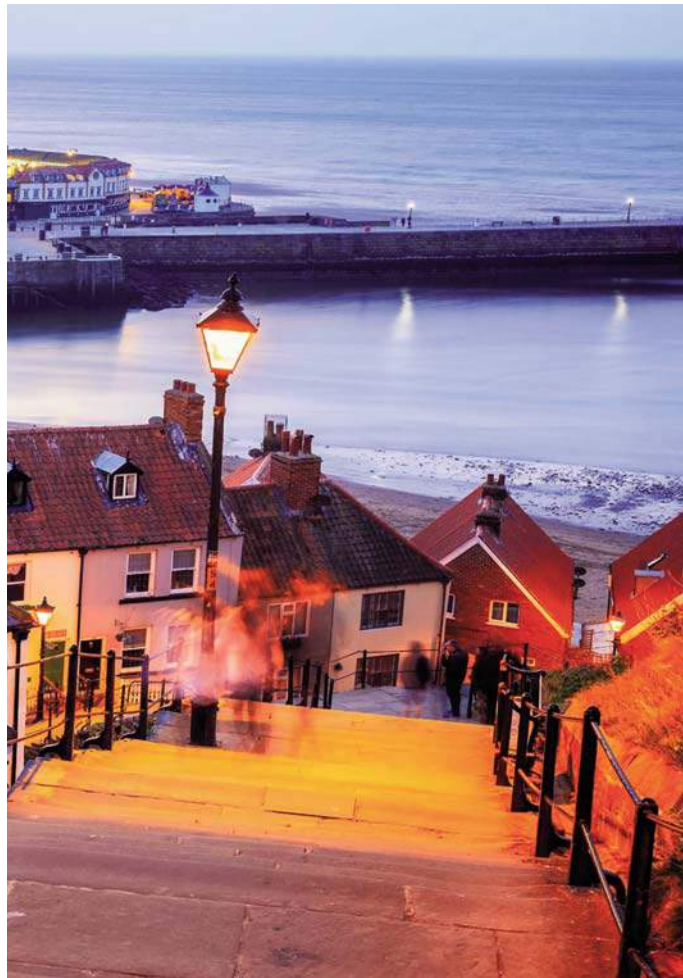




il caduceo

RIVISTA PERIODICA DI AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO E CULTURA MEDICA

Vol. 21, n.° 4 - 2019



Pubblicazione a cura dell'U.S.I. Unione Sanitaria Internazionale S.p.A. - Via Eschilo, 191 - Roma

il caduceo

Vol. 21, n.° 4 - 2019



Il Caduceo

Rivista di aggiornamento
scientifico e cultura medica

REGISTRAZIONE
AL TRIBUNALE DI ROMA
AUT. N° 196/99 DEL 27/04/1999

DIRETTORE RESPONSABILE
F. Barbatì

DIRETTORE SCIENTIFICO
CO-EDITOR
F. Borzillo

COORDINAMENTO EDITORIALE
C. Borzillo

SEGRETARIA DI REDAZIONE
A. Cecchi

EDITORE
U.S.I. S.p.A.
Via Eschilo, 191 - Roma

STAMPA
Ti Printing S.r.l.
Via delle Case Rosse, 23
00131 Roma

FINITO DI STAMPARE
A DICEMBRE 2019
TIRATURA: 10.000 COPIE

Foto di Copertina
di **Marco Sperduti**

Rivista medica periodica a distribuzione gratuita,
edita a cura dell'U.S.I. (Unione Sanitaria
Internazionale) S.p.A.

Le pubblicazioni o ristampe degli articoli della
rivista devono essere autorizzate per iscritto
dall'editore.

Il contenuto degli articoli e degli inserti
pubblicitari de Il Caduceo sono redatte sotto la
responsabilità degli autori e degli inserzionisti.

 Associato USPI
Unione Stampa Periodica Italiana

Redazione:
Via Machiavelli, 22 - 00185 Roma
Tel. 06.32868.331
Fax 06.77250482
ilcaduceo@hotmail.com
www.usi.it


Unione Sanitaria Internazionale

SOMMARIO

- 2.** Istruzioni agli Autori
- 3.** La terapia con anticoagulanti orali di nuova generazione nella fibrillazione atriale. Le 10 domande più frequenti poste dai pazienti
Andrea Limiti
- 6.** Atrofia vulvo vaginale in menopausa: il trattamento Laser Co2
Paolo D'Alessio
- 9.** Yogurt, probiotici e latticini fermentati: alleati del microbiota intestinale
Linda Leone
- 13.** La Metodologia One-Stop applicata ai Servizi Sanitari del colon irritabile (IBS)
Franco Bianco, Paola Presutti, Giovanni Mangia
- 17.** L'importanza dello psicologo scolastico
Marika Sabella
- 18.** L'orticaria cronica
Paola Zangari
- 24.** MD CODES™ (Medical Codes) Nuovo lifting non chirurgico del viso
Stefan Dima
- 25.** La diagnosi prenatale invasiva verso il Non Invasive Prenatal Test (NIPT): 20 anni di esperienza nella pratica clinica
Ivana Antigoni
- 30.** Embolia polmonare. Cenni di diagnosi e terapia in relazione alle nuove linee guida ESC 2019
Bruno Pironi
- 35.** Federico Fellini - 100 anni dalla nascita
- 36.** La meglio e la peggio gioventù
Michele Trecca



Gentile lettore,

il 25 maggio 2018 è divenuto applicabile il nuovo Regolamento Europeo in materia di protezione dei dati personali (GDPR – General Data Protection Regulation, Regolamento UE 679/2016).

Avendo da sempre a cuore la sicurezza dei tuoi dati personali, utilizzati esclusivamente per la spedizione del periodico "Il Caduceo", abbiamo provveduto ad aggiornare la nostra Privacy Policy, che sei invitato a visionare sul sito web www.usi.it, per avere tutte le informazioni su come gestiamo e tuteliamo i tuoi dati e le modalità con cui puoi modificare o revocare i tuoi consensi.

Al momento ricevi la rivista presso l'indirizzo da te indicato, e continuerai a riceverla.

Se non intendi più riceverla in futuro, ti preghiamo comunicarlo:

- scrivendo all'indirizzo e-mail privacy@usi.it
- inviando una comunicazione a mezzo posta all'indirizzo della redazione
USI Piazza Vittorio – Via Machiavelli 22 00185 Roma

Grazie

USI SpA

ISTRUZIONI AGLI AUTORI

Il Caduceo pubblica articoli originali, rapporti di gruppi di lavoro, presentazioni di casistica, note tecniche e lettere all'Editore, che abbiano come argomento le scienze mediche e biologiche ovvero opinioni pertinenti il campo biomedico.

Gli articoli vanno inviati alla redazione. Si accettano solo articoli non pubblicati, in tutto o in parte, in altri giornali. I testi debbono essere presentati in triplice copia dattiloscritti, con spaziatura doppia ed ampi margini laterali. Al testo scritto va accluso un CD registrato con programmi di Word processor IBM compatibili (Word 2003-2010). Ogni articolo deve essere preceduto da una prima pagina su cui vanno indicati: titolo del lavoro; nome e cognome degli Autori; denominazione dei reparti di appartenenza; titolo corrente; nome, indirizzo e numero telefonico dell'Autore responsabile dei rapporti con la rivista. Previo accordo con la redazione si accettano anche articoli, con le caratteristiche su citate, inviati come allegati e-mail.

Gli articoli originali debbono essere di regola impostati seguendo uno schema costituito da:

- 1) SOMMARIO
- 2) INTRODUZIONE
- 3) MATERIALI E METODI
- 4) RISULTATI
- 5) DISCUSSIONE
- 6) EVENTUALI RINGRAZIAMENTI
- 7) BIBLIOGRAFIA

1. SOMMARIO. Non deve superare le 250 parole. Deve da solo poter esprimere il significato del lavoro: comprende una frase introduttiva, la presentazione della entità della casistica, i risultati fondamentali e un commento conclusivo. In calce al sommario debbono essere indicate le Parole chiave: da un minimo di tre a un massimo di sei.

2. INTRODUZIONE. Deve comprendere una breve ricapitolazione dell'argomento con richiami bibliografici essenziali, illustrando il punto da cui si è partiti per iniziare lo studio in oggetto. Deve chiarire in modo particolare lo "scopo dello studio".

3. MATERIALI E METODI. Deve comprendere una completa ma breve descrizione della casistica in esame e dei metodi usati per valutarla. Casistiche ampie e/o complesse possono giovare di presentazioni mediante una o più tabelle.

4. RISULTATI. Devono essere espressi in modo chiaro e conciso, senza interpretazioni e commenti, anche per essi possono essere utili una o più tabelle. L'iconografia a completamento della descrizione dei risultati deve essere chiara ed essenziale.

5. DISCUSSIONE. Deve interpretare e commentare i risultati, facendo riferimento alla letteratura esistente, specificando e spiegando eventuali discordanze con la stessa. Nei lavori di tipo clinico, sarà utile paragonare i risultati ottenuti con quanto dimostrabile con altre metodiche e presentare l'eventuale impatto dei risultati nella pratica quotidiana.

6. RINGRAZIAMENTI. Eventuali ringraziamenti e riconoscimenti debbono essere riportati su una pagina separata.

7. BIBLIOGRAFIA. Deve essere essenziale, ma completa ed aggiornata. Deve comprendere i soli Autori nominati nel lavoro, elencati in ordine di citazione. I titoli delle riviste vanno abbreviati attenendosi a quanto riportato nell'esempio:

Bosch FX, Munoz N. *The causal relation between HPV and cervical cancer.* J Clin Pathol 2002;55:244-65.

L'accuratezza della bibliografia è sotto la responsabilità degli Autori; le citazioni bibliografiche, inserite nel testo, vanno evidenziate con numerazione progressiva in apice: esempio citazione^[1].

Figure, immagini o foto

- formato TIFF, JPG, EPS o PDF
- risoluzione delle immagini/foto da 300dpi in su
- ordinate in modo progressivo e usando numeri arabi.

Tabelle

Devono essere ordinate in modo progressivo, usando numeri romani, con numerazione separata rispetto a quella delle illustrazioni, anch'esse vanno inviate in formato elettronico.

Didascalie

A corredo delle figure e delle tabelle, devono essere dattiloscritte, a parte, su uno o più fogli formato Word.

I lavori di Presentazione di Casistica devono essere più concisi e accompagnati da un breve sommario. È necessario peraltro mettere ben in evidenza lo scopo del lavoro e descrivere in modo accurato, ma non prolisso, il caso clinico. Si consiglia di non superare le dieci voci bibliografiche. Ai manoscritti deve essere acclusa la seguente dichiarazione, firmata da tutti gli Autori: "Il (i) sotto-scritto (i) trasferisce (scono) il copyright concernente il presente articolo a: il Caduceo - Sede redazione - Via Machiavelli, 22 - 00185 Roma.

Egli (Essi) dichiara (no) che l'articolo, non è stato pubblicato in tutto o in parte e che non è presente nell'attesa di accettazione presso altre riviste".

N.B. Si invitano gli Autori, prima di inviare il manoscritto, ad una attenta rilettura dello stesso, sia per quanto riguarda la parte linguistica formale che quella dei contenuti, poiché la redazione, non riproponendo sempre la revisione delle bozze agli Autori, declina ogni responsabilità sulle modifiche interpretative apportate nella stesura definitiva del lavoro.

LE 10 DOMANDE PIÙ FREQUENTI POSTE DAI PAZIENTI

Andrea Limiti

Specialista in Cardiologia - www.andrealimiti.it
U.S.I. Lido di Ostia (Cardioimage) - Viale del Lido, 5/a



La terapia con farmaci anticoagulanti è ad oggi la più efficace difesa nei confronti dell'ictus, cerebrale che si può manifestare, con vari gradi di probabilità, nel paziente con tale aritmia. L'ictus come conseguenza della fibrillazione atriale è generalmente più esteso e foriero quindi di un maggior grado d'invalidità. A tale scopo, da quando questo stretto legame è stato dimostrato, il Paziente deve eseguire una terapia preventiva specifica a base di una classe di farmaci che hanno la capacità di ridurre il potere coagulativo del sangue ad un livello tale da consentire una residua efficace protezione in caso di emorragia e da proteggere la circolazione cerebrale da emboli (impurità presenti in circolo) responsabili poi del danno cerebrale. Fino ad alcuni anni orsono, l'unica classe di farmaci a disposizione per tale scopo era costituita da farmaci antagonisti della Vit K noti con il nome commerciale di Coumadin e Sintrom. Purtroppo una delle maggiori limitazioni di tali farmaci era legata all'estrema labilità nell'assorbimento e nella loro stabilità in circolo che obbligava il Paziente ad eseguire periodicamente, mediamente ogni 20 gg, dei controlli ematici (INR / PT) in seguito ai quali stabilire di volta in volta il dosaggio. Non solo, ma tutti gli alimenti ad alto contenuto di Vit. K (naturale antidoto), come ad esempio le verdure a foglia larga, dovevano essere banditi o comunque centellinati; la stessa cosa si presentava nell'assunzione di molti farmaci di uso comune (ad esempio gli antinfiammatori / antidolorifici, i cortisonici, molti antibiotici e così via) obbligando i Pazienti a prelievi ravvicinati ed esponendoli ad un maggior rischio di sanguinamento. Al contempo tutte queste variabili incidevano anche in senso opposto, ossia in un'oscillazione del grado di protezione cerebrale che si rifletteva in una minore copertura dal danno cerebrale. Da qualche anno invece, con alle spalle una importante letteratura basata su studi clinici che hanno coinvolto migliaia di pazienti, sono entrati nell'uso comune una nuova classe di farmaci denominati NUOVI ANTI-COAGULANTI ORALI o NAO o DOAC (come acronimo) che sono essenzialmente riconducibili a 4 molecole (DABIGATRAN, RIVAROXABAM, APIXABAN ed EDOXABAN). Le principali caratteristiche farmacologiche, che li differenziano dai loro predecessori, sono una rapida insorgenza d'azione (alcune ore) ed un'altrettanto rapida scomparsa dal circolo (mediamente 24 ore) così come una loro scarsa interazione con altri farmaci o alimenti. Studi di confronto rispetto alla vecchia classe hanno oramai definitivamente dimostrato un'efficacia quantomeno analoga a fronte di una maggiore sicurezza rispetto al loro più temibile effetto collaterale dato dall'emorragia cerebrale.

Nello studio di Cardiologia e di Medicina di Base afferisce pertanto un numero importante di pazienti che devono confrontarsi con queste classi di farmaci (per fare un esempio nella Regione Emilia Romagna, al 2014, l'1,9% della popolazione assumeva anticoagulanti orali) e pertanto molte sono le domande che ci vengono poste durante le visite. Abbiamo pensato quindi di riassumere le 10 domande più frequenti, relative esclusivamente ai nuovi anticoagulanti orali (che per semplicità da qui in poi chiameremo con il termine di NAO), come di seguito esposto.



D1. Dottore ho una fibrillazione atriale, ci sono controindicazioni assolute al loro utilizzo ?

R1. Sebbene i NAO siano una classe di farmaci sicura ci sono diverse situazioni nelle quali non possono essere prescritti. Tali situazioni sono:

- Presenza di valvole cardiache di tipo meccanico sia aortiche che mitraliche
- Presenza di protesi biologiche (relativamente ai primi tre mesi dal loro impianto)
- Procedure di valvuloplastica (relativamente ai primi tre/sei mesi dal loro impianto)
- Presenza di stenosi mitralica di grado moderato-severo
- Gravidanza
- Insufficienza renale e/o epatica severa
- Tendenza al sanguinamento
- Piastrinopenia o anemia di grado severo

D2. Dottore come faccio a sapere se sono eleggibile a questo tipo di terapia ?

R2. Fatto salvo le controindicazioni assolute, l'idoneità alla prescrizione dei NAO passa attraverso l'utilizzo di una tabella a punteggio (score) che ne stabilisce non solo l'eleggibilità ma ne indica contestualmente, in base al punteggio raggiunto, il rischio di eventi tromboembolici ad un anno senza terapia. Tale tabella, di seguito illustrata, è nota con il complesso nome di CHA2DS2-VASC Score. Un punteggio uguale ad 1 o sup ad 1 nel sesso femminile rende il paziente eleggibile all'uso dei NAO. Lo score è anche scaricabile da internet con la funzione di calcolo integrato del rischio di sviluppare un ictus ad un anno, al seguente indirizzo: <http://clincalc.com/Cardiology/Stroke/CHADS2VASC.aspx>

A. Limiti

FATTORE DI RISCHIO	PUNTEGGIO	PROBABILITÀ ANNUALE DI ICTUS
Età 65-74 aa	+1	Punteggio:
Età Sup o uguale a 75 aa	+2	0: rischio di ictus pari allo 1,9%
Sesso femminile	+1	1: rischio di ictus pari allo 2,8%
Scompenso cardiaco	+1	2: rischio di ictus pari allo 4,0%
Iperensione arteriosa	+1	3: rischio di ictus pari allo 5,9%
Pregresso ictus / TIA	+2	4: rischio di ictus pari allo 8,5%
Vasculopatia periferica	+1	5: rischio di ictus pari allo 12,5%
Diabete mellito	+1	6: rischio di ictus pari allo 18,8%

D3. Dottore ho un flutter atriale, devo lo stesso assumere i NAO?

R3. Quanto detto in termini di indicazioni, controindicazioni ed eleggibilità di prescrizione per la fibrillazione atriale vale in modo assoluto anche per il flutter atriale, indipendentemente dal modo e dalla durata in cui le due aritmie si manifestino (forme acute, parossistiche o croniche)

D4. Dottore con la sua ricetta posso andare in farmacia ed acquistare il farmaco?

R4. La rimborsabilità del farmaco si ottiene solo con la stesura di una sorta di permesso definito PIANO TERAPEUTICO che alcuni medici specialisti (cardiologi, internisti, neurologi, medici di PS) appartenenti al SSN possono redigere. Il PT verrà ovviamente redatto solo a patto che tutti i requisiti sopraelencati siano rispettati ed ha durata generalmente pari ad un anno

D5. Dottore ho ottenuto il tanto agognato piano terapeutico, cosa devo fare?

R.5 Il piano terapeutico, che generalmente ha validità annuale, deve essere portato al proprio Medico Curante per la sua attivazione, senza la necessità, come avveniva in passato, di recarsi presso la farmacia del proprio presidio ospedaliero. Tale piano terapeutico rende disponibile al paziente il farmaco prescritto per 52 settimane al termine delle quali non sarà più erogabile dal servizio sanitario fatto salvo un suo rinnovo. Attenzione però che il primo mese vengono consegnate due confezioni e gli altri mesi una sola. Ricordarsi sempre di richiedere, per tempo, prima della scadenza del piano terapeutico, un nuovo appuntamento al centro prescrittore per il suo rinnovo portando sempre analisi di laboratorio che siano state eseguite al massimo nei tre mesi precedenti, fatto salvo diversa indicazione

D6. Dottore ho smesso la vecchia terapia anticoagulante e sono passato ai NAO; mi hanno detto tutti che non devo più fare controlli analisi; è vero?

R6. La terapia con i NAO, sebbene estremamente più semplice, rispetto alla classe precedente, impone comunque dei controlli seriati nel tempo relativi quantomeno alla funzionalità renale, epatica ed all'emocromo. Infatti una riduzione della funzionalità renale, come ad esempio può avvenire nell'anziano nei periodi estivi per disidratazione, può associarsi ad una maggiore concentrazione del farmaco in circolo rendendolo pericoloso. Non è invece assolutamente necessario eseguire la determinazione del PT / INR.

D7. Dottore ho limitazioni nel tipo di alimenti o nella contemporanea assunzione di altri farmaci ? Devo prendere il farmaco a stomaco pieno o a stomaco vuoto?

R7. Per quanto concerne gli alimenti non ci sono controindicazioni qualitative, per i farmaci ci sono invece alcune attenzioni nell'uso concomitante di altri farmaci gastroprotettori o antiaritmici. Per tale ragione bisogna sempre far presente al medico prescrittore del piano terapeutico tutta la terapia seguita anche relativa ad altre patologie. Per la loro assunzione non ci sono particolari attenzioni fatto salvo che le capsule a base di DABIGATRAN non possono essere aperte e vanno ingerite con un bicchiere d'acqua, mentre lo XARELTO deve essere assunto a stomaco pieno. Nelle tre ore successive all'assunzione del farmaco, qualunque esso sia, bisogna evitare il contestuale uso di lassativi.

D8. Dottore mi sono dimenticato di prendere il farmaco, cosa devo fare?

R8 La mancata assunzione di una dose del farmaco automaticamente espone il Paziente a rischio di eventi tromboembolici e deve essere quindi evitata. Qualora tuttavia ciò dovesse capitare ci si può regolare secondo il seguente schema:

La dose mancante può essere assunta fino a 6 ore dopo per i farmaci che si prendono ogni 12 ore (Pradaxa, Eliquis /Apixaban,) e fino a 12 ore dopo per i farmaci in mono somministrazione (Xarelto, Lixiana). Dopo tali orari la dose va saltata.

D9. Dottore non ricordo con esattezza se ho preso o meno la terapia e forse per sbaglio ho preso due compresse, devo andare al PS?

R9. In caso di assunzione di una dose doppia per i farmaci che si assumono ogni 12 ore (Pradaxa, Eliquis,) saltare la dose successiva, mentre per quelli in mono somministrazione (Xarelto, Lixiana) continuare la terapia senza modifiche. Cosa fare in caso d'incertezza sulla reale assunzione della dose? Per i farmaci che si assumono ogni 12 ore (Pradaxa, Eliquis,) nessuna dose aggiuntiva, mentre per quelli in mono somministrazione (Xarelto, Lixiana) assumere una dose aggiuntiva.

