermiere è l'unico capace di garantire alla persona in situazione di potenziale o reale criticità vitale, un'assistenza completa e globale, anche attraverso l'utilizzo di strumenti e presidi tecnologicamente avanzati e informatizzati.

Che i pazienti più gravi abbiano necessità di una maggiore assistenza e la conseguente scelta di raggrupparli in base all'intensità assistenziale venne avanzata non dai medici, ma dal personale infermieristico (Florence Nightingale, 1860). Nonostante ciò, i primi letti ospedalieri dedicati all'alta intensità vennero attivati solo per la fase post-chirurgica neurologica, all'inizio degli anni '20 presso il Johns Hopkins Hospital negli USA.

È nella metà del secolo scorso, in relazione alle problematiche chirurgiche e traumatologiche emerse con gli eventi bellici della seconda Guerra Mondiale, che si sviluppa la Terapia Intensiva come oggi la conosciamo.

Successivamente, negli anni 1947/48, con la diffusione in Europa e negli USA della poliomielite, patologia associata frequentemente a paralisi respiratoria, furono messi a punto i ventilatori meccanici e i pazienti furono accorpati nelle prime Unità di Cura Intensive Respiratorie.

L'evoluzione della Medicina, l'evoltersi delle procedure chirurgiche e, più recentemente, la diffusione dei trapianti, hanno dato luogo ad un ruolo sempre più importante alla Terapia Intensiva post chirurgica.

Tale evoluzione ha dato origine a Terapie Intensive connesse a funzioni chirurgiche complesse e a Terapie Intensive di ambito non chirurgico con relative problematiche di insufficienza d'organo (polivalenti). Oltre a quelle post-chirurgiche, esistono Rianimazioni specializzate in settori specifici, come la Neurochirurgica o la Cardiochirurgia.

L'avvento della filosofia infermieristica, che pone l'attenzione alla globalità della persona e non solo alla patologia, ha inevitabilmente portato al superamento delle specializzazioni tipiche del contesto sanitario, per dirottarsi sul metaparadigma infermieristico: uomo, salute, contesto/ambiente, assistenza.

La Terapia Intensiva oggi

Nel contesto attuale con Terapia Intensiva identifichiamo un luogo in cui vengono collocate persone ad elevata criticità vitale, con necessità di cure intensive dovute al particolare stato di salute del paziente; dalla Terapia Intensiva non si verrà dimessi, ma solo trasferiti ad un altro livello di cura.

La peculiarità di questo setting di cura consiste nel supporto intensivo del paziente in toto, che comprende il controllo delle funzioni respiratorie, neurologiche, cardiovascolari, nefrologiche e il controllo dell'omeostasi metabolica e delle infezioni, tutto al fine di raggiungere il ripristino delle funzioni fisiologiche spontanee del paziente.

La definizione di Terapia Intensiva è stata delineata dall'Associazione degli Infermieri dell'Area Critica e dell'Emergenza (Aniarti) come l'insieme delle strutture ad alta intensità assistenziale e l'insieme delle situazioni caratterizzate dalla criticità/instabilità vitale del malato e delle complessità dell'approccio e dell'intervento assistenziale medico/infermieristico (Congresso Nazionale ANIARTI, 2005).

Secondo questa definizione, quindi, i punti nevralgici attorno a cui nasce e si caratterizza una Unità di Terapia Intensiva (ICU) sono sostanzialmente tre:

1. requisiti strutturali;
2. criticità delle condizioni fisiche;
3. alta complessità medico-assistenziale.

La definizione di area critica inevitabilmente necessita di revisionare anche la figura dell'infermiere di Terapia Intensiva, il quale si delinea come un professionista capace di garantire alla persona in situazione di potenziale o reale criticità vitale, un'assistenza completa e globale anche attraverso l'utilizzo di strumenti e presidi di rilevante componente tecnologica ed informatica.

L'Infermiere di Terapia Intensiva, inoltre, si impegna per:

- il mantenimento di un elevato livello di competenza;
- il contenimento dei fattori di rischio;
- la qualità delle prestazioni e dei servizi sanitari erogati.

Non più, quindi, un infermiere specializzato in Rianimazione, Cardiologia, Nefrologia, ecc., formato su modello paramedico, ma un infermiere dotato di competenze che lo rendono in grado di assistere il paziente nelle situazioni critiche di qualunque origine esse siano.

Il contesto lavorativo della Terapia Intensiva implica alti livelli di conoscenza, esperienza e specializzazione. Tra le competenze necessarie, il pensiero critico è determinante in un ambito così complesso, dove non bastano le conoscenze e l'aggiornamento continuo per garantire sicurezza e qualità assistenziale ai malati.

Al modello consolidato della Medicina tradizionale degli ultimi decenni, incentrato sulla malattia e definito "disease centered" (Moja, 1998), si contrappone il modello basato sull'assistenza focalizzata sul paziente, definibile come "patient centered care".

Queste affermazioni presuppongono anche un rinnovamento culturale in senso psico-sociologico, portando a superare l'approccio di una Medicina iperspecialistica con, al contrario, il recupero di un approccio di chi cura e assiste l'uomo come persona (Cosmacini, 1995).

La tipologia di pazienti critici nel contesto attuale richiede un'accresciuta vigilanza e complesse cure erogate attraverso un team di professionisti sempre più qualificati a svolgere questo ruolo essenziale e prezioso; ne consegue che gli infermieri di Terapia Intensiva devono attingere ad un complesso repertorio di conoscenze specifiche tra le quali spiccano le competenze, l'esperienza e la valutazione del cambiamento di salute in atto.

Gli infermieri USA per certificare le loro competenze in Terapia Intensiva hanno aderito al modello Synergi (2003) incentrato sul paziente e sul concetto di base che le caratteristiche dei pazienti e delle loro famiglie guida le competenze degli infermieri che si prendono cura di loro.

Tale modello identifica otto caratteristiche dei pazienti e delle famiglie, che comprendono:

- la complessità;
- la vulnerabilità;
- la prevedibilità;
- la stabilità;
- la resilienza;
- la disponibilità delle risorse la partecipazione alla cura;
- la partecipazione al processo decisionale.

Da tale modello si evidenzia l'inevitabile accrescimento delle competenze dell'infermiere di Terapia Intensiva, le quali si articolano in 8 componenti: il giudizio clinico e di ragionamento, patrocinio, pratiche di assistenza, collaborazione, pensiero sistemico, la risposta alla diversità, l'indagine e la facilitazione dell'apprendimento.

Tra gli esiti auspicabili di un ricovero in Terapia Intensiva vanno considerati non solo la sopravvivenza rispetto alle condizioni acute, ma anche la qualità della vita successiva secondo un modello biopsicosociale.

Alla "dimensione disease" (la malattia nel senso fisiopatologico) si è affiancata, come per altre discipline cliniche e assistenziali, l'attenzione alla "dimensione illness" (il vissuto di malattia del paziente e le sue relazioni sociali).

Per quanto riguarda la relazione che alimenta i conflitti tra medici e infermieri deve essere chiara la consapevolezza che il medico non è l'unica figura competente per

le decisioni di natura etica; il ruolo infermieristico all'interno del team multidisciplinare, infatti, dovrebbe essere rafforzato e valorizzato in quanto tali decisioni possono essere promosse grazie alle peculiarità tipiche delle professioni infermieristiche già enunciate precedentemente.

Tale contesto favorirebbe lo sviluppo, la valorizzazione e l'espressione delle competenze professionali, presupposti per garantire l'erogazione del miglior servizio possibile.

Ruolo e competenze dell'infermiere di Terapia Intensiva Cardiochirurgica

L'assistenza infermieristica nell'immediato post-operatorio è finalizzata al mantenimento o al raggiungimento della stabilità emodinamica e al recupero dell'anestesia generale. Quando il paziente termina l'intervento chirurgico, l'accoglienza in Terapia Intensiva avviene tramite il lavoro d'equipe del medico di sala, dell'anestesista, dell'infermiere di sala operatoria e degli infermieri di Terapia Intensiva.

Dopo aver accolto il paziente si avvia la VAM collegando, tramite corrugato, il tubo endotracheale al ventilatore, si monitorizza il paziente per il controllo elettrocardiografico attraverso elettrodi collegati ad un trasduttore posto a livello flebostatico che invia segnali elettrici al monitor, si monitorizza la pressione arteriosa attraverso l'arteria radiale e la PVC tramite lume del CVC, si collega il pulsossimetro, si mettono in aspirazione i drenaggi toracici facendo attenzione alla quantità di drenato, si controlla il posizionamento del SNG e si collega alla borsa del drenato.

Nelle due ore successive all'intervento, l'infermiere si preoccupa di accertare con attenzione le condizioni neurologiche, le

condizioni cardiache (FC, PA, PVC, toni cardiaci, drenaggio dal tubo toracico e mediastinico, funzionamento e parametri di impostazione del pace-maker etc); le condizioni respiratorie (espansione degli emitoraci, suoni respiratori, parametri di impostazione del respiratore, frequenza respiratoria, pressione ventilatoria, valori dell'emogasanalisi arteriosa, saturazione percutanea in ossigeno, anidride carbonica espirata, drenaggio pleurico etc); le condizioni vascolari periferiche (polsi periferici, colore della cute, del letto ungueale e delle mucose, la temperatura cutanea, l'eventuale presenza di edemi e condizioni delle medicazioni e delle vie invasive); la funzionalità renale, il bilancio idroelettrolitico correggendo eventuali squilibri e il dolore (qualità, tipo, sede, durata, condizioni scatenanti, risposta ad analgesici).

Durante questo accertamento, l'infermiere si occupa di svezzare il paziente dalla VAM, tenendo conto dei valori respiratori e metabolici valutati tramite EGA, dei volumi respiratori, della FR, dei parametri vitali quali PA, PVC, FC, ECG e dello stato di coscienza. Cambiando modalità al respiratore automatico, l'infermiere con attenzione, responsabilità e in collaborazione con l'anestesista, decide il momento più opportuno per estubare il paziente. È auspicabile che l'infermiere, quando il paziente riprende coscienza, valuti i parametri relativi al suo stato emotivo e psicologico poiché potrebbe assumere un comportamento di rifiuto o di depressione; la cardiectomia infatti può essere causa di psicosi, i cui segni caratteristici sono le percezioni illusorie transitorie, le allucinazioni visive e uditive, il disorientamento spazio-temporale e le manie paranoide.

Quali sono le complicanze nell'immediato post-operatorio?

L'infermiere di Terapia Intensiva ha un ruolo molto importante che non si limita al solo svolgimento di interventi meccanici e ripetuti, ma si estende all'accertamento continuo del paziente per rilevare precocemente l'insorgere di eventuali complicanze, riconoscendone precocemente i segni e i sintomi per applicare misure che ne impediscano il progredire.

Un intervento cardiocirurgico comporta sempre il rischio di una diminuzione della gittata cardiaca, che può dipendere da diverse cause, una di queste è alterazione del precarico a causa di ipovolemia, emorragia, tamponamento cardiaco o sovraccarico di liquidi.

Iповolemia: l'infermiere deve occuparsi di monitorare segni e sintomi di ipovolemia, tra cui frequenza cardiaca aumentata con pressione arteriosa normale o diminuita, tachipnea, diminuzione della pressione venosa centrale, riduzione della diuresi (<25ml/h) per ridotta circolazione a livello renale; ogni ora si calcola il bilancio idrico valutando le entrate e le uscite e tramite emogasanalisi valuta una riduzione dell'ematocrito e dell'emoglobina. L'infermiere pone attenzione alla cute che si può presentare fredda, umida, cianotica perché la riduzione del volume circolante può comportare la diminuzione della perfusione tissutale, cianosi o macchie della mucosa orale, labbra, letto ungueale e lobi auricolari perché sono aree riccamente vascolarizzate, diminuzione della saturazione di ossigeno, agitazione e riduzione dell'attività mentale per ipoperfusione cerebrale. Il trauma chirurgico, l'utilizzo di eparina e la CEC possono causare riduzione piastrinica con conseguenti anomalie della coagulazione e perdita eccessiva di sangue, l'infermiere si può trovare di fronte ad un'emorragia, per questo è fondamentale che monitori i

parametri vitali (polso rapido e debole, respirazione rapida e superficiale, ipotensione, cute pallida e fredda, sudorazione abbondante, agitazione e irrequietezza, diuresi <25ml/h, diminuzione dell'ematocrito e dell'emoglobina).

È importante valutare la ferita chirurgica per la presenza di eventuale sanguinamento e la quantità di sangue perso dal drenaggio che non dovrebbe superare i 200ml/h nelle prime 4-6 ore successive all'intervento. In caso di emorragia, l'infermiere posiziona il paziente in Trendelenburg, si somministra ossigeno, si infondono liquidi ed eventualmente emoderivati e Protamina.

Il monitoraggio dei parametri vitali da parte dell'infermiere quali ipotensione arteriosa, tachicardia e tachipnea, insieme ad altre valutazioni quali la quantità di urina <25ml/h, la presenza di polso paradossale (riduzione della pressione arteriosa sistolica più di 10mm/hg durante l'inspirazione), la cute pallida e fredda, la diminuzione della saturazione di ossigeno associata a diminuzione dell'ematocrito e dell'emoglobina, sono necessarie per capire se il paziente è a rischio di tamponamento cardiaco.

L'infermiere valuta anche se è presente dolore toracico intenso, una riduzione del volume del drenaggio toracico per ristagno o coagulo a livello del mediastino e se compaiono agitazione e senso di oppressione.

Potrebbe verificarsi anche un sovraccarico di liquidi i cui segni sono un aumento della PVC, della pressione diastolica nell'arteria polmonare e della pressione arteriosa polmonare di incuneamento WEDGE (se è posizionato un catetere SWAN GANZ).

L'infermiere, auscultando il paziente, valuta la presenza di crepitii e monitorizzando il bilancio idrico valuta un eccesso delle entrate accompagnato ad una riduzione della diuresi; autonomamente può ridurre la velocità di infusione endovenosa di liquidi e su ordine medico somministra i diuretici. La gittata cardiaca può ridursi anche a causa di alterazioni del postcarico (la pressione che il miocardio ventricolare deve vincere per pompare il sangue durante la sistole); l'ipotermia e l'ipertensione sono le cause principali di alterazioni del postcarico.

È competenza dell'infermiere di Terapia Intensiva, fare valutazioni per capire precocemente se il paziente sta avendo complicanze riguardanti l'alterazione della frequenza cardiaca (aritmie) che sono molto comuni nel postoperatorio di un intervento cardiocirurgico, per questo motivo è fondamentale monitorare il ritmo o la frequenza alterata, l'ipotensione, la presenza di cardiopalmi e alterazioni elettrocardiografiche; devono inoltre essere valutati gli elettroliti sierici che possono causare aritmie (sodio, potassio, etc.). L'infermiere in autonomia può somministrare ossigeno per aumentare il livello di ossigeno circolante e diminuire il carico di lavoro cardiaco; somministrare su prescrizione farmaci antiaritmici; prepararsi e informare il paziente riguardo la possibilità di effettuare il massaggio carotideo o la cardioversione.

Le complicanze a cui è soggetto un paziente cardiocirurgico riguardano anche la contrattilità miocardica, quando il cuore non è in grado di svolgere la sua azione di pompa e le cavità cardiache non si svuotano adeguatamente, si parla di insufficienza cardiaca. L'infermiere si troverà di fronte ad una caduta pressoria media e ad un aumento della pressione d'incuneamento e della pressione polmonare diastolica, riscontrerà

tachicardia crescente, cianosi periferica, dispnea, edemi, irrequietezza e agitazione. Potrebbe verificarsi anche un infarto del miocardio, la necrosi cellulare del tessuto miocardico diminuisce la contrattilità e prima che l'area infartuata non diventa edematosa, la parete ventricolare compie dei movimenti paradossi che riducono ulteriormente la gittata cardiaca.

In questo caso l'infermiere valuterà la comparsa di ipotensione, polso debole e tachicardia, la traccia elettrocardiografica poiché il tratto ST e l'onda T saranno alterati e ci sarà presenza di tachicardia e aritmie. Il paziente si sentirà agitato e avrà sudorazione, dolore oppressivo al torace che si irradia in zona sternale, al braccio sinistro, alle scapole, alla mandibola o alla bocca dello stomaco per non meno di 15 minuti.

La presenza del tubo endotracheale aumenta la produzione di muco e il dolore alla ferita può ridurre l'efficacia della respirazione profonda e della tosse efficace, si potrebbe avere una compromissione degli scambi gassosi. Valutare i valori dell'emogasanalisi, il polso tachicardico e irregolare, la riduzione della diuresi (<25ml/h), la cute fredda, pallida o cianotica è fondamentale per capire che si sta parlando di una riduzione dell'ossigeno nel sangue, ipossiemia; in questo caso occorrerà somministrare ossigeno, adeguare il volume dei liquidi (idratare il paziente), incentivare la respirazione profonda e la tosse efficace. Se il paziente è intubato adeguare i parametri della ventilazione e procedere alla broncoaspirazione.

Altre complicanze a livello respiratorio che l'infermiere deve valutare tramite la lettura dei segni e dei sintomi sono:

- atelectasia polmonare: presenza di tachicardia, tachipnea, cianosi, dolore toracico, febbre, tosse produttiva → respirazione profonda per aumentare il volume corrente, tosse efficace, ossigenoterapia, esecuzione EGA per valutare scambi gassosi;
- pneumotorace: presenza di dolore toracico, dispnea, tachicardia, tachipnea → ossigenoterapia, esecuzione EGA per valutare scambi gassosi, analgesici per alleviare il dolore, respirazione profonda con inspirazione prolungata al massimo, informazione al paziente riguardo la possibilità di eseguire un X torace o il posizionamento di drenaggio toracico;
- embolia polmonare: presenza di dolore toracico intenso e diminuzione dello stato di coscienza, diminuzione della SpO₂, tachicardia, ipotensione, aritmie, febbre, tosse → valutare ECG, diuresi per avere informazioni riguardo il volume circolatorio, ossigenoterapia per aumentare il livello di ossigeno circolante, somministrare su prescrizione la terapia trombolitica (urochinasi) per produrre la lisi degli emboli, migliorare la perfusione polmonare e la terapia anticoagulante per limitare la nuova formulazione di trombi;
- edema polmonare: tachicardia, diminuzione della SpO₂, tachipnea, dispnea, tosse → ossigenoterapia, su prescrizione somministrare diuretici per diminuire il precarico, vasodilatatori per diminuire il postcarico, inotropi per migliorare la contrazione ventricolare.

Una diminuzione della gittata cardiaca, l'emolisi e l'uso eccessivo di vasocostrittori potrebbero causare un'inefficace perfusione renale. È compito dell'infermiere valutare il

bilancio idro- elettrolitico, la diuresi (se <25ml/h è indice di diminuita funzionalità renale), la presenza di tachicardia, dispnea, diminuzione della pressione sistolica, edemi periferici, distensione delle vene giugulari. Su prescrizione somministrerà diuretici a effetto rapido e farmaci con effetto inotropo positivo per favorire la funzionalità renale e il ripristino di un'adeguata gittata cardiaca e della perfusione renale.

L'infermiere provvederà a controllare la comparsa di acidosi metabolica/respiratoria o alcalosi metabolica/respiratoria (valutando valori tramite EGA) e anche di trombosi venosa profonda (posiziona calze elastiche e incoraggerà il paziente ad effettuare esercizi con gli arti inferiori per aumentare il ritorno venoso).

L'accertamento infermieristico comprende la valutazione del dolore causato dall'interruzione dei nervi intercostali lungo la linea d'incisione e dell'irritazione della pleura provocata dai drenaggi toracici.

Occorre annotare dettagliatamente la natura, la qualità, la localizzazione, la durata e aiutare a contenere la ferita durante le manovre di respirazione profonda, di espirazione forzata e mentre tossisce. La tensione causata dal dolore può stimolare il sistema nervoso centrale e la liberazione di adrenalina, provocando la costrizione delle arteriole e l'aumento della frequenza cardiaca, responsabili dell'aumento del postcarico e della diminuzione della gittata cardiaca; su prescrizione somministrano farmaci per alleviare il dolore e si procede alla rivalutazione.

L'uso eccessivo di diuretici, il vomito, la diarrea, un'eccessivo drenaggio gastrico o

squilibri metabolici post-chirurgici potrebbero causare squilibri idroelettrolitici (ipo/iperpotassiemia-ipo/ipernatriemia-ipo/iper calciemia etc.).

L'infermiere per rilevare precocemente tale complicanza provvederà a monitorare il bilancio idro- elettrolitico delle entrate e delle uscite, la distensione delle vene del collo e della presenza di un eventuale edema, di eventuali rumori respiratori e la valutazione dei valori degli elettroliti e dell'ematocrito tramite emogasanalisi. Gli interventi saranno diversi in base al tipo di carenza o eccesso dello ione e comprendono la valutazione della traccia elettrocardiografica, della FC, della PA, la comparsa di nausea, crampi muscolari, agitazione, calore etc.

L'infezione è una complicanza insidiosa che deve essere prevenuta e scoperta immediatamente attraverso un attento accertamento infermieristico che prevede il rilevare precocemente segni/sintomi d'infezione → rialzo termico, tachicardia, l'aspetto della ferita che può presentarsi arrossata o gonfia, l'aspetto delle urine, il drenaggio e lesioni cutanee.

L'infermiere per prevenirla attua procedure sterili e/o pulite, si lava le mani e si cambia i guanti in modo attento e secondo procedure, mantenendo tecniche di isolamento se appropriato. È importante considerare la conta dei globuli bianchi e degli indici di flogosi, somministrare su prescrizione terapia antibiotica.

In media il periodo di convalescenza dopo l'intervento dura da 4 a 6 settimane, tempo necessario per il consolidamento della frattura dello sterno, dopo questa fase riabilitazione, i pazienti godono di un'importante riduzione della sintomatologia e di un netto miglioramento della capacità

d'esercizio e di tolleranza agli sforzi. Possono essere necessari fino a 2-3 mesi dall'intervento per un completo recupero.

Gestione della medicazione e prevenzione delle infezioni del sito chirurgico

Si definisce “ferita chirurgica” una soluzione di continuo della cute/di un tessuto parietale, realizzata a seguito di un’incisione a comparsa programmata, con obiettivi diagnostici o terapeutici, che dovrebbe andare incontro a guarigione in un intervallo di tempo ben definito.

