

# MIP



RASSEGNA DI

## Medicina legale **Previdenziale**

SUPPLEMENTO

Cardiopatía ischemica: angina stabile

*Massimo Piccioni*

Le cardiomiopatie

*Sonia Principi*

Le sostituzioni valvolari:

indicazioni, controindicazioni, timing di intervento

*Angelo Graffigna*

Metodologia e criteri valutativi delle sostituzioni valvolari

*Stefano Castaldo*

Recenti progressi della terapia oncologica

*Enzo Galligioni*

Proposte valutative per le oncopatie in ambito previdenziale: stato dell'arte

*Achille Ungaro*

Artrite reumatoide e sclerodermia:  
aspetti clinici e terapeutici

*Giuseppe Paolazzi*

Entesoartriti sieronegative

*Francesco Cavatorta*

Diagnostica di laboratorio nelle malattie autoimmuni

*Danila Bassetti      Ilaria Cardinale*

La valutazione medico legale delle malattie autoimmuni

*Fabio Cembrani      Fabrizio Zappaterra*

ISTITUTO NAZIONALE DELLA PREVIDENZA SOCIALE  
OTTOBRE - NOVEMBRE - DICEMBRE  
**4**  
**2001**

Anno XIV - Periodico trimestrale  
Sped. in a. p. - Legge 662/96  
Art. 2 - comma 20/c - Filiale di Roma

**Direttore**

Antonio PRAUSCELLO

**Direttore Responsabile**

Annalisa GUIDOTTI

**Direttore Scientifico**

Maurizio CECCARELLI MOROLLI

**Comitato Scientifico**

Paolo ARBARELLO

Fabio BUZZI

Luigi PALMIERI

Pietrantonio RICCI

**Redattore Capo Centrale**

Lia DE ZORZI

**Comitato di Redazione**

Cristina CATALANO

Federico CATTANI

Anita CIPRARI

Marco MASSARI

Claudio MELONI

Rosella PASTORE

Massimo PICCIONI

Sonia PRINCIPI

Benedetto VERGARI

**Segretaria dei Comitati Scientifico e di Redazione**

Patrizia COLABUCCI

Documenti e materiali pubblicati possono essere mostrati, riformattati e stampati esclusivamente ad uso personale. Senza il consenso dell'Editore, gli utenti internauti accettano di non riprodurre, ritrasmettere, fornire, vendere, divulgare o diffondere le informazioni, i documenti e i materiali pubblicati su [www.inps.it](http://www.inps.it) .

## 4

Anno XIV, IV trimestre 2001

### SOMMARIO

---

Cardiopatía ischemica: angina stabile

*Massimo Piccioni*

3

---

Le cardiomiopatie

*Sonia Principi*

13

---

Le sostituzioni valvolari:

indicazioni, controindicazioni, timing di intervento

*Angelo Graffigna*

30

---

Metodologia e criteri valutativi

delle sostituzioni valvolari

*Stefano Castaldo*

42

---

Recenti progressi della terapia oncologica

*Enzo Galligioni*

53

---

Proposte valutative per le oncopatie in ambito  
previdenziale: stato dell'arte

*Achille Ungaro*

68

---

Artrite reumatoide e sclerodermia:

aspetti clinici e terapeutici

*Giuseppe Paolazzi*

73

---

Entesoartriti sieronegative

*Francesco Cavatorta*

91

---

Diagnostica di laboratorio nelle malattie autoimmuni

*Danila Bassetti*

*Ilaria Cardinale*

98

---

La valutazione medico legale

delle malattie autoimmuni

*Fabio Cembrani*

*Fabrizio Zappaterra*

109

# Cardiopatía ischemica: angina stabile

Massimo PICCIONI

Dirigente medico-legale 2° livello  
Coordinatore Centrale Area della Medicina Specialistica  
D.G. - INPS

## INTRODUZIONE

**È** inevitabile, per l'ampiezza dell'argomento, selezionare uno dei temi di più frequente riscontro nei nostri Servizi di Fisiopatologia cardiocircolatoria; per tale motivo, in questa circostanza si tratterà dell'angina pectoris stabile.

Ai fini dell'inquadramento nosografico è necessario premettere che attualmente il termine "**Cardiopatía ischemica**" designa un insieme di cardiopatie le cui manifestazioni primarie sono attribuibili ad ischemia miocardica non sempre sostenuta dalla coronaropatía aterosclerotica.

Le attuali conoscenze permettono di distinguere sul piano **eziopatogenetico** le coronaropatie in:

1. **Coronaropatie aterosclerotiche** in cui rientrano le seguenti sindromi cliniche:

- **Angina pectoris stabile.**
- **Angina variante.**
- **Sindromi coronariche acute:** angina instabile, infarto miocardico acuto (Q e non Q), morte improvvisa.
- **Cardiomiopatía ischemica** (o cardiopatía ischemica cronica o scompenso cardiaco nella cardiopatía ischemica).
- **Cardiopatía ischemica silente.**
- **Aritmie correlate alla cardiopatía ischemica.**

2. **Coronaropatie non aterosclerotiche** tra cui vanno segnalate le seguenti affezioni:

- **Angina microvascolare e sindrome X.**
- **Anomalie congenite della circolazione coronarica:** origine anomala dall'aorta, origine anomala dalla polmonare, ponti miocardici.

- **Coronaropatie occlusive non aterosclerotiche:** vasculiti coronariche.
- **Proliferazione o fibrosi intinale:** da radiazioni ionizzanti, nel cuore trapiantato.
- **Spasmo coronarico.**

## ANGINA STABILE

*“L’angina pectoris è una delle manifestazioni cliniche della cardiopatia ischemica. Si definisce angina pectoris quella sensazione di dolore, oppressione o malessere a localizzazione generalmente toracica attribuibile a ischemia miocardica transitoria”:* è questa la definizione data da Heberden più di due secoli fa tutt’ora valida.

*Introdurre il concetto di soglia e quindi distinguere le due forme !*

1. Angina stabile: le sue caratteristiche (frequenza, severità, durata, tempo di comparsa e fattori precipitanti) permangono invariate per almeno 60 giorni.
2. Angina mista: variazioni della soglia ischemica maggiori del 30%, (oppure quando è provocata *anche* da fattori capaci di produrre vasocostrizione coronarica).

### *Eziopatogenesi*

Causa più frequente dell’angina stabile è la presenza di uno o più stenosi coronariche fisse emodinamicamente significative prodotte da placche aterosclerotiche a livello delle arterie coronariche epicardiche.

La stenosi coronarica diventa emodinamicamente significativa quando supera il 50% del diametro del vaso coronarico, perché in tal caso si riduce il flusso coronarico massimale.