Le 10 domande più frequenti poste dai pazienti

D10. Dottore devo togliere un dente, come devo fare con la terapia? Devo fare un periodo di terapia sostitutiva con l'eparina sottocute?

R10. Il rapido metabolismo di questa nuova classe di farmaci non comporta le complicate "terapie ponte" con l'eparina sottocute. Per valutare la sospensione e la ripresa successiva della terapia si valutano essenzialmente due elementi: il primo è il tipo di chirurgia o manovra diagnostica alla quale ci si deve sottoporre valutandone in pratica il rischio emorragico, mentre il secondo elemento è determinato dalla funzionalità renale. La valutazione contemporanea di questi due elementi porta ad un iter decisionale che può essere schematicamente descritto secondo quanto di seguito riportato:

- In caso si dovessero rendere necessarie *procedure diagnostiche invasive o interventi chirurgici con basso rischio emorragico* (estrazione dentale fino a tre denti, chirurgia paradentale, impianti odontoiatrici, interventi di cataratta o di glaucoma, chirurgia cutanea minore, endoscopie con o senza biopsia), bisogna comportarsi come segue:
 - Buona funzionalità renale: sospendere NAO 24 ore prima dell'intervento;
 - Ridotta funzionalità renale: sospendere NAO 36-48 ore prima dell'intervento;
 - Il farmaco può essere nuovamente assunto 6-8 ore dopo il termine della procedura.
- In caso si dovessero rendere necessari *interventi chirurgici ad aumentato rischio emorragico* comportarsi come segue:
 - Sospendere NAO 48 ore prima dell'intervento (comunque da concordarsi con il chirurgo/anestesista);
 - Il farmaco può essere nuovamente assunto dopo 48 ore (comunque da concordarsi con il medico operatore).

Rimane comunque indispensabile, da parte del medico curante, una valutazione attenta e personalizzata, della terapia con NAO che ovviamente tenga conto non solo delle linee guida internazionali, dei vari score e tabelle di rischio ma anche e soprattutto della singolarità del paziente, della sua fragilità, età e capacità di gestire domiciliariamente una terapia solo all'apparenza più semplice rispetto ad un recente passato. Al Paziente invece si chiede di non assumere il farmaco con superficialità ma con rigore, specie temporale, e di fare sempre riferimento al proprio Curante per ogni dubbio o situazione che in qualche modo possa interferire con la terapia stessa.

Bibliografia

- 2018 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS.
 The 2018 European Heart Rythm Association Practical Guide on use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. European Hearth Journal (2018) 00, 1-64.
 Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 11 th Edition 2016.
 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR).
 The 2018 European Heart Rythm Association Practical Guide on use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. European Hearth Journal (2018) 00, 1-64.
 2019 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Chronic Coronary Syndromes.

Atrofia vulvo vaginale in menopausa: il trattamento Laser Co2



Paolo D'Alessio

Specialista in Ginecologia e Ostetricia
Consulente in Ecografia Ostetrica Ginecologica
Diagnosi Prenatale e Medicina Materno Fetale
U.S.I. P.zza Vittorio - Via Machiavelli, 22
U.S.I. Prati - Via V. Orsini, 18
U.S.I. Furio Camillo (Cedilab) - Via Cerreto di Spoleto, 9/21

Introduzione

Si tratta di una progressiva modificazione della struttura del tessuto vaginale come conseguenza della perdita di elasticità dei tessuti dovuta all'età e, soprattutto, a seguito della carenza degli estrogeni. Con l'arrivo della menopausa, infatti, le ovaie smettono di produrre gli ormoni femminili (estrogeni) che normalmente permettono di mantenere lubrificato e nutrito il tessuto vaginale: la loro assenza rende così la mucosa vaginale più delicata e sottile, e dunque irritabile e soggetta a traumatismi. Nonostante il disturbo colpisca una donna su due in post-menopausa, la condizione è ancora poco nota: molte pazienti non sanno, infatti, che l'atrofia vaginale è legata alla carenza di estrogeni in menopausa e che la condizione, se non curata, è destinata a peggiorare. Secondo recenti statistiche, 6 donne su 10 pensano infatti che il problema prima o poi passerà con l'età.

L'atrofia vulvo-vaginale

L'atrofia vulvo vaginale è una condizione frequentissima dopo la menopausa, determinata dalla carenza degli estrogeni. Dopo tre anni dall'ultimo ciclo ne soffre dal 40% al 54,4% delle donne, ma a distanza di 10 anni dalla menopausa coinvolge quasi tutte le donne. L'atrofia vulvo vaginale può insorgere per menopausa naturale o chirurgica, ma può fessere determinata anche da patologie che abbiano richiesto un trattamento di radioterapia della pelvi o di chemioterapia. Nell'atrofia vulvo vaginale si ha l'involutione di tutti i tipi di cellule che compongono l'architettura dei tessuti vaginali e vulvari.

Questa condizione coinvolge anche la vescica e l'uretra, per cui è più appropriato parlare di sindrome genito-urinaria della menopausa.

Il sintomo principale è la secchezza vaginale che raramente è isolato, essendo spesso associato a disturbi cronici genito-urinari e sessuali che tendono a peggiorare nel tempo.

Altri sintomi vaginali sono:

- bruciore
- irritazione
- perdite vaginali biancastre
- vaginiti ricorrenti
- l'urgenza minzionale, che può dare incontinenza urinaria
- bruciore alla minzione (disuria)
- cistiti ricorrenti.
- cistiti post-coitali

- dolore ai rapporti (dispareunia introitale)
- calo del desiderio sessuale.

Il coinvolgimento della vescica e dell'uretra è riconducibile alla diminuzione degli ormoni sessuali che agiscono anche su questi organi, oltre che ad una lassità del pavimento pelvico che può insorgere in menopausa come conseguenza dei parti oltre che per la carenza ormonale.

È una patologia che si riflette sull'equilibrio e sull'armonia sessuale della coppia, infatti più aumentano i sintomi, in numero e gravità, più peggiora la qualità della vita della donna ma anche della coppia.

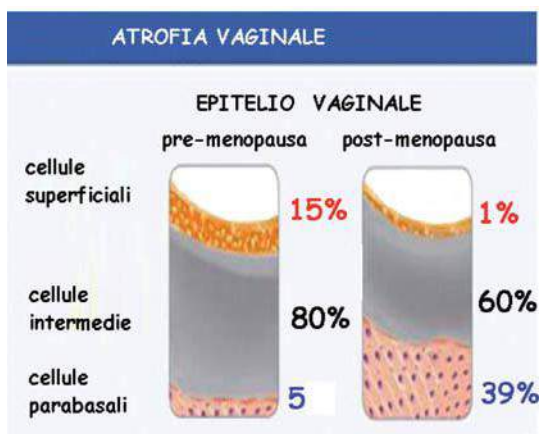
Anatomia della mucosa vaginale

La vagina si compone di:

- tunica mucosa
- tunica muscolare
- tunica avventizia

La tunica mucosa consiste di un epitelio e di una lamina propria. L'epitelio vaginale è un epitelio squamoso stratificato, non cheratinizzato. Si forma per proliferazione delle cellule dello strato basale, mentre le cellule superficiali dopo essere giunte a maturazione esfoliano.

La lamina propria è disposta al di sotto dell'epitelio e forma delle papille, è costituita da tessuto connettivo ricco in collagene ed in fibre elastiche e contiene molti vasi, principalmente capillari e linfociti, mancano le ghiandole, supporta e nutre lo stato epiteliale ed è fondamentale per l'architettura della parete vaginale. La componente di fondo del tessuto connettivo è costituita da protoglicani, attaccati a lunghe catene di acido ialuronico. I protoglicani trattengono grandi



Atrofia vulvo vaginale in menopausa: il trattamento Laser Co2

quantità di acqua e sono queste sostanze a mantenere il livello di idratazione della lamina propria.

L'elevata presenza di molecole di acqua si traduce in una elevata permeabilità della lamina propria con passaggio di sostanze nutritive, dai capillari ai tessuti e il drenaggio di prodotti del metabolismo dai tessuti ai vasi sanguigni e linfatici.

Così se la sostanza di fondo del tessuto connettivo è povera di acqua l'epitelio non riceve le sostanze necessarie per il suo sviluppo e la sua idratazione.

I fibroblasti sono le cellule maggiormente rappresentate nel tessuto connettivo. Sono capaci di produrre ed elaborare fibre (collagene, reticolari ed elastiche) come pure la componente di fondo del tessuto connettivo (proteoglicani, acido ialuronico e glicoproteine)

Dopo aver prodotto le componenti della matrice extracellulare gli stessi fibroblasti rimangono intrappolati dalle stesse fibre che hanno prodotto, ed entrano in uno stato di quiescenza trasformandosi in fibrociti. Si risvegliano in caso di danno tissutale ritornando ad essere attivi e sintetizzando nuovo collagene.

La mucosa vaginale si modifica in menopausa e si caratterizza per la prevalenza di fibrociti quiescenti, invece di fibroblasti, incapaci di produrre acido ialuronico ed altre molecole fondamentali della componente di fondo. Il contenuto di acqua della matrice extracellulare è basso e quindi vi è una scarsa permeabilità della lamina propria alle sostanze nutritive che dai vasi devono raggiungere l'epitelio.

La mucosa diventa, così, asciutta, fragile, poco nutrita, e vulnerabile ai traumi e alle infezioni.

Il ruolo degli estrogeni

La riduzione degli estrogeni in menopausa è associata a:

- alterazioni morfologiche dell'epitelio della mucosa vaginale;
- riduzione della vascolarizzazione e della trasudazione vaginale (secchezza);
- riduzione dei lattobacilli vaginali e aumento del pH vaginale.

La diminuzione degli estrogeni e del collagene rendono l'epitelio più sottile e più vulnerabile ai traumi. Il calo degli estrogeni provoca una riduzione dei lattobacilli (barriera contro le infezioni), ciò determina una modificazione del pH vaginale rendendo più possibile

lo sviluppo di microorganismi patogeni come batteri e funghi, e sviluppando così una maggiore propensione alle infezioni vaginali (vagini) e vescicali (cistiti).

Lo scopo della terapia vulvo-vaginale è quello di ripristinare il trofismo genitale, riportandolo ad una condizione simile a quella antecedente il calo degli estrogeni, determinando così la regressione ed il miglioramento della sintomatologia.

L'obiettivo della terapia vulvo-vaginale è pertanto quello di:

- ridurre i sintomi dell'atrofia vulvo-vaginale;
- preservare la funzione sessuale;
- ridurre le modificazioni anatomiche dovute all'atrofia;
- prevenire e trattare le infezioni.

La terapia della atrofia genito-urinaria si avvale dell'impiego di:

- emollienti ed idratanti (policarbofil, ac ialuronico);
- fitoestrogeni (soia, trifoglio rosso, etc);
- terapia ormonale sistemica, terapia ormonale locale;
- serm (ospemifene);
- Laser CO2.

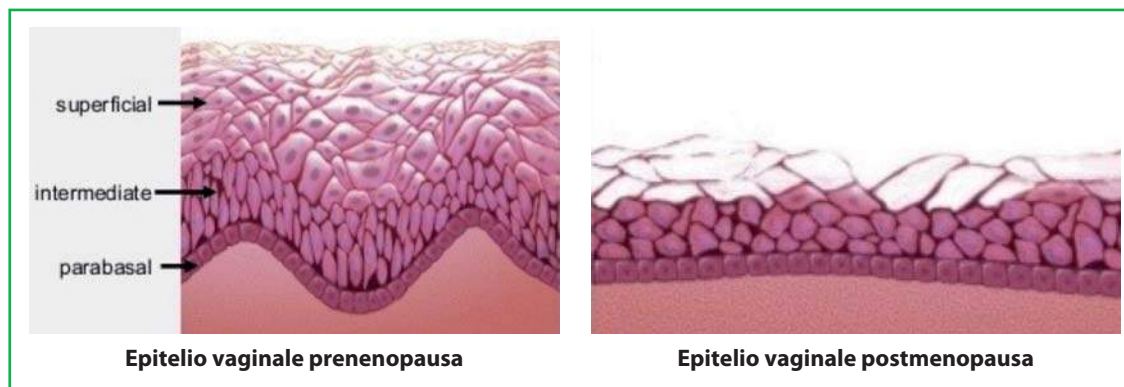
Laser CO2

Recentemente si è diffuso l'impiego del laser CO2 nel trattamento dell'atrofia vulvo vaginale.

Il meccanismo d'azione è determinato dalle alte temperature generate dal laser CO2 che inducono uno shock nei tessuti che determina un transitorio cambiamento nel metabolismo cellulare. In particolare si ha l'attivazione di una famiglia di proteine collegate allo shock termico chiamate HSP (heat shock protein), queste agiscono determinando la stimolazione di un fattore di crescita (TGF-beta), che gioca un ruolo cruciale nella risposta infiammatoria e nel processo fibrogenetico, attivando così i fibroblasti che inducono una riattivazione della produzione di collagene e matrice extracellulare.

Il laser è in grado di recuperare e stimolare l'attività metabolica tipica della premenopausa attivando la trasformazione dei fibrociti quiescenti in fibroblasti e stimolando così attraverso una nuova sintesi di collagene, acido ialuronico, glicosaminoglicani e proteoglicani.

Il risultato è una mucosa vaginale idratata, turgida, rugosa, si ha un vero e proprio rimodellamento della vagina con tutti i requisiti e le caratteristiche di un tessuto trofico e in stato di benessere.



Il ripristino dell'integrità vaginale consente di riattivare questi meccanismi che si perdono quando l'epitelio è atrofico come la lubrificazione vaginale.

La lubrificazione vaginale è mediata da fenomeni biochimici e neurovascolari e dipende dalla presenza di fluidi che sono generati da differenti strutture dell'apparato genitale.

La componente principale deriva dai capillari che portano acqua e nutrono l'epitelio vaginale. Il plasma fuoriesce così dal letto capillare per trasferirsi all'epitelio e agli strati più profondi della vagina. Durante l'eccitazione sessuale, come conseguenza della stimolazione del sistema nervoso parasimpatico, l'afflusso di sangue in vagina si incrementa rapidamente aumentando così anche la quantità di trasudato a livello dell'epitelio che va oltre la sua capacità di ritenzione, di conseguenza il trasudato si riversa nel lume vaginale lubrificandolo.

Con il normalizzarsi della tunica propria si ha la ricomparsa di vasi che sono così in grado di apportare sangue alla mucosa. Anche le ghiandole vestibolari possono trarre beneficio con ripristino della loro funzione. Il riformarsi e la stratificazione dell'epitelio con il suo contenuto in glicogeno che esfolia con le cellule consente ai lattobacilli di ripopolare la vagina con trasformazione del glicogeno in acido lattico, abbassamento del pH a valori fisiologici e ripristino di un ambiente ostile alla crescita di microrganismi patogeni che costituisce pertanto una naturale barriera contro le infezioni.

Modalità di esecuzione del laser vaginale CO2

L'intervento viene effettuato in ambulatorio, non richiede alcun tipo di anestesia, è assolutamente indolore non ha alcun effetto collaterale.

Non ha nessuna controindicazione e può essere utilizzato in pazienti oncologiche che hanno fatto radioterapia, chemioterapia e che sono tuttora in trattamento per il carcinoma della mammella.

Inoltre non richiede nessun tipo di preparazione, ma è necessaria una valutazione clinica recente della paziente, con pap test ed eventuale colposcopia.

Vengono effettuati di solito 3 trattamenti a distanza di un mese l'uno dall'altro ed il numero dei trattamenti dipende dal grado dell'atrofia genitale e dall'entità della sintomatologia.

Dopo 6 mesi - 1 anno si effettua un trattamento di mantenimento.

Al trattamento di solito fa seguito una terapia locale con acido ialuronico e sostanze lenitive per circa 8-10 giorni e si consiglia l'astensione dei rapporti sessuali per 5 giorni.

Già a distanza di una settimana dal primo trattamento è possibile riscontrare un sensibile miglioramento.

Risultati del trattamento con Laser CO2

Dalla sperimentazione effettuata, si sono ottenuti risultati soddisfacenti sulla base dello score di vaginal

health index (VHI) di Gloria Backman sia per quanto riguarda i sintomi vaginali che quelli urinari.

I risultati sulla sintomatologia urinaria sembrano essere correlati più che ad un'azione diretta del laser, che non supera gli 0.6 mm di profondità, quanto al fatto che una piccola quantità di calore viene rilasciata dagli strati più profondi della vagina alle strutture urogenitali tali da indurre dei cambiamenti strutturali confermati istologicamente che appaiono essere correlati al trofismo intrinseco della vagina ed al meccanismo estrinseco di continenza dell'uretra.

Un recente studio riporta risultati soddisfacenti nel 96% delle pazienti al follow-up, mentre l'86% delle pazienti dichiaravano di stare meglio già dopo il primo trattamento.

Le altre indicazioni del laser CO2 sono rappresentate da:

- dispareunia conseguente a trauma perineale da parto spontaneo, episiotomia, parto operativo vaginale;
- trattamento non chirurgico della lassità vaginale;
- incontinenza urinaria da sforzo di grado lieve in pazienti in cui ancora non vi è un'indicazione chirurgica o non desiderano essere sottoposti ad intervento chirurgico.

Conclusioni

Il problema più rilevante che riguarda questa patologia è che la donna non ne parla.

Tale condizione influisce negativamente sulla qualità della vita della donna stessa, che tenderà a evitare l'intimità di conseguenza, però, l'avversione ai rapporti è causa di sensazioni di rifiuto nel partner e ricorrenti litigi che possono causare crisi di coppia gravi.

La Società internazionale sulla menopausa invita le donne a riconoscere l'atrofia vaginale, a vincere l'imbarazzo e a favorire il dialogo con il ginecologo sul problema della sessualità, soprattutto in caso di rapporti dolorosi.

Da quanto sopra esposto sono numerose le strategie terapeutiche disponibili, dagli estrogeni alle sostanze che restituiscono elasticità e idratazione vaginale, fino alle tecnologie di ultima generazione come il laser, che permettono di migliorare la vita di coppia, la serenità della donna e consentono di prevenire i disturbi, anche, sul versante genito urinario.

Bibliografia

1. Genitourinary Syndrome of the Menopause, GSM Portman e Gass 2014.
2. Isaza PG et al: long-term effect of thermoablative frazionale CO2 laser treatment as a novel approach to urinary incontinence management in women with genitourinary syndrome of menopause, *Int Urogynecol J* DOI 10.1007/s00192-017-3352-1).
3. Sokol ER et al (An assessment of the safety and efficacy of a fractional CO2 laser for the treatment of vulvovaginal atrophy, *menopause* vol. 32 n 10 2016).

Yogurt, probiotici e lattici fermentati: alleati del microbiota intestinale



Linda Leone

Biologa Nutrizionista
U.S.I. Pietralata - Via dei Durantini, 362

Sulla base della moderna letteratura scientifica, è sempre più evidente che la nostra salute è strettamente legata ai miliardi di microbi che in condizione di benessere vivono in perfetto equilibrio e sono di supporto alle cellule dei nostri tessuti e organi. Il nostro corpo è un vero e proprio concentrato di moltissime varietà di specie di microorganismi, che contribuiscono alla nostra salute e al complessivo funzionamento dei nostri organi, tanto che il microbiota intestinale è considerato un vero e proprio organo! Dal suo stato di salute dipendono molte attività bio-funzionali: immunità, digestione, rapporto tra intestino e cervello, salute della pelle, dell'apparato respiratorio e del cuore. Pertanto, è fondamentale mantenerlo in salute. A tal proposito, l'importanza e l'attenzione sempre più crescente all'alimentazione e ad una dieta equilibrata ricca di probiotici.

Che cosa è il microbiota?

Il microbiota intestinale, termine che ha sostituito il precedente termine utilizzato per indicare la microflora intestinale, è l'insieme dei batteri non patogeni, dotati di particolari proprietà fisico-metaboliche. È composto da migliaia di differenti specie microbiche e da più di 150.000 tipi di batteri, per un peso pari a 1,5-2 kg.

Alla nascita l'apparato digerente è completamente sterile ma già dopo alcune ore tutta la superficie intestinale viene colonizzata dai batteri; la modalità del parto influenza la caratterizzazione del microbiota intestinale sia in termini di uniformità, di abbondanza e composizione. Successivamente una serie di fattori come: tipo di allattamento (al seno o latte artificiale), svezzamento e uso frequente di antibiotici entro i primi 3 anni di vita, influenzano la formazione e lo sviluppo del microbiota. Il tratto gastrointestinale risulta essere l'habitat maggiormente colonizzato; solamente il colon contiene oltre il 70% di tutti i microbi nel corpo umano, mentre pelle e mucose solo un 5 o 10%. L'intestino umano ha una superficie stimata di un campo da tennis (circa 250 metri quadrati) rappresentando così una superficie importante per la colonizzazione microbica. Il profilo batterico intestinale è diverso nei vari soggetti, ma le 160 specie di microrganismi non patogeni, possono essere ricondotte a cinque phyla (famiglie): Firmicutes, Bacteroides, Actinobacteria, Proteobacteria e Fusobacteria

I phyla dominanti sono i Firmicutes e i Bacteroides che costituiscono più del 90% delle specie batteriche nell'intestino; rientrano in questa classificazione: Clostridium, Lactobacillus, Streptococcus e Staphylococcus. (fig. 1)

La normale interazione tra microbi intestinali e il loro ospite è un rapporto *simbiotico*, benefico per entrambi: l'ospite, ossia l'intestino umano, mette a disposizione

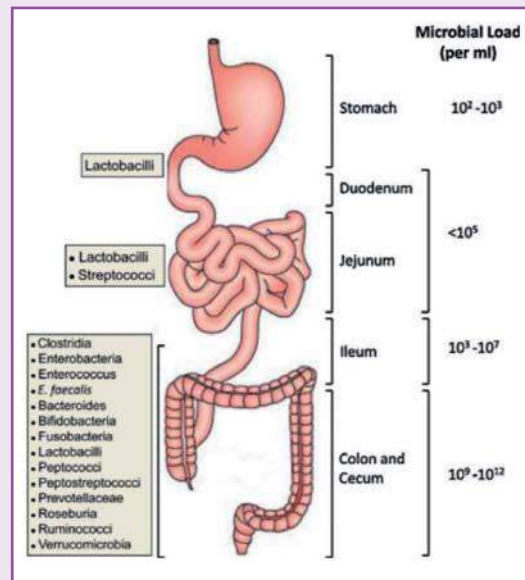


Fig 1. - Composizione e distribuzione del microbiota.

un habitat ricco di nutrienti e il microbiota fornisce elementi utili alla sua salute. Quando queste comunità vivono in **equilibrio** vi è una condizione definita di **eubiosi**. Al contrario, quando viene a mancare l'equilibrio tra i diversi elementi che compongono il microbiota intestinale, si parla di **disbiosi**, una condizione associata all'insorgenza di alcune patologie come malattie metaboliche, autoimmuni, infezioni batteriche e tumori del colon. Questo perché il microbiota gioca un ruolo essenziale nello sviluppo e nel mantenimento del buono stato di salute del nostro organismo.