Alcune variabili, dovute a fattori intrinseci ed estrinseci, possono incidere sulla guarigione della ferita rallentandola o ostacolandola; tra questi la presenza di microrganismi ritenuti responsabili delle infezioni del sito chirurgico e che risulta essere tutt’ora una complicanza ad elevata frequenza ed impatto sulla qualità delle prestazioni sanitarie, sulla compliance dei pazienti e sui costi generali delle cure. Le infezioni post operatorie non sono del tutto eliminabili, ma l’adozione di misure preventive e modelli comportamentali mirati, comportano una loro significativa riduzione.

Lo scopo di tale protocollo è quello di standardizzare le procedure di gestione delle ferite chirurgiche, al fine di migliorare la qualità e la sicurezza delle prestazioni sanitarie:

- Assicurando la medicazione appropriata, prevenendo il dolore e le complicanze infettive;
- identificando correttamente le infezioni del sito chirurgico e applicando, sulla base delle raccomandazioni, le misure di carattere comportamentale e assistenziale,

riconosciute avere un ruolo determinante nella prevenzione delle infezioni del sito chirurgico.

La “medicazione” è una tecnica atta a curare e proteggere la ferita dal rischio di infezione e far ottenere un completo ripristino della cute la cui riparazione tissutale avviene in 3 fasi definite: infiammatoria, proliferativa e maturativa. La scelta della tipologia di medicazione, che deve essere anallergica e atraumatica nella periodica sostituzione e/o rimozione della stessa, è legata alle caratteristiche della ferita stessa.

Tipologia di medicazione:

- semplice (per ferita che guarisce per I intenzione)
- complessa (per ferita che guarisce per II intenzione)
- avanzata (per ferite che guarisce per III intenzione).

Molti fattori concorrono alla buona riuscita della medicazione, tra questi le azioni comportamentali che rispondono ai criteri di efficacia ed efficienza.

Medicazione semplice

La prima medicazione deve essere effettuata dopo 24-48 ore dall’intervento. Lo scopo della medicazione semplice è di proteggere la ferita con medicazione sterile, assorbire gli eventuali essudati, contribuire a mantenere i margini della ferita asciutti. Non è necessaria la sostituzione giornaliera.

1	Identificare il paziente e informare sulla procedura, valutare la presenza di dolore, far assumere una posizione confortevole, nel rispetto della privacy, che permetta una buona esposizione della sede della ferita.
2	Eseguire il lavaggio sociale/frizione alcolica delle mani; indossare i guanti monouso e altri DPI (secondo necessità).
3	Rimuovere la medicazione (con la mano non dominante trattenere la cute e con l'altra rimuovere il cerotto, se necessario inumidire con soluzione fisiologica sterile).
4	Osservare e valutare la ferita e la cute circostante.
5	Rimuovere e smaltire i guanti.
6	Eseguire lavaggio o frizione antisettica delle mani. Aprire, con tecnica asettica, le confezioni del materiale, da appoggiare nel piano di lavoro, utilizzando la parte interna della confezione come campo sterile. Indossare i guanti sterili per tecnica "touch" o quelli non sterili per tecnica "no touch".
7	Detergere la ferita con garza sterile imbibita di soluzione fisiologica, iniziando dall'alto verso il basso e verso l'esterno della sutura, con movimento unidirezionale; ripetere la manovra con altra garza sterile per trattare l'altro lato della sutura. Asciugare la ferita con garza asciutta.
8	Eseguire eventuale rimozione dei punti di sutura.
9	Disinfettare la ferita, utilizzando la pinza con garza e antisettico, con movimento unidirezionale, praticando più passaggi (almeno due) e sostituendo la garza ad ogni passaggio, lasciare asciugare.
10	Applicare la medicazione a piatto, utilizzando cerotti premedicati o garze sterili con cerotto, e posizionare sulla ferita delicatamente facendo aderire bene alla cute.
11	Eliminare il materiale, acuminati e taglienti negli appositi contenitori e ricondizionare l'ambiente.
12	Rimuovere i guanti, eseguire il lavaggio sociale/frizione alcolica delle mani.
13	Istruire il paziente a non rimuovere la medicazione, scoprire o toccare la ferita informare sul riconoscimento precoce di sintomi di complicanze infettive. Registrare l'avvenuta procedura in cartella.

Medicazione complessa

La medicazione complessa può essere rinnovata più volte nelle 24 ore in presenza di essudato e/o pus. Scopo della medicazione complessa è di assorbire gli eventuali

essudati e contribuire a mantenere i margini della ferita asciutti.

I punti da 1 a 6 sono i medesimi della medicazione semplice.

7	In presenza di materiale corpuscolato, rimuovere le secrezioni dalla cute con garza sterile asciutta, quindi prelevare il campione per esame colturale.
8	Dopo il prelievo, detergere la ferita (come descritto nella medicazione semplice).
9	Disinfettare, praticando più passaggi di disinfezione cambiando la garza ad ogni passaggio.
10	Se presente materiale necrotico e/o fibrinoso procedere alla rimozione dello stesso tramite debridement chirurgico o con ultrasuoni.
11	Rimuovere eventuali punti di sutura per favorire il drenaggio di eventuali raccolte sottocutanee.
12	Ripassare con nuova garza e antisettico (come descritto nella medicazione semplice).
13	Rivalutare la ferita, se si evidenzia la necessità di ulteriori manovre individuare l'ambiente idoneo in cui eseguirle.
14	Applicare la medicazione (pronta sterile o garze sterili).
15	Eliminare il materiale monouso, e procedere come di prassi (vedi per la medicazione semplice).
16	Rimuovere i guanti, eseguire il lavaggio sociale/frizione alcolica delle mani.
17	Istruire il paziente (come descritto nella medicazione semplice); registrare la procedura in cartella.

In presenza di drenaggio deve essere eseguita con tecnica e materiale sterile.

- drenaggio aperto: i punti di fuoriuscita dei drenaggi devono essere medicati con tecniche asettiche, separatamente dalla ferita chirurgica e possibilmente più frequentemente;
- drenaggio chiuso: il raccoglitore delle secrezioni drenate deve essere sterile, ben chiuso, deve essere tenuto al di sotto del livello della ferita, per prevenire il reflusso lungo i tubi dei fluidi drenati che vengono colonizzati molto velocemente dai microrganismi.

È necessario osservare alcuni accorgimenti:

- procedere alla pulizia intorno all'inserzione del drenaggio rimuovendo le eventuali incrostazioni ematiche;
- disinfettare intorno alla sede di drenaggio iniziando dal punto più vicino al drenaggio verso l'esterno con movimento circolare;
- confezionare con medicazione sterile a "Y" e fissare il drenaggio in modo da evitare il dislocamento con trazioni involontarie del drenaggio, garantire il necessario comfort di movimento e offrire la massima e sicurezza al paziente.

Medicazione avanzata o pressione topica negativa

Il sistema di medicazione a pressione topica negativa è utilizzato per pazienti con ferite caratterizzate da perdita di sostanza; è una metodica di trattamento che agisce sulla lesione attraverso una pressione sub-atmosferica. Le medicazioni si effettuano, di norma, ad intervalli di 72 h. Scopo di tale medicazione è quello di rimuovere eventuali tralci necrotici infetti e l'edema tissutale; migliorare la perfusione ematica; stimolare la neoangiogenesi, il tessuto di granulazione e la contrazione della ferita.

In particolare presso la nostra struttura, nell'immediato post operatorio di cardiocirurgia viene utilizzato il sistema PICO o VAC Prevena. Gli effetti sulla ferita chirurgica sono:

- creazione di un ambiente umido sigillato. (Morykwas et al., 1997)
- riduzione dell'edema tissutale. (Kamolz et al., 2004)
- contrazione dei margini della ferita. (Malmsjö et al., 2009)
- stimolazione meccanica del letto della ferita. (Saxena et al., 2004)
- alterazione del flusso sanguigno sui margini della ferita. (Wackenfors et al., 2004)
- stimolazione della angiogenesi. (Greene et al., 2006)
- formazione di tessuto di granulazione. (Armstrong and Lavery 2005).

Sostegno fisico di innesti

Nell'immediato post operatorio viene scelta in tutti quei pazienti nei quali sono riscontrabili diversi fattori di rischio inibenti

la corretta cicatrizzazione della ferita:

- diabete;
- insufficienza renale cronica;
- neuropatia diabetica;
- insufficienza arteriosa/venosa;
- obesità;
- eccessiva magrezza.

Per la guarigione di una ferita, il corpo ha bisogno di ossigeno, sostanze nutritive, l'energia e il sistema vascolare pienamente funzionante che porti le risorse necessarie per la ferita e porti via i rifiuti dalla ferita. Ciò significa che qualsiasi condizione medica che devia le risorse da una ferita potrebbe essere considerato una comorbilità o co-fattore che inibisce la guarigione delle ferite. Ci sono centinaia di condizioni mediche specifiche che possono inibire o ritardare la guarigione di una ferita.

Infezioni del sito chirurgico

L'infezione del sito chirurgico è definita dal Sistema NNIS (National Nosocomial Infections Surveillance) del CDC (Center for Disease Control), in accordo con le definizioni abitualmente utilizzate anche in Europa, come qualsiasi stato morboso caratterizzato da segni locali e/o generali di infezione insorto entro 30 giorni o entro un anno se sono state inserite delle protesi. L'infezione si verifica quando, i microrganismi, presenti nell'ambiente, sulla cute degli operatori o del paziente stesso, raggiungono il sito chirurgico per contatto diretto o tramite l'aria. Per identificare precocemente, nel post operatorio, una infezione del sito è necessaria un'attenta valutazione del paziente riguardo: la presenza di dolore, che insorge o aumenta nell'area della ferita, insieme ad altri segni di

infiammazione/eritema (arrossamento persistente in associazione a cute più calda e dolente al tatto rispetto a quella circostante); la presenza di pus in una qualsiasi forma, in quanto è sempre indicatore di infezione; qualsiasi essudato dalla ferita dopo 48 ore dall'intervento chirurgico.

Classificazione delle infezioni del sito chirurgico

- infezione superficiale = infezione del sito chirurgico limitata alla superficie dell'incisione;
- infezione profonda = infezione del sito chirurgico che interessa i tessuti profondi;
- infezione organo/spazio = infezione del sito chirurgico che interessa organi e spazi.

Fattori di rischio

La probabilità che i pazienti sottoposti a intervento chirurgico sviluppino infezione post operatoria del sito, varia fortemente in relazione a diversi fattori:

- durata e classe dell'intervento chirurgico (pulito, pulito-contaminato, contaminato, sporco);
- codice ASA (rischi legati alla condizione clinica del paziente) > 3;
- impianto di materiale protesico;
- durata della degenza pre-post intervento;
- durata dell'intervento;
- malattie concomitanti (diabete, malnutrizione, obesità, ecc.).

Prevenzione dell'infezione del sito chirurgico

Obiettivo fondamentale della prevenzione è creare, a protezione del sito chirurgico, delle barriere efficaci per ridurre al minimo queste possibilità di contatto (contaminazione batterica e/o infezione). Occorre sviluppare l'adozione di buone pratiche assistenziali che possono migliorare la qualità dell'assistenza tramite:

- la formazione continua del personale sanitario e di supporto;
- l'applicazione delle corrette procedure assistenziali, secondo le evidenze scientifiche;
- la protezione del sito chirurgico nelle diverse fasi;
- l'attenta e adeguata igiene della persona, dell'ambiente e dello strumentario.

L'approccio per Blunde consiste nell'adozione di un set di interventi che, se integrati, sono in grado di ridurre, in modo significativo le infezioni del sito chirurgico.

Misure preventive nel post-operatorio

Il maggior numero di infezioni si determinano in fase intra-operatoria, tuttavia la contaminazione della ferita chirurgica può avvenire anche nel postoperatorio probabilmente a causa della mancata adesione all'asespi nelle tecniche di medicazione, per utilizzo di materiale non sterile o esecuzione della medicazione in ambiente non protetto.

ARGOMENTO	DESCRIZIONE	CATEGORIA
Gestione della medicazione	È buona pratica mantenere la medicazione sterile, applicata in sala operatoria, per 24-48 h successive al confezionamento, salvo diverse indicazioni. Anticipare la medicazione solo quando visibilmente sporca o bagnata di sangue, siero o altro materiale.	CDC 1999, IB
Gestione della medicazione	Non utilizzare antibiotici topici nelle ferite chirurgiche che stanno rimarginando per prima intenzione. Non utilizzare soluzione antisettiche a base di mercurio per gestire le ferite chirurgiche che si stanno rimarginando per seconda intenzione.	NICE 2008 +1
Gestione della medicazione	Mantenere una rigorosa asepsi per il cambio della medicazione. Toccare la ferita aperta o effettuata di recente indossando guanti sterili o adottando una tecnica "no-touch". Le medicazioni devono essere rimosse se sono bagnate o se il paziente presenta sintomi che suggeriscano la presenza di un'infezione (febbre o dolore insolito localizzato alla ferita). Quando è rimossa la medicazione, la ferita deve essere ispezionata per rilevare eventuali segni di infezione. Qualunque drenaggio di una ferita che si sospetti essere infetta, deve essere sottoposto a coltura microbiologica.	CDC II CDC 1999
Informazioni al paziente	Informare il paziente che è possibile effettuare una doccia già 48 ore dopo l'intervento chirurgico (vale per le medicazioni che guariscono per prima intenzione); se la medicazione si bagna deve essere sostituita subito dopo la doccia.	NICE 2008, +1
Sorveglianza	Un aumento nei tassi di incidenza delle infezioni delle ferite chirurgiche deve essere valutato attentamente e, nel caso si confermi l'esistenza di un'epidemia, è necessario avviare un'indagine epidemiologica.	III
Sorveglianza	È importante mantenere il contatto con i pazienti dimessi per determinare l'incidenza di infezioni nei 30 giorni dopo l'intervento.	Non classificato

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

http://www.intensiva.it/index.php?option=com_content&view=article&id=773&Itemid=100&lang=it

<https://salute.regione.emilia-romagna.it/documentazione/rapporti/archivio/Terapia%20Pressione%20Negativa>

https://www.galliera.it/files/documenti/cio/pdf/CIOP8_GMFC.pdf

<https://www.minervamedica.it/it/riviste/minerva-ortopedica-traumatol/articolo.php?cod=R14Y2006N03A0151>

<https://www.nurse24.it/specializzazioni/area-clinica/l-infermiere-di-terapia-intensiva-e-rianimazione.html>

<https://www.nurse24.it/specializzazioni/assistenza-infermieristica-cardiochirurgia.html>

<https://www.nurse24.it/specializzazioni/vac-therapy-indicazioni-informazioni.html>

<https://www.nurse24.it/studenti/procedure/medicazione-della-ferita-chirurgica.html>

<https://www.nurse24.it/studenti/procedure/medicazione-della-ferita-chirurgica.html>

<https://tesi.cab.unipd.it/50863/1/Brugnera.Linda.1024466.pdf>

Dott. Danilo Alvisini, Infermiere Terapia Intensiva Cardiochirurgica, European Hospital - Roma.

Per la corrispondenza:

danilo.alvisini@pec.ipasvi.roma.it

bullit.85@libero.it

Le infezioni del sito chirurgico in chirurgia vascolare (Sintesi)

C. Panzera, L. Rizzo, C. Pranteda, T. Dezi, R. Ficarelli, M. Taurino

Le infezioni del sito chirurgico sono definite, nelle “Global guidelines for the prevention of surgical site infections”, come un'infezione che si verifica entro 30 giorni dall'intervento e coinvolge la cute e il tessuto sottocutaneo e/o i tessuti molli più profondi.

Sono le infezioni nosocomiali più frequenti nel paziente chirurgico, rappresentando quasi il 40% di tutte le complicanze post-operatorie.

Ancora oggi sono la principale causa di riospedalizzazione non pianificata e potenzialmente prevenibile, così come potrebbero essere prevenute le circa 20.000 morti all'anno da esse causate.

Tutto questo si traduce in costi aggiuntivi di assistenza che negli Stati Uniti sono stati calcolati ed ammontano a circa 3 miliardi l'anno¹.

In un “Delphy Study”, pubblicato nel 2019, condotto al fine di raggiungere un consenso su quali possano essere considerate complicanze maggiori in chirurgia vascolare, 50 esperti chirurgi vascolari provenienti da diversi Paesi scelti tra i partecipanti al VEITH Symposium, hanno considerato l'infezione del sito chirurgico come una complicanza maggiore degli interventi sia endovascolari che open del distretto periferico².

In effetti, rispetto ad altri distretti (carotideo, aortico, iliaco), quello periferico è il distretto maggiormente colpito da infezioni del sito chirurgico³. Ciò si verifica principalmente per due motivi. Innanzitutto perché la regione inguinale, sito d'accesso ai vasi femorali nonché sede più comune di incisione in chirurgia vascolare, presenta un tipo di flora difficile da decontaminare per la sua vicinanza

al canale anale e ai genitali, la seconda motivazione risiede nel paziente con arteriopatia degli arti inferiori che presenta numerose comorbidity favorevoli l'infezione.

Come affermano Hasselmann et al in uno studio del 2020, l'associazione con una degenza più lunga, amputazione maggiore e morte cresce con la gravità dell'infezione e l'entità delle cure da essa richieste⁴.

Questo concetto è valido anche in chirurgia aortica, sia essa open o endovascolare.

Langenberg et al, infatti, descrivono una differenza statisticamente significativa tra i pazienti con e senza infezione del sito chirurgico per quanto riguarda la durata media del ricovero, i reinterventi a 1 mese ed a 1 anno e le infezioni di protesi⁵ che a loro volta rappresentano una complicanza devastante, associata ad elevata morbilità e mortalità.

Per tali ragioni, è chiaro come la prevenzione di questa complicanza sia diventata un importante obiettivo della comunità medico-scientifica.

Ed in effetti, la Letteratura è ricca di esperienze positive, metanalisi e revisioni sistematiche che dimostrano una riduzione del rischio di infezione del sito chirurgico con l'utilizzo preventivo della terapia con pressione negativa^{6,7}.

Qualche autore si è interrogato su quale fosse il paziente che potrebbe trarre maggior beneficio da questa terapia preventiva.

Wiseman³, per esempio, ha proposto uno score di rischio, validato successivamente da Pesonen⁸. Questi autori hanno dimostrato

come, con l'utilizzo della terapia a pressione negativa, sia possibile prevenire le infezioni del sito chirurgico nei pazienti a rischio effettivo, dimezzando i costi relativi alle infezioni del sito chirurgico.

Ove possibile, anche l'utilizzo dell'accesso percutaneo si è dimostrato in grado di abbattere in modo statisticamente significativo le infezioni del sito chirurgico oltre alla durata del ricovero ed alle perdite ematiche⁹.

Ma, quando non siamo riusciti nella prevenzione, cosa possiamo fare se ci troviamo a dover fronteggiare un'infezione del sito chirurgico?

Della terapia antibiotica e della pressione negativa a scopo terapeutico, sono presenti esaustivamente numerosi contributi.

Porremo quindi l'attenzione su un nuovo device, la cui tecnologia si basa sulla rilevazione e l'analisi del segnale di fluorescenza intrinseco emesso dalle porfirine presenti nei microorganismi, quando sono illuminati da una luce con una specifica lunghezza d'onda: il MolecuLight.

Tale device è in grado di rilevare batteri fluorescenti con concentrazione di 10⁴ CFU/g su scala quantitativa o semi-quantitativa, se è presente una crescita forte moderata^{10, 11}.

Oltre a fornire informazioni immediate sul tipo di Batterio infettante la ferita (Fluorescenza Ciano per *Pseudomonas aeruginosa*, Fluorescenza Rossa per *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter cloacae*, *Enterococcus faecalis*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae* ed *Escherichia coli*) in largo anticipo rispetto all'esame colturale, consente di misurare le dimensioni della ferita, localizzare e quantificare la carica batterica, valutare l'efficacia della detersione, delle medicazioni o dell'antibiotico terapia (topica o sistemica), indirizzare nell'esecuzione del tampone (Fig. 1).

Questi sono 2 casi della nostra esperienza di infezione del sito chirurgico di una ferita addominale (Fig. 2) e di una ferita inguinale (Fig. 3) con esposizione della protesi, trattati con successo con terapia antibiotica mirata e VAC Therapy.



Fig. 1: Tampone di ferita chirurgica inguinale infetta con protesi esposta nel sito di massima carica batterica individuato con MolecuLight.



Fig. 2: Infezione del sito chirurgico di una ferita addominale trattata con successo con terapia antibiotica mirata e VAC Therapy.



Fig. 3: Infezione del sito chirurgico di una ferita inguinale trattata con successo con terapia antibiotica mirata e VAC Therapy.

BIBLIOGRAFIA

1. Gwilym BL, Saratzis A, Benson R, et al. Study protocol for the groin wound infection after vascular exposure (GIVE) audit and multicentre cohort study. *Int J Surg Protoc* 2019; 16: 9-13.
2. De Mik SML, Stubenrouch FE, Legemate DA, Balm R, Ubbink DT; DISCOVER Study Group. Delphi Study to Reach International Consensus Among Vascular Surgeons on Major Arterial Vascular Surgical Complications. *World J Surg* 2019; 43: 2328-36.
3. Wiseman JT, Fernandes-Taylor S, Barnes ML, et al. Predictors of surgical site infection after hospital discharge in patients undergoing major vascular surgery. *J Vasc Surg* 2015; 62: 1023-31.e5.
4. Hasselmann J, Björk J, Svensson-Björk R, Butt T, Acosta S. Proposed Classification of Incision Complications: Analysis of a Prospective Study on Elective Open Lower-Limb Revascularization. *Surg Infect (Larchmt)* 2020; <http://doi.org/10.1089/sur.2019.144>.

5. Langenberg JCM, Kluytmans JAJW, de Groot HGW, et al. Surgical Site and Graft Infections in Endovascular and Open Abdominal Aortic Aneurysm Surgery. *Surg Infect (Larchmt)* 2018; 19: 424-9.
6. Matatov T, Reddy KN, Doucet LD, Zhao CX, Zhang WW. Experience with a new negative pressure incision management system in prevention of groin wound infection in vascular surgery patients. *J Vasc Surg* 2013; 57: 791-5.
7. Wee IJY, Syn N, Choong AMTL. Closed Incision Negative Pressure Wound Therapy in Vascular Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2019; 58: 446-54.
8. Pesonen LO1, Halloran BG1, Aziz A2. Prophylactic Groin Wound Vacuum-assisted Therapy in Vascular Surgery Patients at Enhanced Risk for Postoperative Wound Infection. *Ann Vasc Surg* 2018; 46: 127-33.
9. Chin JA, Skrip L, Sumpio BE, et al. Percutaneous endovascular aneurysm repair in morbidly obese patients. *J Vasc Surg* 2017; 65: 643-50.e1.
10. DaCosta RS, Kulbatski I, Lindvere-Teene L, et al. Point-of-care auto-fluorescence imaging for real-time sampling and treatment guidance of bioburden in chronic wounds: first-in-human results. *PLoS One* 2015; 10. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116623>
11. Rennie MY, Dunham D, Lindvere-Teene L, Raizman R, Hill R, Linden R. Understanding Real-Time Fluorescence Signals from Bacteria and Wound Tissues Observed with the MolecuLight i:XTM. *Diagnostics* 2019; 9: 22. Doi:10.3390/diagnostics9010022.