Si parla invece di stenosi coronarica critica quando la stenosi supera il 75-80% del diametro del vaso, perché in questo caso, la vasodilatazione massimale dei vasi di resistenza è presente già in condizioni di riposo per garantire un normale flusso coronarico.

### *Anamnesi*

In ambito clinico, l’anamnesi ha un ruolo cruciale nella diagnosi e anche nella valutazione prognostico - funzionale attraverso l’individuazione di tipo, durata, modalità di insorgenza e risposta alla terapia della sintomatologia anginoso.

In ambito medico - legale, accanto a tali elementi, bisogna focalizzare l’attenzione su altri punti quali:

- l’acquisizione di cartelle cliniche, in cui, oltre alla conferma diagnostica, possono trovarsi esami utili ai fini prognostici, in particolare test ergometrici e/o scintigrafici

- l’anamnesi familiare: (familiarità per coronaropatia, specie se in età precoce, diabete, ipertensione, dislipidemie);

- l'anamnesi fisiologica (fumo!);
- l'anamnesi patologica remota (storia di diabete, dislipidemia, ipertensione arteriosa, vasculopatia); questo è importante per stabilire l'accuratezza predittiva degli esami strumentali richiesti e per applicarli in sequenza sulla scorta del teorema di Bayes .

### *Esame obiettivo*

L'esame obiettivo, al di fuori della crisi anginosa, non offre elementi risolutivi ai fini diagnostici, particolarmente se ci riferiamo ad un ambito medico-legale.

Possono e debbono essere ricercati tutti quei segni utili ai fini di una diagnosi differenziale.

## **ESAMI STRUMENTALI**

### ***Elettrocardiogramma***

L'ECG non offre particolari vantaggi diagnostici quando viene registrato nei periodi intercritici.

Sul piano prognostico assume un significato sfavorevole la presenza di alterazioni del tratto ST e/o dell'onda T, specie se associata ad ipertensione arteriosa: è stato segnalato che in questi casi la mortalità è probabilmente intorno al 5% .

### ***Ecocardiogramma***

E' utile per evidenziare alcune cause non coronariche della sintomatologia anginosa quali la presenza di una valvulopatia aortica emodinamicamente significativa o di una cardiomiopatia ipertrofica; permette inoltre di evidenziare alterazioni morfologiche prognosticamente sfavorevoli nel soggetto anginoso quali la ipertrofia ventricolare sinistra o la presenza di disfunzione sistolica del ventricolo sinistro con frazione di eiezione < 40%.

### ***Test ergometrico***

Rappresenta il test di primo impiego ai fini diagnostici, prognostici e valutativi medico-legali, tenuto conto delle sue caratteristiche di accessibilità, diffusione sul territorio, ripetibilità, costo, sensibilità, specificità.

Ai fini diagnostici, la positività del test si basa essenzialmente sulle alterazioni del tratto ST durante sforzo: non devono essere presenti nell'ECG di base anomalie del tratto ST o dell'onda T che rendano il tracciato non interpretabile.

Vanno inoltre evidenziati la comparsa di sintomatologia (anginosa in particolare), il comportamento della pressione arteriosa, la comparsa di aritmie.

Le conclusioni diagnostiche debbono essere adeguatamente esplicitate: per essere considerato negativo un test deve essere massimale (deve cioè essere stata raggiunta la frequenza cardiaca massimale); in caso contrario è opportuno relazionare il test come "test submassimale negativo" oppure come "test negativo"

---

ai carichi lavorativi raggiunti” (v. prova da sforzo).

Ai fini prognostico-funzionali si sottolinea l'importanza di alcuni parametri ricavabili dal test ergometrico che consentono di distinguere:

- *criteri prognostici favorevoli:*

- tolleranza allo sforzo pari a 9-10 METS (eccellente prognosi a distanza, indipendentemente dall'estensione anatomica della malattia coronarica);

- *criteri prognostici sfavorevoli:* (condizione “ad alto rischio” per la elevata incidenza di eventi cardiaci a distanza in presenza di coronaropatia plurivasale):

- tolleranza allo sforzo inferiore a 6.5 METS, oppure incapacità a raggiungere una FC > 120/min;

- sottoslivellamento del tratto ST  $\geq 2$  mm;

- durata del sottoslivellamento del tratto ST > 6 minuti durante il periodo di recupero;

- mancato incremento al di sopra di 130mmHg o sostenuta caduta (> 10mmHg) della pressione arteriosa;

- tachicardia ventricolare indotta dallo sforzo.

La comparsa di battiti ectopici ventricolari durante il test andrebbe tenuta in debita considerazione perché, pur non rappresentano da sola un marker di cardiopatia ischemica, secondo alcuni A.A. sarebbe associata ad un piccolo ma statisticamente significativo aumento della mortalità in pazienti con **cardiopatia ischemica accertata**.

I valori del Doppio Prodotto (Pressione arteriosa sistolica x Frequenza cardiaca massimali: PAS x FC), riscontrati nei soggetti normali mostrano sensibili oscillazioni e una significativa sovrapposizione con i pazienti affetti da cardiopatia ischemica, da rendere difficile trarre conclusioni utilizzando questo parametro come dato isolato.

È stato però dimostrato che il Doppio Prodotto, integrato dai dati relativi alla Frazione di Eiezione (EF) durante sforzo e al sesso del paziente, poteva permettere di distinguere gruppi di pazienti a bassa, intermedia e alta probabilità di malattia dei tre vasi coronarici e del tronco comune.

L'uso di questi diagrammi può quindi fornire utili indicazioni prognostiche.

### ***Scintigrafia miocardica da sforzo***

Le basi teoriche dell'impiego di questa metodica sono rappresentate dal concetto di “cascata ischemica”: una stenosi coronarica emodinamicamente significativa determina, come si è visto, una riduzione della riserva coronarica; di conseguenza durante lo sforzo, in condizioni di aumentata richiesta di O<sub>2</sub> da parte del miocardio, si attiva una sequenza temporale di eventi (definiti appunto “cascata ischemica”) il primo dei quali è rappresentato dalla ridotta perfusione dell'area di miocardio irrorata dalla coronaria stenotica a cui fanno seguito, nell'ordine, la comparsa di disfunzione diastolica, disfunzione sistolica, depressione del tratto ST all'ECG e, infine, di dolore.

---

Dal momento che la scintigrafia miocardica da sforzo studia appunto la perfusione miocardica, ne deriva che essa dovrebbe essere tra le metodiche di imaging, quella più sensibile.

Il marker diagnostico di ischemia è rappresentato dalla presenza di deficit reversibili di perfusione miocardica .