Il ruolo del microbiota

I batteri intestinali svolgono **funzioni nutrizionali** importanti: traggono l'energia necessaria attraverso il metabolismo degli zuccheri e delle proteine; i polisaccaridi non digeribili della dieta (es. la cellulosa) vengono trasformati grazie ad enzimi batterici che trasformano il materiale derivante dagli alimenti in sostanze volatili (anidride carbonica, idrogeno solforato, ecc.) e acidi grassi a catena corta: l'acido acetico, l'acido butirrico e l'acido propionico. La sintesi degli acidi grassi determina un'acidificazione del pH intestinale, che funge da sistema di difesa contro i microrganismi patogeni e consente la crescita delle cellule intestinali epiteliali, favorendone la proliferazione e la differenziazione. (fig. 2)

Un ruolo fondamentale svolto dal microbiota è quello di competere con i batteri potenzialmente patogeni:

- Producendo sostanze in grado di inattivarli;
- Alterando il pH intestinale, rendendo in questo modo, l'ambiente non idoneo alla loro sopravvivenza;

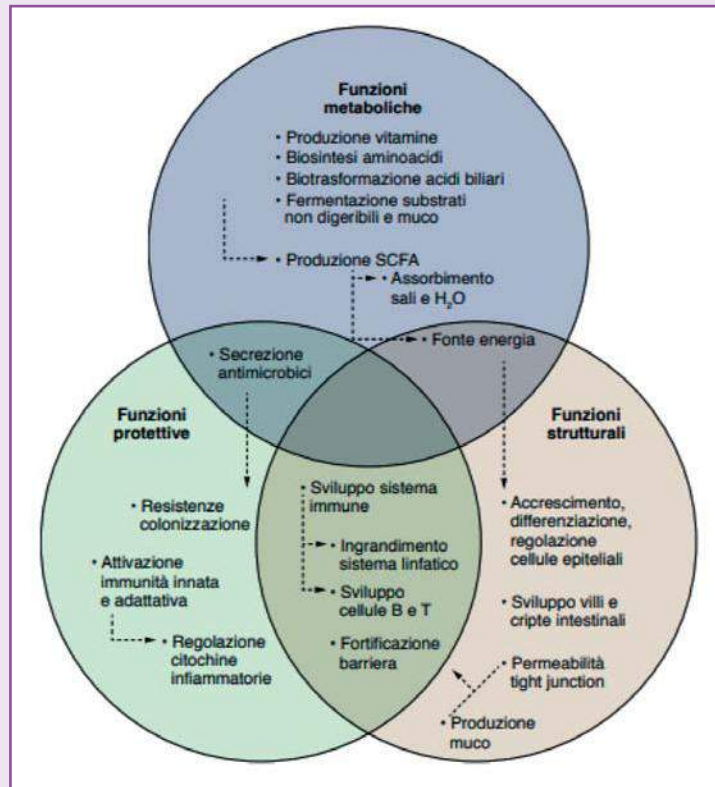


Fig 2. - Funzioni del microbiota.

- Sottraendogli nutrienti;
- Mantenendo l'integrità della mucosa intestinale formata da batteri, muco e cellule epiteliali che rappresentano un importante sistema di difesa nei confronti dei fattori patogeni presenti nel lume intestinale.

Quando questo equilibrio viene compromesso a causa di diete squilibrate o per malattie virali, ad esempio l'influenza o per l'uso di antibiotici, e prevalgono le forme patologiche, ne conseguono alterazioni della funzionalità intestinale. Le manifestazioni cliniche più ricorrenti sono: gonfiore addominale, stipsi, meteorismo, infiammazioni croniche, nausea, infezioni ricorrenti ma e in alcuni casi anche il cancro al colon.

Come intervenire per mantenere l'equilibrio tra i diversi batteri intestinali?

L'alimentazione svolge un ruolo cruciale nel favorire lo sviluppo e il mantenimento un microbiota ottimale. Le cattive abitudini alimentari, l'obesità, l'abuso di cibo spazzatura, l'uso prolungato di antibiotici non fanno altro che comprometterlo. Il microbiota può essere modulato con prebiotici (come la fibra alimentare che funge da fertilizzante per i microrganismi) e con l'assunzione di probiotici (ceppi batterici selezionati, vivi e attivi, che conferiscono benessere all'organismo). Il termine "**probiotico**" deriva dall'unione dalla preposizione latina pro ("a favore di") e dal sostantivo

greco bios, che significa vita. I probiotici vengono definiti ufficialmente dalla FAO (Organizzazione per l'alimentazione e l'agricoltura delle nazioni) e dall'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità) come "*organismi vivi che, somministrati in quantità adeguata, apportano un beneficio alla salute dell'ospite*". Un microrganismo può essere definito un "probiotico" quando:

- soddisfa i requisiti di sicurezza stabiliti dall'European Food Safety Authority (EFSA);
- si presenta attivo e vitale a livello dell'intestino,
- è in grado di colonizzare l'habitat intestinale e moltiplicarsi all'interno dell'organismo. Viene utilizzato per integrare la microflora intestinale dell'organismo umano. I probiotici devono mantenere una buona conservabilità negli alimenti e nelle preparazioni e contenere un gran numero di cellule vitali al momento del consumo. La quantità minima sufficiente per ottenere una temporanea colonizzazione dell'intestino da parte di un ceppo microbico è di almeno 10^{10} cellule vive per giorno. Le specie più comunemente utilizzate sono batteri (es. *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*) e lieviti (es. *Saccharomyces boulardii*)

I meccanismi con i quali i probiotici esercitano i propri effetti protettivi possono essere diretti, sugli organi e sui tessuti dell'ospite, o indiretti, mediante modulazione del microbiota intestinale e comprendono:

- la promozione della funzione di barriera della parete gastrointestinale;
- la regolazione delle risposte immunitarie locali e sistemiche, tramite la produzione di IgA e citochine antinfiammatorie;

Yogurt, probiotici e lattici fermentati: alleati del microbiota intestinale

- l'antagonismo nei confronti di batteri patogeni;
- la sintesi di composti ad attività enzimatica o di metaboliti benefici per l'ospite.

Accanto ai probiotici, svolgono un ruolo importante nel mantenimento della salute del microbiota intestinale, i **prebiotici**, sostanze di origine alimentare non digeribili tipo l'inulina, i frutto-oligosaccardi (FOS), l'amido resistente, il lattulosio, che assunte in quantità opportune, favoriscono la crescita selettiva dei ceppi batterici protettivi, modulando il transito intestinale e l'attività fermentativa, prevenendo, in tal modo, la comparsa di disbiosi intestinale. Gli alimenti ricchi di prebiotici sono soprattutto alimenti ricchi in fibra come avena, asparagi, legumi e frutta secca.

Infine, è importante evidenziare il ruolo svolto dai **simbiotici** ossia "una miscela di probiotici e prebiotici che influiscono positivamente sull'ospite, migliorando la sopravvivenza e la colonizzazione di microrganismi vivi nel tratto gastrointestinale, stimolando la crescita e/o attivando il metabolismo di uno o di un numero limitato di batteri benefici, migliorando così lo stato di salute dell'ospite". Tra le combinazioni in commercio troviamo: Bifidobatteria e frutto-oligosaccardi (FOS), *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) e inulina, oppure Bifidobacteria e Lactobacilli con FOS o inulina.

Focus su yogurt e lattici fermentati

Uno dei fattori che ha aiutato l'uomo a mantenere forte il proprio microbiota intestinale è stato il consumo degli alimenti fermentati, che ritroviamo in molti popoli del mondo; infatti la pratica di fermentare il cibo è antichissima; già i Persiani, gli Indi e gli Egizi, 2.500 anni prima di Cristo preparavano i lattici fermentati.

Per capire scientificamente il valore aggiunto dei lattici fermentati bisognerà aspettare i primi anni del Novecento quando Ilya Ilyich Metchnikov (1845-1916), un microbiologo russo, evidenziò l'azione benefica dei lattici fermentati sull'organismo, in particolare sul microbiota.

Yogurt, latte cagliato, kefir, buttermilk, Yakult e gli altri prodotti che ormai affollano il banco frigo dei supermercati hanno una cosa in comune: sono tutti cosiddetti lattici fermentati. **I lattici fermentati sono considerati "preparazioni latte speciali" (art 46 R.D. del 1929) e si ottengono inoculando nel latte pastorizzato o sterilizzato, particolari ceppi microbici che attraverso la loro attività metabolica provocano profonde modifiche nella composizione chimica e nei caratteri organolettici del latte d'origine.**

I lattici fermentati si suddividono in lattici acidi (quali, yogurt, leben, gioddu ecc) e lattici acido-alcolici (quali, Kefir, Koumis...) a seconda che siano caratterizzati da fermentazione acida o acida alcolica contemporaneamente.

In Italia la denominazione di **yogurt** è riservata solo ai derivati del latte ottenuti mediante l'inoculazione di una coltura mista di soli due fermenti (*Lactobacillus Bulgaricus* e lo *Streptococcus thermophilus*) che si moltiplicano secondo una relazione simbiotica.

La principale trasformazione operata dai microrganismi

è la fermentazione lattica e dura dalle 4 alle 9 ore. Durante questa fase i batteri crescono e si moltiplicano, provocando, tra le altre, **la trasformazione di lattosio in acido lattico**, nonché la coagulazione delle caseine con formazione di un coagulo soffice e poco compatto al quale è dovuto il classico aspetto denso dello yogurt.

In generale, lo yogurt è ricco di proteine di origine animale, quindi ad elevato valore biologico, e di calcio che, per il suo legame con l'acido lattico, è maggiormente biodisponibile rispetto al latte di partenza. Le vitamine del gruppo B, fornite dai fermenti lattici, svolgono un'azione protettiva sia epatica che intestinale e la presenza dell'acido lattico favorisce l'assorbimento di calcio e fosforo. I lactobacilli, invece, favoriscono il ricambio della bile, incrementano l'acido folico, vitamina essenziale in gravidanza per la prevenzione di alcuni difetti del feto, come la spina bifida. Una delle varietà di yogurt che si sta pian piano diffondendo sempre più nella nostra cultura è sicuramente lo **yogurt greco**. Rispetto agli altri yogurt tradizionali che in seguito alla fermentazione vengono filtrati due volte, quello greco subisce una terza filtrazione, risultando così più cremoso e consistente, ma soprattutto meno ricco di siero e quindi di lattosio (caratteristica che lo rende più digeribile e più tollerabile e più idoneo per coloro che sono intolleranti al lattosio) a beneficio della concentrazione proteica (9 g in 100 g di prodotto, circa il doppio dello yogurt tradizionale) che lo rende un alimento con un ottimo potere saziante, da non sottovalutare nelle diete ipocaloriche.

Nel caso in cui la fermentazione del latte non sia operata dai microrganismi specifici dello yogurt, (ossia lo *Streptococcus thermophilus* o *Lactobacillus bulgaricus*) ma anche da altri microrganismi, il prodotto - che non può essere definito yogurt - assume la definizione generica di "*latte fermentato*". Alcuni di questi prodotti assumono nomi legati alla tradizione dei luoghi dove storicamente venivano preparati, altri hanno nomi di fantasia, ma il loro schema di produzione è invariato.

Il **latte cagliato**, ad esempio, è fermentato spontaneamente ad una temperatura di circa 20-30°C da parte della flora batterica autoctona e assume vari nomi a seconda del paese di produzione.

Il **latticello** (in inglese **buttermilk**), invece, si ottiene dal residuo della produzione del burro, ciò implica che la maggior parte dei grassi sia stata eliminata durante il processo di formazione del prodotto; pertanto l'apporto calorico è bassissimo, circa 25/30 calorie per 100 ml di prodotto. È ricco di lattosio. Negli USA e nei Paesi Nordici è molto utilizzato per esempio nella preparazione dei pancakes o nella marinatura del tipico pollo fritto americano; in Italia invece è poco diffuso. Il **kefir** è molto diffuso tra le popolazioni orientali, ricco di probiotici e fermenti lattici, è prodotto dalla fermentazione del latte fresco innescata da "grani" di Kefir, colonie di microrganismi di specie diverse e lieviti vivi. È una buona fonte di calcio, proteine e potassio. La fibra indigeribile in esso presente, il kefirano ha proprietà infiammatorie e rafforza le difese immunitarie (fig 3).

Yakult è un latte fermentato a opera del *Lactobacillus casei Shirota*. Prima della fermentazione, il latte è addi-



Fig 3. - Grani di Kefir.

zionato di glucosio e viene sottoposto ad un trattamento termico elevato che gli conferisce l'aroma del latte caramellato; Ha un ridotto contenuto di sodio ed è privo di grassi. È disponibile in commercio in tre versioni disponibili: *Yakult*, *Yakult Light* (con estratto di foglie della Stevia, ha il 37% in meno di calorie) e *Yakult Plus* (con fibre e vitamina C, che contribuiscono al buon funzionamento del sistema immunitario).

Le ricerche in questo campo continuano e sono da prevedere sviluppi interessanti che potranno influire notevolmente sulla nutrizione, sull'equilibrio fisiologico del nostro organismo e sulla terapia di molte patologie. Per difenderci dalle sostanze nocive, con cui quotidianamente veniamo in contatto, non è sufficiente una dieta corretta, occorre integrarla, oltre che

con uno stile di vita adeguato, con dei buoni batteri capaci di presidiare gli avamposti della nostra salute.

Bibliografia e sitografia

http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1016_allegato.pdf

https://www.recentiprogressi.it/allegati/02296_2016_06/fulltext/04_Capurso%20L%20-%20Microbiota.pdf

http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1016_allegato.pdf

http://www.assolatte.it/it/home/salute_benessere_detail/1433415663036/1507294595867

Aldo mariani Costantini-Carlo Cannella-Gianni Tomassi, "Alimentazione e nutrizione umana", Il pensiero Scientifico Editore, 2006.

http://www.assolatte.it/zpublish/4/uploads/4/pubbl_cons/13714843928109596476_Libro_Bianco_Compendio_medici_Sole24ore.pdf 'Libro Bianco sul latte e i prodotti lattiero caseari'

<https://yakult.it/dal-1935-un-profilo-unico/>

https://www.pacinimedica.it/wp-content/uploads/probiotici_w.pdf

https://www.corriere.it/salute/nutrizione/yogurt_latti_fermentati_31dc84f0-2aff-11dd-9793-00144f02aabc.shtml

<https://www.lastampa.it/salute/2017/03/14/news/latte-fermentato-e-yogurt-in-che-misura-fanno-bene-alla-salute-1.34634921>

Cappelli P, Vannucchi V, Chimica degli alimenti, Conservazione e trasformazione, Zanichelli, 2005.



La Metodologia One-Stop applicata ai Servizi Sanitari

Franco Bianco, Paola Presutti**, Giovanni Mangia****

*già Direttore del Servizio di Anestesia e Rianimazione 1 - Azienda Ospedaliera S. Camillo Forlanini di Roma, attualmente Anestesista presso USI Piazza Vittorio - Via Macchiavelli 22, Roma.

**Titolare dell'Incarico Professionale di Assistenza Post-Operatoria Pediatrica - UOC Anestesia e Rianimazione 1 - Azienda Ospedaliera S. Camillo Forlanini di Roma.

***Titolare dell'Incarico Professionale di Coordinamento dell'Attività Anestesiologica Pediatrica - UOC Anestesia e Rianimazione 1 - Azienda Ospedaliera S. Camillo Forlanini di Roma, attualmente in aspettativa presso l'Agenzia di Tutela della Salute (ATS) della Città Metropolitana di Milano in qualità di Dirigente Medico di Igiene, Epidemiologia e Sanità Pubblica

Per One-Stop si intende un modello organizzativo, che facilita l'utilizzo delle prestazioni delle Strutture tramite la riduzione del numero degli accessi degli utenti/pazienti. Tale risultato può essere ottenuto "concentrando" in un unico appuntamento la maggior parte, meglio se tutte, le componenti di una procedura. Tale modello organizzativo "semplificato per l'utente/paziente e, spesso, anche per gli operatori e per i Servizi di appartenenza", può essere implementato solo se la sua efficacia è almeno pari alla modalità tradizionalmente prevista.

Introdotta originariamente nel settore commerciale e nei servizi amministrativi alle persone (es. Sportello Unico), la One-Stop si è rapidamente diffusa in diversi settori della Medicina. In quest'ultimo caso è conosciuta genericamente come One-Stop Clinic, ma sono descritte alcune varianti per l'aggiunta del settore specifico di applicazione ad esempio, quando viene applicata alla chirurgia, si definisce One-Stop Surgery. È implementata nei casi in cui si desidera raggiungere in tempi rapidi ad una diagnosi, oppure quando è opportuno ridurre i disagi organizzativi legate alle terapie (mediche o chirurgiche) ed infine negli screening (compreso quelli pre-operatori).

In campo diagnostico la One-Stop trova frequente applicazione nel campo delle tumefazioni mammarie allorché le donne individuano occasionalmente un nodulo mammario ad esempio durante la doccia. Tale "scoperta" può comportare l'esigenza di arrivare in tempi rapidi alla diagnosi del tipo di nodulo. La rapida presa in carico e quindi la tempestività della diagnosi, anche per i loro intrinseci aspetti psicologici, dovrebbe rappresentare uno dei requisiti di qualità delle "Breast Unit" tenendo presente che tale obiettivo potrebbe essere raggiunto dall'adozione della metodologia One-Stop (1).

Nell'uomo analoga preoccupazione è generata dalla comparsa del primo episodio di ematuria alla base del quale può esservi una neoplasia maligna (2, 3).

Altre rilevanti applicazioni sono la Chirurgia Generale e Specialistica per esecuzione di procedure a bassa invasività chirurgica, Grading 1-2 (es. Tunnel Carpale) a carico di pazienti esenti da co-morbosità invalidanti e classificati come appartenenti allo Stato Fisico 1-2 della Classificazione dell'*American Society Anesthesiologist* (ASA Physical Status) (4, 5, 6, 7).

Infine, la One-Stop può essere utilizzata nello Screening Anestesiologico Pre-Operatorio (*One Stop Anesthesia*) per interventi in Day Surgery e per l'esecuzione di Procedure Diagnostiche-Terapeutiche (Esami

Radiologici, Endoscopici, etc) al di fuori della Sala Operatoria (Non Operating Room Anesthesia, N.O.RA.) (8).

Nella Tabella 1 sono riportate le principali applicazioni della One-Stop.

Di seguito gli Autori riportano la loro esperienza nella *One Stop Anesthesia* (OSA) procedura di screening di valutazione pre-operatoria che tramite un questionario anestesiologico, compilato dal Chirurgo e/o da Infermieri dedicati in occasione della prima visita chirurgica, consente di stabilire all'Anestesista, in un secondo momento, da desk, il Timing della Visita Pre-Operatoria. Nei Pazienti OSA Positivi la visita anestesiologica verrà effettuata la mattina stessa dell'intervento chirurgico, consentendo così di evitare un accesso ospedaliero, mentre in quelli Negativi la visita avverrà, qualche giorno prima, in Pre-Ospedalizzazione modalità utilizzata di routine nella maggior parte delle Strutture Sanitarie.

Il Timing della Visita Anestesiologica Pre-Operatoria nella Day Surgery Pediatrica. La "One-Stop Anesthesia"

Nella Tabella 2 sono riportati le possibili modalità di Timing della Visita Anestesiologica Pre-Operatoria. Nella Figura I viene riportata il Percorso Assistenziale del Timing della Visita Anestesiologica.

Negli anni 2007-2008, allo scopo di validare il Percorso della One-stop Anesthesia, già innanzi accennato, fu condotto uno studio di accuratezza diagnostica tramite il calcolo della sensibilità e della specificità. Si mise a confronto, in singolo cieco, la scelta effettuata a tavolino da un Anestesista tramite il questionario anestesiologico, precedentemente compilato dai Chirurghi all'atto della prima visita chirurgica, con il Gold Standard rappresentata dalla visita eseguita dall'Anestesista che, nel caso della One Stop, viene eseguita la mattina prevista per l'intervento. La sensibilità fu pari al 97%, la Specificità al'88%, l'accuratezza quindi fu del 96% (8).

Le motivazioni che spinsero gli Autori a sperimentare tale modello derivavano dal tentativo di ridurre il disagio dovuto ai lunghi percorsi a cui erano, e sono tuttora, sottoposti i bambini e le famiglie per recarsi nei Centri di Chirurgia Pediatrica. Tale disagio impatta in particolar modo sulle famiglie ed i bambini provenienti da fuori Roma. Bisogna tener presente infatti



Tab 1. - Applicazioni della One-Stop in Medicina.