Chiara Panzera, Luigi Rizzo, Chiara Pranteda, Tommaso Dezi, Roberta Ficarelli, Maurizio Taurino.

U.O. Chirurgia Vascolare, Ospedale Sant'Andrea, Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare, Facoltà di Medicina e Psicologia, Sapienza Università di Roma.

Per la corrispondenza:
chiara.panzera1@gmail.com

Le infezioni del sito chirurgico in Ortopedia e Traumatologia (Sintesi)

M. Nannerini

Quello delle infezioni ospedaliere risulta essere un problema di crescente diffusione e sempre più difficile trattamento.

Ciò è dovuto a molti fattori, fra i quali, principalmente, l'incremento della resistenza al trattamento farmacologico, la necessità di trattamenti prolungati, dall'esito non sempre certo, e con associati costi molto elevati.

La ricerca sviluppa continuamente dispositivi e tecniche di trattamento per contrastare il fenomeno.

Se da un lato però, lo sviluppo tecnologico dei dispositivi diagnostici e terapeutici migliora sensibilmente le possibilità di affrontare la problematica, dall'altro l'utilizzo degli stessi determina un aumento dei costi, a volte incontenibile, soprattutto perché la durata del trattamento non è determinabile.

Fondamentale allora diviene la prevenzione nel porre in atto tutte le misure per limitare le possibilità di contaminazione: selezione del paziente con screening pre-ricovero (tampone nasale, controllo esami laboratorio), preparazione del paziente con lavaggio antisettico, profilassi antibiotica (30 minuti prima dell'incisione), rispetto dell'asepsi chirurgica (modalità di lavaggio dell'equipe chirurgica, abbigliamento, doppi guanti), preparazione accurata del campo sterile, rispetto dei parametri di mantenimento del microclima della sala operatoria, rispetto del protocollo per le medicazioni post-chirurgia.

Una volta diagnosticata l'infezione occorre procedere osservando un corretto algoritmo di trattamento.

Distinguiamo per tipo di trattamento infezioni di impianti articolari (infezioni

protesiche), e infezioni di impianti per osteosintesi di fratture.

1. Infezione di protesi

La diagnosi può essere posta basandosi sulla valutazione dello stato locale, degli indici di flogosi rilevabili con esami ematici, sul risultato di scintigrafia con leucociti marcati, e, in presenza di secrezione, sull'esame microbiologico.

Per avere un riscontro più attendibile è necessario prelevare del liquido sinoviale per eseguire la conta leucocitaria (WBC < 150/uL, NEU < 25/uL, MONONUCL < 75/uL) ed il test Synovasure alfa Defensina (l'Alfa Defensina è un peptide antimicrobico rilasciato dai neutrofili in risposta a microorganismi patogeni)¹⁻⁵.

Algoritmo di trattamento⁶:

- in caso di protesi ben impiantate, assenza di fistole ed entro 30 gg dall'impianto si esegue trattamento chirurgico di debridement, sostituzione delle componenti protesiche non soggette ad integrazione, esame microbiologico con antibiogramma, e successiva terapia antibiotica prolungata fino a 3 mesi;
- in caso di presenza di fistole ma buona condizione dei tessuti molli, e isolamento del germe con sensibilità ad antibiotico si esegue trattamento chirurgico "one stage replacement" che consiste nel debridement, sostituzione dell'impianto protesico e successiva terapia antibiotica per 6 settimane;
- in presenza di fistole con compromissione dei tessuti molli si procede con un trattamento chirurgico in 2 tempi: primo tempo di espanto

della protesi, tentativo di isolamento del germe eventualmente con dispositivi avanzati (microDTTect), debridement, se necessario posizionamento di dispositivo a pressione negativa per 2-3 settimane con sostituzioni ogni 2-3 gg, seguito da 6 settimane di terapia antibiotica.

Successivo controllo di indicatori di flogosi e scintigrafia con leucociti marcati e secondo tempo, consistente nel reimpianto della protesi.

In caso di nuovo insuccesso con persistenza dell'infezione si ripete la sequenza. In caso di ulteriore insuccesso si procede ad espianto definitivo, debridement, e artrodesi in compressione con fissatore esterno o mezzo di sintesi antibiotato.

2. Infezione dei mezzi di sintesi.

Sono più frequenti in pazienti ASA 3 e ASA 4⁷. Possono essere correlate al trattamento, ad esempio osteosintesi definitiva precoce in caso di traumi ad alta energia o in presenza di sofferenza dei tessuti molli^{8,9}.

In questi casi è importante non cadere nel tranello di voler operare il paziente il prima possibile, poiché non sempre il trattamento precoce è indicato.

La prevenzione consiste nel selezionare bene i pazienti da operare al più presto, e quelli nei quali è necessario attendere il miglioramento delle condizioni locali.

In caso di sofferenza tessutale pre-operatoria, di traumi ad alta energia, di associate sofferenze di circolo periferiche, occorre eseguire un damage control con Fissatore Esterno e, una volta migliorate le condizioni locali, procedere all'osteosintesi definitiva.

Per ridurre le complicanze si sono sviluppate nel tempo tecniche chirurgiche di osteo-sintesi mini-invasiva, che risparmiano i tessuti molli, ma che prevedono l'utilizzo di

uno strumentario chirurgico dedicato e l'esecuzione dell'intervento da parte di equipe chirurgica esperta.

In presenza di infezioni accertate l'algoritmo di trattamento è sovrapponibile a quello per le infezioni protesiche.

Nei casi in cui si renda necessario un intervento di ricostruzione in seguito a resezione ossea per osteomielite estesa, si utilizza il fissatore esterno da ricostruzione con tecnica di trasporto osseo, per recuperare il gap formatosi.

Lo spaziatore antibiotato, oltre a mantenere lo spazio che verrà successivamente occupato dall'osso, stimola la formazione di una membrana ampiamente vascolarizzata, fondamentale per la successiva consolidazione o, in caso di trapianto osseo, per la sua integrazione.

BIBLIOGRAFIA

1. Instructions for use. Synovasure PJI ELISA Test. CD Diagnostics. Claymont, DE.
2. Wang C, Wang Q, Li R, Duan JY, Wang CB. Synovial Fluid C-reactive Protein as a Diagnostic Marker for Periprosthetic Joint Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chin Med J* 2016; 129: 1987-93.
3. Deirmengian C. Automated Synovial Fluid Cell Counts are Often Aberrantly Elevated. Poster presented at: AAOS 2017 Annual Meeting; March 14, 2017; San Diego, CA.
4. Deirmengian C. Crystal Positive Synovial Fluid: Do Not Dismiss the Likelihood of Infection. Abstract presented at: MSIS 2017 Annual Meeting; August 4-5, 2017; Boston, MA.
5. CD Diagnostics, June 30th, 2017. What assays are available to provide additional information on culture negative infections? *Technical Bulletin* 2017; Ed 1, Vol. 2.
6. Atti del congresso Acelity Asian Wound Forum 2018, Dubai, October 5-7 2018.
7. Donegan DJ, Gay AN, Baldwin K, Morales EE, Esterhai JL, Mehta S. Use of medical comorbidities to predict complications after surgery in the elderly. *J Bone Joint Surg* 2010; 92: 807-13.

8. White TO, Guy P, Cooke CJ, et al. The result of early primary open reduction and internal fixation for treatment of OTA 43.C-type tibial pilon fractures: a cohort study. *J Orthop Trauma* 2010; 24: 757-63.
9. Unno F, Lefavre KA, Osterhoff G, et al. Is early definitive fixation of bicondylar tibial plateau fractures safe? An observational cohort study. *J. Orthop Trauma* 2017; 31: 151-7.

Dott. Massimiliano Nannerini, Aurelia
Hospital, Roma

Per la corrispondenza:
massinannerini@gmail.com

Sostituti dermici nelle lesioni infette dei tessuti molli (Sintesi)

G. Guarnera, R. Borioni, L. Fratticci, M. C. Tesori, C. Paciotti

Il processo fisiologico di guarigione di una ulcera è complesso, chiama in causa meccanismi cellulari, biochimici e bioumorali con cellule, fattori di crescita e citochine che agiscono come componenti di una grande orchestra.

L'intervento del Clinico consiste sostanzialmente nel sostenere il corretto bilanciamento tra processi distruttivi (che hanno lo scopo di rimuovere batteri, detriti, fibrina, tessuto danneggiato) e processi riparativi (che devono portare alla riepitelizzazione della lesione)^{1, 2}.

Una elevata carica batterica rappresenta un fattore favorente lo sviluppo e la cronicità della lesione. Alcune specie di germi particolarmente virulente possono organizzarsi in comunità autonome, finemente organizzate, e dar vita a formazione di biofilm, che ostacolano la risposta dell'ospite e l'azione degli antimicrobici, ritardando o impedendo la guarigione³.

I macrofagi rivestono un ruolo chiave nel passaggio dalla fase infiammatoria a quella proliferativa, in quanto stimolano fibroblasti, cheratinociti e cellule endoteliali a differenziarsi, proliferare e migrare, portando a deposizione di nuova matrice extracellulare, riepitelizzazione e neovascolarizzazione della lesione⁴.

I macrofagi presenti in una ulcera non costituiscono una popolazione omogenea di cellule, ma esistono come multipli fenotipi che possono essere classificati in linea di massima come fenotipi M1 e M2. Nei primi stadi della riparazione tessutale, i macrofagi M1 esercitano una attività fagocitica, battericida e pro-infiammatoria; in un secondo tempo, i macrofagi M2 sono coinvolti nella sintesi di

mediatori anti-infiammatori, nella produzione di matrice extracellulare, nella proliferazione di fibroblasti e nella neovascolarizzazione. I macrofagi M2 inoltre hanno la funzione di fagocitosi di neutrofili (efferocitosi), batteri e detriti per prevenire ulteriori danni nel sito della lesione nelle fasi più avanzate di guarigione⁵.

Una alterazione nell'attivazione dei fenotipi e in particolare una mancata transizione da M1 a M2, come avviene in caso di infezione, porta ad un prolungamento della fase infiammatoria e alla cronicizzazione dell'ulcera.

Gli obiettivi dell'azione terapeutica consistono quindi in primo luogo nell'abbattimento della carica batterica attraverso un debridement della lesione e una gestione dell'essudato.

Il debridement deve avvenire con regolarità e periodicità e deve raggiungere anche gli spazi "morti" o sottominati.

Accanto alle metodiche tradizionali (enzimatiche, autolitiche, meccaniche, biologiche, chirurgiche) negli ultimi anni nuove proposte terapeutiche hanno permesso di ottenere risultati brillanti in tema di rapidità ed efficacia di trattamento. In particolare, il bisturi ad acqua (Versajet) permette di tagliare e aspirare i tessuti devitalizzati, anche nelle aree di più difficile accesso.

Una volta ottenuta una adeguata preparazione del letto dell'ulcera, è necessario ricostituire una matrice extracelulare, cioè una base e un sostegno alle cellule "impegnate" nel processo di riparazione. In questa ottica si pongono i prodotti di ingegneria tessutale sotto forma di equivalenti cutanei, cute e derma

omologhi, sostituti dermici. I limiti legati all'impiego della cute autologa (danno cutaneo permanente a livello del sito donatore, potenzialmente fonte di dolore e oggetto di infezione, limitata estensione dell'area disponibile, scarsa compliance del paziente, specie se anziano) hanno favorito lo sviluppo, il perfezionamento e l'ampio utilizzo di sostituti dermici. Tali prodotti riproducono le funzioni strutturali, biomeccaniche e biochimiche della matrice extracellulare e quindi costituiscono un substrato idoneo per una rapida colonizzazione da parte delle cellule dell'ospite⁶.

I sostituti dermici hanno la funzione di preservare la lesione da ulteriore infezione, ridurre o eliminare il dolore, eliminare tutti i potenziali fattori che ostacolano la guarigione, sostituire il più possibile il tessuto mancante.

I prodotti più diffusamente utilizzati consistono in matrici acellulari a base di collagene di origine bovina o porcina. Nella nostra personale esperienza abbiamo ottenuto buoni risultati con le matrici di collagene porcino, fenestrate e rinforzate con membrana esterna di silicone (Pelnac, Gunze, commercializzate in Italia dalla Siad). Si tratta infatti di collagene altamente purificato di tipo 1 (quasi identico al collagene endogeno), nella cui preparazione sono rimossi i telopeptidi e quindi ridotto il potere antigenico e la risposta immune. Inoltre le dimensioni dei pori sono maggiori rispetto ad altri sostituti e quindi si ottiene una maggiore facilità alla migrazione cellulare (Fig. 1, a, b, c).

Nel periodo post-operatorio la terapia a pressione negativa può garantire un miglior attecchimento dell'innesto⁷.



Fig. 1 a: Ulcera venosa infetta



Fig. 1 b: Innesto di sostituto dermico Pelnac, dopo debridement



Fig. 1 c: Guarigione dell'ulcera dopo 3 mesi

BIBLIOGRAFIA

1. Gurtner GC, Werner S, Barrandon Y, et al: Wound repair and regeneration. *Nature* 2008; 453: 314-21.
2. Reinke JM, Sorg H. Wound repair and regeneration. *Eur Surg Res* 2012; 49: 35-43.
3. Gompelman M, Van Asten SA, Peters EJG. Update on the role of infection and biofilms in wound healing: pathophysiology and treatment. *Plastic and Reconstructive Surgery* 2016; 138(3S): 61-70.
4. Mahdavian Delavary B, van der Veer WM, van Egmond M, et al. Macrophages in skin injury and repair. *Immunobiology* 2011; 216: 753-62.
5. Hesketh M, Sahin KB, West ZE, Murray RZ. Macrophage phenotypes regulate scar formation and chronic wound healing. *Int J Mol Sci* 2017; 18: 1545-55.
6. Van der Veen V, van der Wal M, van Leeuwen M, Ulrich M, Middelkoop E.
7. Biological background of dermal substitutes. *Burns* 2010; 36: 305.
8. Guarnera G. *Ulcere vascolari degli arti inferiori*. Torino: Minerva Medica, 2015.

Giorgio Guarnera, Raoul Borioni, Laura Fratticci, Maria Chiara Tesori, Carolina Paciotti, UOC Chirurgia Vascolare, Aurelia Hospital, Roma

Per la corrispondenza: gguarnera@tiscali.it

Conferenza

28 gennaio 2020

La Medicina che verrà. La rivoluzione delle biotecnologie in un percorso clinico personalizzato

F. Belli

*“... solo gli Dei conoscono il futuro
gli uomini conoscono il presente
gli uomini di scienza, unici a possedere appieno
la saggezza delle cose future,
avvertono e prevedono quelle imminenti...”*
Filostrato d’Atene, II-III sec. D.C.
Da: *“Vita di Apollonio di Tiana”*¹

*“...Il futuro non si prevede, si inventa
e agire e creare tecnologie nel presente
è la sola macchina che abbiamo
per viaggiare avanti nel tempo...”*
T. Pievani, filosofo della scienza
contemporaneo. Da: *Come saremo*²

Presentazione

La generazione di medici, cui appartiene anche chi scrive, da ormai 50 anni è nel mondo della Sanità, chi in laboratorio, chi in corsia, chi fra carte (oggi come ieri), pc e mille incombenze burocratiche; in mezzo secolo ha visto le proprie competenze rivoluzionate da eventi, scoperte e innovazioni epocali, tant’è che molte di esse hanno occupato le prime pagine dei giornali o sono state annunciate in modo roboante dai notiziari radiotelevisivi, a sottolinearne l’importanza nella vita quotidiana di ciascuno di noi, come ricercatori, o clinici o semplici fruitori. Ricordiamo, vere e proprie “hit” scientifiche e tecnologiche, i primi trapianti di cuore, fegato e midollo negli anni ‘60/’70 del secolo passato, l’individuazione di nuovi patogeni devastanti come HIV e HCV negli anni ‘80, le metodiche di clonazione e le nuove modalità

di procreazione in vitro negli anni ‘90, quindi, nel secolo appena iniziato, il sequenziamento del genoma umano (Human Genome Project) e le tecniche per editarlo e modificarlo³. Ma tutto questo è solo la punta dell’iceberg: molto altro (Tab. 1) ha modificato radicalmente la professione medico-sanitaria; è l’iter procedurale clinico, dalla diagnosi alla scelta terapeutica, da un punto di vista teorico-concettuale, nonché operativo e pratico, che negli ultimi anni è stato profondamente mutato, dopo un lunghissimo tempo di immobilismo e arroccamento su posizioni professionali preconcepite rivelatesi off-time e inadeguate ad accogliere la rivoluzione tecnologica. Da una Medicina empirica, basata sui sintomi, che promuove decisioni intuitive, si è passati alla cosiddetta “medicina basata sulle evidenze”, che si avvale di modelli ragionati, per confluire, oggi e ancor più nel prossimo futuro, nella personalizzazione delle procedure diagnostiche e terapeutiche o, meglio definita, in una “Medicina di Precisione”: applicazione di regole, algoritmi e riferimenti, raccolti e consultabili in databases ove discriminare fra i cosiddetti “big data”, a supporto di un ragionamento e azione clinica precisa, specifica ed efficace. Si vengono pertanto a delineare tre fasi: la raccolta dei dati individuali, genetici, molecolari e ultrastrutturali, che trovano nel sequenziamento del genoma e nell’impiego delle nuove discipline -omiche un essenziale fondamento metodologico; l’analisi dei dati

raccolti, il confronto con (milioni, miliardi?) di informazioni - big data - conservati e selezionati mediante i nuovi supporti informatici e la disponibilità di algoritmi e riferimenti decisionali; la traduzione e la conversione in un atto medico personalizzato, “preciso”, che può riguardare la prevenzione, la diagnosi, la cura⁴.

Definizione di “Medicina Personalizzata o di Precisione”

Consiste nell’applicazione delle specificità individuali, oggi a disposizione mediante sequenziamento del genoma e altre caratteristiche molecolari e ultrastrutturali, che le biotecnologie permettono di analizzare, trasferendole dalla teoria e dai laboratori direttamente nella gestione clinico-pratica di un paziente, coinvolgendo le procedure diagnostiche, le terapie e il monitoraggio delle stesse, l’analisi dell’evoluzione della patologia e la formulazione prognostica. Questi dati “innovativi” si coniugano con le peculiarità psico-fisiologiche del singolo, nonché con parametri quali etnia, età e, soprattutto, differenze di genere (marcate, ad es., nelle malattie cardiovascolari, neoplastiche, endocrino-metaboliche e mentali).

Dobbiamo tener conto della diversità genetica inter-individuale insita nei genomi umani (1 nucleotide/800), che comprende SNPs, inserzioni, delezioni, intere sequenze: alcune contribuiscono alla variabilità della risposta terapeutica; come possono riflettersi anche nella diagnosi genetica delle malattie e nell’ottimizzazione dei trattamenti? *“Forse dobbiamo rivedere la definizione stessa di “genoma umano”, uguale come specie ma diverso e variabile negli individui.”*⁵ *“Ma qual è il genoma umano? Esiste una base identica comune per tutti da cui partire? Forse dobbiamo parlare di una “rosa” di genomi abbastanza somiglianti fra loro che ci caratterizzano come specie. Si è ormai dissolta la speranza di definirci senza ambiguità dal punto di vista biologico e genetico”*⁶.

Tutto questo vale per la parte di genoma che conosciamo: ma il suo lato oscuro? Il DNA non codificante (ncDNA)? Che ruolo e peso ha nello sviluppo delle malattie (in alcuni casi dimostrato: neuroblastoma, distrofia muscolare, cardiopatie congenite, sono patologie in cui sono coinvolti geni o sequenze situate in ncDNA) e nella risposta individuale ai farmaci? E che dire dei rapporti fra andamento ciclico dell’espressione genica e ritmi circadiani, studiati, ancora poco, dalla cronobiologia? Sarà necessario un monitoraggio personalizzato dei ritmi, per determinare orari ottimali differenziati di somministrazione dei farmaci, in base al profilo di espressione genica nelle 24h?⁷

La Medicina di Precisione non è un concetto nuovo: già è stata applicata, anche solo empiricamente, in infettivologia-antibiogrammi specifici in infezioni individuali-, malattie psichiatriche-farmaci + psicoterapia personale-, oncologia, terapia del dolore (negli ultimi decenni la ricerca ha compiuto notevoli progressi per modularla in funzione delle caratteristiche del paziente). La svolta si è avuta con il Progetto Genoma Umano (HGP) e la possibilità oggi di sequenziare, presto, bene ed economicamente, i nostri genomi, con i progressi delle biotecnologie, le nuove terapie geniche, l’uso delle cellule staminali, che stanno allargando gli orizzonti applicativi della Medicina di Precisione.

Presto potremo avere il DNA e altri dati molecolari e finemente ultrastrutturali nella nostra cartella clinica; l’informatica deve sviluppare strumenti di analisi e calcolo per questi dati, nonché algoritmi di semplice consultazione ma al tempo stesso in grado di coniugare teoria, pratica clinica, esperienza e innovazione; solo così il medico potrà usare correttamente e razionalmente la gran mole di dati che verranno messi a sua disposizione, in tutto l’iter procedurale, dalla diagnosi di una malattia, all’impiego di farmaci personalizzati, alla possibilità di prevedere l’evoluzione del quadro clinico⁴.

La Medicina classica si trasformerà in Medicina preventiva, predittiva, di precisione, in base al profilo genetico, molecolare e ultrastrutturale di ciascun paziente. *“La Medicina a taglia unica che abbiamo conosciuto negli ultimi cento anni cederà il passo ad una Medicina confezionata su misura per ciascun individuo”* (G. Church)⁸.