**Sul piano diagnostico**, va considerata test di primo impiego al posto del test ergometrico nelle situazioni in cui il segnale elettrocardiografico non è interpretabile per la presenza di anomalie della ripolarizzazione all'ECG di base il che avviene in presenza di:

- a) terapia digitalica;
- b) blocco di branca sinistra;
- c) preeccitazione ventricolare;
- d) ipertrofia ventricolare sinistra con sovraccarico sistolico;
- e) presenza di pacemaker endocavitario ventricolare.

Si farà ricorso alla scintigrafia **soltanto dopo** il test ergometrico quando essa potrà fornire una **significativa informazione incrementale ai fini diagnostici e/o prognostici**, e cioè:

quando il test ergometrico sia risultato dubbio;

nel caso di segnalazione di angina al test ergometrico in assenza di modifiche ecgrafiche;

nel caso di test ergometrico positivo in pazienti con probabilità pre-test intermedia.

**Sul piano prognostico e funzionale** una scintigrafia miocardica da sforzo con Tl 201 normale in pazienti con storia di dolore toracico è associata ad una prognosi eccellente; viceversa, in pazienti con difetti di captazione multipli reversibili (con interessamento di 3 o più segmenti), il rischio di eventi cardiaci è del 33%, ossia più di dieci volte superiore rispetto a quello di soggetti con assenza di deficit perfusivi reversibili.

Altri markers associati ad alto rischio (incidenza di eventi sfavorevoli a distanza e associazione con malattia coronarica severa) sono: la presenza di aumentata captazione polmonare di Tl 201 e di dilatazione transitoria del ventricolo sinistro indotte dallo sforzo (ambedue espressione di disfunzione ventricolare sinistra).

### ***Angiocardigrafia radioisotopica***

Sul piano diagnostico, l'angiocardigrafia radioisotopica da sforzo all'equilibrio con Tc 99 è accreditata di una sensibilità dell'85% e una specificità dell'88% (rilievo sotto sforzo di anomalie parietali segmentarie).

Ma la sua importanza, nei pazienti con angina stabile risiede prevalentemente sulle informazioni aggiuntive che è in grado di fornire nella valutazione prognostico-funzionale.

In particolare, come indicatori prognostici sfavorevoli vengono segnalati:

- a) una Frazione di Eiezione (EF) del ventricolo sinistro a riposo < 40% o se-



condo altri A.A. < 35%;

b) incremento della EF sotto sforzo < 5% , specie se associata alla comparsa di anomalie parietali.

### ***Ecocardiografia da sforzo (Eco-stress)***

Rispetto alle metodiche scintigrafiche, l'Eco-stress ha sostanzialmente le medesime indicazioni diagnostiche.

I vantaggi sono rappresentati dalla maggiore diffusione e accessibilità sul territorio, ripetibilità (non vi è somministrazione di radionuclidi) e costo più contenuto, elevata specificità.

Gli svantaggi sono la dipendenza del risultato dalla tecnica e dall'interpretazione dell'operatore e dall'adeguatezza delle immagini (problema quest'ultimo che interessa circa il 15% dei pazienti), minore sensibilità.

Sul piano prognostico si rivela inferiore alla scintigrafia nei soggetti con cardiopatia ischemica già accertata.

### ***Test farmacologici***

I test farmacologici prevedono l'impiego di una metodica di imaging (ecocardiografia o scintigrafia con radioisotopi) abbinata alla somministrazione di farmaci in grado di aumentare l'inotropismo cardiaco e quindi la richiesta miocardica di O<sub>2</sub> (come la dobutamina) oppure di indurre vasodilatazione coronarica (dipiridamolo, adenosina), slantizzando lo squilibrio tra zone di miocardio irrorate da coronarie normali e zone irrorate da arterie stenotiche.

Il ricorso a queste metodiche è giustificato:

- in pazienti che non possono effettuare lo sforzo utilizzando il tappeto ruotante o il cicloergometro (soggetti con BPCO, arteriopatia cronica agli arti inferiori, grave patologia artrosica localizzata agli arti inferiori, postumi neurologici (esiti di poliomielite), pacemaker endocavitario a frequenza fissa);
- in pazienti con test ergometrico submassimale negativo, che però non abbiano raggiunto una frequenza cardiaca pari ad almeno il 65% di quella massima;
- in pazienti con blocco completo della branca sinistra, nei quali la scintigrafia miocardica da sforzo si associa alla presenza di falsi positivi (deficit di captazione reversibili a livello settale): in tal caso andrebbe preferita la scintigrafia miocardica con dipiridamolo .

Tutti i test farmacologici a tutt'oggi presentano una soddisfacente sensibilità, specificità e accuratezza predittiva.

**Sul piano prognostico**, è stato segnalato che, in una popolazione di 291 pazienti con coronaropatia sospetta o accertata, un test alla dobutamina negativo in soggetti con ecocardiogramma normale a riposo è associato ad una prognosi eccellente.

Questo "livello di sicurezza" è paragonabile a quello fornito da una scintigra-

---

fia miocardica da sforzo negativa.

### ***ECCG dinamico***

L'ECCG dinamico secondo Holter, nei pazienti con angina stabile, viene impiegato prevalentemente per ottenere informazioni di tipo prognostico-funzionale in soggetti in cui la diagnosi è stata già accertata con l'impiego dei test provocativi di ischemia.

E' opportuno fare ricorso all'Holter essenzialmente per la stratificazione del rischio dei pazienti con diagnosi già accertata di angina da sforzo, per ricavare informazioni aggiuntive rispetto a quelle fornite dal test ergometrico e nei pazienti in cui, in base al risultato del test ergometrico, la probabilità di riscontrare un'ischemia durante una registrazione di 24 o 48 h sia di grado intermedio, cioè compresa tra il 20 e l'80%.

### ***Coronarografia***

In ambito clinico, oggi non appare più giustificato il ricorso routinario alla coronarografia nei soggetti con angina stabile: la necessità di contenere i costi e l'invasività del test ne giustificano un impiego mirato, limitato ai pazienti che vengano classificati "ad alto rischio" sulla base del risultato degli esami non invasivi.

Gli obiettivi sono essenzialmente:

- identificare lesioni coronariche in cui l'intervento di rivascolarizzazione miocardica mediante By-pass o PTCA è superiore alla terapia medica (stenosi coronariche > 70% del tronco comune, dei tre vasi coronarici, dell'IVA prossimale) o comunque è indicato per refrattarietà della sintomatologia anginosa alla terapia medica;
- evidenziare la presenza di vasospasmo coronarico;
- in assenza di vasospasmo, identificare la presenza di coronarie angiograficamente normali che consentirà di porre diagnosi di angina microvascolare o di sindrome X.

In ambito medico-legale previdenziale non è ovviamente possibile richiedere un esame coronarografico, ma possono essere presi utilmente in considerazione all'atto della visita i dati di un esame già praticato dal paziente.