	Caratteristiche	Vantaggi	Svantaggi
One Stop "Breast Clinic"	Le donne che desiderano arrivare ad una rapida diagnosi, in caso di riscontro occasionale di tumefazione mammaria, contattano la "Breast Unit" che fissa in tempi brevi l'appuntamento One-Stop. Le visite e gli esami completi verranno effettuati in un accesso unico. Gold Standard sarebbe l'accesso diretto.	Riduzione dei tempi della diagnosi. Presa in carico da parte di tutti gli Specialisti. Riduzione dell'ansia pre-diagnosi e gestione psicologica della donna. Riduzione dei costi indiretti da parte delle pazienti e delle famiglie	Attività di Coordinamento degli Specialisti e di disponibilità delle apparecchiature di complessa implementazione. Possibile aumento dei costi diretti da parte delle Strutture.
One Stop "Ematuria"	Gli uomini che, in presenza di ematuria, vogliono arrivare rapidamente ad una diagnosi contattano l'Unità One-Stop Ematuria (generalmente afferente ad una Struttura di Urologia). Sarà definito in tempi brevi un accesso di diagnosi fermo restando che, anche in questo caso, il Gold Standard sarebbe l'accesso diretto.	Riduzione dei tempi della diagnosi. Riduzione dell'ansia pre-diagnosi e gestione psicologica del paziente. Riduzione dei costi indiretti da parte delle pazienti e delle famiglie	Attività di Coordinamento degli Specialisti e di disponibilità delle apparecchiature di complessa implementazione. Possibile aumento dei costi diretti da parte delle Strutture.
One Stop "Surgery"	Per alcune procedure chirurgiche di facile diagnosi da parte del Medico di Medicina Generale (MMG) e a bassa invasività chirurgica (Grading), in particolare per la terapia chirurgica dell'ernia inguinale e del tunnel carpale, può essere programmato l'accesso diretto all'attività operatoria con abolizione della valutazione in Pre-Ospedalizzazione da parte del Chirurgo della Struttura. Il Chirurgo della Struttura, dopo la conferma della diagnosi, opera il paziente nello stesso giorno dell'accesso.	Riduzione degli accessi ospedalieri, in particolare di quelli della Pre-Ospedalizzazione, con riduzione dei costi diretti ed indiretti	Implementazione, potenzialmente controversa, di un Percorso condiviso tra MMG e Chirurghi per individuare i Veri Positivi ed escludere i Veri Negativi per tendere ad accettabile accuratezza diagnostica.
One Stop in "Pediatric Surgery"	Per alcune procedure chirurgiche di facile diagnosi da parte dei Pediatri di Libera Scelta (PLS) o su richiesta di altri Specialisti (es. Dermatologi per l'asportazione di Nevi) o di altre Strutture (es. Onco-Ematologia per l'asportazione di Cateteri Venosi Centrali), tutte procedure a basso Grading, il Chirurgo Pediatra della Struttura, dopo la conferma della diagnosi, opera il paziente nello stesso giorno dell'accesso.	Riduzione degli accessi ospedalieri, in particolare di quelli della Pre-Ospedalizzazione, con riduzione dei costi diretti ed indiretti	Implementazione, potenzialmente controversa, di un Percorso condiviso tra PLS e Chirurghi Pediatri per individuare i Veri Positivi ed escludere i Veri Negativi. Alto rischio di bassa accuratezza diagnostica nella patologia chirurgica specialistica e di selezione e preparazione preoperatoria dei bambini
One Stop "Anesthesia"	Il Chirurgo, in collaborazione con l'Equipe Infermieristica (Nurse- Led Pre-Admission), all'atto della 1° visita compila un Form Anestesiologico che verrà consegnato successivamente all'Anestesista. Questi, in base al contenuto del questionario, deciderà, a tavolino, il Timing della Visita Anestesiologica.	Nei pazienti OSA Positivi la visita verrà effettuata il giorno stesso dell'intervento chirurgico. Viene evitato in tal modo un accesso ospedaliero, quello della Pre-Ospedalizzazione, con riduzione dei costi diretti ed indiretti	Necessità di implementazione di un percorso assistenziale ampiamente condiviso. Rischio di Falsi Positivi.

che i Centri di Chirurgia Pediatrica non sono omogeneamente distribuiti nel territorio della Regione Lazio ma sono concentrati nella Capitale. Agli Autori appariva eccessivo, in base alla loro esperienza, il rapporto sfavorevole costi/benefici della valutazione preoperatoria tradizionale (comprendente cioè un accesso in Pre-Ospedalizzazione) in termini di disagio a carico delle Famiglie rispetto alla reale utilità clinica. In definitiva, essendo la valutazione preoperatoria anestesiologica fondamentalmente un sistema di screening, si ipotizzò di sostituire il contatto diretto face-to-face della Pre-Ospedalizzazione con un questionario anamnestico. Questo sistema non annulla la visita anestesiologica del bambino prima dell'ingresso in sala operatoria, che resta obbligatoria, ma invece di

due (In Pre-Ospedalizzazione ed il giorno dell'intervento) nella One-Stop si riduce ad una sola cioè solamente a quella che viene eseguita la mattina dell'intervento.

Dopo la fase sperimentale della durata di circa due anni, le Direzioni Aziendali (Sanitaria e Generale) dell'Azienda Ospedaliera S. Camillo-Forlanini di Roma adottarono il Modello con una Deliberazione ad hoc. Tale percorso è stato condiviso con i Chirurghi Pediatri e con i Pediatri di Libera Scelta. È utilizzato in oltre il 95% della Chirurgia in Day Surgery ed ha interessato finora circa 10.000 bambini.

In uno studio successivo è stata valutata a posteriori la "qualità percepita" sottoponendo ad un campione di famiglie, che aveva usufruito della One Stop An-

La metodologia One-Stop applicata ai Servizi Sanitari

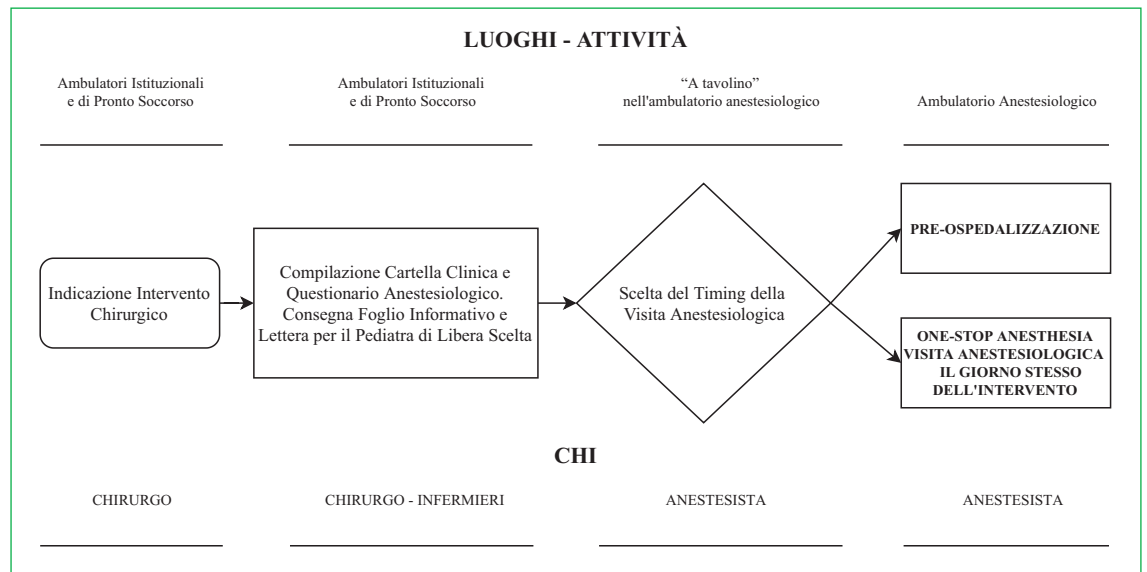
Tab 2. - Modalità di Timing della Visita Anestesiologica Pre-Operatoria.

Applicabilità				
Tipo di Timing	Caratteristiche	(ASA-Grading)	Vantaggi	Svantaggi
Contestuale al Chirurgo	L'anestesista visita il paziente dopo il chirurgo nello stesso giorno di indicazione dell'intervento (1a visita chirurgica)	Tutti ASA e Grading	Può eliminare l'accesso in Pre-Ospedalizzazione. Contatto immediato anestesista-paziente (precoce evidenza di problemi fisici, efficace riduzione ansia, etc)	Necessità della presenza dell'anestesista negli ambulatori istituzionali. Perdita dei casi visitati dal Chirurgo all'esterno degli ambulatori istituzionali (es. libera professione). Lista attesa breve
In regime di ricovero ordinario	L'anestesista visita il paziente il giorno precedente l'intervento in ricovero ordinario.	Tutti ASA e Grading	Consente di effettuare una buona valutazione dello stato fisico del paziente ma talvolta vi è insufficiente tempo di preparazione	Non consentito per la day surgery
In Pre-Ospedalizzazione	L'anestesista visita il paziente 2-3 gg. prima dell'intervento	Tutti ASA e Grading	Consente di effettuare una buona valutazione dello stato fisico del paziente e preparazione all'intervento	Necessità della presenza dell'anestesista nella Pre-Ospedalizzazione. Non riduce gli accessi ospedalieri
One-Stop Surgery	Anestesista e Chirurgo visitano il paziente la mattina dell'intervento. Il paziente è inviato da altri specialisti esterni alla Struttura.	Day Surgery	Accesso diretto	Alto rischio di Falsi Positivi. Utilizzabile prevalentemente per procedure che non richiedono una diagnosi chirurgica (es. rimozione catetere venoso centrale)
One-Stop Anesthesia	L'anestesista visita il paziente la mattina dell'intervento in base ad uno screening dei dati anamnestici	Day Surgery	Riduce gli accessi ospedalieri. Elevata accuratezza diagnostica dello screening. Dati anamnestici necessari per la visita anestesiologica disponibili già dalla 1a visita chirurgica	Esistenza di Falsi Positivi allo screening
Multimodale	Adozione di tutti i modelli precedenti e stratificazione della scelta caso per caso	Tutti ASA e Grading	Aumento dei vantaggi	Riduzione degli svantaggi

sthesia (OSA), un questionario sulla Disponibilità a Pagare (Willingness To Pay, WTP) per la OSA. La WTP è una valutazione economica "contingente" utilizzata diffusamente per studiare la qualità percepita dagli utenti/pazienti. Premesso che la OSA è un servizio gratuito di screening, ai Genitori è stato chiesto, a distanza di tempo dall'intervento ed in occasione della visita chirurgica di controllo, quanto in termini monetari (Euro) sarebbero stati ipoteticamente disponibili a pagare per evitare un accesso in Pre-Ospedalizzazione in caso di eventuale futuro intervento avente le stesse caratteristiche di quello già effettuato. Tutti i Genitori del campione selezionato sono stati disposti a pagare pur di evitare l'accesso. La quota di disponibilità a pagare varia in funzione del lavoro dei genitori (dipendenti, libero professionisti, etc), dalla distanza tra l'abitazione e l'Ospedale ed in parte in base all'età dei bambini. Sia per motivi di Privacy che per evitare la distorsione dei dati dovuta all'eventuale inaffidabilità delle risposte, ai Genitori non è stato chiesto il reddito familiare che avrebbe potuto correlarsi meglio

con la WTP rispetto alle altre variabili che possono essere considerati degli end-point surrogati. La media della WTP è stata di E. 87, 21 per Famiglia. Inoltre nello studio sono stati stimati i Km risparmiati ed i giorni di assenza dal lavoro evitati. In media, ogni famiglia del campione proveniente da Roma ha risparmiato 32 Km, quelle provenienti dalla Provincia di Roma 95 Km, quelle provenienti da Latina e Provincia 134 Km, quelle provenienti da Frosinone e Provincia 246 Km. I giorni di assenza dal lavoro evitati, sempre nel campione, sono stati pari a 98. Da questi dati campionari, è possibile stimare i km risparmiati ed i giorni di assenza dal lavoro evitati dall'intera popolazione finora sottoposta alla WTP e pari all'incirca a 10^3 casi (9)

La One-Stop Anesthesia è stata inclusa nelle "Raccomandazioni sulla Valutazione Anestesiologica Pre-Operatoria della Società di Anestesia Rianimazione Neonatale e Pediatrica Italiana (SARNePI)" e nelle "Raccomandazioni Congiunte della Società Italiana di Chirurgia Pediatrica (SICP) e SARNePI sulla Day Surgery Pediatrica" (10, 11).



È stata riportata inoltre nel Testo Americano di Anestesia Pediatrica "Smith's Anesthesia for Infants and Children, 8th Edition" by Peter J. Davis, Franklyn P. Cladis, Etsuro K. Motoyama, ed in diverse Presentazioni Congressuali di Anestesisti Statunitensi. È stata infine citata in alcune pubblicazioni scientifiche di Autori stranieri. Più recentemente, presso l'Azienda Ospedaliera S. Camillo Forlanini, alla One-Stop Anesthesia è stata affiancata quando possibile, in funzione della disponibilità o meno dell'Anestesista Pediatrico di Guardia, la visita anestesilogica all'atto della prima visita chirurgica di indicazione all'intervento chirurgico (Visita Anestesilogica Contestuale alla Visita Chirurgica).

Bibliografia

- Delalogue S, Bonastre J, Borget I, ... Balleyguier C. *The challenge of rapid diagnosis in oncology: Diagnostic accuracy and cost analysis of a large-scale one-stop breast clinic.* Eur J Cancer. 2016 Oct; 66: 131-7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27569041>
- Carmignani L, Bozzini G, Nicosia V, Consentino M, Picozzi S, Casellato S, Lunelli L. *Hematuria one-stop clinic: first experience in Italy with 150 cases.* Urologia. 2011 Oct-Dec;78(4):262-6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22139806>
- Páez A, Redondo E, Sáenz J, Marín M, Juárez N, Durán M. *The one-stop clinic as the standard of out-patient care in a hospital urology department.* Int Braz J Urol. 2011 Sep-Oct;37(5):623-9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22099292>
- Tagge EP, Hebra A, Overdyk F, Burt N, Egbert M, Wilder A, Williams A, Roland P, Othersen HB Jr. *One-stop surgery: evolving approach to pediatric outpatient surgery.* J Pediatr Surg. 1999 Jan;34(1): 129-32. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10022157>
- Astuto M, Disma N, Sentina P, Sanges G. *One-stop surgery in pediatric surgery. Aspects of anesthesia. Preliminary report.* Minerva Anestesiol. 2003 Mar;69(3):137-42, 142-44. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12792582>
- Reid MJ, David LA, Nicholl JE. *A one-stop carpal tunnel clinic.* Ann R Coll Surg Engl. 2009 May;91(4):301-4. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19220947>
- Bianco F, Presutti P, Mangia G. *La valutazione anestesilogica pre-operatoria nella day surgery pediatrica.* Il Caduceo 2019 Vol. 21, n° 2; 22-27. <https://www.usi.it/utility/il-caduceo>
- Mangia G, Presutti P, Antonucci A, Bianco F, Bonomo R, Ferrari P. *Diagnostic accuracy of anesthesia evaluation timing: the 'One-Stop Anesthesia' in pediatric day-surgery.* Paediatr Anaesth. 2009 Aug;19(8):764-9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19624363>
- Mangia G, Bianco F, Bonomo R, Di Caro E, Frattarelli E, Presutti P. *Willingness to pay for one-stop anesthesia in pediatric day surgery.* Ital J Pediatr. 2011 May 17;37:23. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21586162>
- Serafini G, Ingelmo PM, Astuto M, Baroncini S, Borrometi F, Bortone L, Ceschin C, Gentili A, Lampugnani E, Mangia G, Meneghini L, Minardi C, Montobbio G, Pinzoni F, Rosina B, Rossi C, Sahillioğlu E, Sammartino M, Sonzogni R, Sonzogni V, Tesoro S, Tognon C, Zadra N; *Italian Society of Pediatric and Neonatal Anesthesia and Intensive Care (SARNePI). Preoperative evaluation in infants and children: recommendations of the Italian Society of Pediatric and Neonatal Anesthesia and Intensive Care (SARNePI).* Minerva Anestesiol. 2014 Apr;80(4):461-9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24193177>
- de Luca U, Mangia G, Tesoro S, Martino A, Sammartino M, Calisti A. *Guidelines on pediatric day surgery of the Italian Societies of Pediatric Surgery (SICP) and Pediatric Anesthesiology (SARNePI).* Ital J Pediatr. 2018 Mar 12;44(1): 35. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29530049>



L'importanza dello psicologo scolastico

Marika Sabella

Psicologa dello sviluppo e dell'educazione
Esperta in diagnosi, potenziamento
e trattamento dei disturbi specifici dell'apprendimento, Roma

Introduzione

Lo psicologo scolastico è una figura professionale intesa come risorsa e strumento utile per il benessere psichico dei ragazzi e le ragazze. La scuola è il primo contesto, dopo la famiglia, che permette al bambino/ragazzo di far emergere la propria consapevolezza e sciogliere l'identità fusa con i genitori; favorisce, inoltre, lo sviluppo della personalità e consente al ragazzo di instaurare relazioni interpersonali con il gruppo dei pari e degli adulti, oltre ad essere fondamentale per la trasmissione di cultura.

Il ruolo dello psicologo scolastico e sue funzioni

Lo psicologo scolastico fa parte di quel processo psicoeducativo, che implica un'attenzione particolare allo sviluppo personale e sociale degli allievi, per l'accrescimento della loro autostima, per la conoscenza effettiva di sé e per comprendere le dinamiche scolastiche, che possono essere positive e adeguate, talvolta negative e sfociare in determinati fenomeni, ormai purtroppo comunemente presenti (come per esempio il bullismo). Attraverso una metodologia basata sul riconoscimento delle emozioni, si è in grado di sviluppare le proprie risorse e acquisire competenze sociali. Tale metodologia facilita anche la comunicazione e promuove comportamenti collaborativi, di solidarietà, di accettazione e di rispetto, anche in riferimento alla differenze individuali (ad esempio, disturbi o disagi dello sviluppo). Lo psicologo scolastico, attraverso lo sportello d'ascolto psicologico, favorisce uno spazio sicuro, in cui i diversi utenti possono esprimere le proprie emozioni, difficoltà, disagi e qualsiasi altra tematica in totale libertà. Generalmente sono colloqui individuali per ragazzi, ma possono usufruire anche insegnanti e famiglie. Questo tipo di sostegno psicologico è rivolto a tutti coloro che non presentano gravi situazioni di psicopatologia, altrimenti rinviati in privato ad un professionista qualificato in psicoterapia. Altra funzione dello psicologo scolastico è l'utilizzo della metodologia dell'educazione socioaffettiva, la più efficace, che presenta varie tecniche, utili da poter utilizzare per il gruppo classe. Una delle più comuni è il "circle time", un intervento di gruppo, mirato a favorire il rapporto tra i componenti della classe e la loro conoscenza reciproca. Tale tecnica permette agli alunni di esprimere le proprie opinioni, emozioni, pensieri e idee, per cercare di rispettarci e comprenderci l'uno con l'altro; l'incontro viene svolto in cerchio, con lo psicologo come conduttore del gruppo. La condivisione grupppale è importante soprattutto perché permette di instaurare una relazione efficace e costruttiva, nel rispetto e nella cooperazione fra gli alunni. È importante considerare anche

la formazione degli insegnanti, non solo sulla relazione efficace tra insegnante e allievo, ma anche sulle varie tematiche che possono presentarsi in una classe. Tale formazione può essere eseguita dallo psicologo scolastico attraverso incontri frontali, corsi, seminari, che favoriscono la conoscenza dell'adolescenza (momento critico della vita), dei fenomeni che possono scaturirsi da una mancanza di comunicazione e accettazione (bullismo verbale e/o aggressivo) e anche di argomenti inerenti ai disturbi specifici dell'apprendimento e altri disturbi e/o disagi adolescenziali.

Lo psicologo utilizza anche l'orientamento scolastico, come strumento per aiutare il ragazzo nella scelta del percorso scolastico da intraprendere dopo la terza media. Trovandosi nell'adolescenza, con tutto ciò che questo periodo di transizione comporta, i ragazzi sono chiamati a fare una scelta importante circa il loro futuro scolastico/professionale. In tale scelta entrano in gioco diversi fattori esterni, fattori interni e psicologici, che sono connessi tra di loro. L'intervento dello psicologo è dunque fondamentale in questo senso, perché permette di dare un supporto orientativo, finalizzato a fornire gli strumenti che consentono al ragazzo di "auto-orientarsi" e quindi seguire il percorso più adatto a lui, per raggiungere i suoi scopi. Per riuscire a stabilire la strada da intraprendere, lo psicologo ha con sé degli strumenti adatti ad indagarla: test orientativi e colloquio individuale, che forniscono al ragazzo una conoscenza di sé, dei propri punti di forza e dei propri punti deboli. Tutto ciò attraverso un sostegno che permette di accompagnare sia il ragazzo che la famiglia alla scelta della scuola successiva.

Conclusione

Oggi la scuola ha necessità di avere come figura professionale integrata lo psicologo scolastico, poiché attraverso lo sportello d'ascolto e la metodologia socioaffettiva, cerca di: promuovere il benessere psico-fisico degli alunni e degli insegnanti, promuovere la motivazione e accrescere l'autostima, costruire un momento importante e qualificante per la prevenzione di disagio evolutivo e abbandono scolastico, accrescere una favorevole comunicazione tra insegnante e alunno e tra alunni stessi, favorire il più possibile una cooperazione tra la scuola e la famiglia. Lo psicologo scolastico può collaborare alla costruzione della personalità individuale, tramite l'apertura ad una comunicazione efficace tra gruppo dei pari, favorendo la formazione di competenze di socializzazione.