Ogni campo della Medicina è e sarà interessato in modo trasversale e rivoluzionato dalle moderne biotecnologie, che pertanto si intersecano ampiamente e inevitabilmente con l’odierna, e ancor più prossima, concezione di una Medicina personalizzata, meglio definita “di precisione”. Ogni aspetto della professione medica ne verrà sconvolto, non solo a livello dottrinale e pratico, ma anche e soprattutto etico. Siamo pronti ad affrontare questa rivoluzione epocale? A trasformarla in grande opportunità e ad evitare conflitti fra ipertecnicismo e “humanitas medendi”? Sarà necessario investire di più e meglio nell’alfabetizzazione degli operatori sanitari e dell’opinione pubblica, soprattutto in temi quali “inizio e fine vita”, terapia del dolore, privacy, corretto impiego dei dati genetici e personali e quant’altro la tecnologia metterà a disposizione per una fruizione, è auspicabile, allargata e democratica, ma rischiosa e per ora aliena da controlli, normative e “paletti” universalmente concepiti e condivisi. Senza tralasciare gli enormi interessi economici che verranno coinvolti e i conflitti tra pubblico e privato, quasi inevitabili.

Nell’ambito della riforma sanitaria voluta dal Presidente Obama e dalla sua amministrazione, nel 2015, ampio spazio fu dato ad un programma per ampliare la ricerca e la platea di fruitori della Medicina di Precisione, anche e soprattutto con un investimento iniziale di 215 milioni di dollari. Questo, in sintesi, il discorso programmatico del Presidente: *“Un momento storico che segna la nascita della Medicina di Precisione,*

*finora campo di ricerca per pochi scienziati, con l’obiettivo di renderla fruibile da tutti in tutto il mondo. In un futuro a portata di mano la terapia diverrà su misura per ogni singolo paziente, colpendo con precisione il bersaglio, guidata dalla moltitudine di dati che derivano dalla decifrazione del genoma; dati che, correttamente interpretati, permetteranno di comprendere i meccanismi alla base dell’origine e della progressione di ogni malattia e di ogni caso clinico”*⁹.

Infine, riportiamo il pensiero di un altro esperto in materia, S. S. Jamar: *“Mediante la conoscenza del genoma delle popolazioni umane, stiamo disegnando la Medicina del futuro, cioè una Medicina personalizzata e, giocoforza, di precisione, che dall’attuale modello “one size fits all”, rivelatosi impreciso e approssimativo, avrà più informazioni sulla predisposizione alle malattie, su come prevenirle, su come scegliere i trattamenti migliori paziente per paziente. Oggi, quasi il 40% dei farmaci somministrati risulta inefficace, soprattutto nel campo delle malattie croniche e degenerative, quelle cioè che aumenteranno in una umanità più numerosa e longeva”*¹⁰.

Tutte le conoscenze emerse nei laboratori dovranno essere realmente portate al servizio dei malati. Per accelerare e migliorare tempi e modi delle terapie, devono essere sviluppati test sempre più accurati, che permettano di prevedere, a partire dalle cellule del paziente, se una molecola funzionerà o meno. Siamo così passati dalle colture cellulari tradizionali, a quelle in 3D, agli organoidi, ai tumoroidi, riproducibili, è auspicabile, in molti laboratori, mediante metodiche standardizzate. A breve disporremo di un organoide-standard per ogni paziente o per gruppi omogenei di pazienti, sì da capire a quale terapia un tumore, o altra patologia d’organo, risponde meglio, tessuti normali e patologici in cui confrontare e sperimentare test diagnostici e terapie innovative.

Come cambia la salute? Nuovi scenari per la Medicina di Precisione

La Medicina di Precisione trova oggi uno scenario di salute globale in profonda trasformazione, dato di fatto che si accentuerà sempre più nei prossimi decenni: variazioni climatiche, socio-economiche, migrazioni, conflitti sconvolgono il panorama delle malattie umane, note ed emergenti, epidemiologicamente e clinicamente, per cui chi si occupa di ricerca e diffusione del nuovo modello diagnostico e curativo non potrà non tenerne conto.

C. Murray, del *“Global Burden of Disease”*, ha pubblicato nel 2015 una sintesi della situazione e dei cambiamenti più rilevanti su scala planetaria¹¹:

- Aumento delle malattie croniche e invalidanti, diminuzione di quelle acute;
- Speranza di vita/media nel mondo: 69 anni per gli uomini, 75 per le donne;
- Decremento significativo della mortalità infantile < 5 anni: 5.8 milioni di morti nel 2015 vs 12.1 nel 1990. In questa fascia di età nello stesso periodo la mortalità per HIV e malaria si è ridotta di 1/3;
- Nel mondo oggi il 70% dei decessi è causato da malattie cardiovascolari, nefrologiche, neurologiche, diabete, tossicodipendenza. Il gap epidemiologico fra paesi benestanti e non si è notevolmente ridotto;
- Molte infezioni tuttavia sono sottostimate: tifo, morbillo, legionellosi, epatiti alimentari, malattie genericamente “tropicali” nei paesi a clima temperato;
- Negli ultimi venti anni, tra i fattori di rischio, sono diminuiti quelli legati all’uso del tabacco, alla denutrizione infantile, all’impiego di acqua non potabile; sono aumentati i fattori legati all’obesità, alle tossicodipendenze e all’alcool, all’iperglicemia e diete incongrue, all’inquinamento, ma

soprattutto all’esposizione a cancerogeni nei paesi LMICs (“Low and Middle Income Countries”), a forte e incontrollata industrializzazione e all’aumento del rilascio di sostanze inquinanti nell’ambiente: quest’ultimo punto vede un drammatico avvicinamento epidemiologico di Cina, India e Brasile a USA, Russia ed Europa per quanto riguarda l’aumento dei tumori;

- La perdita di wellness, in Occidente, è dovuta soprattutto alle conseguenze di artrosi e osteoporosi, calo di vista e udito, depressione, carie dentarie, mentre nei paesi socio-economicamente più sfortunati a tutte le patologie che provocano anemia.

L’OMS ha richiamato l’attenzione su alcune minacce per la salute globale nei prossimi anni, emergenze e priorità da affrontare¹²:

- 1) Emergenze infettive: dengue, Ebola, virus influenza H1N1 potenzialmente pandemico, patogeno X la cui diffusione dipenderà dai cambiamenti climatici;
- 2) Problemi sanitari e socio-economici legati all’HIV;
- 3) Aumento delle antibioticoresistenze, in particolare in alcune infezioni (tubercolosi);
- 4) Conseguenze per esitazione, riluttanza e negligenza ad eseguire le vaccinazioni nell’infanzia e inadeguata copertura; necessità di incrementare in modo deciso le vaccinazioni anti-HPV e anti-morbillo; mancata totale eradicazione di alcune infezioni come la poliomielite;
- 5) Malattie legate alle dipendenze da droghe, alcool, fumo e abitudini quali inattività fisica, sedentarietà e cattiva alimentazione;
- 6) Conseguenze patologiche dovute ai cambiamenti climatici (globale) e

all'inquinamento dell'aria da combustibili fossili (paesi ad "economia emergente");

- 7) Inadeguatezza delle cure primarie;
- 8) Fragilità delle popolazioni (1.6 miliardi di persone) che vivono in zone di crisi con sistemi sanitari perennemente deboli.

L'Italia vive una situazione particolare, per l'invecchiamento della popolazione, maggiore che altrove e le variazioni climatiche: a causa delle ondate di calore, più frequenti e più lunghe, gli anziani in estate muoiono il 13% in più rispetto all'inverno.

Sequenziamento dei genomi

In meno di 20 anni, dal primo sequenziamento del genoma umano, costi e tempi di esecuzione si sono clamorosamente ridotti: oggi per ottenere la sequenza di un genoma personale, da consegnare all'interessato o al medico curante o da inserire, a breve, nella cartella clinica, sono sufficienti poche centinaia di dollari o euro e alcune ore di lavoro completamente automatizzato. La tendenza è una ulteriore riduzione nei prossimi anni sia della spesa che del tempo impiegato, grazie ai sequenziatori di ultima generazione che tra l'altro possono eseguire più campioni in contemporanea senza problemi di commistione e inquinamento¹³. Ci chiediamo tuttavia se questa corsa alla riduzione dei costi e dei tempi per sequenziare un genoma individuale si accompagni ad un mantenimento, meglio ad un'implementazione degli standard di qualità, soprattutto nelle applicazioni in campo medico; qualche dubbio è più che legittimo (Tab. 2).

In tempi recenti sono stati progettati diversi studi internazionali per screenare geneticamente popolazioni intere o gruppi consistenti; alcuni in prospettiva appaiono interessanti e promettenti nelle conoscenze e ricadute cliniche, altri faraonici e di difficile esecutività, specie da un punto di vista economico, per cui al momento sembrano

galleggiare tra sogni e desideri; diamo conto di alcuni in parte già avviati e dei rispettivi promotori.

- deCODE: azienda islandese che si era posta l'obiettivo di sequenziare i genomi di tutti gli abitanti dell'isola (300.000 persone), fallita a metà operazione. Sono state trovate rare mutazioni correlate con la scarsa suscettibilità di una popolazione piccola e quasi segregata alle patologie neurodegenerative e cardiovascolari.
- Beijing Genomics Institute, il più grande istituto al mondo per sequenziamento; 128 macchine "Illumina HiSeq 2000", con una potenzialità superiore a tutti gli USA, 10.000 genomi/anno. Ha finora lavorato poco o nulla, sequenziando il genoma di 1000 batteri del microbiota umano.
- La polizia cinese ha iniziato la schedatura genetica della popolazione; la prima parte del programma riguarda 40 milioni di persone, reclutate fra dissidenti, gruppi islamici, carcerati, migranti, il che ha suscitato aspre polemiche interne e all'estero per il mancato rispetto dei diritti civili e la discriminazione delle minoranze.
- India: progetto per mappare geneticamente 1.300.000.000 di indiani, da parte di "Global Gene Corporation", consorzio privato con l'approvazione delle autorità pubbliche.
- "Earth BioGenome Project": sequenziare i genomi di tutte le specie di eucarioti sulla terra; tempo stimato: 10 anni; costo previsto: 4.7 miliardi \$; numero di specie da analizzare: sconosciuto; specie già sequenziate: 15.000.

Attualmente il 60% del DNA custodito nelle banche-dati genetiche rappresenta solo il 5% delle etnie del mondo, perlopiù caucasiche¹⁴.

Da quando F. Sanger mise a punto negli anni '70 le prime tecniche per il sequenziamento del DNA (ricevendo il suo secondo premio Nobel), i progressi in questo settore della genetica medica sono stati incredibili: il primo sequenziamento del nostro genoma, l'automazione quasi completa delle procedure, l'abbattimento di costi e tempi, le prime applicazioni nella Medicina personalizzata e di precisione, dalla diagnostica alla terapia.

La piattaforma d'élite è oggi la "Next Generation Sequencing"¹⁵, che coniuga velocità e accuratezza: il genoma è frammentato in sequenze corte di 200/300 bp, amplificate su un chip, sequenziate e lette più volte, perlopiù mediante emissione di fluorescenza specifica per ogni nucleotide, riallineate mediante complessi calcoli e procedure bioinformatiche e ricostruite nel DNA intero. È dunque una tecnologia che utilizza più metodiche e professionalità.

Tutte le tecnologie e piattaforme di sequenziamento oggi a disposizione hanno dei limiti, segnaliamo questi punti critici: variabilità dei risultati a seconda del tipo di piattaforma; discordanza fra le diverse procedure nel rilevare le mutazioni, tant'è che nessun metodo finora riconosce tutte le mutazioni possibili; assenza di spiegazione e correlazione con il quadro clinico di numerosi dati, che risentono anche della variabilità di interpretazione a seconda del lettore.

Sequenziamento per screening pre e post-natale: indicazioni, limiti e questioni etiche

Due sono le proposte innovative che illustriamo¹⁶.

1) Screening genetico prenatale mediante analisi del DNA fetale circolante nel sangue materno: consente di conoscere varianti genetiche potenzialmente rilevanti e mutazioni associate a malattie genetiche. Ciò è possibile grazie ad una nuova tecnica che esamina gli aplotipi, discriminando fra fetali e materni e identificando quelli di derivazione paterna (ricavati da DNA salivare), dunque isola le sole

informazioni genetiche riguardanti il nascituro. Procedendo ad un confronto fra gli aplotipi, le mutazioni assenti nei genomi genitoriali sono ovviamente insorte ex novo nel feto. Vi sono ancora diversi problemi procedurali, specie quando non si conosce il genoma paterno: gli aplotipi che non compaiono nel genoma materno sono sì del feto, ma possono provenire dal padre o essere dovuti a mutazioni.

2) Screening genetico dei neonati, al fine di rilevare precocemente potenziali fattori di rischio genetico. Tecnicamente e teoricamente è possibile, economicamente assai problematico. I promotori hanno stimato che, iniziando oggi, fra alcuni anni si potrebbe disporre del DNA di tutti i neonati (!?). È stato osservato che la miriade di informazioni genetiche ottenute aiuterebbe genitori e medici nelle cure neo e post-natali, ma aggiungendo anche ansie, difficoltà e costi inutili.

Diversi i problemi e i limiti che si prospettano per questi progetti: i costi elevati; l'interpretazione dei risultati e le correlazioni con le caratteristiche umane e il quadro clinico, talora dubbie e non standardizzate; l'assenza di protocolli e linee-guida sull'utilizzo dei dati; il pericolo che screening indiscriminati ed eccessivi possano suscitare paure, ansie e timori nei genitori. Infine, ci chiediamo, nel caso di individuazione di mutazioni che predispongono a malattie nell'adulto, o che esulano da quanto richiesto nel singolo caso e nel quesito di base: come comportarsi? e con chi il genetista deve rapportarsi, con il clinico e/o i genitori?

In definitiva, sono ancora molti i problemi connessi al sequenziamento dei genomi umani, tecnici, applicativi, etico-deontologici: prima di utilizzare di routine i dati offerti da questa, comunque, grande opportunità nella Medicina di Precisione, serviranno standard procedurali e controlli di qualità prossimi alla perfezione, riflessioni attente e normative condivise. Riassumendo¹⁷: la corsa sfrenata ad ottenere sequenziamenti a costi sempre più

bassi e in tempi ridottissimi, non andrà a discapito della qualità e di un risultato finale che, nelle applicazioni in campo medico, non dovrebbe tollerare errori né imperfezioni? In tema di privacy, a chi appartengono i dati raccolti? Per quanto tempo, come e da chi vanno conservati? Ripercorreremo gli errori già commessi nell'era pre-digitale e precedente gli screening genetici? L'inevitabile commistione pubblico-privato nei finanziamenti, porterà benefici o anche problemi di gestione? Come interpretare, pubblicizzare e utilizzare dati "sensibili" per definizione? Come comportarsi quando vengono rilevate nuove mutazioni connesse a patologie umane? Come comunicare all'utente dati spesso difficili da spiegare o di dubbia interpretazione? Le potenzialità delle macchine attuali, verranno sfruttate per schedature di massa (Cina docet), e non per finalità prettamente cliniche e mediche? Conoscere informazioni e predisposizioni rilevate nel genoma proprio e dei figli, potrebbe innescare ansie, timori e turbamenti comprensibili. In questi timori rientrano anche i programmi genetici per i futuri nascituri. L'obiettivo è la ricerca di standard scientifici, legali ed etici, per usare nel modo migliore i dati genetici dell'umanità, a garanzia di tutti.

Editing genetico: la rivoluzione delle nuove tecnologie

Modificare (editare) tratti di un genoma viene eseguito già da alcuni anni con tecniche (vedi oltre) lunghe, costose e di non semplice praticabilità; l'introduzione della CRISPR-Cas9 sta rivoluzionando e semplificando le procedure di manipolazione¹⁸; nasce come memoria genetica di precedenti infezioni virali, integrata nel genoma di numerosi batteri, un patrimonio acquisito o ereditato dalle proprie ascendenze e utilizzato quale sistema di difesa immunitaria ad ogni nuova infezione. Abbiamo imparato a sfruttare quest'arma naturale per allestire forbici molecolari che tagliano nelle cellule il DNA in un target specifico. Contrariamente ai precedenti metodi di editing, che

richiedevano enzimi specifici in ciascuna situazione, il sistema CRISPR-Cas9 utilizza sempre la stessa proteina enzimatica, Cas9, per ogni sequenza molecolare: il solo strumento specifico da costruire ad ogni impiego è un RNA complementare che guida l'enzima Cas9 nel punto del genoma da tagliare; ma gli RNA sono più facili da preparare e maneggiare sia degli enzimi che del DNA stesso.

Presto sentiremo parlare molto di "Gene-Drive", una procedura ancora sperimentale e applicata solo a insetti e qualche mammifero, ma, in teoria, utilizzabile per il DNA di qualunque essere vivente; fa sì che uno dei due alleli (eventualmente modificato) sia ereditato molto più spesso dell'altro e, nel giro di poche generazioni, diventi predominante, se non esclusivo, in una popolazione. Pertanto altera, aumentando, le probabilità che un allele specifico venga trasmesso alla prole oltre la stima naturale del 50%. Funziona come un acceleratore per la diffusione di geni mutati, come quelli indotti per sterilizzare *Anopheles gambiae*. Normalmente, in accordo con le leggi di Mendel, un gene ha il 50% di probabilità di essere trasmesso da un genitore a un figlio, ma se viene guidato con un drive le sue chance possono essere portate al 100% nel giro di qualche generazione. Il gene programmato per interferire con la riproduttività di una specie nociva può propagarsi con un effetto domino in tutta la popolazione, fino a farla collassare.

Con le nuove tecnologie di editing si sono già realizzate o sono in fase avanzata di studio diverse sperimentazioni in campo biomedico¹⁹: creazione di piante alimentari resistenti a parassiti e patogeni; riproduzione in modelli animali di malattie umane: m. di Duchenne, tirosinemia; correzione di uno o più geni simultaneamente in: ipercolesterolemia familiare, fibrosi cistica, corea di Huntington, amaurosi di Leber, distrofia corneale di Meesmann; produzione e riprogrammazione in vitro di cellule staminali

(staminali indotte) e primi approcci per una cura genetica di emofilia, anemia falciforme e β -talassemia; terapia genica dell'AIDS (mutazione del corecettore CCR5); immunoterapia del cancro (inibizione gene PD-1); *"Anopheles population eradication or replacement"*: modifica genetica dei vettori di malaria e dengue (< fertilità femminile; < accoppiamenti; < capacità di trasmettere i parassiti); creazione di uova ipoallergeniche ottenute da animali editati, ove coltivare virus e allestire vaccini specifici per bambini allergici.

Per quanto riguarda l'applicazione di CRISPR e altre tecniche di editing genetico nelle cellule embrionali e germinali umane, in cui si indurrebbero modificazioni ereditabili dalla progenie e praticamente irreversibili, si rimanda alla conferenza dell'Autore presso l'Accademia Lancisiana e relativi Atti²⁰, ove le problematiche metodologiche, etiche e normative sono state ampiamente illustrate.

Mapa delle specificità molecolari e genetiche di tutte le cellule umane

Le cellule del corpo umano non contengono tutte la stessa sequenza di DNA, né i geni il medesimo livello di espressione: le variazioni genetiche sono tante e tali nei diversi tessuti che si dovrebbe parlare di "mosaico genetico". Siamo caratterizzati da un ventaglio di cellule con caratteristiche genetiche parzialmente non sovrapponibili, in condizioni basali e fisiologiche, ancor più accentuate in caso di deviazione patologica, conseguenza di mutazioni specifiche nei singoli citotipi, quali e quanti-tative. Le divergenze maggiori si osservano nelle cellule epiteliali, ematiche, dell'epidermide e soprattutto nei neuroni. Lo studio del DNA di un tessuto non rispecchia quanto osservabile in un altro isotipo²¹. Ovviamente questa differenziazione si traduce in altrettante specificità molecolari che caratterizzano ogni singola cellula.

La tecnica che permette di studiare queste specificità è denominata MALBAC,

"Multiple annealing and looping based amplification", utilizzata nel progetto internazionale *"GTEx, Genotype-Tissue Expression"*, il cui obiettivo non si limita a ricostruire le specificità genetiche di singole cellule e tessuti, delineandone le differenze molecolari e nucleotidiche delle sequenze, ma anche di mappare l'espressione genica (produzione dei rispettivi mRNA) e le sequenze regolatorie. Finora sono stati testati 44 isotipi. I dati raccolti confluiscono nella redazione di *"Human Cell Atlas"* e *"Human Protein Atlas"*, disponibili in rete per ricercatori e clinici²². Al progetto lavora un Consorzio cui fanno capo 3 gruppi multidisciplinari, americano, svedese e giapponese.

La mole impressionante di dati raccolti, grazie alla bio-informatica e alla biologia computazionale, che permettono di analizzare milioni di cellule e miliardi di molecole, saranno convertiti negli atlanti suddetti; le conoscenze diverranno strumenti indispensabili nella personalizzazione delle terapie.

Bioteologie in diagnostica: laboratorio e imaging

Laboratorio. Da un punto di vista clinico-pratico, l'individuazione di nuovi biomarcatori è indirizzata in modo da soddisfare una serie di criteri e quesiti essenziali²³; quando usarli, nella prevenzione, nella diagnosi precoce o nel follow-up in corso di terapia; quali e come impiegarli in diverse situazioni cliniche, se singolarmente, ad alta specificità, o in combinazione differenziata tra loro, o in base alla natura, composizione e target, scegliendo tra molecolari, metabolici e genetici; infine, dove testarli, se in campioni biologici "generici" (sangue), o, più accuratamente, in cellule, tessuti e fluidi "specifici", a contatto diretto con gli organi malati o intrinseci ad essi.

Le bioteologie contribuiscono alla miniaturizzazione della strumentazione di laboratorio, ormai una realtà in chimica-

clinica, presto anche negli altri settori²⁴; la ricerca italiana è in prima linea e ha già portato contributi importanti: diamo alcuni esempi di “lab-on-a-chip” made in Italy. 1) Micro-chip in cui un campo elettrico separa e intrappola, in migliaia di gabbiette dielettroforetiche, singole cellule, poi analizzate individualmente (tecnologia DEPArray). Le prime applicazioni sono state in oncologia e in test prenatali. 2) Laboratori per analisi chimico-cliniche costituiti da supporti in plastica (isolante ma conduttore di elettricità) in cui sono inseriti numerosi sensori elettronici, tanti quanti i parametri da analizzare. 3) Circuiti come i MEMS (*micro-electro-mechanical systems*), integrati su un substrato di materiale semiconduttore (silicio), coniugano funzioni elettroniche, meccaniche, ottiche, biologiche e di gestione fluidi. Funzionano a cartucce intercambiabili.