### **VALUTAZIONE PROGNOSTICO-FUNZIONALE**

Una volta posta la diagnosi di angina da sforzo, il "punto di riferimento" ai fini di una valutazione prognostico-funzionale, può essere rappresentato dalla dettagliata classificazione CCS.

I risultati degli esami strumentali, eventualmente integrati da altri test, serviranno ad "incasellare" il paziente in una delle quattro classi funzionali previste dalle due classificazioni; in conseguenza di questo inquadramento, verranno riconosciute l'idoneità a svolgere un determinato livello di attività fisica oppure una

percentuale di invalidità.

Il presupposto teorico su cui si snoda l'iter valutativo, comporta l'esame dei seguenti parametri:

- carico ischemico;
- funzione ventricolare sinistra;
- presenza di aritmie.

A questi vanno aggiunti, se disponibili, i dati relativi all'anatomia coronarica, al grado di risposta e di tolleranza alla terapia medica e ad un eventuale riabilitazione e alla possibilità di rivascolarizzazione chirurgica.

Il punto qualificante è rappresentato dall'esame dei risultati del test ergometrico. Valgono al riguardo alcune avvertenze:

- Il test andrebbe effettuato, ai fini valutativi, senza sospendere la terapia in atto (per stabilirne l'efficacia sui sintomi).
- Il carico lavorativo tollerato va espresso in METS (come avviene di regola quando il test è effettuato al nastro trasportatore). Carichi lavorativi espressi in Watt debbono essere convertiti in METS impiegando apposite tabelle che tengono conto del peso corporeo del paziente .
- Il valore in METS della tolleranza allo sforzo non individua sic et simpliciter la idoneità a svolgere una determinata attività o un determinato gruppo di attività lavorative.

In effetti, il lavoro svolto può avere caratteristiche ben diverse dallo sforzo programmato e progressivo del test ergometrico, specie se condotto al cicloergometro. Un'attività lavorativa può comportare sforzi intermittenti che aumentano la tolleranza allo sforzo; viceversa, per la richiesta di sforzi isometrici o per l'impegno prevalente degli arti superiori, la soglia ischemica può essere raggiunta a carichi lavorativi inferiori rispetto ai valori raggiunti durante il test ergometrico.

- Altro motivo di perplessità interpretativa è rappresentato dal fatto che le richieste energetiche delle varie attività occupazionali sono state generalmente ricavate da studi industriali risalenti a più di 30 anni fa: attualmente, l'automazione e la meccanizzazione hanno considerevolmente ridotto il costo metabolico di molte attività lavorative. Inoltre, i valori fanno riferimento ad individui sani e non a soggetti cardiopatici e non tengono conto delle caratteristiche ambientali (microclima)..

Si deve tenere presente che durante il lavoro:

- è possibile produrre uno sforzo continuato per 6-8 ore al 40% del valore di picco espresso in METS raggiunto durante la prova da sforzo;
- tale limite si riduce a 4 ore per uno sforzo pari al 60% del picco massimale e a 2 ore per sforzi continuativi superiori al 60% di tale valore.

Dal momento che i lavori industriali hanno mediamente un costo energetico pari o inferiore a 5 METS, si può dire che una tolleranza allo sforzo per carichi superiori a 7-10 METS consente al soggetto di attendere normalmente alle sue oc-

---

cupazioni.

Sulla base di queste ultime premesse, possiamo identificare, sul piano prognostico-funzionale, i più frequenti “profili” che si incontrano nella pratica valutativa:

### **A) Primo gruppo**

Pazienti con:

- 1) accertamenti di base (ECG ed Ecocardiogramma) normali;
- 2) tolleranza allo sforzo pari o superiore a 10 METS (o equivalenti in Watt);
- 3) soglia ischemica fissa.

Si tratta di soggetti idonei a svolgere anche lavori medio-pesanti. Sul piano prognostico, è esclusa fino a prova contraria una coronaropatia di grado severo per entità o numero di stenosi.

### **B) Secondo gruppo**

Pazienti con:

- 1) accertamenti di base (ECG ed Ecocardiogramma) normali;
- 2) tolleranza allo sforzo pari o compresa tra 7 e 10 METS (o equivalenti in Watt);
- 3) test scintigrafico o ecocardiografico submassimali o farmacologici con non più di due segmenti ischemici;
- 4) soglia ischemica fissa;
- 5) assenza di diabete mellito, ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia familiare;
- 6) terapia medica adeguata (nitroderivati, beta-bloccanti, calcioantagonisti).

Si tratta di soggetti idonei a svolgere la maggior parte dei lavori industriali, che attualmente hanno in media un costo energetico pari o inferiore a 5 METS.

Nei pazienti con soglia variabile è anche richiesta l'assenza di ischemia o aritmie ventricolari complesse all'ECG dinamico.

### **C) Terzo gruppo**

Pazienti con:

- 1) accertamenti di base (ECG ed Ecocardiogramma) normali;
- 2) tolleranza allo sforzo pari o compresa tra 7 e 5 METS (o equivalenti in Watt);
- 3) test scintigrafico o ecocardiografico submassimali o farmacologici con non più di due segmenti ischemici;
- 4) assenza di ischemia o aritmie ventricolari complesse all'ECG dinamico;
- 5) normale comportamento della frazione da eiezione durante lo sforzo.

Si tratta di soggetti idonei allo svolgimento di lavori definiti leggeri, con un costo energetico non superiore a 4 METS .

Se sono presenti fattori scatenanti (anemia, ipertiroidismo) può essere prospettata una revisione a breve termine della situazione (in vista di un miglioramento

della tolleranza allo sforzo).

Nel caso l'ECG dinamico evidenzi ischemia, anche se di durata inferiore a 60 min/24h o con meno di 6 episodi, e/o la presenza di aritmie ventricolari maggiori, non possono essere consentiti lavori con responsabilità verso terzi (autisti, pompieri, piloti di linea) .

#### **D) Quarto gruppo:**

Pazienti con angina di grado severo: tolleranza allo sforzo < 5 METS per la comparsa di ischemia a basso carico e presenza di altri segni indicativi di una condizione ad alto rischio all'ecocardiogramma, ai test scintigrafici e/o all'Holter .

Si tratta di soggetti in cui è presente una coronaropatia estesa e che andrebbero sottoposti a coronarografia in vista di un intervento di rivascolarizzazione chirurgica (By-pass o PTCA), vuoi per la grave compromissione funzionale, vuoi per la elevata incidenza a medio termine di eventi cardiaci sfavorevoli. D'altra parte, per emettere un giudizio di inabilità, manca il requisito della permanenza, quando appunto la rivascolarizzazione miocardica si impone a breve scadenza: ne deriva che le problematiche rientrano in quelle discusse a proposito di By-pass e PTCA.