Sitografia

<https://www.stateofmind.it/2017/06/psicologo-scolastico-ruolo/>

Paola Zangari

Specialista in Allergologia e Immunologia Clinica
U.S.I. Piazza Vittorio - Via Machiavelli, 22
USI DOC Prati - Via V. Orsini, 18
USI DOC Tuscolana - Via Tuscolana, 212/f

L'orticaria cronica rappresenta ancora oggi una sindrome clinica di difficile inquadramento diagnostico/terapeutico, generando spesso nel paziente sentimenti che vanno dall'insofferenza a una vera e propria sindrome ansiosa, tanto da indurre il paziente stesso a rivolgersi a più specialisti (dermatologi, allergologi, internisti, medici della medicina d'urgenza).

L'orticaria si può manifestare in modo assolutamente multifforme pertanto risulta difficile definirne un'epidemiologia se non in modo indicativo. Si stima che il 15-20% della popolazione manifesti almeno un episodio di orticaria nella vita, soprattutto nella sua forma acuta. Per ciò che riguarda l'orticaria cronica, i dati epidemiologici non sono univoci variando da una prevalenza dello 0,6-2% della popolazione di alcune statistiche allo 0,1-3% di altre; vi è inoltre da considerare che il 25-30% dei casi di orticaria che inizialmente viene diagnosticata come acuta di fatto evolve in forma cronica. Il genere femminile è più colpito di quello maschile; l'età più coinvolta è tra i 20 e i 40 anni.

Definizione

L'orticaria è una condizione clinica caratterizzata dalla comparsa di pomfi pruriginosi associati ad angioedema fino al 40% dei casi, tanto da individuare una entità clinica definita "Sindrome Orticaria Angioedema" (SOA). I pomfi sono lesioni cutanee eritemato-edematose rilevate nella parte centrale e circondate da aloni di eritema, pruriginose, di consistenza elastica, di forma e dimensione variabili, più o meno diffuse su tutto l'ambito corporeo e soprattutto fugaci, ovvero la singola lesione regredisce spontaneamente nell'arco delle 24-48h ore senza lasciare esito (fig. 1).



Fig. 1 - Orticaria.

Al cospetto di pomfi che persistono nella stessa sede oltre le 24/48 ore, dolenti più che pruriginosi, che si accompagnano ad altri sintomi (febbre, artralgie o astenia), è necessario ipotizzare una patologia sistemica come ad esempio una vasculite.

L'angioedema che può accompagnare l'orticaria è un edema circoscritto che si localizza nello strato profondo del derma e nell'ipoderma. Si presenta come una tumefazione pallida, a volte dolente che si accompagna a sensazione di tensione, scarsamente pruriginosa, persistente e che coinvolge soprattutto labbra, palpebre, viso, genitali, estremità (palmo delle mani, pianta dei piedi) (fig. 2).



Fig. 2 - Angioedema delle labbra.

Classificazione

L'orticaria viene principalmente classificata alla luce della durata delle manifestazioni cliniche.

Se tale durata è inferiore alle 6 settimane, si definisce l'orticaria acuta, se la durata è superiore alle 6 settimane si inquadra l'orticaria cronica (CU) (tab 1, fig. 3). Si parla di orticaria ricorrente quando la sua durata è superiore alle sei settimane, ma ci sono dei lunghi periodi di quiescenza.

Tab 1. - Classificazione dell'orticaria

ORTICARIA ACUTA	Durata < alle 6 settimane
ORTICARIA CRONICA	Durata > alle 6 settimane

A sua volta l'orticaria cronica può essere classificata come "orticaria cronica spontanea" (CSU) o "orticaria cronica inducibile" (CIU) (tab. 2, fig. 3).

La CIU comprende le forme di orticaria che vengono indotte da fattori esterni (freddo, caldo, sudore, esercizio fisico, etc.)

La CSU è quella forma di orticaria cronica dove non si riscontrano stimoli fisici o contatti con un agente esterno; comprende i casi che un tempo venivano definiti come "orticaria idiopatica" (causa non nota) e "orticaria autoimmune" (causa nota).

Tale classificazione ha importanza soprattutto a fini epidemiologici, ma nella pratica clinica quotidiana si osserva che spesso i pazienti affetti da CSU manifestano anche episodi di orticaria ritardata da pressione o dermatografismo.

Tab 2. - Classificazione dell'orticaria cronica

ORTICARIA CRONICA SPONTANEA	ORTICARIA INDUCIBILE
Orticaria da cause conosciute (es autoimmune)	Orticaria fisica
Orticaria da cause sconosciute	<i>Dermografismo sintomatico o urticaria factitia</i>
	<i>Orticaria da freddo</i>
	<i>Orticaria da pressione</i>
	<i>Orticaria solare</i>
	<i>Orticaria da calore</i>
	<i>Angioedema vibratorio</i>
	Orticaria colinergica
	<i>da esercizio fisico</i>
	<i>doccia calda</i>
	Orticaria da contatto
	Orticaria acquagenica

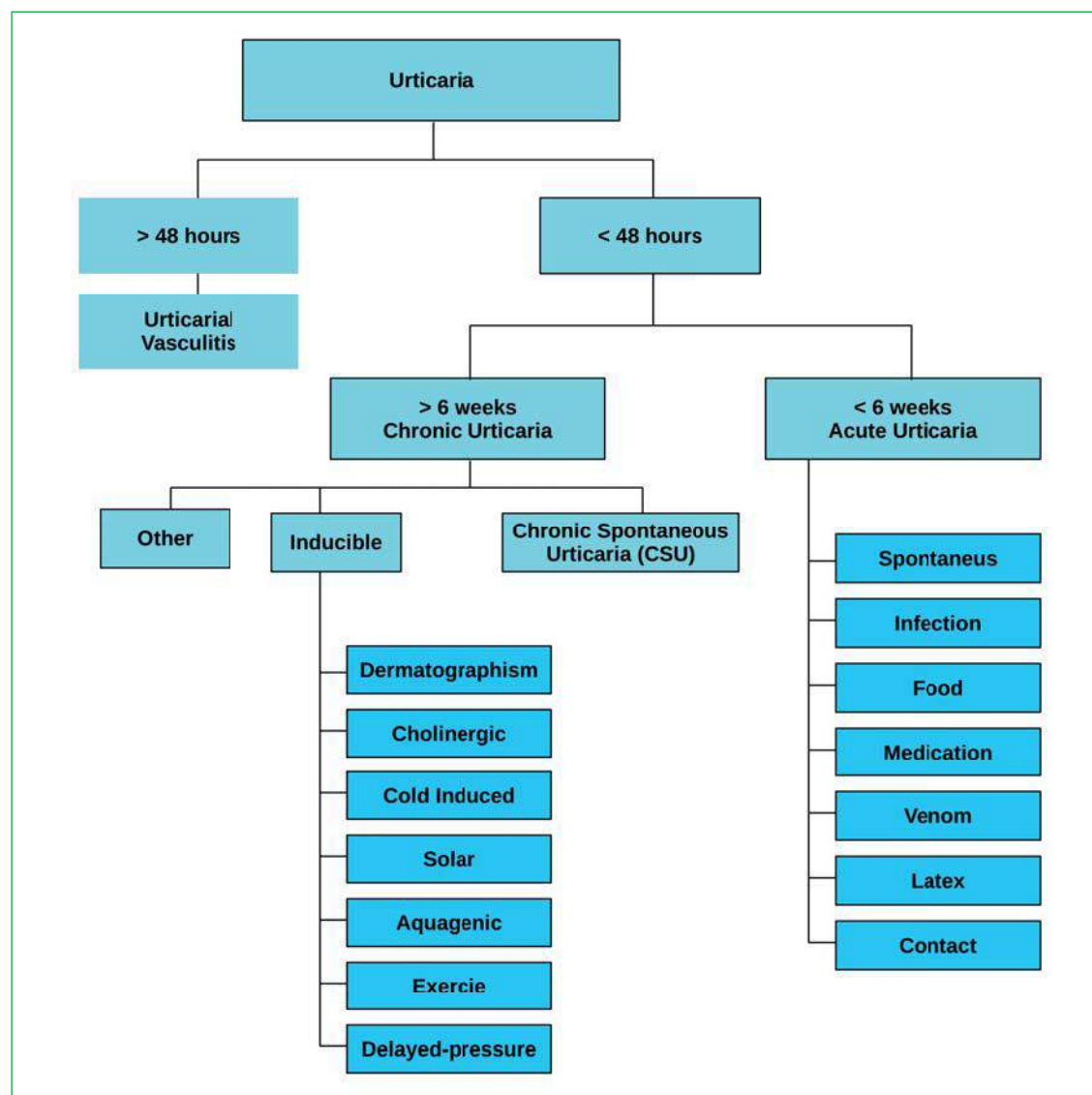


Fig. 3 - Classificazione dell'orticaria in base alla durata del singolo pomfo (nell'arco delle 48h) e della manifestazione clinica (sei settimane). Allergy Asthma Clin Immunol, 2018.

Eziopatogenesi

Le manifestazioni cliniche dell'orticaria cronica sono dovute all'attivazione dei mastociti con conseguente rilascio di una serie di mediatori tra cui l'istamina, il PAF (Platelet Activating Factor) e alcune citochine che inducono a cascata vasodilatazione, stravasamento di plasma, richiamo e attivazione di altre cellule (Fig. 4).

L'esame istologico evidenzia edema, vasodilatazione delle venule post-capillari, infiltrato infiammatorio peri-vasale caratterizzato in modo variabile da linfociti, neutrofili, a volte eosinofili, macrofagi e solo in talune circostanze da aumento dei mastociti.

Nell'orticaria tali lesioni sono presenti nel derma superficiale mentre nell'angioedema coinvolgono il derma più profondo e l'ipoderma.

L'attivazione e degranolazione dei mastociti può avvenire sia con un meccanismo immunologico, che extra-immunologico. Nelle forme immunologiche il processo può essere IgE-mediato (ipersensibilità di tipo I sec Gell e Coombs) ed è caratteristico delle forme di orticaria acuta su base allergica (farmaci, alimenti, imenotteri) o da immunocomplessi (ipersensibilità di tipo III sec Gell e Coombs); in quest'ultimo caso immunocomplessi formati da antigeni (virus, farmaci, detriti cellulari) e anticorpi di tipo IgG, attivano il complemento che a sua volta può indurre l'attivazione di mastociti.

In alcuni casi di orticaria (autoimmune) si riscontrano autoanticorpi di classe IgG rivolti contro le IgE o il recettore ad alta affinità delle IgE presenti sui basofili che li attivano e ne inducono la degranolazione (Fig. 5).

Tra i meccanismi extra-immunologici troviamo degranolazione dei mastociti per azione diretta di agenti infettivi, farmaci, alimenti, veleno di insetti oppure tramite l'attivazione del complemento indotta da fattori esogeni (es: farmaci) o da difettosa regolazione di alcune cascate enzimatiche (es: chinine, acido arachidonico, coagulazione).

Alcuni fattori, infine, possono esacerbare una pre-esistente orticaria cronica: farmaci anti-infiammatori non steroidei, alcolici, infezioni e stress.

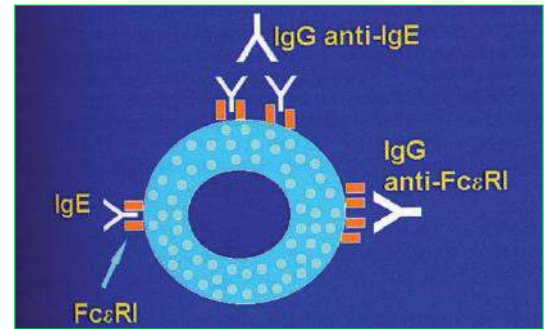


Fig. 5 - Meccanismo patogenetico dell'orticaria autoimmune.

Diagnosi

L'orticaria cronica è indubbiamente una condizione clinica per cui spesso risulta necessaria una complessa valutazione del paziente al fine di permettere una corretta diagnosi, di individuare eventuali fattori eziologici, predisponenti o esacerbanti, nonché di evidenziare lo stato di attività di malattia e la qualità di vita del paziente al fine di mettere a punto la migliore strategia terapeutica.

La diagnosi di orticaria si basa principalmente sull'anamnesi (modalità di insorgenza, durata del pomfo, presenza di prurito o dolore, coesistenza di sintomi sistemici, eventuali fattori eziologici, fattori scatenanti, presenza di altre patologie, terapie in corso) e sull'esame obiettivo (sedi di comparsa dei pomfi, presenza di angioedema) a cui si possono aggiungere esami allergologici specifici (soprattutto nel caso dell'orticaria acuta) o esami ematochimici e immunologici (soprattutto nel caso dell'orticaria cronica).

Diverse patologie possono manifestarsi con la comparsa di pomfi e/o angioedema, pertanto risulta necessario effettuare inizialmente una corretta diagnosi differenziale avvalendosi di alcune caratteristiche come: fugacità o meno dei pomfi, presenza di prurito o dolore, coesistenza di sintomi sistemici (febbre, artralgie, dolori addominali, etc.) (tab. 3).

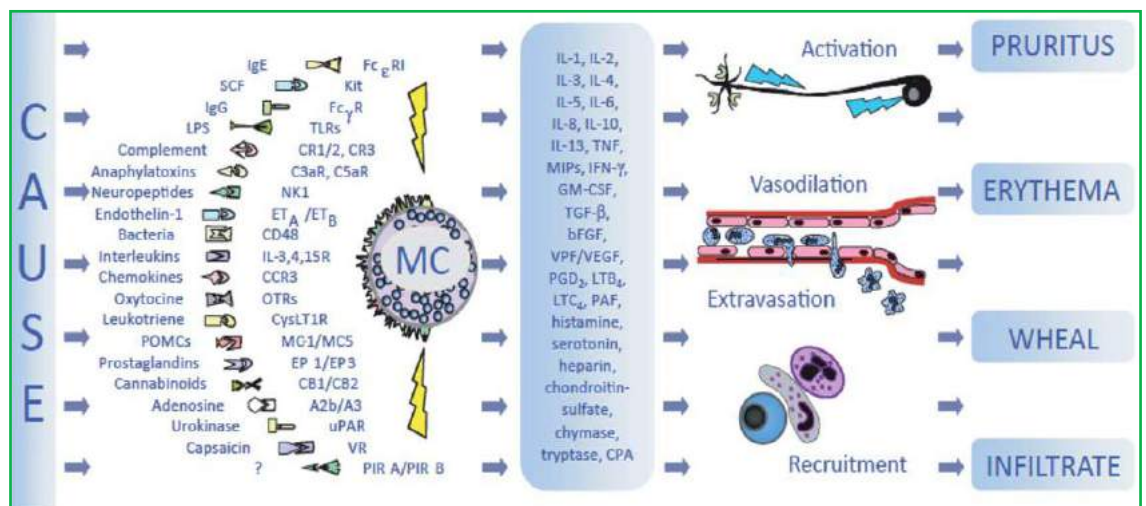


Fig. 4 - Eziopatogenesi dell'orticaria (Mullol et al. Allergy 2014).

Tab 3. - Diagnosi differenziali con l'orticaria.

Mastocitosi cutanea maculopapulare (orticaria pigmentosa)
Orticaria vasculitica
Angioedema ereditario (HAE)
Anafilassi indotta da esercizio fisico
Malattie autoinfiammatorie CAPS (o criopirinopatie) geneticamente trasmesse che includono la febbre familiare da freddo (FCAS), la malattia multisistemica ad esordio neonatale (NOMID); la sindrome di Muckle-Wells (MWS)
Sindrome di Schnitzler (orticaria ricorrente, gammopatia monoclonale, febbre ricorrente, osteoartromialgie, linfadenopatia)
Sindrome di Gleich (angioedema con eosinofilia)
Sindrome di Well (dermatite granulomatosa con eosinofilia)
Pemfigoide bolloso (fase pre-bollosa)

Test allergologici cutanei a lettura immediata (Prick test) e dosaggio delle IgE specifiche per alimenti solitamente non trovano indicazione stretta nell'orticaria cronica, la quale difficilmente ha una eziologia riconducibile ad allergia alimentare.

Sono osservabili casi di orticaria cronica imputabili, in soggetti allergici al solfato di nickel, alla concentrazione elevata di tale elemento in alcuni alimenti comunemente assunti con la dieta. Per tale motivo, a fronte di un sospetto anamnestico di allergia al solfato di nickel, risulta utile in tali casi, effettuare test epicutanei a let-

tura ritardata (PATCH test) e, nel caso di positività, di procedere con una dieta specifica seguita eventualmente da un test di provocazione orale con solfato di nickel per giungere ad una diagnosi più appropriata.

Test diagnostici specifici risultano utili per una corretta diagnosi nel caso delle orticarie fisiche (tab. 4).

Esami di laboratorio possono essere utili per escludere patologie concomitanti cui può associarsi l'orticaria cronica e/o che possono sostenerla: esami generali (esame emocromocitometrico, VES, PCR, protidogramma elettroforetico, funzionalità epato/biliare, funzionalità tiroidea), esami immunologici (anticorpi anti-tiroide, anti-transglutaminasi, anti-nucleo, fattori del complemento tra cui anche il dosaggio del C1q inibitore quantitativo e funzionale), esami atti alla ricerca di infezioni o infestazioni (HBV, HCV, Helicobacter Pylori, Anisakis simplex, elminti) o di foci infettivi (tampone faringeo, RX ortopantomica).

Il test cutaneo con siero autologo (ASST) è l'esame attualmente ancora impiegato per la diagnosi di "orticaria cronica autoimmune". Consiste nell'iniezione intradermica di siero autologo (ovvero del paziente stesso) con lettura del test dopo circa 30'. La positività del test è indicativo della presenza di anticorpi anti-IgE o anti-FceR.

Il test di attivazione dei basofili (BATs) è un test in vitro che può essere impiegato per la diagnosi di "orticaria autoimmune" e per monitorare la terapia con ciclosporina o omalizumab.

Fattori psicologici (ansia, depressione) possono precedere o essere conseguenza dell'orticaria. Può es-

Tab. 4. - Accertamenti raccomandati nella CIU. Da Zuberbier T et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline. Allergy 2014; 69: 868-887.

TIPO	SOTTOTIPO	Accertamenti di I livello raccomandati	Accertamenti di II livello (raccomandati in base all'anamnesi)
ORTICARIA SPONTANEA	ACUTA	Nessuno	Nessuno
	CRONICA	Emocromo, VES o PCR Sospendere farmaci sospetti (es FANs)	Possono comprendere: Ricerca feci (e.s. Helicobacter pylori) Ormoni tiroidei e Ac. anti tiroide Test cutanei inclusi test per o.fisiche Dieta senza pseudo-allergeni per 3 sett. Test allergologici Test del siero autologo Autoimmunità e auto-anticorpi funzionali Biopsia cutanea, ALTRO...
ORTICARIE INDUCIBILI	Da freddo	Test di provocazione (cubetto ghiaccio) Test di soglia (di temperatura)	Emocromo, VES o PCR, crioglobuline, escludere infezioni
	Ritardata da pressione	Test di provocazione e test di soglia	Nessuno
	Da calore	Test di provocazione e test di soglia	Nessuno
	Solare	Test di provocazione (luce visibile e UV di ≠) e test di soglia	Escludere altre dermatosi foto-indotte
	Dermografica	Elicitare dermografismo con test di soglia (dermografometro)	Emocromo, VES o PCR
	Angioedema vibratorio	Test di provocazione (per es con vortex)	Nessuno
	Acquagenica	Test di provocazione (compressa bagnata con acqua a T.ambiente per 20')	Nessuno
	Colinergica	Test di provocazione (attività fisica /bagno caldo)	Nessuno
	Da contatto	Test di provocazione	Nessuno

sere utile pertanto una consulenza specialistica al fine di orientare al meglio la diagnosi e la terapia più adatta al paziente.

Gestione dell'orticaria cronica

L'orticaria cronica ha indubbiamente un impatto negativo sulla qualità della vita del paziente sotto vari aspetti: vita quotidiana (attività fisica, cibo, sonno, concentrazione, lavoro), stato mentale/emotivo (stress, ansia, a volte solitudine, impatto negativo sulle relazioni sociali), tempo libero (limitazione nell'esposizione al sole, limitazioni nell'abbigliamento), limitazioni provocate dalla terapia (costi, disagio).

Sono disponibili test di autovalutazione che hanno lo scopo di definire l'impatto che l'orticaria cronica ha sulla qualità di vita del paziente, come l'UAS (urticaria activity score, tab. 5) che si avvale di dati clinici come la quantità di pomfi e l'entità del prurito, il CU-q2oL

Tab. 5. - UAS (Urticaria Activity Score): per il punteggio finale vanno sommati i punteggi giornalieri (da 0 a 6) per una settimana (max punteggio finale 42).

SCORE	POMFI	PRURITO
0	Nessuno	Assente
1	< 20 pomfi/24h	Lieve (presente ma non fastidioso)
2	20-50 pomfi/24h	Moderato (fastidioso ma non interferisce con le attività quotidiane)
3	>50 pomfi/24h	Grave (interferisce con le attività quotidiane e il sonno)

(Cronic Urticaria Quality of Life questionnaire) e il UCT (Urticaria Control Test).

Alla luce di quanto detto finora è necessario sin dall'esordio effettuare una corretta diagnosi differenziale (rispetto ad altre patologie che come abbiamo visto possono essere confuse con la CSU), una esatta definizione dell'attività di malattia, l'individuazione dei fattori scatenanti o esacerbanti e, sebbene solo raramente possibile, l'individuazione e allontanamento di eventuali fattori eziologici.