Imaging. Anche in questo campo le tecnologie bio-mediche stanno apportando numerose offerte innovative, alcune delle quali frutto della ricerca italiana; illustriamo quanto è già disponibile o lo sarà a breve.

Stimolazione magnetica transcranica²⁵. Tecnica non invasiva per studiare lo status funzionale dei circuiti cerebrali, mediante un campo magnetico applicato sul capo, che modifica per un breve tempo l'attività delle aree del cervello oggetto di studio. Le modificazioni indotte dal campo magnetico sono documentate da una RMN eseguita prima, durante e dopo l'applicazione.

MRI (Magnetic Resonance Imaging)²⁶. Studia quali aree cerebrali si attivano durante lo svolgimento di una determinata azione e le differenze rispetto ad una condizione basale di scarsa o nessuna attività. Si possono effettuare confronti fra più persone o mappare strutturalmente e funzionalmente ogni singolo cervello.

Risonanza magnetica funzionale (fRMN) in neurologia²⁷. Impiegata prevalentemente per ricerca e non da tutti ancora accettata e apprezzata, misura le variazioni dell'ossigenazione sanguigna nel tempo (segnale BOLD, *Blood Oxygenation Level Dependent*), legata all'attività neuronale in

uno specifico contesto funzionale. Individua, in condizioni normali e patologiche, le aree cerebrali attivate durante stimolazioni motoria e sensoriale, attraverso la generazione di mappe di attivazione che mostrano quali aree sono coinvolte e correlate al pattern stimolatorio applicato. fRMN sfrutta i cambiamenti di magnetizzazione tra flusso ematico povero e ricco di ossigeno e registrati mediante tecnologie di scansione MRI convenzionali.

Mini-robot²⁸. Sono in fase di sviluppo capsule robotiche attive, grandi come una pillola, ideate per screening, diagnosi e procedure terapeutiche; contengono microcircuiti che consentono di comandarle a distanza, per muoversi e spostarsi, mediante campi magnetici. Possono incorporare: 1) videocamere spettroscopiche, per effettuare ricognizioni e inviare immagini; 2) pinze per semplici operazioni, suture e biopsie, capaci anche di assemblarsi in bracci chirurgici per interventi più complessi; 3) dispositivi medicati, per rilasciare farmaci in sedi specifiche. Ultima frontiera: Mini-robot a DNA, per diagnostica e terapia individualizzate.

Microscopia elettronica 4D + programmi di computer-grafica²⁹. Genera immagini e filmati di situazioni e processi che si svolgono alle nano e microscale (NEMS e MEMS) e a intervalli temporali dei femtosecondi; i programmi registrano ed elaborano migliaia di immagini, in sequenza, di fotogrammi ottenuti secondo una scansione temporale definita. Nata come tecnica industriale e in chimica-fisica, trova le prime applicazioni in Medicina per lo studio delle patologie di membrana, degli organuli sub-cellulari (mitocondri, fagosomi), sub-nucleari (nucleolo, cromosomi) e delle proteine (struttura, ripiegamento, assemblaggio).

ZAP/ZIP³⁰. Viene “perturbata” - zap - mediante stimolazione magnetica transcranica l'attività cerebrale, registrata con EEG prima e dopo ZAP e i dati elaborati e compressi - zip - grazie ad un algoritmo dedicato. Si ricava un indice, PCI (indice di complessità perturbativa), una sorta di “coscienzaometro” che, una volta calibrato

con un determinato “cut-off”, può aiutare a valutare la presenza o meno e i livelli di coscienza residua di malati con gravi danni cerebrali. La procedura è stata messa a punto presso l’Università Statale di Milano.

REMS (Radiofrequency Echografic Multi Spectrometry)³¹. Nuova tecnica (brevetto italiano) che consente di valutare la mineralizzazione dell’osso senza radiazioni e di evidenziarne la fragilità in una fase precocissima. Impiega ultrasuoni e radiofrequenze e si è rivelata sovrapponibile nei risultati ai metodi convenzionali.

Optogenetica³². Combina ingegneria genetica e ottica, per studiare e controllare in maniera non invasiva i circuiti cerebrali. L’inserimento di geni che codificano per proteine sensibili alla luce, in siti specifici, consente di seguire strutture, funzioni e circuiti in determinate aree del cervello. La tecnica, sperimentata nei mammiferi, diverrà sicura anche nell’uomo quando si supereranno i problemi legati all’introduzione di geni (vedi anche nel capitolo: “terapia genica”) per proteine fotorilevabili nei neuroni, mediante vettori virali. Di recente è stata ingegnerizzata una proteina fotosensibile di derivazione batterica, chiamata Jaws: è un’opsina sensibile alla luce rossa, che attiva o sopprime i segnali elettrici dei circuiti neuronali a comando, dopo aver ricevuto un impulso luminoso. Oltre che nella ricerca e nella diagnostica, si intravedono possibilità applicative anche nella terapia di quelle patologie epilettiche e neurodegenerative, in cui si conosca un target molecolare o un circuito da poter attivare o spegnere geneticamente. Si riaprono comunque questioni etiche: si potrebbero modificare anche funzioni cognitive, pensieri, ricordi, affetti, pulsioni, in coloro ai quali venisse applicata questa tecnologia di “modulazione cerebrale”, come già accaduto con alcuni psicofarmaci?

Nuove tecnologie per una terapia personalizzata

È stato stimato che circa il 40% dei farmaci che vengono prescritti provoca interazioni molecolari, dalle conseguenze ora ininfluenti, ma talora significative, dettate da geni o nella loro forma “wild type” o in conseguenza di mutazioni, che conosciamo solo in una piccolissima percentuale di situazioni. La ricerca sta approfondendo il settore della farmacogenomica e mette a disposizione un numero crescente di test (in epatologia, analgesia*, neuropsichiatria, emostasi, ad es.), peraltro ancora costosi e a diffusione limitata; ci chiediamo quanto siano affidabili, come e da chi vanno interpretati, quanto pesano in termine di privacy, economia e fattibilità clinica nella gestione pratica dei singoli casi clinici, senza tralasciare il pericolo di cadere in una situazione di uso e abuso. È innegabile comunque che il futuro delle terapie mediche sarà profondamente orientato e condizionato dall’assetto genetico di ciascun paziente: anzi, possiamo affermare che il target prioritario della Medicina di Precisione è proprio l’individuazione di una cura personalizzata e mirata in ogni singolo caso, inteso come persona nella sua specificità e unicità psichica, fisica e genetica.

Nuove tecnologie per progettare e preparare farmaci e vaccini. Riportiamo alcuni esempi. Farmaci, ma soprattutto vaccini a DNA: plasmidi sono veicolati all’interno di cellule dell’epidermide dell’ospite, indotte da geni specifici a produrre proteine (antigeni) di un determinato microrganismo, presentati ad APC, che stimolano il sistema immunitario ad una risposta anticorpale e/o cellulare in caso

^a Un esempio: Il gene CYP2D6 condiziona la conversione della codeina in morfina, a seconda se presente in una o più copie e quanto enzima codifica. La sua valutazione permette pertanto di dosare il farmaco analgesico per evitare di darne troppo o troppo poco³³.

di infezione. Mediante questa procedura, sono in sperimentazione vaccini anti-influenza, HCV, HIV³⁴ e nell'immunoterapia di melanoma ed epatocarcinoma. Modelli computazionali, algoritmi "*mechanism learning*" accelerano la ricerca di farmaci e materiali nuovi, analizzando milioni di dati e scegliendo la molecola giusta da sperimentare fra migliaia esaminate, in breve tempo. È la nuova via, ad es., per antibiotici, antivirali e antiblastici innovativi. Ci affideremo all'Intelligenza Artificiale? Impianti di cellule immunocompatibili o immunoelusive, che producono *in situ* farmaci o sostanze mancanti (es., cellule pancreatiche per insulina). Sono in progetto cellule da IPS o sintetiche.

Nuove tecnologie per somministrare farmaci e vaccini³⁵. Anche in questo caso riportiamo alcuni esempi. Farmaci e vaccini a DNA: obiettivi sono un miglior assorbimento in situ (elettroporazione), una produzione di proteine più efficiente, mediante l'aggiunta di geni adiuvanti e purificando gli antigeni, una stimolazione più robusta del sistema immunitario tramite adiuvanti naturali. Ingegnerizzazione di nanoparticelle, costruite su base molecolare, per veicolare vaccini e adiuvanti direttamente nei linfonodi, o di involucro nanoscopici, in grado di eludere i sistemi di allarme delle cellule immunitarie e trasportare gli antiblastici direttamente entro i tumori solidi. Infine, l'allestimento di nanorobot a DNA (DNA walking) per indirizzare farmaci su bersagli specifici, basandosi sulle interazioni tra sequenze complementari di materiale genetico poste sul vettore e sulla cellula-target.

Terapia genica

Il primo intervento coronato da successo è del 1990, in un bambino affetto da S.C.I.D. Sono seguiti anni di insuccessi e ripensamenti, dovuti soprattutto all'imprecisione e alla fallibilità delle prime tecniche di manipolazione genica e alla delicata scelta dei vettori virali, finché nel 2016 una leucemia

linfoide acuta infantile è stata guarita ingegnerizzando i linfociti T.

La base di ogni terapia genica consiste nell'introdurre nelle cellule bersaglio un tratto di DNA con il gene corretto, dopo aver modificato o sostituito quello alterato (o assente o comunque difettoso), con una delle tecniche di editing genetico convenzionali – ZFN, TALEN – o innovative, CRISPR-Cas9, mediante un vettore virale (adenovirus, retrovirus apatogeni, AAVV) plasmidico. Potenziale target sono tutte le patologie umane perlopiù riconducibili a SNPs³⁶. A seconda delle cellule interessate, parliamo di terapia genica somatica o germinale: in questo secondo caso la correzione introdotta si trasmetterà alla progenie.

Gli approcci terapeutici coronati da successo si stanno moltiplicando, indicazioni e prospettive coprono ormai numerosi campi della patologia umana³⁷. Sono state approvate e attuate con successo, in Europa e USA, terapie geniche per: deficienza di lipoproteinlipasi (2012); amaurosi congenita di Leber, deficienza immunitaria di ADA, adrenoleucodistrofia (2014); emofilia A (2016); cecità congenita associata a retinopatia (diverse forme), neuropatia assonale gigante del midollo spinale, atrofia muscolare spinale, malattia di Lou-Gehring, alcune forme di leucemie e linfomi mediante le cellule CAR-T, SCID-X1 – Telethon – (2016-2019); prima terapia mediante silenziamento genico da interferenza a RNA, nella neuropatia da amiloidosi hATTR (2018). Sono in corso di approvazione diversi brevetti italiani per la terapia genica di: leucodistrofia metacromatica e sindrome di Wiskott-Aldrich, impiegando, quali vettori, retrovirus apatogeni e anemia falciforme.

I numerosi problemi che hanno rallentato o persino fatto fallire negli anni passati più di una terapia genica possiamo sintetizzarli in tre punti essenziali, oggi, dopo quasi trent'anni, in parte risolti:

1. Scelta del vettore virale. Adenovirus: a causa della loro grande diffusione e pregresse infezioni, possono scatenare una reazione immune o auto-immune, che elimina le cellule introdotte e devasta l'organismo. Oggi sono sperimentati sierotipi più sicuri e meno diffusi nell'uomo. Lentivirus e retrovirus: pur resi apatogeni, privati dei geni che codificano per i fattori di virulenza e le molecole di penetrazione, hanno causato tumori e leucemie, inoltre i pazienti sono riluttanti a farsi iniettare questo tipo di virus. I più usati oggi sono AAVV, virus adeno-associati, integrati nelle nostre cellule e dunque non soggetti a risposta immunitaria. Non esiste un vettore universale: virus diversi sono adatti per tipi cellulari diversi ove devono entrare e rilasciare il macchinario genetico (AAVV2 per gli occhi, AAVV8 per il fegato, AAVV9 per cuore e cervello).

2. Scelta delle tecniche di editing. Le "vecchie" metodiche (dita di zinco, ZFN, TALEN) sono superate in resa cellulare e specificità da CRISPR-Cas9, ma sono state ancora utilizzate con successo in alcune recenti terapie geniche, come ZFN per ottenere linfociti CAR-T e Cd4+ CCR5 δ 32. Il futuro comunque dell'editing sembra appannaggio di CRISPR, nonostante anch'essa presenti ancora problemi di sicurezza, precisione, resa cellulare e maneggevolezza.

3. Controllo dei geni trapiantati. Spesso in passato i geni modificati sfuggivano ai controlli e iniziavano a funzionare autonomamente; oggi si inizia ad affiancarli a veri e propri "controller", interruttori molecolari in grado di regolarne l'attivazione o lo spegnimento in modo programmato, ad es. con l'aggiunta o la sospensione in un secondo tempo di un ormone specifico (ecdisione) o di farmaci³⁸.

In prospettiva, numerose sono le patologie in cui da anni si studia la possibilità

di applicare la terapia genica, che potrebbe risultare risolutiva qualora fossero superate le difficoltà tecniche che ne hanno finora limitato l'applicazione³⁹; la ricerca italiana, e in particolare i progetti finanziati da "Telethon", sono all'avanguardia in tre gruppi di malattie congenite: metaboliche (m. di Pompe, m. di Fabry, m. di Austin, mucopolisaccaridosi I e VI); ematologiche (β -talassemia, emofilia B); muscolari (m. di Duchenne, in cui, a causa del fallimento dell'approccio con cellule modificate, si sperimenta una nuova via, riattivando anziché sostituendo i geni difettosi, distrofia facio-scapolo-omerale, dei cingoli, miotonie, m. di Ullrich, m. di Charcot-Marie-Tooth).

Sono allo studio terapie geniche anche per la fibrosi cistica, malattia nella quale la difficoltà maggiore è rappresentata dalla breve vita delle cellule modificate nei polmoni e nelle vie aeree; ma la vera novità è di estendere la terapia genica a patologie in cui sono implicati difetti genetici non più solo congeniti, ma acquisiti nel corso della vita: alcune forme di leucemia linfoblastica acuta dei bambini resistenti alla chemioterapia, malattie neurodegenerative, epidermolisi bollosa.

Infine, tre progetti in fase sperimentale, per altrettante situazioni morbose, in cui la terapia genica potrebbe rivoluzionare cure e prognosi in alcuni casi selezionati⁴⁰:

- HIV: replicare la rara mutazione di CCR5 (δ 32) che rende i linfociti Cd4+ non infettabili da parte di HIV (modifica del gene che codifica per il recettore con ZFN, sì da renderlo uguale ai mutanti naturali). Sono in preparazione anche vaccini preventivi o farmaci curativi che mascherano il recettore stesso.
- Sindrome di Down: in colture cellulari (da staminali pluripotenti prelevate a pazienti con s. di Down) è stata disattivata la copia in eccesso del cromosoma 21; è la prima volta che viene silenziato, con una procedura completamente nuova, non un solo

gene, ma un intero cromosoma. È stato usato il gene XIST, che di solito “spegne” molti geni del cromosoma X umano: più copie del gene hanno “ricoperto” il cromosoma in eccesso, disattivandolo.

- Trapianto di cellule midollari non compatibili, manipolando ed eliminando antigeni di superficie ed HLA e/o rendendoli il più simile possibile a quelli del ricevente. È un approccio innovativo per leucemie e linfomi pediatrici e immunodeficienze congenite, attuato con successo in alcuni bambini presso il “Bambino Gesù” di Roma da F. Locatelli.

Impiego clinico delle cellule staminali

Non è facile districarsi nella congerie di cellule staminali, embrionali, in particolare; di continuo vengono segnalate varianti più o meno specifiche, anche se poche alla prova delle sperimentazioni possono poi essere utilizzate per finalità bio-mediche⁴¹. In estrema sintesi, ricordiamo come le cellule della morula (i blastomeri) e quelle del nodo embrionale della blastocisti vengono dette pluripotenti; totipotente è considerato il solo zigote. Con il passare del tempo la pluripotenza diminuisce mentre aumenta la specializzazione: si passa ad uno stadio di multipotenza; cellule staminali multipotenti si possono ricavare dai tessuti già formati e sono capaci di replicare solo cellule di un tessuto od organo: ad esempio le varie cellule della pelle o le staminali emopoietiche. Cellule staminali progenitrici sono quelle la cui progenie terminalmente differenziata consiste in un sol tipo cellulare.

Nell’adulto, cellule staminali già specializzate si trovano in quantità nel midollo osseo, nel cervello, nel derma, nella polpa dentaria. Sorgente ricchissima di staminali è il cordone ombelicale, nonché il liquido amniotico. In Italia, con la cosiddetta “legge 40”, si è posto un divieto assoluto all’utilizzo di embrioni soprannumerari per ricerca scientifica, inclusa dunque qualunque sperimentazione, manipolazione e impiego delle cellule staminali.

Le cellule staminali pluripotenti ottenute mediante clonazione riguardano tuttora diverse specie animali, mentre hanno fallito nella linea umana.

S. Yamanaka e J. Gurdon hanno messo a punto la tecnica per riprogrammare cellule già differenziate dell’adulto⁴², come quelle cutanee: le cellule staminali indotte pluripotenti (IPS), dalle quali ottenere successivamente uno fra le centinaia di citotipi differenziati di elementi adulti, come e più delle staminali embrionali; si aprono nuovi scenari nella Medicina sostitutiva (trapianti) e rigenerativa.

IPS hanno pertanto le potenzialità di quelle embrionali ma derivano da cellule somatiche adulte dapprima differenziate e poi private di questa prerogativa, mediante induzione di un programma genetico di retro o s-differenziamento. Per modificare struttura e funzioni di una cellula, al punto di differenziarla in staminale, occorre rivoluzionare il suo piano di programmazione genetica: spegnere geni che erano attivati, accenderne altri che erano repressi; lo si può fare agendo sui fattori di trascrizione (TF), proteine situate nel nucleo e capaci di legarsi a sequenze specifiche di geni (Oct, Sox2, Klf4, c-Myc), regolandone (+/-) il grado di espressione. I TF sono codificati da famiglie di geni o “*master control gene*”, come OCT1/4, diffusi in tutti gli animali superiori, che fungono da supercontrollori: possiamo interagire anche con questi per modificare il destino genetico della cellula. Importante è anche la “resa cellulare”: è stato individuato un gene, Mbd3, che codifica per una proteina che “fa da freno” alla trasformazione delle cellule in IPS; inibendo il gene o bloccando la proteina, si ottengono staminali in numero assai maggiore. Nel differenziamento delle cellule staminali in adulte e nella riprogrammazione di queste in IPS, importante è il ruolo dei miRNA, favorenti (let-7) o inibenti (ESCC) la condizione di staminalità.

Nella Tab. 3 illustriamo alcune applicazioni di cellule e tessuti, da vari tipi di staminali, IPS incluse, nella Medicina sostitutiva e rigenerativa, che sono già una realtà, indicando le cellule di provenienza, quelle ottenute e le modalità tecniche nelle procedure. Ancora una volta sottolineiamo i risultati della ricerca italiana.

Un ulteriore filone di studi utilizza le staminali in vitro per indagare numerose condizioni patologiche, dall'eziopatogenesi alla sperimentazione di nuovi farmaci⁴³. Ecco alcuni esempi.

- Neuroni ottenuti da IPS: si interviene con nuove molecole al fine di trovare farmaci utilizzabili nella patologia.
- IPS, ottenute da fibroblasti cutanei riprogrammati, da pazienti con SLA, sono indotti in coltura a differenziarsi in neuroni che esibiscono le stesse caratteristiche e alterazioni della malattia: su queste cellule possiamo testare nuovi farmaci. Lo stesso approccio è stato effettuato in una variante dell'autismo, la sindrome di Timothy e nella degenerazione neuronale di Machado-Joseph.
- Cellule staminali embrionali sono state testate in vitro per studiare due patologie oculari, la degenerazione maculare e la distrofia maculare di Stargardt; i dati ottenuti hanno permesso il passaggio alle applicazioni in vivo, mediante introduzione delle stesse cellule nell'epitelio pigmentato della retina, con ottimi risultati visivi.
- Cellule staminali embrionali e fetali sono utilizzate per studiare in vitro diverse malattie neurodegenerative e cognitive: m. di Parkinson, m. di Alzheimer, SLA, c. di Huntington, atrofia muscolare spinale.

Da ultimo, alla luce di recenti, inquietanti risultati sperimentali, ci chiediamo quale sarà nel prossimo futuro il ruolo delle cellule staminali nella procreazione, nonché il destino della procreazione stessa. H. Greely, del Center for Law and Biosciences alla Stanford University, in un articolo intitolato *“La fine del sesso?”*, afferma: *“Per procreare, fare sesso diventerà sempre meno necessario e obsoleto; fra pochi anni saremo in grado di ottenere spermatozoi e ovuli da cellule staminali, ad es. da cellule della pelle di genitori infertili e riprogrammarli per una fecondazione in vitro corretta. Questo ci porterà, inoltre, a fare una diagnosi genetica preimpianto sull’embrione e a modificare, mediante editing, il genoma per coloro che vogliono embrioni editati invece che semplicemente selezionati?”*⁴⁴.

Da staminali embrionali e IPS si sono già ottenuti, in topi e altri animali, gameti maturi; nella nostra specie da IPS si sono generate cellule germinali primordiali e si prevede che si potranno ottenere entro 5 anni gameti maschili e femminili maturi, in grado, teoricamente, di guidare lo sviluppo di un embrione trapiantabile in utero. Le nuove procedure di procreazione sollevano le stesse questioni etiche, irrisolte, poste dalla ricerca e dall'editing genomico sugli embrioni umani. Le future, ma non troppo, tipologie di genitorialità necessitano di un'approfondita, razionale e non preconcetta discussione.

Medicina di Precisione, Biotecnologie e Malattie Infettive

L'impiego delle biotecnologie in una Medicina di Precisione nelle malattie infettive deve tener conto di due emergenze globali che nei prossimi anni marcheranno sempre più la nostra vita: le variazioni quanti/qualitative del panorama microbiologico, conseguenza, anche e soprattutto, dei cambiamenti climatici e l'aumento del fenomeno delle antibioticoresistenze.

Riguardo al primo punto, riportiamo alcuni eventi drammaticamente attuali. Lo scioglimento dei ghiacci polari, con l'innalzamento dei mari e lo sversamento di

detriti dalla terraferma agli oceani, e del permafrost, sono fra le cause dell'immissione in tutti gli ambienti di microrganismi finora mai rilevati. Negli ultimi anni le specie virali negli oceani sono aumentate di > 100 volte. La loro distribuzione non è uniforme: le nuove specie sono state trovate soprattutto nelle acque superficiali dell'emisfero nord e nei mari artici, conseguenza diretta dello scioglimento dei ghiacci attorno al polo nord⁴⁵.