Una condizione di **inabilità** si delinea in soggetti con angina di grado severo in cui la coronarografia riveli stenosi coronariche diffuse non suscettibili di rivascolarizzazione.

In questo caso, alla compromissione funzionale, si associa, almeno allo stato attuale delle conoscenze, una condizione che soddisfa anche il requisito della permanenza.

Questo non è necessariamente vero per quella quoad valetudinem.

#### **CONCLUSIONI**

A conclusione, si rinvia ad altri futuri appuntamenti la trattazione degli altri quadri morbosi inerenti le restanti forme cliniche della cardiopatia ischemica.

Questo appuntamento di Trento ha consentito una messa a punto , in ambito medico - legale , di una delle tematiche più interessanti in cardiologia e per questo ringrazio gli organizzatori ed in particolare il collega Fabrizio Zappaterra.

# Le cardiomiopatie

Sonia PRINCIPI

Dirigente medico-legale 2° livello  
Sede INPS - Roma

## METODOLOGIA E CRITERI VALUTATIVI

**L**e CMP sono malattie del miocardio associate a disfunzione miocardica, malattie che riconoscono una diversa etiologia (causa nota o sconosciuta) e diversa patogenesi e che presentano, nella loro storia naturale, la comparsa dei segni clinici di scompenso.

L'attenzione dei cardiologi è rivolta prevalentemente alla conoscenza di questo aspetto della malattia: lo scompenso, infatti, costituisce un problema socio-sanitario di grandi dimensioni per l'incidenza sulla spesa sanitaria pubblica globale e per le provvidenze erogate a tutela della ridotta capacità lavorativa di questi pazienti.

Eppure il soggetto affetto da CMP non è detto sia un paziente con scompenso. Appro-

### Cardiomiopatie

#### Classificazione WHO-ISFC (1995)

*Cardiomiopatia dilatativa*

*Cardiomiopatia ipertrofica*

*Cardiomiopatia restrittiva*

*Cardiomiopatia/displasia aritmogena Vdx*

*Cardiomiopatie specifiche*

**Inflammatorie**

**Metaboliche**

**Malattie sistemiche**

**Distrofie muscolari**

**Disordini neuromuscolari**

**Ischemiche**

**Valvolari**

**Ipertensive**

**Reazioni tossiche/ipersensibilità**

**Peripartum**

*Non classificabili*

**(fibroelastosi, miocardio non compatto, CMP poco dilatata, miopatie mitocondriali)**

fondire l'aspetto etiologico della malattia significa conoscerne l'evoluzione e quindi attivare puntualmente i presidi terapeutici ritardando la comparsa dei sintomi classici di scompenso.

La Task Force della WHO-ISFC (1) ha pubblicato nel 1995 le nuove linee guida per la definizione e classificazione delle CMP, distinte in due categorie: **CMP primarie o idiopatiche e CMP secondarie o specifiche** del miocardio; in queste ultime la causa è nota essendo l'affezione miocardica associata ad altra patologia cardiaca o disordini sistemici.

Le CMP primarie o idiopatiche, la cui etiopatogenesi è in gran parte ancora sconosciuta, sono suddivise secondo un criterio morfologico e fisiopatologico in CMP dilatative, ipertrofiche e restrittive; ad esse recentemente si è aggiunta la "displasia aritmogena del ventricolo dx." che costituisce una nuova entità nosologica (2), (3), (4).

Le CMP **ischemica, valvolare, ipertensiva** sono caratterizzate invece da situazioni di disfunzione ventricolare nelle quali la severità della disfunzione non è giustificata dalla malattia di base ma condizionata da un disordine miocardico primario.

Risulta evidente la difficoltà che il clinico deve affrontare nello stabilire il reale peso patogenetico da attribuire, ad esempio, in un paziente con cardiopatia ischemica e disfunzione ventricolare sinistra, alla coronaropatia ostruttiva rispetto a quello legato ad un danno miocardico primitivo.

Sappiamo inoltre che una severa ipertensione arteriosa si complica nella fase avanzata della malattia con una importante dilatazione e riduzione della funzione sistolica: questo è il quadro classico di una cardiopatia post-ipertensiva in cui è prevalente la componente ipertensiva e nella quale coesisteranno segni di danno d'organo renale e retinico. La definizione di CMP ipertensiva sarà riservata invece a quelle forme nelle quali i segni di danno d'organo renale e retinico sono assenti o di lieve entità, a fronte di una dilatazione-disfunzione ventricolare che non segue di pari passo il grado di ipertensione arteriosa anamnestica.

Nelle CMP si riconosce l'esistenza di tre disturbi funzionali: dilatazione, ipertrofia, restrizione; a seconda della prevalenza di uno di essi le CMP vengono suddivise in CMP Dilatative, CMP Ipertrofiche e Restrittive.

Tra le "idiopatiche" le forme più comuni (5), (6) sono la **cardiomiopatia dilatativa** (CMD) (incidenza 0,7-6,9/100.000 per anno) e **ipertrofica** (CMI), (incidenza 2.5/100.000 per anno) mentre le forme **restrittive** sono rare nei Paesi occidentali .

## CARDIOPATIE DILATATIVE

Le CMD sono malattie caratterizzate da dilatazione ed alterata contrattilità del ventricolo sinistro o di entrambi i ventricoli.

---



Rappresentano il risultato finale di più di 50 differenti malattie (7):

CMD idiopatiche;

CMD familiari;

CMD virali o immuni;

CMD alcoliche o tossiche;

CMD associate a malattie cardiovascolari (ischemica, valvolare, ipertensiva);

CMD non classificabili.

Una causa definita viene trovata in poco più del 50% dei casi: per essi è possibile conoscere l'evoluzione della malattia.

- Le **CMD familiari** costituiscono circa il 30% delle CMD; la più frequente è quella a trasmissione autosomica dominante che insorge nella 2-3° decade con disturbi del ritmo ed evolve verso lo scompenso cardiaco associato a blocco A-V e/o FA.

Le CMD x linked hanno, nei soggetti di sesso maschile, un decorso precoce e rapidamente progressivo verso lo scompenso; mentre nelle donne portatrici l'insorgenza è più tardiva e caratterizzata da lenta progressione. (La destrofina è ridotta nel muscolo cardiaco, normale nel muscolo scheletrico).

(Secondo le recenti linee guida del gruppo di studio europeo (8) si definiscono **familiari** le CMD in cui sono affetti almeno due componenti della famiglia o un parente di primo grado è morto per MI al di sotto dei 35 anni).

- Le **CMD idiopatiche** hanno una mortalità media a cinque anni del 20%; i fattori prognostici sfavorevoli sono correlati all'età (maggiore di 55 anni), al grado di disfunzione ventricolare sinistra, alla classe funzionale, al  $VO_2$  Max < 10 ml/Kg/min. Questi dati si riferiscono alla fase sintomatica della malattia mentre è difficile conoscere la storia della fase preclinica.