Alcune misure generali possono essere suggerite a tutti i pazienti con CSU, come ad esempio il ridurre l'assunzione di alcolici che possono favorirne riacutizzazioni come anche la limitazione nell'impiego di FANS inibitori della COX-1 (acido acetilsalicilico, ketoprofene, ibuprofene, etc).

Le diete di esclusione sono consigliate solo quando una ipersensibilità agli allergeni alimentari o intolleranze alimentari o da additivi è stata chiaramente dimostrata.

È attualmente controversa l'efficacia di una dieta atta ad escludere alimenti ricchi di istamina o istaminoliberatori.

Terapia

L'elemento cardine nella gestione dell'orticaria cronica è indubbiamente rappresentato dall'approccio terapeutico che ha come farmaci di prima scelta gli anti-staminici H₁ di seconda generazione (second generation anti-histamines o sgAH).

Tali farmaci hanno lo scopo di inibire il rilascio dell'istamina da parte dei mastociti e gli effetti che tale molecola ha a vari livelli (endotelio, terminazioni nervose sensitive).

Secondo le più recenti linee guida sul trattamento della CSU (fig. 6), gli sgAH rappresentano i farmaci di

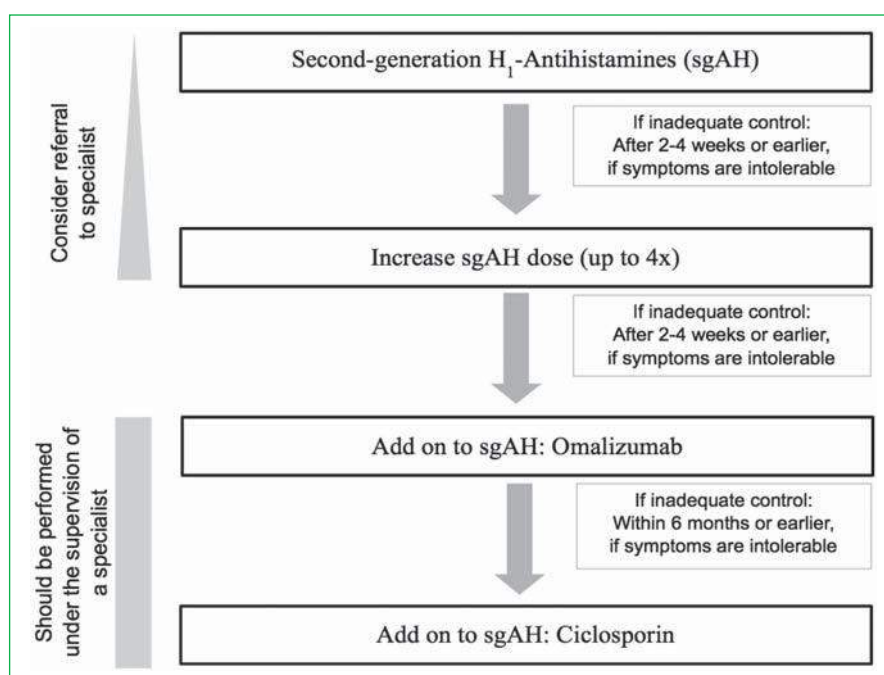


Fig. 6 - Algoritmo per il trattamento dell'orticaria (The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. T. Zuberbier, Allergy 2018).

prima scelta (step 1) e la dose può essere aumentata fino a quattro volte al giorno (step 2).

Gli antistaminici di seconda generazione, infatti, sono molto maneggevoli e dunque ben tollerati soprattutto per lo scarso o assente effetto sedativo rispetto agli antiH1 di prima generazione.

Se dopo 2-4 settimane di massima dose di antistaminici non vi è miglioramento, nel terzo step è previsto l'impiego dell'omalizumab (anticorpo monoclonale anti-IgE al dosaggio di 300mg/4 settimane, somministrazione sottocutanea) in associazione ad una singola dose di antistaminico.

Tale farmaco è dotato di una discreta maneggevolezza. Se entro sei mesi o prima non si ha risposta, nel quarto step sono inclusi farmaci immunosoppressori (Ciclosporina A), dotati di per sé di maggiori effetti avversi.

L'impiego di brevi cicli di cortisonici resta limitato ad alcuni casi di riacutizzazione della CSU. Diversi studi evidenziano come l'uso prolungato di tali farmaci non sia raccomandato come terapia di fondo della patologia.

Prospettive future

- Studi epidemiologici più accurati
- Individuazione di marcatori biologici utili per la diagnosi e il monitoraggio della terapia
- Miglioramento di terapie già in uso (anticorpi monoclonali) e ricerca di nuovi punti di attacco per terapie mirate nei vari sottotipi di orticaria (studi clinici già in corso).

Bibliografia

Amin K. et al., Urticaria and Angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2018; 14 (suppl 2): 59.

Baiardini I. et al. Recommendations for assessing patient-reported outcomes and health-related quality of life in patients with urticaria: a GA(2) LEN task-force position paper. *Allergy* 2011;66:840-844.

Curth HM et al. Effects of *Helicobacter pylori* eradication in chronic spontaneous urticaria: results from a retrospective cohort study. *Am J Clin Dermatol* 2015;16:553-558.

Dressler C. et al. Executive summary: methods and evidence report for the evidence and consensus-

based (S3) Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria - revision and update 2017. *Allergy*. 2018;73:1145-1146. Mullol et al. *Allergy* 2014.

Finlay AY et al. Omalizumab substantially improves dermatology-related quality of life in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31:1715-1721.

Imbalzano E. et al. Association between urticaria and virus infections: a systematic review. *Allergy Asthma Proc* 2016;37:18-22.

Iqbal K. et al. A positive serum basophil histamine release assay is a marker for ciclosporin responsiveness in patients with chronic spontaneous urticaria. *Clin Transl Allergy* 2012;2:19.

Kim Z. et al. Basophil markers for identification and activation in the indirect basophil activation test by flow cytometry for diagnosis of autoimmune urticaria. *Ann Lab Med* 2016;36:28-35.

Kolkhir P. et al. Chronic spontaneous urticaria and internal parasites—a systematic review. *Allergy* 2016;71:308-322.

Kolkhir P. et al., New treatments for chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019 Aug.

Konstantinou GN et al. EAACI/GA(2)LEN task force consensus report: the autologous serum skin test in urticaria. *Allergy* 2009;64:1256-1268.

Minelli M. et al, Oral hyposensitization to nickel in patients with systemic nickel allergy syndrome. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2008.

Schiavino D. et al, Systemic nickel allergy. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2005 Oct-Dec;18(4 Suppl):7-9.

Ventura MT et al. Anisakis simplex hypersensitivity is associated with chronic urticaria in endemic areas. *Int Arch Allergy Immunol* 2013;160:297-300.

Weller K. et al. Development and validation of the Urticaria Control Test: a patient-reported outcome instrument for assessing urticaria control. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1365-1372.

Zuberbier T. et al, The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy* 2018, 73: 1393-1414).

Zuberbier T. et al., The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline. *Allergy* 2014;69:868-887.

Zuberbier T. et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2009;64:1417-1426.



MD CODES™ (Medical Codes) NUOVO LIFTING NON CHIRURGICO DEL VISO

Stefan Dima

Responsabile Reparto di Medicina Estetica U.S.I.

Questo innovativo trattamento si basa su una vera e propria mappatura del viso sviluppata dal chirurgo plastico brasiliano di fama internazionale Mauricio De Maio in collaborazione con Allergan.

Il nuovo sistema rivoluzionario "MD CODES™" utilizza per i trattamenti estetici iniettabili un filler a base di acido ialuronico cross-linkato a tecnologia Vycross®, per risultati naturali e calibrati sulle esigenze individuali.

L'approccio rivoluzionario del Dott. De Maio si basa sulle emozioni del paziente, migliorando la mimica facciale e le espressioni ed ottenendo così un risultato estetico dinamico e *full face*, a differenza del passato dove si interveniva in modo diretto sulla singola ruga con risultati poco naturali.

Il chirurgo plastico brasiliano così spiega:

"La maggior parte delle persone sceglie di sottoporsi a trattamenti estetici perchè desidera migliorare il proprio aspetto con la percezione del tutto soggettiva delle aree sulle quali intervenire. Ma trattando semplicemente la zona richiesta o la singola ruga, non sempre il risultato offerto dal medico risulta gratificante e completo, proprio per il paziente. È questo il motivo per cui ho deciso di rendere l'approccio più emozionale; oggi quando ricevo un paziente per prima cosa chiedo di indicarmi le tre aree sulle quali vorrebbe intervenire per migliorare l'aspetto del suo viso. Poi, prendendo spunto da una tabella che illustra delle caratteristiche emozionali (aspetto stanco, triste, arrabbiato, attraente, giovane, ecc.), mi faccio indicare i suoi obiettivi principali che possono essere, ad esempio, sembrare meno stanco, più attraente o più giovane, ecc. La combinazione delle tre aree da "correggere" e degli attributi emozionali mi consente di sviluppare un piano di trattamento che non solo soddisferà i loro desideri ma sarà anche esattamente ciò di cui hanno bisogno".

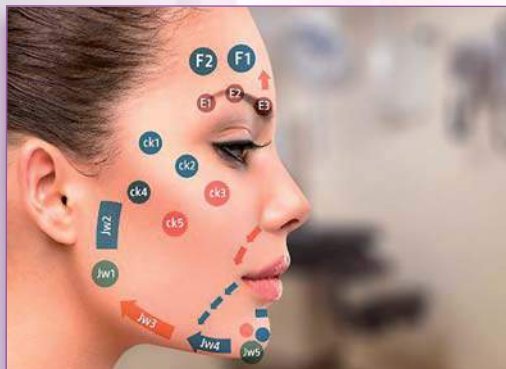
La necessità del paziente di oggi è essenzialmente quella di eseguire un trattamento immediato, non invasivo, con tempi di recupero molto brevi tali da consentire anche una rapida ripresa lavorativa.

L'eccellente chirurgo Dott. De Maio ha insegnato a noi specialisti del settore ad eseguire il nuovo lifting solo con infiltrazioni ossia mediante iniezioni di acido ialuronico senza nessuna operazione chirurgica, con il conseguimento di risultati immediati e duraturi.

In particolare la suddetta tecnica stabilisce i punti specifici dove inserire il prodotto e l'esatta dose da iniettare, specificando anche la qualità e il tipo di acido ialuronico.

U.S.I. (Unione Sanitaria Internazionale) ancora una volta è in grado di fornire ai suoi pazienti, attraverso "MD CODES™", gli strumenti più avanzati per il trattamento estetico del volto con prodotti d'avanguardia.

Dott. Stefan Dima



Reparto di Medicina Estetica - USI

Tel. 06 - 32868.288 - 32868.1

Cell. 337 - 738696

e-mail: medestetica@usi.it

La diagnosi prenatale invasiva verso il Non Invasive Prenatal Test (NIPT): 20 anni di esperienza nella pratica clinica

Ivana Antigoni

Specialista in Genetica Medica
Responsabile Laboratorio di Genetica Molecolare
U.S.I. Eur-Laurentina - Via Vincenzo Cerulli, 2/b



Riassunto

Negli ultimi anni, i test prenatali, si sono orientati sempre più verso metodi non invasivi, in grado di determinare il rischio per aneuploidie fetali, senza incorrere nel rischio di aborto conseguente all'invasività della tecnica. Il rapido progresso delle moderne tecnologie molecolari unitamente alla scoperta del DNA fetale circolante nel plasma materno, ha reso possibile lo sviluppo di metodi di screening per la valutazione di aneuploidie fetali. Grazie ai notevoli vantaggi di tali test prenatali non invasivi (NIPT), la loro esecuzione rientra ormai nella pratica clinica di screening prenatale per molte donne in gravidanza (in Italia) e per tutte le donne gravide nei Paesi Bassi.

A seguire, verranno discusse le attuali applicazioni del NIPT, valutandone vantaggi e limiti in ambito della diagnostica di routine.

Evoluzione dei test e diagnosi prenatale

Nella pratica clinica attuale, varie opzioni di test prenatale sono disponibili per le donne incinte nei paesi sviluppati. Tuttavia, i test prenatali non invasivi, hanno superato i metodi tradizionali invasivi (amniocentesi o villocentesi). I primi approcci della diagnosi prenatale invasiva (amniocentesi), risalgono agli inizi degli anni '70 per poi diventare, negli anni '80, grazie anche all'introduzione delle guida ecografica, la tecnica di routine più utilizzata nei paesi industrializzati (Fig.1).

Un enorme contributo ai test prenatali è stata l'introduzione di procedure non invasive a partire da campioni di sangue materno. Nel 1959, *Zipursky et al.*, dimostrarono la presenza di cellule fetali intatte nel pla-

sma materno e successivamente, nel 1969 (*Walknowska et al.*) venne dimostrata la loro diretta implicazione nella diagnosi prenatale.

Successivamente, il rilevamento di DNA fetale (cffDNA) nel plasma materno, ha lanciato una nuova era di test prenatali non invasivi (NIPT) che è stato integrato nella pratica clinica e oggi rappresenta lo standard nei paesi sviluppati. È stato dimostrato che una frazione maggiore di cffDNA viene rilasciato nel circolo materno durante l'apoptosi dei trofoblasti della placenta e, a differenza del DNA isolato dalle cellule fetali circolanti, il cffDNA è in realtà di origine placentare. Pertanto, la concentrazione di cffDNA è quasi 25 volte superiore rispetto alla concentrazione di DNA fetale estratto dalle cellule fetali circolanti nel sangue materno (Fig. 2). Inoltre, le attuali procedure NIPT non

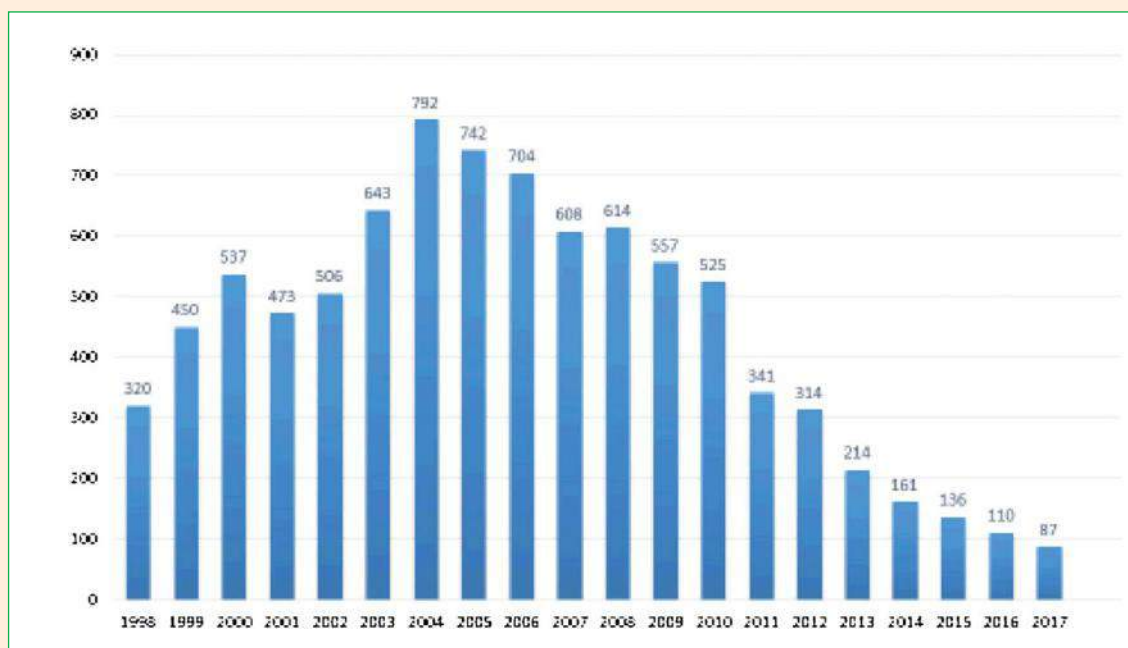


Fig 1. - Andamento della diagnosi prenatale invasiva (amniocentesi) nel periodo 1998-2017 (Palka C. et al., 2019).

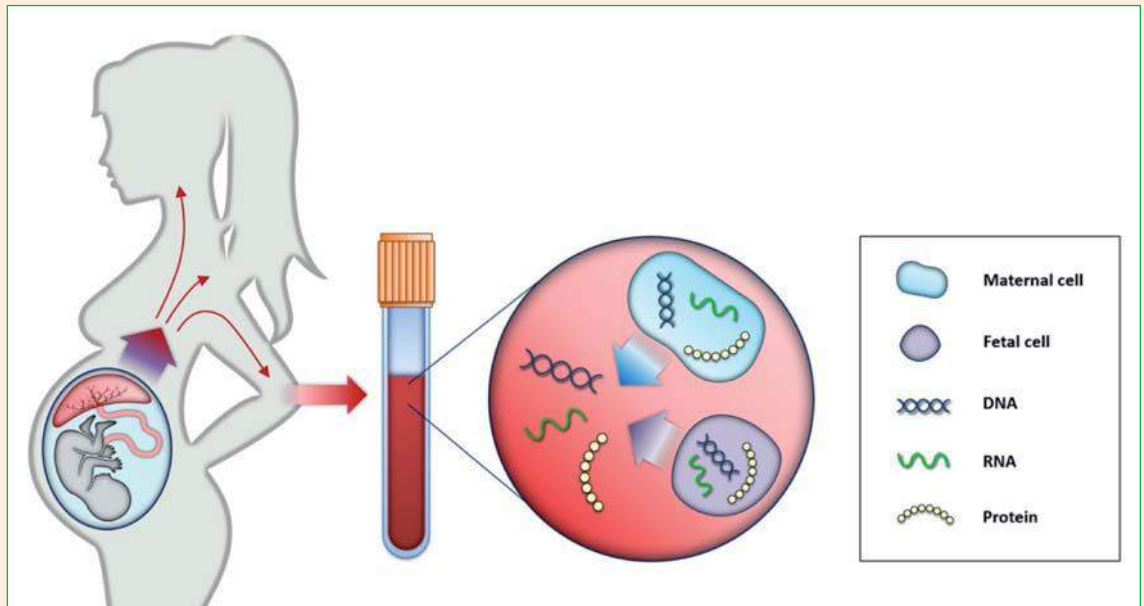


Fig 2. - Principio del NIPT. Nel circolo materno oltre alle cellule materne sono presenti anche le cellule fetali che rappresentano i biomarcatori per la diagnosi prenatale (Ondrej Pös et al., 2019).

possono essere eseguite senza moderne tecnologie molecolari di nuova generazione (NGS) che hanno consentito di rendere questo test disponibile in commercio e diffuso su larga scala.

Approccio basato sul DNA fetale

Nel maggio 2015, il Ministero Italiano della Salute ha pubblicato le linee guida per il corretto utilizzo dei NIPT basati sullo studio del cell-free DNA fetale (cffDNA). Tra gli aspetti esaminati vi sono: metodiche, impatto sociale ed economico, sensibilità e specificità, viene posta particolare attenzione alla Frazione Fetale (FF) ovvero la quantità di cffDNA fetale rilevata nel campione di sangue analizzato rispetto al cfDNA materno totale. Secondo la letteratura scientifica e le linee guida nazionali e internazionali per essere affidabile, il risultato deve essere ottenuto a partire da una percentuale di DNA fetale libero (FF) non inferiore al 4%, del totale del DNA libero presente nel sangue materno.

Ad oggi non si conosce ancora la reale "limit of detection" (LOD) di FF al quale una specifica metodologia possa identificare una aneuploidia fetale. La presenza di una bassa FF oltre che richiedere la ripetizione del test, è associata ad un aumentato di rischio di aneuploidie fetali ed è negativamente correlata con il peso materno. Infatti, l'aumentata quantità del cfDNA materno in donne obese può mascherare la FF rendendo difficoltoso lo screening per le aneuploidie.

Secondo Ashoor et al., a 11-13 settimane di gestazione, la concentrazione della frazione di DNA fetale varia dal 7,8 al 13,0% pertanto, per ottenere un risultato attendibile è consigliabile eseguire l'analisi delle aneuploidie dopo la 10ª settimana di gestazione. Nella maggior parte dei casi, il cffDNA non è più rilevabile nelle 24 ore dopo la nascita e questo è dovuto alla ra-

pida clearance. Un altro fattore che colpisce la frazione cffDNA è l'indice di massa corporea materna. Infatti è stato dimostrato che la frazione mediana fetale è diminuita con il peso materno, dall'11,7% a 60 kg al 3,9% a 160 kg. La diminuzione della frazione fetale potrebbe essere causata da un aumento del livello di cfDNA materno proveniente da necrosi attiva e apoptosi del tessuto adiposo in donne incinte obese.

Con l'aumento della produttività e la riduzione dei costi, la tecnologia NGS è diventata più accessibile per l'analisi del cffDNA e ha aperto un nuovo orizzonte per la rilevazione di trisomie e aberrazioni sub-cromosomiche (microdelezioni e/o microduplicazioni) in modo non invasivo. Gli approcci attuali, si basano su una moderna tecnologia di sequenziamento di seconda generazione "Next Generation Sequencing, NGS", che prevede il sequenziamento dell'intero genoma attraverso il "Massive Parallel Sequencing".