Per batteri e parassiti la situazione è meno chiara ma altrettanto insolita: le temperature in aumento aiutano i patogeni per uomini e animali a diffondersi dove prima non erano mai arrivati. Esempi: malattie trasmesse dalle zanzare e dalle zecche in zone extra-tropicali e "temperate", tularemia in Svezia, TBE in Siberia, dengue in Europa centro-settentrionale.

Altri fattori causali sono le migrazioni e gli spostamenti di animali vettori verso terre e mari dal clima più mite, tanto a nord quanto a sud, per sfuggire al caldo, all'aridità e alla mancanza di cibo.

L'OMS ha diffuso una tabella dei microrganismi che, nei prossimi anni, saranno responsabili di nuove emergenze infettivologiche⁴⁶. VIRUS: Zika, Ebola, Febbre emorragica di Congo-Crimea, Lassa e Marburg, Nipah, Febbre della Rift-Valley, SARS e MERS, sindrome grave con febbre e trombocitopenia, Chikungunya, virus influenzale ancora sconosciuto e non assemblato. BATTERI: micobatteri, gruppi e ceppi più virulenti e MDR (Pechino, ma non solo); clostridi, salmonelle, *Pseudomonas*, legionelle, *V. colerae*, *Y. pestis* pluriresistenti. PARASSITI: plasmodi vecchi e nuovi adattati ad habitat e climi "temperati" e resistenti ai farmaci convenzionali. ZONOSI, il 75% delle attuali e prossime emergenze infettivologiche. I patogeni trasmessi dagli animali sono anche quelli che risentono maggiormente del clima e delle variazioni dei parametri di umidità, piovosità e concentrazione del particolato atmosferico. I microrganismi, specie virus,

vecchi e nuovi, più frequenti e pericolosi sono trasmessi da chiroterteri in sud e centro-America e da primati in Africa e sud-est asiatico: effettuano il "salto di specie" per motivi ecologici, genetici, evolutivi o conseguenti ad abitudini umane. Ma il vettore nemico pubblico numero 1 è e resterà la zanzara, verso cui va intensificata la lotta.

Negli ultimi anni, a livello mondiale, morbilità e mortalità per malattie infettive sono diminuite, ma dal 1980 in poi sono aumentati i focolai epidemici e pandemici (circa 11.000), non solo da un punto di vista quantitativo, ma anche qualitativo; cambiano dunque l'epidemiologia e le modalità di diffusione degli agenti patogeni, che colpiscono perlopiù provocando epidemie locali medio-grandi (batteri) o pandemie globali (virus, parassiti).

Passiamo al secondo problema, le antibioticoresistenze: alcuni dati rendono conto dell'entità del fenomeno⁴⁷. È stata segnalata la diffusione planetaria di super-batteri portatori di geni, come blaNDM-1, connessi alla MDR. Nuove specie batteriche scoperte di recente presentano geni e meccanismi di poliresistenza (superbugs) finora sconosciuti, trasmissibili anche a specie patogene comuni. È stato dimostrato che la trasmissione delle resistenze fra batteri anche di specie diverse, avviene per trasferimento di geni sia verticalmente che orizzontalmente (ad es., da attinobatteri a gram-), ma anche dall'ambiente. Nel mondo, sono ovunque in crescita le resistenze di *E. coli*, salmonelle, *Cl. difficile*, micobatteri tubercolari e non, spesso MDR. L'Italia, con Grecia e Romania, è il paese europeo con la maggior presenza di batteri resistenti negli isolati ospedalieri; *St. aureus* MRSA: prevalenza 30% (20% Francia e Germania, <5% Scandinavia); *Klebsiella res.* Carbapemeni: 30%, 5% resto d'Europa.

Alla luce dei recenti cambiamenti dell'epidemiologia e del quadro clinico delle malattie infettive e dei relativi patogeni, dobbiamo probabilmente prendere in considerazione nuove strategie terapeutiche,

superando l'approccio solo con chemioterapici e antibiotici convenzionali; è necessario che le biotecnologie, oltre a individuare molecole differenti e modalità di somministrazione alternative, recuperino idee frettolosamente abbandonate e rivolgano uno sguardo più attento alle interazioni microrganismo-ospite, alle difese immunitarie di quest'ultimo e ai sistemi di elusione dei patogeni, in sintesi ai percorsi fisiopatologici che osserviamo in natura⁴⁸. Proponiamo 4 sviluppi: 1) programmare nuovi antibiotici diretti non contro specifiche molecole o funzioni dei batteri, ma interrompendo la loro "comunicazione" (un esempio: l'azitromicina) e la trasmissione di dati genetici, come le resistenze ai farmaci. 2) Riprodurre e simulare mutazioni che rendono più efficiente la risposta immune di alcuni soggetti: mutazioni di HLA nei "controllori d'élite" (1/300) nell'HIV, che potenziano l'azione dei Cd8+ contro le cellule infettate, o del corecettore CCR5 che impedisce al virus di entrare nei Cd4+; mutazione del gene ISG15 (1/1.000.000) che limita la replicazione di virus influenzali, erpetici e Zika mediante una robusta risposta infiammatoria. 3) Riprendere un'idea di cento anni fa: usare fagi contro i batteri. Sono stati sperimentati fagi produttori di molecole a base di lisina contro *S. aureus* MRSA. 4) Conoscere i meccanismi molecolari e genici con cui i microrganismi eludono le difese immunitarie dell'ospite: potranno diventare altrettanti bersagli di nuovi farmaci (virstatina), andando oltre il concetto attuale di "antibiotico".

Medicina di Precisione, Biotecnologie e Tumori

Gli Oncologi non considerano più ciascun tipo di cancro come una malattia omogenea: ogni caso è un'entità a sé stante; il sequenziamento e la miglior conoscenza del genoma delle cellule neoplastiche non fa che confermare questa considerazione, fondamentale per le future terapie. Gli alberi evolutivi e la mappatura delle mutazioni genetiche ricostruiscono lo sviluppo dei

tumori e la parentela tra cellule tumorali anche di tessuti diversi. Le mutazioni precoci di alcuni geni driver sarebbero responsabili della formazione sia del tumore primario che delle metastasi⁴⁹: le terapie oncologiche mirate contro questi geni rispondono ai canoni di una "Medicina di Precisione" e rappresentano una strategia soprattutto nelle forme resistenti ai trattamenti chemioterapici convenzionali. Geni-driver entrati in una prospettiva terapeutica sono: KRAS (pancreas), P-53 (molti tumori solidi), EGFR (polmone), HER2 (mammella), FGFR+TACC (glioblastoma), BRAF (melanoma).

Gli approcci terapeutici innovativi in oncologia, nell'ottica di una personalizzazione delle cure e dei risultati ottenuti dalla genomica, sono numerosi, soprattutto cominciamo ad avere buoni riscontri dall'immunoterapia. Nel 2010 FDA approvò il primo vaccino terapeutico, nel carcinoma prostatico avanzato; altri ne sono seguiti nell'ultimo decennio, per tumori di rene, polmone, pancreas e melanoma. Si basano su:

- cellule dendritiche prelevate dal paziente, immunizzate contro antigeni tumorali, amplificate e reinfuse (esperienza di R.M. Steinman su se stesso, nel carcinoma del pancreas)⁵⁰;
- antigeni sintetici tumorali, somministrati al paziente per stimolare il sistema immune contro gli omologhi delle cellule neoplastiche;
- cellule tumorali prelevate dal paziente, irradiate e trattate in modo da aumentare la carica antigenica, reinfuse e stimolanti l'immunità;
- anticorpi anti-PD1 e CTLA-4 (ipilimumab), inibitori dei checkpoint: contrastano molecole che frenano la risposta immune anti-tumorale.

Altre proposte terapeutiche innovative sono: impiego di miRNA coniugati con nanoparticelle, in grado di inibire e bloccare la sintesi di proteine dannose all'organismo da parte di geni delle cellule neoplastiche;

radioterapia intraoperatoria con acceleratori di elettroni; virus ingegnerizzati “anti-cancro”, per stimolare il sistema immune contro il tumore, o resi capaci di infettare e lisare le cellule neoplastiche.

Concludiamo questa breve rassegna con due successi della ricerca italiana. Il primo riguarda le ormai famose cellule CAR-T⁵¹, nuova frontiera dell’immunoterapia di alcune forme di leucemie e linfomi, che vede in prima linea il gruppo di L. Naldini di Telethon e premiato da “Nature” nel 2011 come “Metodo dell’anno”. Il recettore naturale dei linfociti T, TCR, viene “editato” e sostituito, tramite un vettore virale, da uno costruito su misura per ogni paziente in modo da riconoscere antigeni specifici di superficie delle cellule tumorali (ad es.: Cd19+) e distruggerle. TCR ingegnerizzato è detto “Chimeric Antigen Receptor”. La nuova tecnica prevede il prelievo delle T cells, l’editing del recettore mediante ZFN, l’amplificazione delle cellule modificate e l’infusione nel paziente. Diverse forme di leucemie e linfomi sono state trattate con successo.

La seconda ricerca è del gruppo “*Metis Precision Medicine*”, coordinato da P. Comoglio dell’Università di Torino⁵²; obiettivo dello studio è l’oncogene MET, le cui mutazioni sono correlate con lo sviluppo di molte forme di tumore (2-3%, 300.000 casi di nuove forme / l’anno al mondo), specie il cancro gastrico. MET nelle cellule staminali stimola la proliferazione; promuove la riparazione tessutale; nelle cellule neoplastiche forme mutate contribuiscono alla crescita cellulare, all’angiogenesi e alla diffusione metastatica. Gli Autori hanno sviluppato un farmaco di precisione basato su un anticorpo monoclonale umanizzato (hOA-DN30) che neutralizza MET e blocca la crescita di alcuni tumori e la diffusione delle metastasi.

Medicina di Precisione, Biotecnologie e Patologie Neuro-Cognitive

Segnaliamo innanzitutto una serie di progetti internazionali, alcuni ritenuti “off-limits” e quindi non sappiamo quanto pienamente realizzabili, che si avvalgono delle nuove biotecnologie, dei “big data” e di modelli computazionali d’indagine per mappare aspetti fondamentali della fisiologia cerebrale e sviluppare ulteriori strumenti di analisi. Ne citiamo i principali⁵³.

- “Human Brain Project”: si propone di riprodurre e simulare al computer il funzionamento del cervello umano (o almeno di alcune aree specifiche), per studiare funzioni e patologie ad un livello crescente di complessità: molecolare, cellulare, circuitale, regionale, cerebrale in toto; fondi stanziati: 1.6 miliardi € / 10 anni.
- “BRAIN (Brain Research through Advancing Innovative Neurotechnology) Project”: si propone la costruzione di nuovi strumenti di indagine, per registrare segnali e connessioni fra neuroni e singole aree e nuove tecnologie di cura delle patologie cerebrali. Fondi: 300 milioni \$, per iniziare.
- “Human Connectome Project”: l’obiettivo è di ottenere una banca-dati di riferimento dei circuiti neuronali umani, combinando imaging, genetica e profili comportamentali.
- Altri progetti: SyNAPSE, Non-Human Primate and Human Brain Atlas, BigBrain, EyeWire.
- Nuove tecnologie da implementare: fRMN, optogenetica e optochimica, “voltage imaging”.

Numerosi, negli ultimi anni, i progressi della ricerca riguardo l’eziopatogenesi, l’assetto genetico, i percorsi diagnostici e le ricadute terapeutiche nelle più diffuse patologie neurologiche e della sfera cognitiva; ne diamo una breve sintesi, anche in prospettiva di applicare le nuove conoscenze nella Medicina di Precisione nell’immediato futuro.

Spettro autistico. Così definito per l'eterogeneità delle forme e inquadrato quale disturbo dello sviluppo del cervello causato da una combinazione di fattori genetici e ambientali.

Sono più numerosi i geni comuni implicati in altre e diverse patologie neuro-psichiche e del comportamento che quelli specifici di ogni singola forma nosografica: così sono stati individuati ben 45 geni comuni ad autismo, ADHD, dislessia e schizofrenia, che codificano per proteine indispensabili nella crescita dei neuroni e nella comunicazione inter-neuronale. Tuttavia, più gruppi di geni sembrano predisporre o correlare con i disturbi propri dell'autismo: per ognuno sono state trovate CNV o SNP's. Sono geni (circa 800) coinvolti nell'adesione tra neuroni (NLGN1, ASTN2), nella formazione di sinapsi (SHANK2, SYNGAP1, DLGAP2, DDX53-PTCHD1) e nella sintesi dell'ubiquitina (UBE3A, PARK2, RFW2, FBO40). In molti casi intere sequenze codificanti e non sono sopresse o duplicate⁵⁴.

Auspicabile è l'ottimizzazione delle tecniche di neuroimaging: una diagnosi precoce (pre/neonatale) in bambini con alta indicazione genetica all'autismo non è un'utopia, da quando sono stati messi in evidenza difetti nell'organizzazione e nella comunicazione tra neuroni e nell'architettura corticale pre-frontale e temporale già nel feto, a seguito di disordini dovuti a più cause, in parte, ma non solo, genetiche. Terapie correlate con i difetti genetici sono invece ancora futuribili, ancor più sperare a breve di personalizzare le cure solo su una base genetica e biologica, tant'è che a oggi caposaldi nel trattamento rimangono gli approcci comportamentali e psicologici.

Morbo di Alzheimer. In questa e in altre malattie neurodegenerative è stato scoperto un evento in comune: meccanismi imperfetti di riparazione di alterazioni verificatesi durante la duplicazione del DNA, specie, ma non solo, nei neuroni. Sono implicate mutazioni di 2 geni, XRCC1 e PARP, che

codificano per enzimi che normalmente tagliano sequenze di DNA mal codificate. In studi di popolazione, è stata rilevata un'alta incidenza di Alzheimer nei colombiani (PSEN1-E280A o Paisa mutation+, variante predisponente gene APOE2/4+omozigote), bassa negli islandesi (gene "protettivo": variante gene APP che inibisce la generazione dei peptidi β -amiloide).

Gli accumuli di β -amiloide e le conseguenti alterazioni cerebrali iniziano anni prima la comparsa dei sintomi; ci chiediamo se e come sia possibile rilevarli per tempo, per una diagnosi precoce: spesso le terapie falliscono perché utilizzate troppo tardi. Sono in sperimentazione farmaci (crenezumab) e vaccini anti-amiloide e anti-tau in soggetti geneticamente predisposti (variante APOE4+omozigote). È stato proposto un pannello di biomarcatori e imaging sia per individuare pazienti a rischio che per monitorarli, a malattia conclamata, in corso di terapia. I test messi a punto sono diversi. PIB-PET: un tracciante radioattivo, PIB, si lega all'amiloide nel cervello e può essere individuato molto precocemente mediante PET. RMN volumetrica: valuta un precoce e iniziale restringimento del cervello, per la morte dei neuroni, e va associata ad un *cognitive impairment* anch'esso precoce. LIQUOR: segni sfavorevoli di progressione della malattia sono un aumento delle proteine TAU, supporto dei neuroni e formanti maxiaggregati intra ed extra-cellulari nell'Alzheimer, una riduzione di β -amiloide, per accumulo nel cervello ed un aumento di TREM2, proteina associata alla microglia e indice di infiammazione locale⁵⁵.

SLA e altre malattie neurodegenerative. Per SLA, morbo di Alzheimer, malattia di Parkinson e Corea di Huntington sono in corso di elaborazione altrettanti atlanti genetici, mediante un nuovo approccio di sequenziamento + software, denominato "Transcrittomica spaziale". Sono stati esaminati nei neuroni del midollo spinale 12.000 geni in persone decedute e in topi

(modello murino di SLA), a confronto, quindi tracciata una mappa delle alterazioni genetiche, da quelle precocissime non rilevabili con altre metodiche, a quelle successive, fino alle fasi finali. La SLA può essere divisa, in base alle anomalie genetiche, in 4 fasi progressive. Perlopiù le mutazioni genetiche all'esordio e nelle fasi tardive sono diverse, così come diversi i gradi di espressione genica nelle cellule midollari. Una mutazione frequente è a carico del gene C9ORF72, nei malati e familiari di SLA, associata a meccanismi di danno dei motoneuroni⁵⁶.

Mutazioni genetiche, coinvolte nella degenerazione delle cellule e nella disfunzione dei circuiti nervosi, sono state dimostrate anche nella depressione maggiore e nella schizofrenia: rimangono comunque condizioni poligeniche e polifattoriali, non vi è mai un solo gene cui imputare tutta l'eziopatogenesi. Le conoscenze potranno tradursi nella costituzione di mappe e nel delineare fenotipi di malattia, personalizzando il più possibile i trattamenti terapeutici (ad es., silenziando il gene C9ORF72 o distruggendo mRNA o le proteine codificate con oligonucleotidi antisenso).

Medicina di Precisione e Biotecnologie. Miscellanea

Diabete tipo I. Diverse sono le opzioni terapeutiche innovative e alternative. 1) Impedire la distruzione delle cellule β con diversi meccanismi immunologici: inibizione di APC; somministrazione di IL10 o anticorpi che bloccano i Cd4+; incremento dei T-regolatori che inibiscono i Cd8+ citotossici. 2) Trapianto di cellule β ottenute da staminali pancreatiche o staminali embrionali pluripotenti o IPS⁵⁷. 3) Vaccino-profilassi e terapia: se confermata l'ipotesi di un'origine virale (polio, enterovirus) per alcune forme, si potrebbe allestire un vaccino preventivo o curativo.

Diabete tipo II. Numerosi sono i geni "di suscettibilità" (CMAH, GIP, HMGA1), le cui varianti possono predisporre al diabete:

nessuno è tuttavia determinante o patognomonico, per cui a oggi valutare il rischio di ammalarsi, personalizzare diagnosi e terapie o prevedere il decorso della malattia, solo sulle indicazioni della genetica, appare prematuro. Le mutazioni genetiche sono concause insieme a numerosi altri fattori, noti e/o sconosciuti.

Ischemia del miocardio. Anche il tessuto miocardico infartuato e danneggiato entra nell'orbita di una possibile Medicina riparativa e rigenerativa. La Timosina-- β -4 può attivare le cellule progenitrici cardiache a differenziarsi in miocardiociti che sostituiscono morfofunzionalmente il tessuto necrotizzato; la molecola ha funzione angiogenetica e miocardiotropica positiva. Una ricerca tutta italiana, condotta da M. Giacca e A. Eulalio, di Pavia⁵⁸, ha dimostrato che alcuni miRNA (590, 199.a), introdotti in miocardiociti sani in aree peri-infartuate nell'adulto, li stimolano a riprodursi occupando e riparando il tessuto lesa. Infine, nuovi miocardiociti potrebbero essere ottenuti anche da cellule staminali embrionali o IPS, o mediante terapia genica con il trasferimento alle cellule cardiache di molecole e attivatori genici della proliferazione cellulare: si tratta per ora solo di ipotesi di lavoro.

La frontiera estrema delle Biotecnologie nella Medicina Riparativa: "Organi di ricambio" coltivati in vitro o sintetici

Fattori di crescita, nuovi terreni di coltura arricchiti, cellule staminali, capacità di intervenire e modificare i geni, supporti informatici e bio-elettronici: l'armamentario che le nuove tecnologie offrono per ottenere nuovi organi in laboratorio, persino in parte o totalmente sintetici, è talmente ricco e vario e continuamente in aggiornamento, che darne anche solo una sintesi diventa arduo. La Medicina riparativa e rigenerativa se ne sta avvantaggiando oltre ogni limite. Vediamo pertanto qualche risultato raggiunto^{41,43}.

Organi e tessuti da cellule coltivate in vitro.

- Cellule ematiche: da IPS o direttamente da fibroblasti, interagendo con i geni OCT, capaci di esprimere Cd45+, marcatore di superficie dei blasti progenitori delle diverse linee maturative.
- Polmone artificiale: cellule prelevate da polmoni sani sono coltivate in vitro e fungono da impalcatura sulla quale far crescere le nuove cellule, rispettando tutti i citotipi e l'architettura polmonare. Le strutture cresciute, trapiantate in ratti, svolgono correttamente gli scambi gassosi.
- Retina embrionale: cellule staminali embrionali in coltura, con terreno SFEBQq, contenente GF neurogeni embrionali, si ripiegano e adottano i giusti movimenti per formare il calice ottico, precursore della retina, ove vanno poi a differenziarsi e posizionarsi in diversi tipi cellulari.
- Abbozzi tiroidei funzionanti: sono stati ottenuti da cellule staminali embrionali in coltura, aggiungendo due TF: NKX2-1 e PAX8 e tireotropina.
- B-cells da staminali pancreatiche o embrionali o IPS, per trapianto in pazienti con diabete tipo I.
- Parete intestinale interna, comprensiva dei villi, da staminali umane, fatta crescere su un chip, quale supporto elettronico-guida.
- Mini cervelli o singole aree cerebrali, dette "organoidi", utilizzabili per la ricerca, soprattutto nel campo delle malattie neurodegenerative.

Definiamo organoidi⁵⁹ (termine inizialmente riferito solo a mini-cervelli cresciuti in vitro, poi esteso a ogni altro organo siffatto e, per analogia, alle forme neoplastiche, i tumoroidi) "strutture tridimensionali simili ad un organo, coltivate in vitro da staminali o altri precursori; devono contenere più tipi di cellule di un organo, con organizzazione 3D simile all'originale e capaci di alcune delle sue funzioni specifiche". Sono già stati assemblati rene, intestino, retina,

fegato e cervello: quest'ultimo, complesso e poco conosciuto, richiederà ancora a lungo un'enorme quantità di ricerca.

Un prototipo di organoide cerebrale (pochi mm) è costituito da un'impalcatura di fili di seta e proteine della matrice, popolate di neuroni corticali da IPS, il tutto strutturato in compartimenti ove le cellule sono indotte a organizzarsi in circuiti simili a quelli cerebrali naturali, con separazione fra sostanza grigia e bianca e disposizione a sei strati cellulari, tipica della corteccia umana. Organoidi hanno già preso contatto spontaneamente con un midollo spinale preformato! La speranza è che gli "organoidi o mini-cervelli" costruiti in vitro ci aiutino a studiare e trattare malattie come quelle neurodegenerative, che aumenteranno parallelamente all'incremento dell'età delle popolazioni. Ma la bioetica si interroga: se si sviluppessero al punto di elaborare una mente, una coscienza, sensazioni, emozioni, o...? Le probabilità ora sono pari a 0, ma domani? È solo fantascienza o un timore giustificato?