- La **CMD alcolica** non è riconosciuta come entità nosografica autonoma e viene inserita nel gruppo delle CMD da "reazioni tossiche". Riguarda soggetti con abuso etilico (alcol > 80g/die più di 10 anni) senza altra evidente etiologia. L'astensione dall'alcol determina in genere una prognosi favorevole; in alcuni soggetti, in classe NYHA IV, l'astensione o la riduzione non sembrano invece condizionare l'evoluzione sfavorevole della malattia.

- Le **CMD poco dilatate** appartenenti al gruppo delle **non classificabili**, non presentano una dilatazione significativa del VS (forse per scarsa perdita di miofibrille) ma, a differenza delle forme idiopatiche, nelle quali il grado di dilatazione costituisce un elemento prognostico sfavorevole, in queste CMD la dilatazione del VS non condiziona la prognosi, che peraltro non è favorevole.

- Le **CMD ischemiche** sono caratterizzate da mortalità più elevata rispetto alle CMD idiopatiche nei soggetti in classe funzionale NYHA II e III.

Le CMD si differenziano quindi per l'evoluzione, l'incidenza delle complicanze, per i fattori determinanti la prognosi, ma presentano tutte un denomina-

---

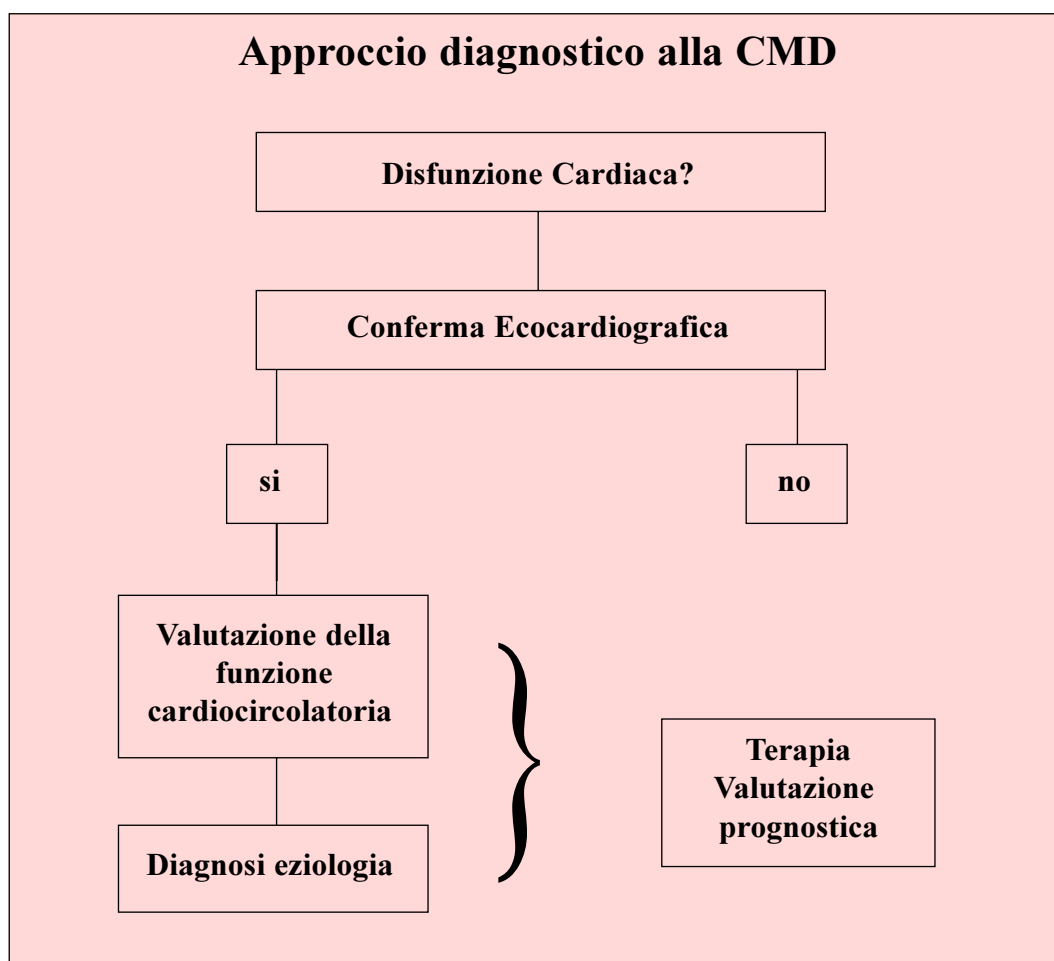


tore comune: la ridotta funzione ventricolare sinistra. **Lo studio della funzione ventricolare sn. rappresenta quindi il cardine su cui poggia la diagnosi di CMD.**

Una volta dimostrata la disfunzione ventricolare, si dovrà, sulla base dell'anamnesi e di un accurato esame clinico, stabilire di quale CMD si tratta affinché sia adeguato il programma terapeutico e la valutazione prognostica.

Inoltre, tenuto conto che la malattia è caratterizzata da una fase preclinica della durata di mesi o anni e da una fase in cui il paziente diviene sintomatico, è necessario un approccio sistematico che consenta in ogni fase della CMD un'adeguata valutazione. (8)

**Quali parametri sono indispensabili nella valutazione clinica della CMD?**



Quando il medico incontra per la prima volta un paziente con sospetta CMD l'inquadramento diagnostico, esclusa la presenza di altre patologie associate, poggia essenzialmente sulla *valutazione ecocardiografica* (9).

Con la progressione della malattia la CMD diviene clinicamente manifesta: nella fase sintomatica distinguiamo uno **stadio precoce** nel quale i sintomi

(dispnea e astenia) sono ancora modesti ed in rapporto con sforzi a carico medio-alto e uno **stadio tardivo** nel quale i sintomi di scompenso cardiaco (marcata dispnea da sforzo, affaticabilità, edema periferico) e l'esame fisico (aumento della Fc, riduzione PA con ridotto incremento con lo sforzo, presenza di FA, terzo tono) sono già in grado di fornire importanti informazioni diagnostiche.

In questa fase le procedure diagnostiche essenziali, in particolare l'ecocardiografia, confermano la diagnosi di CMD e consentono una prima stratificazione prognostica (10), (11).