Nel complesso, consente di rilevare il 95.5% delle anomalie cromosomiche evidenziabili in gravidanza e il 99.1% di quelle riscontrate alla nascita, arrivando ad un livello di "detection rate" molto simile a quello del cariotipo fetale tradizionale (96.9%) ottenuto con tecniche di diagnosi prenatale invasiva. Pur rimanendo un test di screening che non sostituisce la diagnosi prenatale invasiva si è dimostrato altamente sensibile e specifico (>99.9%) tanto che può essere utilizzato come esame di approfondimento in caso di esito positivo agli screening del primo trimestre (Tab. 1). Il test negativo va considerato rassicurante mentre i falsi positivi sono molto rari (< 0.1%). Specificità e sensibilità sono significativamente superiori rispetto allo screening non invasivo combinato o Bi-Test (TN+PAPP-A/βHCG) i cui falsi positivi si attestano intorno al 5% circa. Proprio per questo, i NIPT riducono drasticamente il ricorso alle indagini diagnostiche invasive, riducendo di fatto il numero degli aborti collegati a queste tecniche e le possibili, se pur rare, complicanze per le gestanti.

La diagnosi prenatale invasiva verso il Non Invasive Prenatal Test (NIPT): 20 anni di esperienza

Tab 1. - Confronto tra sensibilità e specificità del non-invasive prenatal test relative al sesso fetale, principali aneuploidie dei cromosomi 21, 18, 13 e del cromosoma X (monosomia).

Test	Sensitivity	Specificity
Fetal sex	0.989 (95% CI 0.980-0.994)	0.996 (95% CI 0.989-0.998)
Trisomy 21	0.994 (95% CI 0.983-0.998)	0.999 (95% CI 0.999-1.000)
Trisomy 18	0.977 (95% CI 0.952-0.989)	0.999 (95% CI 0.998-1.000)
Trisomy 13	0.906 (95% CI 0.823-0.958)	1.00 (95% CI 0.999-1.000)
Monosomy X	0.929 (95% CI 0.741-0.984)	0.999 (95% CI 0.995-0.999)

CI, confidence interval.

Mentre questa tecnologia è stata ampiamente applicata per l'analisi di aneuploidie, ad oggi, sono ancora contenuti i dati statistici relativi all'applicazione clinica dei test NIPT per la diagnosi di malattie monogeniche. Tuttavia, di recente, è stato dimostrato che è possibile diagnosticare in modo non invasivo malattie monogeniche prenatali combinando la tipizzazione mirata dei genitori con il sequenziamento mirato di cfDNA estratto durante la gravidanza.

D'altra parte, ancora una ridotta percentuale di campioni non può essere interpretato con certezza. Le cause sono riconducibili a diversi fattori come: il limite soglia della frazione fetale (minimo 4%), la presenza di neoplasie materne, l'obesità materna, i mosaicismi fetoplacentari, la Vanishing Twin Syndrome (sindrome del gemello scomparso o evanescente nelle gravidanze gemellari). Tuttavia, nonostante questi limitazioni, NIPT ha dimostrato di essere un metodo altamente accurato per il rilevamento delle più comuni aneuploidie cromosomiche fetali. Secondo la convalida clinica, l'American College of Genetics Medica e Genomica (ACMG) suggerisce che il NIPT può sostituire lo screening convenzionale (Bi-Test) per le sindromi di Down, Patau ed Edward. Va comunque sempre considerato che il NIPT non è un test diagnostico e deve essere confermato da test invasivi in caso di risultati anomali.

Consulenza genetica

I progressi della genetica molecolare hanno reso fondamentale la consulenza genetica prenatale. Data la complessità del test offerto, il genetista, non solo svolge un ruolo cruciale nella raccolta dei dati anamnestici della coppia, ma deve discuterne i dettagli, sottolineare vantaggi e limiti del test, sensibilità, tasso dei falsi positivi, valore predittivo negativo e positivo, tempi di esecuzione e successiva gestione del dato ottenuto. Solo successivamente, i futuri genitori opportunamente informati, potranno decidere in piena consapevolezza e deliberare il loro consenso all'esecuzione del test.

Conclusioni

L'attuale tendenza dei test prenatali è rappresentata dall'aumento crescente di richiesta di esecuzione di

test prenatali non invasivi. Nonostante alcune limitazioni dell'analisi della cfDNA delle donne in gravidanza, sembra ovvio che il NIPT sostituirà altri metodi di screening per la valutazione di aberrazioni cromosomiche. È importante capire che NIPT non sostituisce del tutto la diagnosi invasiva, pertanto i risultati positivi del NIPT devono essere confermati da pratiche invasive (amniocentesi e villocentesi). Pertanto la futura sfida sarà quella di arrivare a nuovi progressi tecnologici che consentiranno al test NIPT di rappresentare non solo uno screening ma un test diagnostico a tutti gli effetti.

Bibliografia

1. Bringman JJ: Invasive prenatal genetic testing: A Catholic healthcare provider's perspective. *Linacre Q.* 2014; 81(4): 302-13.
2. Prochownick L: Nachtrag zu dem Aufsatz: Beiträge zur Lehre vom Fruchtwasser und seiner Entstehung. *Arch Gynak.* 1877; 11(3): 561-3.
3. Nadler HL, Gerbie AB: Role of amniocentesis in the intrauterine detection of genetic disorders. *N Engl J Med.* 1970; 282(11): 596-9.
4. Mohr J: Foetal genetic diagnosis: development of techniques for early sampling of foetal cells. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1968; 73(1): 73-7. PubMed Abstract | Publisher Full Text.
5. Kazy Z, Sztigár AM, Báchárev VA: [Chorionic biopsy under immediate real-time (ultrasonic) control]. *Orv Hetil.* 1980; 121(45): 2765-6.
6. Zipursky A, Hull A, White FD, et al.: Foetal erythrocytes in the maternal circulation. *Lancet.* 1959; 1(7070): 451-2.
7. Walknowska J, Conte FA, Grumbach MM: Practical and theoretical implications of fetal-maternal lymphocyte transfer. *Lancet.* 1969; 293(7606): 1119-22.
8. Lo YM, Corbetta N, Chamberlain PF, et al.: Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet.* 1997; 350(9076): 485-7.
9. Alberry M, Maddocks D, Jones M, et al.: Free fetal DNA in maternal plasma in anembryonic pregnancies: confirmation that the origin is the trophoblast. *Prenat Diagn.* 2007; 27(5): 415-8.
10. Norwitz ER, Levy B: Noninvasive prenatal testing: the future is now. *Rev Obstet Gynecol.* 2013; 6(2): 48-62.
11. Chitty LS, Lo YM: Noninvasive Prenatal Screening for Genetic Diseases Using Massively Parallel Sequencing of Maternal Plasma DNA. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015; 5(9): a023085.

I. Antigoni

12. Palomaki GE, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, *et al.*: DNA sequencing of maternal plasma to detect Down syndrome: an international clinical validation study. *Genet Med.* 2011; 13(11): 913-20.
13. van Schendel RV, van El CG, Pajkrt E, *et al.*: Implementing non-invasive prenatal testing for aneuploidy in a national healthcare system: global challenges and national solutions. *BMC Health Serv Res.* 2017; 17(1): 670.
14. Lo YM, Chan KC, Sun H, *et al.*: Maternal plasma DNA sequencing reveals the genome-wide genetic and mutational profile of the fetus. *Sci Transl Med.* 2010; 2(61): 61ra91.
15. Yu SC, Chan KC, Zheng YW, *et al.*: Size-based molecular diagnostics using plasma DNA for noninvasive prenatal testing. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014; 111(23): 8583-8.
16. Ashoor G, Syngelaki A, Poon LC, *et al.*: Fetal fraction in maternal plasma cell-free DNA at 11-13 weeks' gestation: relation to maternal and fetal characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013; 41(1): 26-32.
17. Lo YM, Zhang J, Leung TN, *et al.*: Rapid clearance of fetal DNA from maternal plasma. *Am J Hum Genet.* 1999; 64(1): 218-24. PubMed Abstract | Publisher Full Text | Free Full Text.
18. Kolialexi A, Tsangaris GT, Antsaklis A, *et al.*: Rapid clearance of fetal cells from maternal circulation after delivery. *Ann N Y Acad Sci.* 2004; 1022: 113-8.
19. Haghiac M, Vora NL, Basu S, *et al.*: Increased death of adipose cells, a path to release cell-free DNA into systemic circulation of obese women. *Obesity (Silver Spring).* 2012; 20(11): 2213-9.
20. Zozzaro-Smith P, Gray LM, Bacak SJ, *et al.*: Limitations of Aneuploidy and Anomaly Detection in the Obese Patient. *J Clin Med.* 2014; 3(3): 795-808.
21. Pös O, Biró O, Szemes T, *et al.*: Circulating cell-free nucleic acids: characteristics and applications. *Eur J Hum Genet.* 2018; 26(7): 937-45.
22. Biró O, Rigó J Jr, Nagy B: Noninvasive prenatal testing for congenital heart disease - cell-free nucleic acid and protein biomarkers in maternal blood. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018; 1-11.
23. Scott FP, Menezes M, Palma-Dias R, *et al.*: Factors affecting cell-free DNA fetal fraction and the consequences for test accuracy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018; 31(14): 1865-72.
24. Swanson A, Sehnert AJ, Bhatt S: Non-invasive Prenatal Testing: Technologies, Clinical Assays and Implementation Strategies for Women's Healthcare Practitioners. *Curr Genet Med Rep.* 2013; 1(2): 113-21.
25. Wapner RJ, Babiarez JE, Levy B, *et al.*: Expanding the scope of noninvasive prenatal testing: detection of fetal microdeletion syndromes. *Am J Obstet Gynecol.* 2015; 212(3): 332.e1-332.e9.
26. Petersen AK, Cheung SW, Smith JL, *et al.*: Positive predictive value estimates for cell-free noninvasive prenatal screening from data of a large referral genetic diagnostic laboratory. *Am J Obstet Gynecol.* 2017; 217(6): 691.e1-691.e6.
27. Shaffer BL, Norton ME: Cell-Free DNA Screening for Aneuploidy and Microdeletion Syndromes. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2018; 45(1): 13-26.
28. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics, Committee on Genetics, and the Society for Maternal-Fetal Medicine: Practice Bulletin No. 163: Screening for Fetal Aneuploidy. *Obstet Gynecol.* 2016; 127(5): e123-37.
29. Jenkins LA, Deans ZC, Lewis C, *et al.*: Delivering an accredited non-invasive prenatal diagnosis service for monogenic disorders and recommendations for best practice. *Prenat Diagn.* 2018; 38(1): 44-51.
30. Guissart C, Debant V, Desgeorges M, *et al.*: Non-invasive prenatal diagnosis of monogenic disorders: an optimized protocol using MEMO qPCR with miniSTR as internal control. *Clin Chem Lab Med.* 2015; 53(2): 205-15.
31. Chitty LS: Advances in the prenatal diagnosis of monogenic disorders. *Prenat Diagn.* 2018; 38(1): 3-5.
32. Vermeulen C, Geeven G, de Wit E, *et al.*: Sensitive Monogenic Noninvasive Prenatal Diagnosis by Targeted Haplotyping. *Am J Hum Genet.* 2017; 101(3): 326-39.
33. Budis J, Gazdarica J, Radvanszky J, *et al.*: Combining count- and length-based z-scores leads to improved predictions in non-invasive prenatal testing. Page 7 of 10 F1000Research 2019, 8(F1000 Faculty Rev):764 Last updated: 31 MAY 2019 *Bioinformatics.* 2019; 35(8): 1284-1291.
34. Mackie FL, Allen S, Morris RK, *et al.*: Cell-free fetal DNA-based noninvasive prenatal testing of aneuploidy. *Obstet Gynecol.* 2017; 19(3): 211-8.
35. Benn P, Cuckle H, Pergament E: Non-invasive prenatal testing for aneuploidy: current status and future prospects. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013; 42(1): 15-33.
36. Bianchi DW, Chudova D, Sehnert AJ, *et al.*: Noninvasive Prenatal Testing and Incidental Detection of Occult Maternal Malignancies. *JAMA.* 2015; 314(2): 162-9.
37. Mackie FL, Hemming K, Allen S, *et al.*: The accuracy of cell-free fetal DNAbased non-invasive prenatal testing in singleton pregnancies: a systematic review and bivariate meta-analysis. *BJOG.* 2017; 124(1): 32-46.
38. Gregg AR, Skotko BG, Benkendorf JL, *et al.*: Noninvasive prenatal screening for fetal aneuploidy, 2016 update: A position statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med.* 2016; 18(10): 1056-65.
39. Poon Liona CY: First Trimester Prediction of Preeclampsia by Ultrasound. *Ultrasound Med Biol.* 2017; 43(Supplement 1): S134.
40. The Role of Ultrasound in Non-Invasive Prenatal Testing [Internet]. [cited 2019 Feb 21].
41. Warsof SL, Larion S, Abuhamad AZ: Overview of the impact of noninvasive prenatal testing on diagnostic procedures. *Prenat Diagn.* 2015; 35(10): 972-9.
42. Beaudet AL: Using fetal cells for prenatal diagnosis: History and recent progress. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2016; 172(2): 123-7.
43. Hui L, Tabor A, Walker SP, *et al.*: How to safeguard competency and training in invasive prenatal diagnosis: 'the elephant in the room'. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016; 47(1): 8-13.
44. Akolekar R, Beta J, Picciarelli G, *et al.*: Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015; 45(1): 16-26.
45. Beta J, Lesmes-Heredia C, Bedetti C, *et al.*: Risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review of the literature. *Minerva Ginecol.* 2018; 70(2): 215-9.
46. Singh R, Hatt L, Ravn K, *et al.*: Fetal cells in maternal blood for prenatal diagnosis: a love story rekindled. *Biomark Med.* 2017; 11(9): 705-10.

La diagnosi prenatale invasiva verso il Non Invasive Prenatal Test (NIPT): 20 anni di esperienza

47. Huang CE, Ma GC, Jou HJ, *et al.*: Noninvasive prenatal diagnosis of fetal aneuploidy by circulating fetal nucleated red blood cells and extravillous trophoblasts using silicon-based nanostructured microfluidics. *Mol Cytogenet.* 2017; 10: 44.
48. Vossaert L, Wang Q, Salman R, *et al.*: Reliable detection of subchromosomal deletions and duplications using cell-based noninvasive prenatal testing. *Prenat Diagn.* 2018; 38(13): 1069-78.
49. Oliver GR, Hart SN, Klee EW: Bioinformatics for clinical next generation sequencing. *Clin Chem.* 2015; 61(1): 124-35.
50. Chan LL, Jiang P: Bioinformatics analysis of circulating cell-free DNA sequencing data. *Clin Biochem.* 2015; 48(15): 962-75.
51. Minarik G, Repiska G, Hyblova M, *et al.*: Utilization of Benchtop Next Generation Sequencing Platforms Ion Torrent PGM and MiSeq in Noninvasive Prenatal Testing for Chromosome 21 Trisomy and Testing of Impact of *In Silico* and Physical Size Selection on Its Analytical Performance. *PLoS One.* 2015; 10(12): e0144811.
52. Chiu RW, Chan KC, Gao Y, *et al.*: Noninvasive prenatal diagnosis of fetal chromosomal aneuploidy by massively parallel genomic sequencing of DNA in maternal plasma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008; 105(51): 20458-63.
53. Sehnert AJ, Rhee B, Comstock D, *et al.*: Optimal detection of fetal chromosomal abnormalities by massively parallel DNA sequencing of cell-free fetal DNA from maternal blood. *Clin Chem.* 2011; 57(7): 1042-9.
54. Benjamini Y, Speed TP: Summarizing and correcting the GC content bias in high-throughput sequencing. *Nucleic Acids Res.* 2012; 40(10): e72.
55. Zhao C, Tynan J, Ehrich M, *et al.*: Detection of Fetal Subchromosomal Abnormalities by Sequencing Circulating Cell-Free DNA from Maternal Plasma. *Clin Chem.* 2015; 61(4): 608-16.
56. Straver R, Sistermans EA, Holstege H, *et al.*: WISECONDOR: detection of fetal aberrations from shallow sequencing maternal plasma based on a within-sample comparison scheme. *Nucleic Acids Res.* 2014; 42(5): e31.
57. Duris F, Gazdarica J, Gazdaricova I, *et al.*: Mean and variance of ratios of proportions from categories of a multinomial distribution. *J Stat Distrib App.* 2018; 5: 2.
58. Zhang L, Zhu Q, Wang H, *et al.*: Count-based size-correction analysis of maternal plasma DNA for improved noninvasive prenatal detection of fetal trisomies 13, 18, and 21. *Am J Transl Res.* 2017; 9(7): 3469-73.
59. Sun K, Chan KC, Hudcova I, *et al.*: COFFEE: control-free noninvasive fetal chromosomal examination using maternal plasma DNA. *Prenat Diagn.* 2017; 37(4): 336-40.
60. Shubina J, Trofimov DY, Barkov IY, *et al.*: *In silico* size selection is effective in reducing false positive NIPS cases of monosomy X that are due to maternal mosaic monosomy X. *Prenat Diagn.* 2017; 37(13): 1305-10.
61. Hudcova I, Sahota D, Heung MM, *et al.*: Maternal plasma fetal DNA fractions in pregnancies with low and high risks for fetal chromosomal aneuploidies. *PLoS One.* 2014; 9(2): e88484.
62. Kim SK, Hannum G, Geis J, *et al.*: Determination of fetal DNA fraction from the plasma of pregnant women using sequence read counts. *Prenat Diagn.* 2015; 35(8): 810-5.
63. Straver R, Oudejans CB, Sistermans EA, *et al.*: Calculating the fetal fraction for noninvasive prenatal testing based on genome-wide nucleosome profiles. *Prenat Diagn.* 2016; 36(7): 614-21.
64. van Beek DM, Straver R, Weiss MM, *et al.*: Comparing methods for fetal fraction determination and quality control of NIPT samples. *Prenat Diagn.* 2017; 37(8): 769-73.
65. Rava RP, Srinivasan A, Sehnert AJ, *et al.*: Circulating fetal cell-free DNA fractions differ in autosomal aneuploidies and monosomy X. *Clin Chem.* 2014; 60(1): 243-50.
66. Jiang P, Chan KC, Liao GJ, *et al.*: FetalQuant: deducing fractional fetal DNA concentration from massively parallel sequencing of DNA in maternal plasma. *Bioinformatics.* 2012; 28(22): 2883-90.
67. Jiang P, Peng X, Su X, *et al.*: FetalQuantSD: accurate quantification of fetal DNA fraction by shallow-depth sequencing of maternal plasma DNA. *NPJ Genom Med.* 2016; 1: 16013.
68. Koukoura O, Sifakis S, Spandidos DA: DNA methylation in the human placenta and fetal growth (review). *Mol Med Rep.* 2012; 5(4): 883-9.
69. Tirado-Magallanes R, Rebbani K, Lim R, *et al.*: Whole genome DNA methylation: beyond genes silencing. *Oncotarget.* 2017; 8(3): 5629-37.
70. Sun K, Lun FMF, Leung TY, *et al.*: Noninvasive reconstruction of placental methylome from maternal plasma DNA: Potential for prenatal testing and monitoring. *Prenat Diagn.* 2018; 38(3): 196-203.
71. Lun FM, Chiu RW, Sun K, *et al.*: Noninvasive prenatal methylomic analysis by genomewide bisulfite sequencing of maternal plasma DNA. *Clin Chem.* 2013; 59(11): 1583-94.
72. Sun K, Jiang P, Chan KC, *et al.*: Plasma DNA tissue mapping by genome-wide methylation sequencing for noninvasive prenatal, cancer, and transplantation assessments. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015; 112(40): E5503-12.
73. Lo YMD: Noninvasive prenatal testing complicated by maternal malignancy: new tools for a complex problem. *NPJ Genom Med.* 2016; 1: 15002.
74. Allyse M, Minear MA, Berson E, *et al.*: Non-invasive prenatal testing: a review of international implementation and challenges. *Int J Womens Health.* 2015; 7: 113-26.
75. Jiang P, Sun K, Lun FM, *et al.*: Methy-Pipe: an integrated bioinformatics pipeline Page 8 of 10 F1000Research 2019, 8(F1000 Faculty Rev):764 Last updated: 31 MAY 2019 for whole genome bisulfite sequencing data analysis. *PLoS One.* 2014; 9(6): e100360.
76. Christopoulou G, Papageorgiou EA, Patsalis PC, *et al.*: Comparison of next generation sequencing-based and methylated DNA immunoprecipitation-based approaches for fetal aneuploidy non-invasive prenatal testing. *World J Med Genet.* 2015; 5(2): 23-27.
77. Kazemi M, Salehi M, Kheirollahi M: MeDIP Real-Time qPCR has the Potential for Noninvasive Prenatal Screening of Fetal Trisomy 21. *Int J Mol Cell Med.* 2017; 6(1): 13-21.
78. Papageorgiou EA, Karagrigoriou A, Tsaliki E, *et al.*: Fetal-specific DNA methylation ratio permits noninvasive prenatal diagnosis of trisomy 21. *Nat Med.* 2011; 17(4): 510-3.
79. Tsaliki E, Papageorgiou EA, Spyrou C, *et al.*: MeDIP real-time qPCR of maternal peripheral blood reliably identifies trisomy 21. *Prenat Diagn.* 2012; 32(10): 996-1001.

Cenni di diagnosi e terapia in relazione alle nuove linee guida ESC 2019



Bruno Pironi

Emodinamista Osp. Figlie di S. Camillo

In queste pagine sintetizzeremo le principali novità introdotte dalle recenti linee guida inerenti il trattamento dell'embolia polmonare

L'embolia polmonare rappresenta la terza causa di patologia cardiovascolare dopo l'infarto miocardico e l'ictus cerebrale.

Tale patologia si verifica quando una o più arterie che conducono sangue ai polmoni si ostruiscono completamente a causa del formarsi di una massa solida, detta embolo, che inibisce il normale flusso di sangue e impedisce il passaggio di ossigeno ai polmoni determinando il malfunzionamento degli stessi, provocando gravi problemi respiratori, dolori al petto e, qualora non si ricorra tempestivamente a cure idonee, l'infarto polmonare e la morte.

Quali sono le cause dell'embolia polmonare?