La biologia sintetica: dalle cellule a...La "creazione" di vita sintetica ha trovato, per ora, il suo approdo più alto nei lavori di C. Venter: 2010, un micoplasma, Synthia, formato da un genoma totalmente artificiale, ottenuto assemblando geni di altri micoplasmii, impiantato in una cellula naturale anucleata: è stato chiamato *M. micoides Jcv1-syn 1.0*; una versione modificata di Synthia, 3.0, prodotta nel 2016, funziona con soli 473 geni: la cosiddetta "cellula minima", in grado di dividersi e moltiplicarsi⁶⁰.

In campo bio-medico segnaliamo alcune "creazioni" totalmente sintetiche: eritrociti di idrogel, con forma, dimensioni e flessibilità, in vivo, di quelli naturali; allo studio le capacità di trasporto di gas e molecole. Piastrine: microparticelle costituite da speciali pellicole. Retina artificiale: chip con fotosensori impiantato nella macula, o composta da fotorecettori organici in cui l'impulso luminoso diventa stimolo nervoso (proprietà opto-elettroniche). Batteri sintetici:

micoplasmi, salmonelle, *E. coli* (G. Church, F. Romesberg), resi apatogeni, in grado di produrre e liberare farmaci (antibiotici, antiblastici) in sede di lesione, o di agire come biosensori ecologici, o come mezzi diagnostici su base genetica o immunitaria.

Conclusioni

Lo “Human Genome Project” non ha ancora dato i miracoli medici promessi venti anni fa: che cosa non ha funzionato? Troppe aspettative? Elabora una gran mole di dati per una Medicina di Precisione, che sappiamo interpretare e utilizzare ancora solo in parte. Sebbene molte scoperte abbiano rivoluzionato la ricerca biomedica, le applicazioni in clinica sono state inferiori alle aspettative iniziali. Ma la Medicina di oggi e del futuro non è solo questo, né può essere legata esclusivamente al dato genetico individuale! Abbiamo visto come le biotecnologie apportano una vera rivoluzione (nonostante il pericolo di ipertecnicismo e di disumanizzare professione e approccio al paziente-uomo), e quelle di ultima generazione per lo studio del genoma possono risolvere controversie e far progredire la ricerca sulle basi genetiche e bio-molecolari delle malattie. L’ipotesi della “variante comune” è messa in discussione: la definizione di gene significativo dal punto di vista medico deve fare i conti con molteplici livelli di complessità.

Persistono forti disuguaglianze nei Sistemi Sanitari, la disparità fra i diversi paesi è abissale, prevenzione e cura delle malattie più diffuse sono insufficienti anche in alcune nazioni ad alto reddito. Le maggiori criticità riguardano sempre Asia e Africa, grandi paesi come Cina, Turchia ed Etiopia hanno fatto progressi notevoli, che si registrano soprattutto nella prevenzione delle malattie infettive dell’infanzia mediante i vaccini. Ma nel 2020, nel mondo, persistono disuguaglianze sociali nell’impiego dei vaccini!

Persino nazioni progredite quali USA e Australia risentono di strutture socio-sanitarie particolari e diversificate che penalizzano le classi sociali più deboli e fragili, evidenziando situazioni non ottimali e forti sperequazioni nella gestione delle malattie cardiovascolari, neoplastiche e infettive.

Stante queste disuguaglianze, pensare di rendere fruibile la Medicina di Precisione su scala globale e in tutte le classi sociali rimane, a breve, un’utopia.

In conclusione, lo “stato dell’arte” della Medicina di Precisione può essere sintetizzato in alcuni punti essenziali, positivi o meno.

Benefici: possibilità per i clinici di utilizzare dati genetici (e/o molecolari) individuali nella pratica medica di routine e nella gestione terapeutica del paziente; possibilità di prevenire e diagnosticare un numero sempre più ampio di malattie, sia congenite che acquisite; rendere patologie critiche, come i tumori, trattabili individualmente e maggiormente gestibili per i pazienti; maggiore comprensione dei meccanismi genetici, molecolari e ultrastrutturali alla base di svariate malattie; condivisione dei dati tra professionisti, per la creazione di percorsi diagnostici e terapeutici largamente condivisi; possibilità da parte dei pazienti di contribuire ai progressi della ricerca scientifica.

Limiti: necessità di comprendere appieno le basi teoriche e applicative delle tecnologie molecolari impiegate, anche da parte dei clinici; definizione e standardizzazione dei processi di acquisizione e gestione dei dati individuali e protezione degli stessi; interpretazione dei dati; notevole implementazione dei costi, in diversi casi al limite della sostenibilità, per le tecnologie utilizzate e per le terapie personalizzate; limiti di natura etica e legale e assenza di legislatura e normative universalmente accettate e condivise.

Tab. 1: 50 anni di invenzioni, scoperte e applicazioni innovative nelle scienze biomediche

PERIODO	INVENZIONI, SCOPERTE e NUOVE APPLICAZIONI
Anni '60 e '70 del XX secolo	<ul style="list-style-type: none"> • TRAPIANTI: midollo osseo, cuore, fegato • Struttura degli ANTICORPI e sintesi degli ANTICORPI MONOCLONALI • Ruolo e proprietà dell'IMMUNITA' CELLULO-MEDIATA • FECONDAZIONE in vitro di ovociti umani. • Nascita della prima bambina "in provetta" • Struttura e replicazione dei RETROVIRUS • DNA ricombinante. Batteri modificati producono INSULINA • Prime applicazioni della TAC e della RMN, primo scanner sperimentale per la PET • Prime tecniche di SEQUENZIAMENTO e primo sequenziamento di un genoma: VIRUS MS2 • Scoperti i PROTO-ONCOGENI • Differenziazione nel DNA fra sequenze CODIFICANTI e non-CODIFICANTI
Anni '80 del XX secolo	<ul style="list-style-type: none"> • Eradicazione completa del VAIOLO e quasi completa della POLIOMIELITE; vaccino anti-EPATITE B • TRAPIANTI: cuore-polmone • Coltivate CELLULE STAMINALI di topo • Identificati nuovi patogeni: PRIONI, <i>H. pylori</i>, HIV-1, HCV • PCR e altre tecniche di amplificazione del materiale genetico • Svelati i meccanismi dell'APOPTOSI • Primi passi dell'EPIGENETICA • Creazione dei primi topi KNOCK-OUT • Scoperta la mutazione genetica alla base della FIBROSI CISTICA
Anni '90 del XX secolo	<ul style="list-style-type: none"> • fRMN per studiare il cervello • Scoperti i NEURONI SPECCHIO nella corteccia premotoria • Primo bambino concepito con tecnica di FECONDAZIONE in vitro ICSI • Identificati i geni coinvolti nella COREA di HUNTINGTON e il gene BRCA1 nel CARCINOMA della MAMMELLA • Immunità innata: scoperti i RECETTORI TLR • Nasce il primo mammifero CLONATO, la pecora Dolly • Primo SEQUENZIAMENTO del genoma di un eucariote: <i>S. cerevisiae</i> e di un CROMOSOMA UMANO (22) completo • Prima operazione sul cuore assistita con la ROBOTICA • Dimostrati alcuni casi di NEUROGENESI nell'adulto
Prima decade del XXI secolo	<ul style="list-style-type: none"> • Completato il primo SEQUENZIAMENTO di un GENOMA UMANO • TRAPIANTI: parziale di faccia • Prime sperimentazioni dell'OPTOGENETICA • Mediante CELLULE STAMINALI, è creato un organo (organoide) in vitro: un mini-FEGATO • CELLULE STAMINALI PLURIPOTENTI INDOTTE da cellule umane adulte • VENTER sintetizza un intero CROMOSOMA batterico

Anni '10 del XXI secolo

VENTER crea in laboratorio **SYNTHIA 3.0**, un **MICOPLASMA** interamente sintetico

- **EDITING del GENOMA: la rivoluzione di CRISPR/Cas9***
- Una stampante 3D riproduce un organo umano (**FEGATO**) ricreato da **CELLULE STAMINALI**
- Progressi delle **TERAPIE GENICHE**, applicate con successo in diverse **PATOLOGIE CONGENITE**
- Cambia il panorama delle **MALATTIE INFETTIVE** nel mondo: Zika, Ebola, Chikungunya, nuovi virus influenzali. 1° imputato: **IL CAMBIAMENTO CLIMATICO**
- Curiamo infezioni letali come l'**AIDS** e guariamo l'**EPATITE C**, ma non siamo in grado ancora di arginare l'aumento delle **ANTIBIOTICORESISTENZE**

***CRISPR/Cas9** si rivela in grado di correggere mutazioni genetiche patogene in **EMBRIONI UMANI VITALI**. Ora e ancor più in futuro s'infiama il **DIBATTITO ETICO**

Tab. 2: Sequenziamento del genoma umano: come sono cambiati in trent'anni tempi e costi di esecuzione

COSTI

2000: 2.7 miliardi \$ 1° sequenziamento

2003: 300 milioni \$

2007: 1 milione \$

2008: 60.000 \$

2009: 40.000 \$

2010: 15.000 \$

2015: 5000 \$

2019: 1000 \$

2025: 500 \$

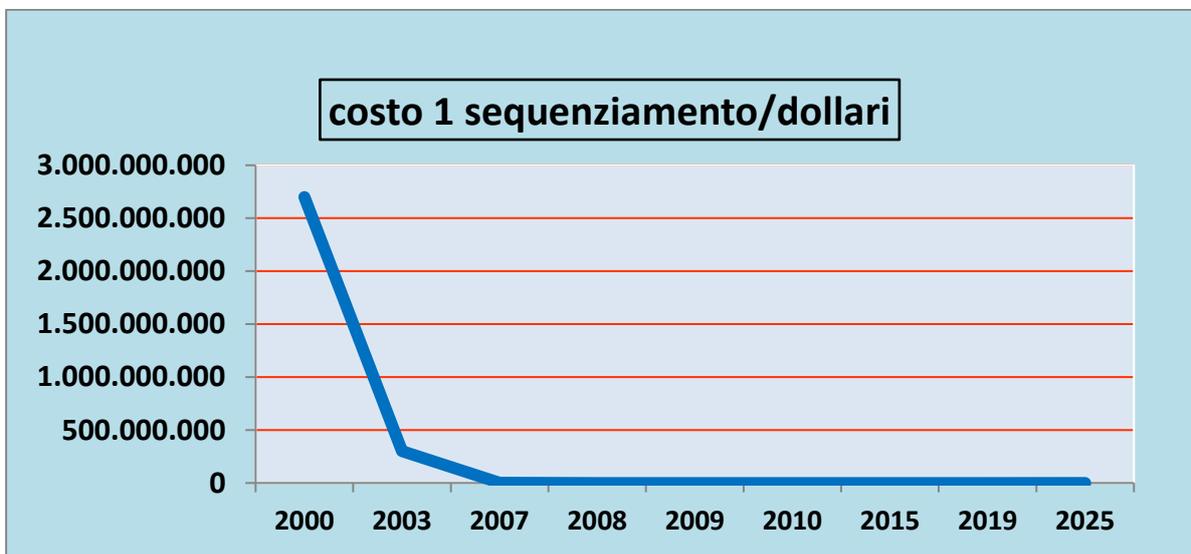
TEMPI

2000-2010: da settimane a molti giorni

2010-2015: alcuni giorni

2015-2019: 1/3 giorni

A breve: più genomi < 24 h



Tab. 3: Tessuti e cellule da staminali: la nuova frontiera della Medicina sostitutiva e riparativa. Prime applicazioni

CELLULE di PARTENZA	MODALITÀ e NOTE TECNICHE	CELLULE OTTENUTE
Fibroblasti	Induzione attiva di OCT4	Cellule del sangue Cd45+
Cellule della pelle	Mediante fatt. trascr. "BAMN"	Neuroni
Cellule staminali embrionali	Aggiungendo 2 TF: NKX2-1 e PAX8 e TSH	Tireociti
Cellule staminali embrionali	+ SFEBq, terreno di coltura con sostanze di crescita proteiche neurogene embrionali	Retina
Cellule staminali corneali adulte	Brevetto Università Modena/R.Em.	Cornea
Cellule staminali epidermiche adulte	Brevetto Università Modena/R.Em.	Epidermide
Cellule staminali mesenchimali adulte	Brevetto "Bambino Gesù", Roma	Condrociti, osteociti, adipociti, cellule del sangue
Fibroblasti, cellule della pelle	Agendo su geni OCT +LIN28	IPS
IPS	Agendo su geni OCT e altri specifici	Retina
IPS o staminali dall'epitelio dell'amnios della placenta	Aggiungendo staminali mesenchimali e cellule endoteliali primarie	Colonie di epatociti e mini-fegati (organoidi)

BIBLIOGRAFIA

1. Filostrato. Vita di Apollonio di Tiana. Milano: Adelphi, 1978.
2. Pievani T. Come saremo. Torino: Codice, 2016.
3. Cosmacini G. L'arte lunga. Storia della medicina dall'antichità ad oggi. Bari: Laterza, 2011.
4. Brunham LR, Hayden MR. Medicine. Whole-genome sequencing: the new standard of care? *Science* 2012; 336: 112-3.
5. Cavalli-Sforza LL, Pievani T. Homo sapiens. La grande storia della diversità umana. Torino: Codice, 2011.
6. Boncinelli E. Idee per diventare genetista. Geni, genomi ed evoluzione. Bologna: Zanichelli, 2006.
7. Cugini P. Cronobiologia. Principi, metodi, applicazioni. Roma: Società Editrice Universo, 2012.
8. Church G, Zoltick ES, Linderman MD et al. Predispositional genome sequencing in healthy adults: design, participant characteristics, and early outcomes of the PeopleSeq Consortium. *Genome Med* 2019; 1: 1-11.
9. Obama B. United States health care reform: progress to date and next steps. *JAMA* 2016; 316: 525-32.
10. Hulsen T, Jamuar SS, Moody AR et al. From big data to precision medicine. *Front Med* 2019; 6: 34.
11. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 385: 117-71.
12. www.saluteglobale.it.
13. www.pikaia.eu.
14. Kaiser J, Gibbons A. Biology in the bank. *Science* 2019; 363: 18-20.
15. Beck TF, Mullikin JC, Biesecker LG. Systematic evaluation of Sanger Validation of Next-Generation Sequencing variants. *Clin Chem* 2016; 62: 647-54.
16. Stoler JM. Prenatal and postnatal genetic testing: why, how, and when? *Pediatr Ann* 2017; 46: 423-7.
17. Lamoril J, Bogard M. Direct to consumer genetic testing: is it the moment?. *Ann Biol Clin* 2016; 74: 29-54.
18. Doudna J, Charpentier E. Genome editing. The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9. *Science* 2014; 346: 1077-84.
19. Torres-Ruiz R, Rodrigues-Perales S. CRISPR-Cas9 technology: applications and human disease modelling. *Brief Funct Genomics* 2017; 16: 4-12.
20. Belli F. Dal laboratorio alla clinica: le nuove scienze bio-mediche tra etica, creatività e tecnologia. *Atti Acc Lanc* 2018; 62: 147-64.
21. Andersson R, Gebhardt C, Miguel-Escalada I et al. An atlas of active enhancers across human cell types and tissues. *Nature* 2014; 507: 455-61.
22. Regev A, Teichman SA, Lander ES et al. The Human Cell Atlas. *Elife* 2017; 6: e27041. doi: 10.7554/eLife.27041.
23. Carney SL. Mark Chandler discusses rules-based medicine and multi-analyte profiling. *Drug Discov Today* 2003; 8: 874-5.
24. Gorjikhah F, Davaran S, Salehi R et al. Improving "lab-on-a-chip" techniques using biomedical nanotechnology: a review. *Artif Cells Nanomed Biotechnol* 2016; 44: 1609-14.
25. Rossi S, Hallett M, Rossini PM et al. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophys* 2009, 120: 2008-39.
26. Tavor I, Parker-Jones O, Mars RB et al. Task-free MRI predicts individual differences in brain activity during task performance. *Science* 2016; 352: 216-20.
27. Gabriellil JDR. Prediction as a humanitarian and pragmatic contribution from human cognitive neuroscience. *Neuron* 2015; 85: 11-26.
28. Moglia A, Menciassi A, Schurr MO et al. Wireless capsule endoscopy: from diagnostic devices to multipurpose robotic systems. *Biom Microd* 2006; 9: 235-43.
29. Flannigan DJ, Barwick B, Zewail AH. Biological imaging with 4-D ultrafast electron microscopy. *PNAS* 2010; 107: 9933-7.

30. Casarotto S. Stratification of unresponsive patients by an independently validated index of brain complexity. *Ann Neurol* 2016; 80: 718-29.
31. Di Paola M, Gatti D, Viapiana O et al. Radiofrequency ecographic multispectrometry compared with dual X-ray adsortimetry for osteoporosis diagnosis on lumbar spine and femoral neck. *Osteoporos Int* 2018; doi.org/10.1007/s00198-018-4686-3.
32. Zhang F. Optogenetic interrogation of neural circuits: technology for probing mammalian brain structure. *Nat Prot* 2010; 5: 439-56.
33. Haufroid V, Hantson P. CYP2D6 genetic polymorphisms and their relevance for poisoning due to amfetamines, opioid analgesics and antidepressants. *Clin Toxicol* 2015; 53: 501-10.
34. Hokey DA, Weiner DB. DNA vaccines for HIV: challenges and opportunities. *Springer Sem Immunopath* 2006; 28: 267-79.
35. Relling MV, Evans WE. Pharmacogenomics in the clinic. *Nature* 2015; 526: 343-50.
36. Lewis R. The forever fix: gene therapy and the boy who saved it. New York: St. Martin's Press, 2012.
37. Colella P, Auricchio A. Gene therapy of inherited retinopathies: a long and successful road from viral vectors to patients. *Human Gene Therapy* 2012; 8: 796-807.
38. Lapenna S. Semi-synthetic ecdysteroids as gene-switch actuators: synthesis, structure-activities relationships and prospective ADME properties. *Chem Med Chem* 2009; 4: 55-68.
39. Ribeil JA, Hacein-Bey-Alina S, Cavazzana M et al. Gene therapy in a patient with sickle cell disease. *New England J Med* 2017; 376: 848-55.
40. Perez EE. Establishment of HIV-1 resistance in Cd4+ T cells genome editing using zinc-finger nucleases. *Nat Biotech* 2008; 26: 808-16.
41. Park A. The stem cell hope. How stem cell medicine can change our lives. New York: Hudson Street Press, 2012.
42. Yamanaka S. Induced pluripotent stem cells: past, present, and future. *Cell Stem Cell* 2012; 10: 678-84.
43. Scudellari M. How the IPS cells changed the world. *Nature* 2016; 534: 310-2.
44. Greely H, Baltimore D, Berg P et al. Biotechnology. A prudent path forward for genomic engineering and germline gene modification. *Science* 2015; 348: 36-8.
45. Goldstein T. Phocine distemper virus in northern sea otters in the Pacific Ocean, Alaska, USA. *Emerg Infect Dis* 2009; 15: 925-7.
46. Gire SK. Genomic surveillance elucidates Ebola virus origin and transmission during the 2014 outbreak. *Science* 2014; 345: 1369-72.
47. Xinglin J, Hashim Ellabaan MM, Charusanti P et al. Dissemination of antibiotic resistance genes from antibiotic producers to pathogens. *Nat Comm* 2017; 8: 1-7.
48. Kruse A, Sjødt K, Dobihal G et al. Structure of the peptidoglycan polymerase RodA resolved by evolutionary coupling analysis. *Nature* 2018; 556: 118-21.
49. Zhao ZM. Early and multiple origins of metastatic lineages within primary tumors. *PNAS* 2016; 113: 2140-5.
50. Steinman RM, Bauer C. Dendritic cell-based vaccination of patients with advanced pancreatic carcinoma: results of a pilot study. *Cancer Imm Immunoth* 2011; 60: 1097-107.
51. Naldini L, Provasi E, Genovese P et al. Editing T cell specificity towards leukemia by zinc finger nucleases and lentiviral gene transfer. *Nat Med* 2012; 18: 807-15.
52. Comoglio PM, Trusolino L, Boccaccio C. Known and novel roles of the MET oncogene in cancer: a coherent approach to targeted therapy. *Nat Rev Cancer* 2018; 18: 341-58.
53. Hawrylycz MJ. An anatomically comprehensive atlas of the adult human brain transcriptome. *Nature* 2012; 489: 391-9.
54. Taerlungeanu DC, Novarino G. Genomics in neurodevelopmental disorders: an avenue to personalized medicine. *Exp Mol Med* 2018; 50: 100. doi: 10.1038/s12276-018-0129-7.
55. Suarez-Calvet M, Araque Caballero MA, Kleinberger G et al. Early changes in CSF sTREM2 in dominantly inherited Alzheimer's disease occur after amyloid deposition and neuronal injury. *Science Transl Med* 2016; 8: 369-78.
56. Lai JD, Ichida JK. C9ORF72 protein function and immune dysregulation in amyotrophic

- lateral sclerosis. *Neurosci Lett* 2019; 713:134523. doi: 10.1016.
57. Soria B. Using stem cells to produce insulin. *Exp Op Biol Ther* 2015; 15: 1459-89.
58. Giacca M, Torrini C, Eulalio A et al. Common regulatory pathways mediate activity of MicroRNAs inducing cardiomyocyte proliferation. *Cell Rep* 2019; 27: 2759-71.
59. Lopez-Tobon A, Villa CE, Cattaneo E et al. Human cortical organoids expose a differential function of GSK3 on cortical neurogenesis. *Stem Cell Reports* 2019; S2213-6711(19)30334-0. doi: 10.1016.
60. Lopez-Tobon A, Villa CE, Cattaneo E et al. Venter JC. *Il disegno della vita*. Milano: Rizzoli, 2014.

Prof. Francesco Belli, Accademico della Accademia Lanciaiana, già Dirigente Medico di Microbiologia e Virologia A.O. San Camillo-Forlanini, Roma; Docente di Immunologia C.d.L. Biotecnologie, "Sapienza" Università di Roma.