Lo stato funzionale dei pazienti con insufficienza ventricolare sn. viene stimato con il *test da sforzo*. Nella fase precoce di insufficienza cardiaca il test consente di valutare in modo obiettivo la soglia di insorgenza della dispnea e di affaticamento muscolare; nelle forme più avanzate il *parametro VO<sub>2</sub> Max* rappresenta un potente indicatore prognostico: maggiore è la tolleranza allo sforzo più favorevole sarà la prognosi a parità di grado di disfunzione ventricolare. Il VO<sub>2</sub> Max < 14 ml/Kg/min identifica pazienti con il maggior grado di compromissione funzionale; il VO<sub>2</sub> Max < 10-12 ml/Kg/min identifica soggetti con mortalità ad un anno superiore al 50%.

L'analisi del VO<sub>2</sub> Max richiede una attrezzatura sofisticata, in alternativa può essere usato il "*Six minute walking test*" (12), che ha il vantaggio di semplicità di esecuzione, riproducibilità e quindi può essere utilizzato nello screening preliminare di soggetti ad alto rischio. Un cut off di 350 m predice un VO<sub>2</sub> Max inferiore a 14 ml/Kg/min e, secondo Bittner, il test si è rivelato capace di predire la mortalità a lungo termine e la frequenza di ospedalizzazioni per scompenso. - **Aritmie ventricolari (AIV)** (13).

Nella CMD la presenza di aritmie ventricolari costituisce una costante; basti pensare che battiti ectopici ventricolari si riscontrano nel 70-95% dei casi e episodi di tachicardia ventricolare non sostenuta (TVNS) nel 20-60% .

Si sono succeduti numerosi studi in favore o meno della correlazione tra presenza di TVNS e mortalità improvvisa o secondaria a scompenso (14). Anche se un recente studio italiano "Italian Network Congestive Failure" ha escluso, per tali aritmie, il ruolo predittivo di mortalità ad un anno, la discussione resta tuttora aperta. Il dato certo (Studio GISSI) è che, nei soggetti con FE ≤ 35%, la presenza di BEV ≥ 10 per ora o AIV complesse si associa ad un aumento da 2.1 a 2.4 volte del rischio di MI. **Quindi la funzione ventricolare sn. rappresenta il più potente indice predittivo di MI.**

Ma il rischio di MI è aumentato anche nei pazienti in cui la funzione ventricolare sn. è meno compromessa, probabilmente per disfunzione del sistema nervoso autonomo.

Ha acquistato, di recente, interesse lo studio del *parametro HRV* (variabilità della frequenza cardiaca) nella valutazione della prognosi dei pazienti con CMD (studio di Mc Kenna): una riduzione della deviazione standard di tutti gli R-R normali (SDNN) nelle 24 ore minore di 100 ms è un indice predittore di

<b>Morte Improvvisa nella CMD</b>		
Classe NYHA	IV	II - III
Incidenza MI	50 % / anno	5-10 % / anno
Causa	70 % Dissociazione elettromec. Aritmie Ipocinetiche Embolie 30 % FV / TV	90 % FV / TV
<b>Rischio</b>	FE ↓ AIV complesse	AIV complesse ↓ variabilità R-R Potenziali tardivi

eventi fatali (scompenso progressivo, morte improvvisa) (15).

*Lo studio elettrofisiologico (SEF)* è metodica utilizzata in genere in presenza di AIV complesse, in particolare FV/TV; consente la discriminazione dei pazienti in responder, non responder e non inducibili, per i “non responder” la terapia è rappresentata dal defibrillatore impiantabile. (Linee Guida 1998 della ACC – AHA).

**Per una corretta valutazione di un soggetto affetto da CMD in ambito M.L. previdenziale**, si devono prendere in considerazione i seguenti fattori:

- **fattori di ordine emodinamico;**
- **fattori di ordine funzionale;**
- **fattori di ordine prognostico.**

A) I primi consentono di riferire sull’entità della compromissione della funzione ventricolare sn. ed utilizzano metodiche di valutazione adeguate alla fase preclinica o clinica della malattia.

B) Una volta accertata e quantificata la disfunzione ventricolare è opportuno valutare il grado di severità dei sintomi utilizzando le classificazioni funzionali. La classificazione NYHA, anche se soggettiva e non correlata con la capacità funzionale (a differenza della Specific Activity Scale) è largamente utilizzata dai clinici e dai medici legali. E’ necessario sottolineare che una buona correlazione si riscontra tra classe funzionale avanzata e disfunzione ventricolare, ma le classi funzionali II e III non sono assolutamente predittive né riguardo al grado di disfunzione ventricolare né della capacità di esercizio.

C) Il terzo punto è rappresentato da fattori di ordine prognostico (16).

Tra i fattori clinici l’attenzione deve essere rivolta all’etiologia e alla diagno-

si precoce: l'etiologia ischemica, abbiamo visto, si associa ad una mortalità più elevata; d'altro canto la diagnosi precoce si associa ad elevata probabilità di miglioramento. Infatti la terapia medica ottimizzata si è dimostrata in grado di modificare l'outcome clinico della CMD.

Tra i fattori emodinamici la FE rappresenta l'indicatore prognostico più utilizzato. E' dimostrato che è in rapporto inverso con la mortalità: variazioni del 5% in più o in meno risultano correlate con differenti prognosi. Gli indicatori prognostici sfavorevoli predittivi di aumentato rischio di mortalità e trapianto sono riportati nella Tabella.

Sulla base di quanto abbiamo riferito in tema di diagnosi, etiologia e prognosi, per formulare un giudizio di invalidità pensionabile dobbiamo in primo luogo distinguere i pazienti asintomatici da quelli sintomatici (17); tra questi ultimi vanno inseriti anche coloro che, asintomatici all'atto della valutazione, hanno una storia di pregressa insufficienza ventricolare.

- Tra i pazienti in **fase asintomatica** si possono individuare due gruppi:
- I) pazienti affetti da CMD **idiopatica** con FE non inferiore a 45%, senza alterazioni del ritmo di tipo iper-ipocinetico, in terapia soltanto con ACE-inibitore. Questi soggetti si trovano in classe NYHA I - II, hanno una prognosi favorevole a medio termine e sono idonei allo svolgimento di lavori medi (tra 5-7 METS). Il giudizio di invalidità è giustificato soltanto per i soggetti che svolgono attività ad alto ed altissimo costo metabolico;
  - II) pazienti in classe NYHA II il cui quadro clinico è gravato dalla presenza di complicanze (aritmie, embolie) e/o di malattie sistemiche incidenti sul deterioramento miocardico o per i quali la stabilità clinica è mantenuta grazie ad una terapia medica aggressiva. A questo gruppo appartengono anche i soggetti affetti da CMD secondarie (ischemica, valvolare, ipertensiva) e quelli con CMD familiari o non classificabili.