L'embolo può essere determinato al 90% da coaguli di sangue nelle vene delle gambe – patologia conosciuta come trombosi venosa profonda (TVP) o semplicemente trombosi – che si rompono e migrano attraverso il flusso sanguigno dall'area interessata fino alle arterie polmonari, provocando l'embolia polmonare.

Ci sono comunque condizioni o soggetti a rischio per cui l'incidenza può essere più alta:

- immobilità, ovvero rimanere fermi nella stessa posizione per un periodo prolungato;
- chi soffre o ha sofferto di altre patologie come cancro, tumore, ictus o patologie cardiache;
- soggetti che hanno subito interventi chirurgici;
- anziani;
- fattori genetici;

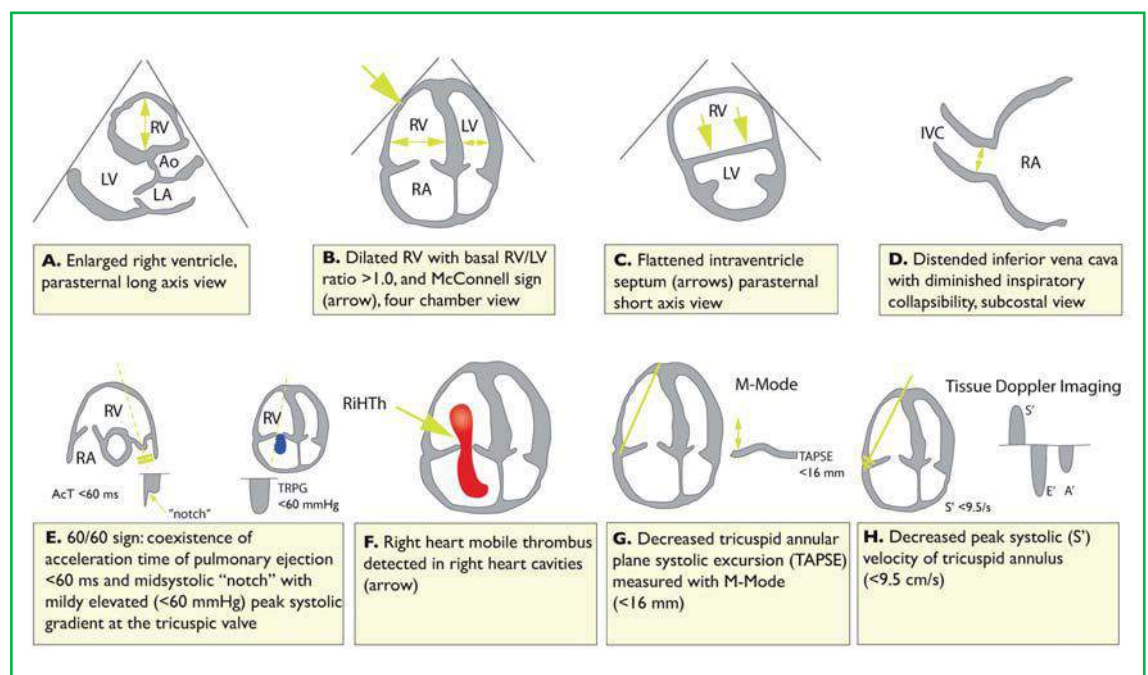


Fig. 1 -

- soggetti affetti da obesità;
- fumatori;
- donne in gravidanza.

Quali sono i sintomi dell'embolia polmonare?

I principali sintomi accusati da un soggetto colpito da embolia polmonare possono essere:

- dispnea improvvisa (respirazione difficoltosa);
- dolore al torace;
- cianosi;
- tosse;
- tachicardia e ipotensione.

Come può essere individuata l'embolia polmonare?

Una volta individuati i segni di una possibile embolia polmonare, il sospetto clinico deve essere confermato seguendo un corretto iter diagnostico strumentale che passa attraverso la necessità di eseguire esami ematici con il dosaggio del D-dimero ed un emogasanalisi oltre a poter effettuare un ecocardiogramma ma ancor di più un angioTc polmonare che è il gold standard per la diagnosi di embolia polmonare (fig. 1 e 2).

Come si può curare l'embolia polmonare?

La terapia per l'embolia polmonare può essere preventiva o d'urgenza.

4.11 Recommendations for diagnosis		
Recommendations	Class ^a	Level ^b
Suspected PE with haemodynamic instability		
In suspected high-risk PE, as indicated by the presence of haemodynamic instability, bedside echocardiography or emergency CTPA (depending on availability and clinical circumstances) is recommended for diagnosis. ¹⁶⁹	I	C
It is recommended that i.v. anticoagulation with UFH, including a weight-adjusted bolus injection, be initiated without delay in patients with suspected high-risk PE.	I	C
Suspected PE without haemodynamic instability		
The use of validated criteria for diagnosing PE is recommended. ¹²	I	B
Initiation of anticoagulation is recommended without delay in patients with high or intermediate clinical probability of PE while diagnostic workup is in progress.	I	C
Clinical evaluation		
It is recommended that the diagnostic strategy be based on clinical probability, assessed either by clinical judgement or by a validated prediction rule. ^{89,91,92,103,134,170-172}	I	A
D-dimer		
Plasma D-dimer measurement, preferably using a highly sensitive assay, is recommended in outpatients/emergency department patients with low or intermediate clinical probability, or those that are PE-unlikely, to reduce the need for unnecessary imaging and irradiation. ^{101-103,122,164,171,173,174}	I	A
As an alternative to the fixed D-dimer cut-off, a negative D-dimer test using an age-adjusted cut-off (age × 10 µg/L, in patients aged >50 years) should be considered for excluding PE in patients with low or intermediate clinical probability, or those that are PE-unlikely. ¹⁰⁶	IIa	B
As an alternative to the fixed or age-adjusted D-dimer cut-off, D-dimer levels adapted to clinical probability ^c should be considered to exclude PE. ¹⁰⁷	IIa	B
D-dimer measurement is not recommended in patients with high clinical probability, as a normal result does not safely exclude PE, even when using a highly sensitive assay. ^{175,176}	III	A
CTPA		
It is recommended to reject the diagnosis of PE (without further testing) if CTPA is normal in a patient with low or intermediate clinical probability, or who is PE-unlikely. ^{101,122,164,171}	I	A

Fig. 2 -

2.2.2 Changes in recommendations 2014–19

Recommendations	2014	2019
Rescue thrombolytic therapy is recommended for patients who deteriorate haemodynamically.	IIa	I
Surgical embolectomy or catheter-directed treatment should be considered as alternatives to rescue thrombolytic therapy for patients who deteriorate haemodynamically.	IIb	IIa
D-dimer measurement and clinical prediction rules should be considered to rule out PE during pregnancy or the post-partum period.	IIb	IIa
Further evaluation may be considered for asymptomatic PE survivors at increased risk for CTEPH.	III	IIb

© ESC 2019

Fig. 3 -

(1) Cardiac arrest	(2) Obstructive shock ^{68–70}	(3) Persistent hypotension
Need for cardiopulmonary resuscitation	Systolic BP < 90 mmHg or vasopressors required to achieve a BP \geq 90 mmHg despite adequate filling status <i>And</i> End-organ hypoperfusion (altered mental status; cold, clammy skin; oliguria/anuria; increased serum lactate)	Systolic BP < 90 mmHg or systolic BP drop \geq 40 mmHg, lasting longer than 15 min and not caused by new-onset arrhythmia, hypovolaemia, or sepsis

BP = blood pressure.

© ESC 2019

Fig. 4 -

Recommendations	Class ^a	Level ^b
Initiation of anticoagulation		
Initiation of anticoagulation is recommended without delay in patients with high or intermediate clinical probability of PE, ^c while diagnostic workup is in progress.	I	C
If anticoagulation is initiated parenterally, LMWH or fondaparinux is recommended (over UFH) for most patients. ^{262,309–311}	I	A
When oral anticoagulation is started in a patient with PE who is eligible for a NOAC (apixaban, dabigatran, edoxaban, or rivaroxaban), a NOAC is recommended in preference to a VKA. ^{260,261,312–314}	I	A
When patients are treated with a VKA, overlapping with parenteral anticoagulation is recommended until an INR of 2.5 (range 2.0–3.0) is reached. ^{315,316}	I	A

Fig. 5 -

Recommendations	Class ^a	Level ^t
IVC filters should be considered in patients with acute PE and absolute contraindications to anticoagulation.	IIa	C
IVC filters should be considered in cases of PE recurrence despite therapeutic anticoagulation.	IIa	C
Routine use of IVC filters is not recommended. ^{302–304}	III	A

IVC = inferior vena cava; PE = pulmonary embolism.

Fig. 6 -

TERAPIA D'URGENZA

Oltre a intervenire con farmaci trombolitici per dissolvere gli emboli, viene somministrato ossigeno così da consentire l'immediata respirazione del tessuto. In alcuni casi si può decidere di intervenire chirurgicamente.

Le nuove linee guida (ESC 2019) per il trattamento in acuto dell'embolia polmonare hanno modificato le classi di indicazione della terapia trombolitica e ancor di più della terapia chirurgica, che hanno mo-

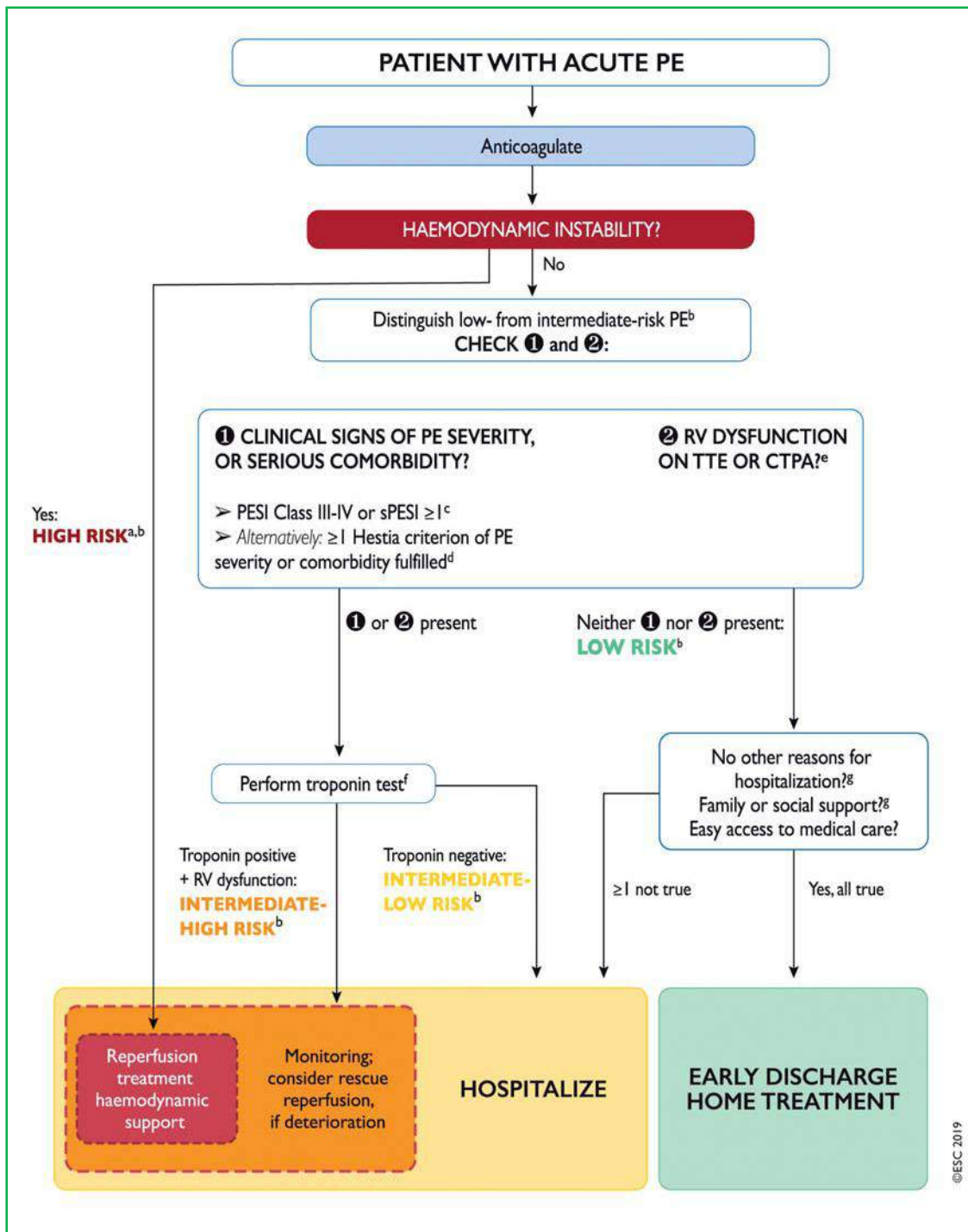


Fig. 7 -

strato maggiore evidenza di beneficio clinico soprattutto in presenza di una grave compromissione emodinamica secondo i parametri sotto riportati.

Rispetto al passato oltre all'introduzione con indicazione di classe I o IIa, della terapia chirurgica per l'emblectomia sono stati introdotti nel trattamento precoce in fase acuta i nuovi anticoagulanti orali, rivedendo il ruolo del filtro cavale nella prevenzione dei tromboembolismi (fig. 5 e 6)

Quanto fino ad ora detto, è semplificato nella flow chart riassuntiva sulla diagnosi e terapia dell'embolia polmonare

Recommendations	Class ^a	Level ^b
Therapeutic anticoagulation for ≥ 3 months is recommended for all patients with PE. ³⁴⁷	I	A
Patients in whom discontinuation of anticoagulation after 3 months is recommended		
For patients with first PE/VTE secondary to a major transient/reversible risk factor, discontinuation of therapeutic oral anticoagulation is recommended after 3 months. ^{331,340,341}	I	B
Patients in whom extension of anticoagulation beyond 3 months is recommended		
Oral anticoagulant treatment of indefinite duration is recommended for patients presenting with recurrent VTE (that is, with at least one previous episode of PE or DVT) not related to a major transient or reversible risk factor. ³⁵⁸	I	B
Oral anticoagulant treatment with a VKA for an indefinite period is recommended for patients with antiphospholipid antibody syndrome. ³⁵⁹	I	B
Patients in whom extension of anticoagulation beyond 3 months should be considered^{c,d}		
Extended oral anticoagulation of indefinite duration should be considered for patients with a first episode of PE and no identifiable risk factor. ^{330,331,347,351–353}	IIa	A
Extended oral anticoagulation of indefinite duration should be considered for patients with a first episode of PE associated with a persistent risk factor other than antiphospholipid antibody syndrome. ^{330,352,353}	IIa	C
Extended oral anticoagulation of indefinite duration should be considered for patients with a first episode of PE associated with a minor transient or reversible risk factor. ^{330,331,352}	IIa	C
NOAC dose in extended anticoagulation^e		
If extended oral anticoagulation is decided after PE in a patient without cancer, a reduced dose of the NOACs apixaban (2.5 mg b.i.d.) or rivaroxaban (10 mg o.d.) should be considered after 6 months of therapeutic anticoagulation. ^{352,353}	IIa	A

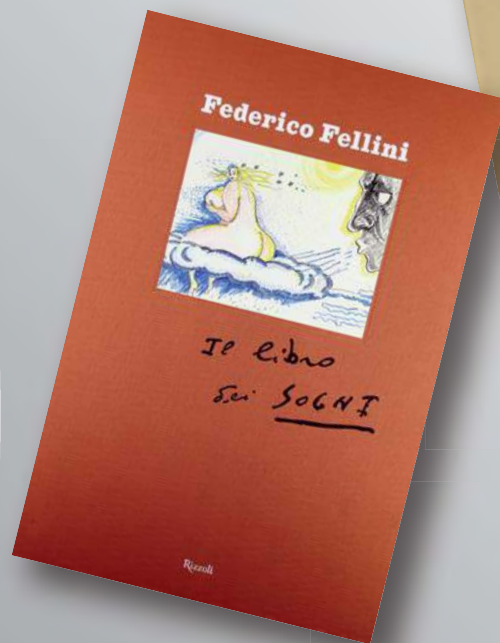
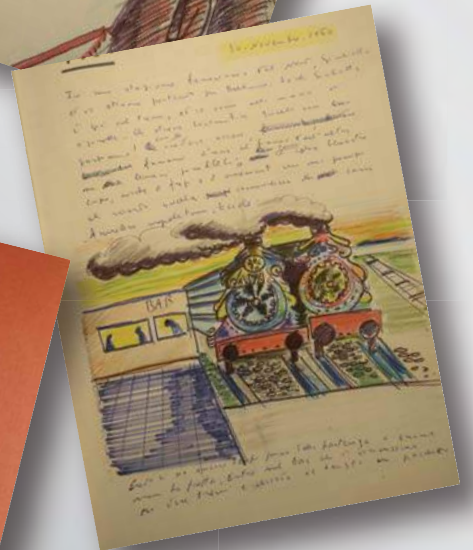
Fig. 8 -

TERAPIA PREVENTIVA

Dopo l'episodio acuto, svolge un ruolo fondamentale la terapia con gli anticoagulanti orali, che deve essere protratta per almeno 3 mesi per poi fare una valutazione sulla causa iniziale e sulle condizioni cliniche generali del paziente.

Da sottolineare come nel trattamento in cronico e prolungato vengano presi in considerazione il trattamento con apixaban e rivaroxaban a basse dose come si evince dalla figura sottostante.

Federico Fellini



100 anni dalla nascita

Immagini estratte dall'archivio fotografico di Marco Sperduti per gentile concessione



Sui manuali la storia la studi, con certi romanzi la vivi. *Il brigatista* di Antonio Iovane è uno di questi. Gli anni di piombo, dalle bombe di Piazza Fontana al delitto Moro, in un thriller magistrale, e commovente. Da non perdere.

La meglio e la peggio gioventù

di Michele Trecca

C'è stata una meglio gioventù e anche una peggio. L'una e l'altra, però, avevano le stesse motivazioni ideali. E allora com'è che si sono fatti la guerra? Che cosa li divideva? Ma giusti ce n'erano? E chi? *Il brigatista* di Antonio Iovane aiuta a capire. Cosa? Calma.

1979, Roma, spiaggia di Castelporziano, festival della poesia, ultimi scampoli di creatività sessantottesca, sul palco Allen Ginsberg, tra la folla dei giovani anche Jacopo Varega e Irene Lotti, brigatisti: in agguato i carabinieri, che sanno della loro presenza e li arrestano. Chi ha tradito? Jacopo, ferito, fugge dall'ospedale, contatta la giornalista che aveva incrociato poco prima della cattura e concorda un'intervista durante la quale le racconterà la storia della sua militanza: dall'inizio, dal 1969, dalla strage del 12 dicembre. *Il brigatista* ripercorre gli anni di piombo, li sgrana come un rosario, attentato dopo attentato, in un thriller magistrale nel quale storia (rigorosissima) e invenzione (pirotecnica ma verosimile) fanno a gara in un crescendo emotivo ad altissima tensione fino al clamoroso colpo di scena delle ultime pagine. Antonio Iovane dispiega i fatti con la linearità e semplicità di un sussidiario, integra informazioni, volti e scene ampiamente note (la R4 in via Caetani, per esempio) con ben calibrati e rapidi approfondimenti. Date, numeri e nomi, la nuda sequenza cronologica degli accadimenti, bastano a dare agli anni di piombo, guardati dall'alto, dimensione epica di tragedia nazionale. Il punto di forza del lavoro di Antonio Iovane è, però, il metodo di scrittura. Il metodo Aliberti. *Il brigatista* è un romanzo corale, con ritmo cinematografico e punti di vista alternati. Ci sono i carabinieri con i nuclei speciali di Dalla Chiesa e l'appuntato Salvatore, candidato eroe. Ci sono le vittime e i loro familiari, illustri o meno, reali o d'invenzione, tutti portatori sani dei valori umani di base. Ci sono poi i

giornalisti, quelli militanti, arguti e cinici cacciatori di verità, dalla Cederna a Bocca a Montanelli, ognuno con la propria interpretazione dei fatti e il suo stile di racconto. Tra questi nomi storici alcuni personaggi d'invenzione. C'è la reporter televisiva Ornella Gianca, decisiva, è a lei che Varega rilascia l'intervista con il racconto della propria storia. Ci sono poi il giovane Galbiati e il veterano Aliberti.

Brescia, 28 maggio 1974, piazza della Loggia. I cadaveri sono ancora a terra, Galbiati e Aliberti girano, ascoltano, qualcosa chiedono, dopo un po' vanno via. Allora il giovane al suo maestro: ma non hai preso appunti, come fai? Ti ricordi tutto? E quello: io non devo ricordare, devo rivivere. Galbiati annuisce, in realtà pensa: ma che cazzo vuol dire? Vuol dire amplificare le capacità sensoriali, ascoltare di più, annusare di più, vedere di più. Vuol dire usare i margini di libertà della scrittura per entrare nel vivo dei sentimenti profondi delle persone, nel cuore tempestoso delle loro contraddizioni dove tutto si aggroviglia e si confonde. Lì è la verità, ma è illeggibile e indicibile. È lì, però, è in quel porto sepolto che Antonio Iovane ti porta.

Lì è anche l'unico, vero discrimine fra gli uni e gli altri, fra buoni e cattivi. Tutti vogliono un mondo migliore, la meglio e la peggio gioventù, chi però considera gli esseri umani simbolo non vede negli altri quella sua stessa volontà, e gli spara, negando ad essi il diritto di essere felici che invece rivendica per sé. Così andava il mondo al tempo degli anni di piombo. La storia la scrivono i vincitori, poi ci sono i romanzieri, come Antonio Iovane, per fortuna.

Antonio Iovane
Il brigatista
Minimum fax, pagg. 402, € 17