Per la corrispondenza: f.belli11@virgilio.it

Fitness nella terza età: come, quando e perché

Moderatore: Vincenzo Marigliano

Fitness geriatrico: esercizi per il corpo e per la mente

A. Servello

Durante l'invecchiamento si assiste ad un progressivo e fisiologico cambiamento a livello dei singoli organi e apparati. Ciò si traduce in modificazioni importanti che possono influire positivamente o negativamente sul livello di efficienza di ogni individuo. Sia la massa ossea e muscolare che la forza raggiungono il picco nella prima età adulta e successivamente declinano a partire dai 40 anni. È stato stimato che negli individui ultracinquantenni viene perso annualmente l'1-2% della massa muscolare e il 1,5-3% della forza. Nelle donne nel periodo perimenopausale, invece, la perdita ossea è circa 1-2% per anno. I fattori che influenzano l'invecchiamento osseo e muscolare includono quelli precoci, che sono in grado di determinare la massima massa e forza, e quelli tardivi che influenzano il tasso di decrescita.

Benché si ritenga che le componenti genetiche siano importanti per il raggiungimento del picco di massa ossea in età giovanile, i fattori ambientali come l'attività fisica, l'introito di calcio e lo stato ormonale rivestono ruoli altrettanto importanti. In particolare le variabili ambientali incidono più di quelle genetiche sul tasso di perdita ossea che incomincia in entrambi i sessi a partire dai 35 anni, ma che nelle donne subisce una forte accelerazione subito dopo la menopausa. Analogamente i fattori genetici contribuiscono alla forza muscolare e, molto probabilmente, anche la sarcopenia possiede componenti ereditarie. Per esempio i polimorfismi nel gene del

recettore della vitamina D sono stati associati sia con la sarcopenia che con una minore densità ossea.

La perdita di forza e di mobilità legate all'invecchiamento, sono in parte dovute anche ai cambiamenti nello stile di vita che si presentano con il passare del tempo e che si accompagnano e favoriscono, in molti casi, una sorta di **senilismo o senilità anticipata**, oltre che ad essere dovute alle modificazioni strutturali e metaboliche associate all'età stessa. Guardando i dati relativi ai livelli di attività della popolazione italiana scopriamo come soltanto il 31% dei soggetti risulta essere costantemente attivo, mentre il 34% risulta essere sedentario. Il ritratto del soggetto sedentario che ci viene fornito dai dati statistici è quello in prevalenza di un soggetto di sesso femminile, di età superiore ai 60 anni, con basso livello di istruzione e scarsa disponibilità economica. Tutto ciò diventa fondamentale da correggere nell'ottica della consapevolezza scientifica che l'attività fisica costituisce un vero e proprio trattamento terapeutico e che nel consigliarla, si effettua una vera e propria prescrizione medica.

Le raccomandazioni divulgate dall'OMS sullo svolgimento di attività fisica nei soggetti over60, suggeriscono l'indicazione ad effettuare regolarmente attività fisica, considerata come qualunque movimento caratterizzato da dispendio di energie. In età geriatrica, viene consigliato lo svolgimento di attività fisica **cumulabile**, intesa come attività

suddivisa in sessioni più brevi che possono essere sommate per raggiungere il livello di attività consigliato, e di intensità **moderata**, cioè in grado di consentire una conversazione durante lo svolgimento senza necessità di interromperla. Nello specifico viene consigliata l'esecuzione di attività aerobica moderata per almeno **150 minuti cumulabili a settimana**, in sessioni di almeno 10 minuti consecutivi, seguita sempre da esercizi di rafforzamento dei gruppi muscolari per due o più volte a settimana e di esercizi di equilibrio (balance), finalizzati a prevenire il rischio di cadute in persone con mobilità ridotta, almeno tre volte a settimana.

Secondo uno schema di attività motoria settimanale, affinché la stessa risulti adeguata dovrebbe essere così suddivisa:

- 30 minuti al giorno per quattro giorni a settimana di attività fisica aerobica (camminata veloce, cyclette, nuoto, ecc);
- tre sedute a settimana di esercizi di allungamento muscolare;
- quotidianamente lo svolgimento di esercizi di balance e flessibilità muscolo-articolare.

L'attività fisica e l'allenamento, oltre che benefici fisici, sono in grado di avere un effetto positivo anche sui vari fattori psicologici e sulla percezione della qualità della vita. Una regolare attività fisica può prevenire e ridurre i cambiamenti cognitivi tipicamente legati all'avanzamento dell'età: la riduzione della memoria, il rischio di isolamento, i disturbi del tono dell'umore. In effetti il paziente anziano afflitto da disturbi motori spesso si ritrova in una condizione di confinamento domestico, di isolamento sociale e di importante riduzione degli stimoli cognitivi derivanti dalla socialità. Progressivamente sviluppa una condizione di vita quotidiana monotona e ripetitiva e sentimenti di depressione, inutilità, sconforto e disagio.

I benefici dello svolgimento di una regolare attività fisica vedono innanzitutto la

riduzione dell'incidenza di patologie croniche non trasmissibili, di deficit delle funzioni cognitive fino ad una riduzione del 25% della mortalità per patologie croniche.

Risulta, quindi, importante pensare all'attività fisica come una vera e propria prescrizione terapeutica, in grado di modificare l'andamento delle patologie dell'individuo, di migliorare la risposta ai trattamenti farmacologici, di migliorare la qualità della vita e di ridurre il carico di comorbidità durante la senescenza.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

de Souto Barreto P. Global health agenda on non-communicable diseases: has WHO set a smart goal for physical activity? *BMJ* 2015; 350. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.h23>.

Istituto Superiore di Sanità. A cura di De Mei B, Cadeddu C, Luzi P, Spinelli A. Movimento, sport e salute: l'importanza delle politiche di promozione dell'attività fisica e le ricadute sulla collettività. Rapporto Istituzionale 18/9 2018; ii, 95 p.

Ministero Della Salute. Linee di indirizzo sull'attività fisica per le differenti fasce d'età e con riferimento a situazioni fisiologiche e fisiopatologiche e a sottogruppi specifici di popolazione. Anno 2019. http://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?lingua=italiano&id=2828.

World Health Organization. Global action plan on physical activity 2018-2030: more active people for a healthier world. Geneva: WHO, 2018.

World Health Organization. Global recommendations on physical activity for health. Geneva: WHO, 2019.

Dott.ssa Adriana Servello, Dipartimento di Scienze Cliniche, Anestesiologiche e Cardiovascolari, "Sapienza" Università di Roma

Per la corrispondenza:
adriana.servello@uniroma1.it

Postura e fragilità: aspetti fisiopatologici e riabilitativi

W. Verrusio^{*,*}, M. Cacciafesta^{*}, A. Renzi^{**,***}, F. Cecchetti^{***}, M. Ripani^{****}**

L'invecchiamento cerebrale è caratterizzato da due fenomeni: la perdita della lateralizzazione con un'attivazione di entrambi gli emisferi e tempi di elaborazione più lunghi¹. È interessante notare come anche in condizioni patologiche, come nel caso dell'ictus cerebri, nelle primissime ore si osservi una perdita di lateralizzazione, con un incremento delle connessioni interemisferiche. In entrambi i casi, ossia in condizioni fisiologiche connesse con l'invecchiamento o in caso di un insulto cerebrale, la perdita della lateralizzazione è stata interpretata come un possibile meccanismo compensatorio. Alcuni Autori, infatti, ipotizzano che il potenziale latente dell'emisfero non specializzato possa essere una fonte di resilienza neurale nel corso della vita^{2,3}. Tra le aree maggiormente coinvolte in meccanismi di tipo compensatorio età o patologia-correlati, un ruolo centrale è svolto dall'attivazione della Corteccia Prefrontale (PFC). L'iperattivazione di quest'area determina, infatti, un maggiore controllo posturale ed una maggiore accuratezza nelle capacità di problem-solving. In altre parole, il cervello degli adulti più anziani è in grado di reclutare risorse neurali alternative, come la PFC, al fine di compensare il declino funzionale in altre parti del cervello. La corteccia frontale è suddivisa in una parte motoria (area motoria primaria, area premotoria e area supplementare motoria) e la PFC, che ha connessioni reciproche con tutti i sistemi sensoriali e motori sia corticali che sottocorticali e presiede al controllo di una vasta gamma di processi mentali e comportamentali. Tra questi processi ricordiamo⁴:

- il controllo posturale, attraverso l'attivazione dell'attenzione visuospatiale per integrare

l'informazione visiva e propriocettiva al fine di mantenere o riguadagnare la stabilità posturale;

- la programmazione del movimento, migliorando la precisione della risposta nel controllo di azioni complesse;
- il decision-making, presiedendo al controllo delle funzioni esecutive (strategie comportamentali, regolazione del comportamento emotivo, etc...) attraverso la working memory (memoria a breve termine che permette l'immagazzinamento di informazioni in entrata e allo stesso tempo il loro recupero dalla memoria a lungo termine) e la modulazione delle reazioni emotive che possono condizionare il problem-solving.

Vista la centralità della PFC in varie aree che spaziano dal controllo motorio a quello psico-affettivo, essa può rappresentare un interessante bersaglio di attività riabilitative anche nel soggetto anziano. Tra le metodologie proposte in questi anni per attivare la PFC troviamo⁵⁻⁸:

- la stimolazione elettrica transcranica attraverso corrente continua a bassa intensità;
- la stimolazione transcranica elettromagnetica;
- l'esercizio fisico;
- il training cognitivo.

Da qualche anno impieghiamo nella riabilitazione dell'anziano fragile lo Human Body Posturizer (HBP), un esoscheletro passivo. Per la descrizione dell'ortesi rimandiamo a quanto già pubblicato in passato⁹. Uno studio di risonanza magnetica funzionale¹⁰ ha documentato, in seguito ad

attività fisica svolta con lo HBP, un miglioramento del controllo motorio associato ad all'iperattivazione della PFC. Abbiamo quindi testato l'ortesi presso la RSA Ebraica di Roma, una Residenza Sanitaria Assistenziale, nella riabilitazione di soggetti anziani con Morbo di Parkinson. In tre casi analizzati, mantenendo la terapia farmacologica inalterata durante 6 mesi di training riabilitativo, abbiamo evidenziato un effetto pleiotropico del nostro training relativamente alla performance motoria, al tono cognitivo e alla modulazione del tono dell'umore (misurati tramite appositi test nell'ambito della Valutazione Multidimensionale). (Figura 1)

La nostra esperienza con lo HBP nella riabilitazione del soggetto anziano si conferma essere positiva e, attraverso l'iperattivazione della PFC, questa ortesi può rappresentare un valido strumento nella riabilitazione del soggetto fragile per migliorare non solo la performance fisica, ma anche il tono cognitivo e dell'umore.

BIBLIOGRAFIA

1. Cabeza R. Hemispheric asymmetry reduction in older adults: the HAROLD model. *Psychol Aging* 2002; 17: 85-100.
2. Girotti F, Soliveri P. Cognitive and behavioral disturbances in Parkinson's disease. *Neurol Sci* 2003; 24: S30-1.
3. Seidler RD, Bernard JA, Burutolu TB et al. Motor control and aging: links to age-related brain structural, functional, and biochemical effects. *Neurosci Biobehav Rev* 2010; 34: 721-33.
4. Marusic U, Taube W, Morrison SA et al. Aging effects on prefrontal cortex oxygenation in a posture-cognition dual-task: an fNIRS pilot study. *Eur Rev Aging Phys Act* 2019; 16: 2.
5. Manenti R, Brambilla M, Benussi A, et al. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease is improved by transcranial direct current stimulation combined with physical therapy. *Mov Disord* 2016; 31: 715-24.
6. Wang HJ, Tan G, Zhu LN, et al. The efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation for Parkinson disease patients with depression. *Int J Neurosci* 2018; 9: 1-24.

Caso	Tinetti	SPPB	MMSE	GDS	GHS
1	↑	↑	↑	↑	↔
2	↑	↑	↑	↑	↔
3	↑	↑	↓	↑	↔

Fig.1: Risultati a sei mesi di training fisico con HBP.

(Legenda: Tinetti=scala dell'andatura e dell'equilibrio di Tinetti; SPPB=short physical performance battery; MMSE=mini mentale state examination; GDS=geriatric depression scale;GHS=geriatric handicap scale; ↑=miglioramento; ↔=stazionarietà; ↓=peggioramento)

7. Wang Z, Guo Y, Myers KG, Heintz R, Holschneider DP. (2015). Recruitment of the prefrontal cortex and cerebellum in Parkinsonian rats following skilled aerobic exercise. *Neurobiol Dis* 2015; 77: 71-87. doi: 10.1016/j.nbd.2015.02.020.
8. Díez-Cirarda M, Ojeda N, Peña J, et al. Long-term effects of cognitive rehabilitation on brain, functional outcome and cognition in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2018; 25: 5-12.
9. Marigliano V, Verrusio W. The Human Body Posturizer nella riabilitazione geriatrica. *Atti della Accademia Lancisiana* 2017; 61. <http://www.attidellaaccademialancisiana.it/134/19/articolo/The-Human-Body-Posturizer-nella-riabilitazione-geriatrica>.
10. Di Russo F, Berchicci M, Perri RL, Ripani FR, Ripani M. (2013) A passive exoskeleton can push your life up: application on multiple sclerosis patients. *PLoS One* 2013; 8(10): e77348. doi: 10.1371/journal.pone.0077348. eCollection 2013.

Walter Verrusio*, ***, Mauro Cacciafesta*, Alessia Renzi**, ***, Fabrizio Cecchetti***, Maurizio Ripani****

* Divisione di Gerontologia, Dipartimento di Scienze Cardiovascolari, Respiratorie, Nefrologiche, Anestesiologiche e Geriatriche, "Sapienza" Università di Roma

** Dipartimento di Psicologia Dinamica e Clinica, "Sapienza" Università di Roma

*** CRER-RSA, Casa di Riposo Ebraica di Roma

**** Dipartimento di Scienze Motorie, Umane e della Salute, Università degli Studi di Roma "Foro Italico"

Per la corrispondenza:
walter.verrusio@uniroma1.it

Esercizio fisico: potenziali rischi (Sintesi)

M. Cacciafesta, W. Verrusio

Sebbene sia ormai acquisito come l'attività fisica regolare rappresenti un tassello fondamentale, insieme all'adozione di un regime dietetico sano e più in generale di un corretto stile di vita, nella costruzione del benessere psicofisico di una persona al fine di conseguire un invecchiamento di successo, assume un significato importante anche la comprensione di quale attività fisica sia più indicata in età avanzata e, in particolare, quanto intenso debba essere l'allenamento proposto.

Le linee-guida internazionali pongono l'accento su un allenamento che sia multimodale, ossia fatto di esercizi non solo di tipo aerobico, ma anche di resistenza, di flessibilità e di equilibrio¹. Un aspetto molto importante è l'intensità del lavoro svolto, misurata in equivalente metabolico dell'attività (MET), un'unità che stima la quantità di energia utilizzata dall'organismo durante l'attività fisica rispetto al metabolismo a riposo. Infatti, se da un lato un training svolto ad una bassa intensità può risultare poco allenante, un'intensità di lavoro eccessivamente elevata può non solo vanificare i benefici connessi con l'attività fisica svolta ma risultare anche pericolosa per la salute.

La sindrome da overtraining è caratterizzata da uno squilibrio dell'allenamento dovuto alla pratica di un'attività fisica troppo intensa, al punto che l'organismo non riesce, nei tempi di recupero, ad eliminare la fatica accumulata. Questo squilibrio adattativo provoca una condizione di stress psicofisico che rende l'organismo più vulnerabile². L'attività fisica intensa, infatti, determina il massimo dei benefici se protratta per un tempo limitato (30-50 minuti). Oltre questa soglia l'organismo è sottoposto ad uno stress eccessivo con conseguenti danni

sistemici. A tal proposito, è noto come l'attività fisica espliciti un ruolo protettivo in ambito cardiovascolare, tuttavia per attività particolarmente intense tale effetto non solo tende ad attenuarsi ma, ad intensità molto elevate (> 13 METS), determina un effetto esattamente contrario con un'aumentata mortalità cardiovascolare³. Questo accade perché i mediatori coinvolti nell'overtraining sono gli stessi attivati in caso di sedentarietà e sono riconducibili principalmente ad un esaltato stress ossidativo e all'infiammazione. Infatti, in soggetti sottoposti ad attività fisica ad alta intensità si osserva⁴:

- un incremento dei ROS, le forme reattive dell'ossigeno in grado di provocare danni a carico del DNA, dei lipidi e delle proteine;
- una riduzione dei sistemi antiossidanti con un pericoloso sbilanciamento verso lo stress ossidativo;
- un incremento dei mediatori dell'infiammazione, fra cui IL-6 e TNF- α .

È noto altresì come un esercizio fisico estenuante possa determinare a livello cardiocircolatorio un sovraccarico degli atri e del ventricolo destro, con microlacerazioni del miocardio e possibile innesco di aritmie maligne. Un celebre esempio è quello del soldato Filippide che, durante la battaglia di Maratona, corse per 42,195 km morendo subito dopo aver annunciato ad Atene la vittoria dei Greci sui Persiani. Lo sforzo estremo e prolungato, quindi, potrebbe slatentizzare una sottostante cardiomiopatia, quale una cardiopatia ipertrofica o malformazioni cardiache o una coronaropatia.

Diventa pertanto essenziale riconoscere una eventuale condizione di overtraining. Tra i sintomi di più frequente riscontro ricordiamo:

- depressione
- bradicardia
- perdita di motivazione
- insonnia
- irritabilità
- ipertensione
- anoressia
- perdita di peso
- perdita di concentrazione

In conclusione, è indubbio come l'esercizio fisico possa esplicare effetti benefici sulla salute in tutte le fasce di età. Per questo motivo è utile non trascurare i possibili eventi avversi connessi con un esercizio fisico ad elevata intensità, una condizione che molti pensano possa interessare solo i giovani atleti ma che, invece, è necessario conoscere al fine di poter suggerire nell'anziano un'attività fisica che sia non solo allenante ma anche e soprattutto sicura.

BIBLIOGRAFIA

1. American College of Sports Medicine, Chodzko-Zajko WJ, Proctor DN, et al. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and physical activity for older adults. *Med Sci Sports Exerc* 2009; 41: 1510-30.
2. Cardoos N. Overtraining syndrome. *Curr Sports Med Rep* 2015; 14: 157-8.
3. O'Keefe JH, Lavie CJ. Run for your life ... at a comfortable speed and not too far. *Heart* 2013; 99: 516-9.
4. Tanskanen M, Atalay M, Uusitalo A. Altered oxidative stress in overtrained athletes. *J Sports Sci* 2010; 28: 309-17. doi: 10.1080/02640410903473844.

Prof. Mauro Cacciafesta, Prof. Walter Verrusio, Dipartimento di Scienze Cardiovascolari, Respiratorie, Nefrologiche, Anestesiologiche e Geriatriche, "Sapienza" Università di Roma.

Per la corrispondenza:
mauro.cacciafesta@uniroma1.it

Norme da rispettare per la pubblicazione delle Relazioni sugli "Atti della Accademia Lancisiana".

Gli "Atti" costituiscono il documento dell'attività scientifica dell'Accademia Lancisiana. Al tempo stesso sono un titolo di prestigio tale da promuovere riconoscimenti morali e contributi economici, indispensabili per la vita dell'Accademia, da parte degli Enti. È quindi impegno di tutti gli Accademici e i Soci che gli "Atti" riportino sempre il resoconto completo dell'attività scientifica svolta.

L'Accademia Lancisiana pubblica sugli "Atti" i testi delle relazioni dei Simposi, Conferenze e Comunicazioni tenute nel corso di ogni anno accademico. A norma dello Statuto dell'Accademia (Regolamento per la pubblicazione degli Atti, art. 5) «Chiunque svolga una relazione, una conferenza, una comunicazione è tenuto a pubblicarne il testo negli "Atti"».

I testi dovranno essere inediti, non consegnati contemporaneamente ad altre riviste scientifiche, ed il loro contenuto conforme alla legislazione vigente in materia etica della ricerca.

La responsabilità dell'osservanza di quanto sopra e quella del contenuto scientifico è esclusivamente degli Autori.

Testi. I lavori redatti in formato elettronico dovranno pervenire alla Segreteria dell'Accademia Lancisiana (e-mail: lancisi@aruba.it) entro il giorno della Seduta e dovranno riportare: titolo, Autore/i, Istituzione presso cui il lavoro è stato svolto, indirizzo e-mail dell'Autore che si impegna a tenere la corrispondenza con la Rivista.

I Moderatori dei Simposi sono invitati a garantire che ogni Relatore si attenga alle presenti norme e a sollecitarli affinché inviino i testi delle rispettive relazioni entro i termini indicati.

La redazione si riserva il diritto di apportare al testo eventuali necessarie modifiche.

Abbreviazioni e simboli. Eccetto che per quelle standard (unità di misura, simboli chimici, matematici, statistici ecc.), l'uso delle abbreviazioni deve essere evitato. I termini ricorrenti nel testo possono essere abbreviati riportandoli una prima volta per intero e facendoli seguire

dall'abbreviazione.

Bibliografia. Le voci bibliografiche devono essere numerate in ordine di citazione e riportate nel testo con *numero ad esponente*. Per gli acronimi delle riviste si faccia riferimento all'Index Medicus, indicandone, invece, il nome per intero ove non siano tra quelle citate. In caso di *bibliografia essenziale* seguire rigorosamente l'ordine alfabetico delle citazioni, senza alcuna numerazione.

Si usi lo stile più sotto esemplificato:

Citazioni da riviste: 1) Articoli standard (elencare tutti gli Autori quando siano sei o meno; se sono sette o più elencare solo i primi tre ed aggiungere et al.):

You CH, Lee KY, Chey RY, Menguy R. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, bloating and vomiting. *Gastroenterology* 1980; 79: 311-4.

2) Autore non riportato: Coffee drinking and cancer of the pancreas [editoriale]. *BMJ* 1981; 283: 628.

Citazioni da libri ed altre monografie: 1) Capitoli di libri: Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganism. In: Sodeman WA Jr, Sodeman WA, eds. *Pathologic physiology: mechanism of disease*. Philadelphia: Saunders, 1974; 457-72.

2) Atti di congressi: Harley NH. Comparing random daughter dosimetric and risk models. In: Gammage RB, Kaye SV, eds. *Indoor air and human health. Proceedings of the Seventh Life Sciences Symposium, 1984* OcL 29-31; Knoxville (TN). Chelsea (MI): Lewis, 1985; 69-78.

Tabelle e figure. Le tabelle devono avere un breve titolo. Tabelle e figure non devono essere inserite nel testo di Word, ma allegate a parte come file grafici con le relative didascalie.

Per quanto non espressamente specificato nelle presenti norme si rimanda alle indicazioni fornite dall'*International Committee of Medical Journal Editors*, pubblicate su: *N Engl J Med* 1991; 324: 424-8 e *BMJ* 1991; 302: 338-41.