<b>Fattori Prognostici nella CMD</b>	
<b>Clinici</b>	Età Eziologia Diagnosi precoce Terapia Stabilità clinica
<b>Emodinamici</b>	FE, variazioni FE Disfunzione ventricolare DX Pattern di riempimento diastolico VS Profilo emodinamico del cateterismo DX
<b>Funzionali</b>	Classe funzionale NYHA Tolleranza allo sforzo VO <sub>2</sub> MAX
<b>Biochimici</b>	<b>Aritmie</b> BBS FA AIV complesse Variabilità R-R Potenziali tardivi

La prognosi dei pazienti di questo secondo gruppo è più sfavorevole (non condizionata dalla sola disfunzione ventricolare); si configura per essi una idoneità a svolgere solo lavori a basso e bassissimo costo metabolico.

- Tra i pazienti **sintomatici** riteniamo che quelli in fase sintomatica **precoce** (classe NYHA II - III) sono idonei a svolgere solo lavori a tavolino, che non comportino tensione psico-fisica; per essi il giudizio sarà di invalidità anche per le attività a basso costo metabolico.

Per i soggetti in **fase sintomatica avanzata** (classe NYHA III-IV) con grave disfunzione ventricolare sn. e dx., (PAPs >60mmHg, pattern transmitralico di tipo restrittivo e VO<sub>2</sub> Max < 14 ml/Kg/min) la prognosi è sfavorevole (elevata incidenza di mortalità e scompenso cardiaco irreversibile); è giustificato il giudizio di inabilità ai sensi della L.222/84.

### Principali indicatori sfavorevoli nella CMD

FE < 20 %  
 Riduzione FE 5 % per anno  
 M/V < 0.6  
 Dilatazione VDx  
 FE VDx < 30 %  
 Pattern di riempimento restrittivo  
 VO<sub>2</sub> Max < 14 ml/kg/min  
 PAPs > 60 mmHg  
 Pattern neuro-ormonale attivato  
 Pattern emodinamico alterato

### Valutazione M-L della CMD

Soggetti asintomatici		Soggetti sintomatici	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Gruppo I</b> FE &gt; 45 % Eziologia: CMD idiopatica Classe NYHA I-II Terapia ACE-inibitore</li> <li>• <b>Gruppo II</b> FE &gt; 45 % Eziologia: CMD secondarie, fam. Classe NYHA II Terapia medica aggressiva Aritmie complesse</li> </ul>	<p><b>Costo metabolico attività lavorativa</b>  <b>Alto Invalidità</b></p> <p><b>Costo metabolico attività lavorativa</b>  <b>Medio - Alto Invalidità</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Fase precoce</b> FE &gt; 30 % Classe NYHA II-III Pattern ridotto rilasciamento VO<sub>2</sub> Max &gt; 16 ml/kg/min</li> <li>• <b>Fase avanzata</b> FE &gt; 20 % Classe NYHA III-IV Fattori prognostici sfav.</li> </ul>	<p><b>Costo metabolico attività lavorativa</b>  <b>Basso - Medio - Alto Invalidità</b></p> <p><b>Costo metabolico attività lavorativa</b>  <b>Basso - Medio - Alto Inabilità</b></p>

## CARDIOMIOPATIA IPERTROFICA (CMI)

La CMI viene definita “una patologia del muscolo cardiaco caratterizzata da ipertrofia ventricolare sn. o di entrambi i ventricoli non secondaria a causa nota”.

Sono conosciute infatti altre patologie capaci di determinare ipertrofia parietale, patologie cardiache come la cardiopatia ipertensiva e la stenosi aortica e, sistemiche, come le tesaurisismi, mitocondropatie: in genere questi quadri patologici non pongono problemi da un punto di vista di diagnostica differenziale (18), (19).

La CMI è una cardiopatia relativamente rara – la prevalenza è stimata intorno al 0,2% nella popolazione generale (6) – ma costituisce oggetto di grande interesse perché la sua estrema eterogeneità, **morfologica, genetica, funzionale**, ne rende difficile la gestione sul piano clinico e di conseguenza la valutazione sul piano medico-legale.

La CMI è una malattia ereditaria a trasmissione autosomica dominante - almeno nel 90% dei casi secondo un recente studio di McKenna – causata da mutazioni dei geni che codificano le proteine contrattili del sarcomero in particolare le catene pesanti della miosina, l'alfa tropomiosina, la troponina T, la proteina C legante la miosina, le catene leggere della miosina e l'actina. Le mutazioni sono responsabili e della distribuzione dell'ipertrofia e della gravità della stessa, incidono sulla penetranza e condizionano la prognosi. Inoltre le mutazioni non rispettano la correlazione fenotipo-genotipo, viste le differenze osservate nei soggetti di famiglie con lo stesso difetto genetico. Si può ipotizzare che la mutazione sia responsabile dell'anomalia delle proteine contrattili la quale a sua volta stimola una crescita compensatoria secondaria (20).

Sul piano morfologico l'elemento caratteristico di tutte le forme di CMI è rappresentato essenzialmente dall'**ipertrofia**; essa varia per distribuzione e severità. La forma più comune è costituita dall'ipertrofia asimmetrica del setto interventricolare (porzione antero-basale) ma esistono forme in cui è interessata la parte libera del VS (porzione antero-laterale) e la forma apicale. Può essere coinvolto anche il ventricolo dx: in questi casi l'ipertrofia tende ad essere simmetricamente concentrica.

Dal punto di vista microscopico le cellule miocardiche ipertrofiche assumono un aspetto bizzarro per alterazioni strutturali e per l'orientamento e la distribuzione delle fibre (disarray).

Questa alterazione associata alla fibrosi del miocardio ventricolare ed alla eventuale ischemia miocardica rappresenta un potenziale substrato per aritmie maligne e morte improvvisa.

Il **quadro fisiopatologico** della CMI è caratterizzato da una serie di fattori:

- il ventricolo sn. è iperdinamico con aumento della gittata sistolica e riduzione del volume telediastolico; presenta inoltre anomalie del rilasciamento e del riempimento;

- nel 20% dei casi si osserva già in condizioni di riposo ostruzione del tratto di efflusso del VS. L'ostruzione è di tipo dinamico e si verifica perché l'alta velocità del sangue nel tratto di efflusso (di dimensioni ridotte per l'ipertrofia), fa sì che il lembo anteriore della mitrale entri in contatto con il setto con un meccanismo di suzione (effetto Venturi). Il gradiente intraventricolare aumenta con lo sforzo, in ortostatismo, si riduce nelle situazioni che comportano un aumento del volume ventricolare (aumento del ritorno venoso) o della pressione arteriosa sistemica (21);
- l'angina è un sintomo frequente e così le alterazioni elettrocardiografiche di tipo ischemico a riposo e dopo sforzo. L'ischemia è supportata in gran parte dalla discrepanza tra apporto e richiesta di O<sub>2</sub> per l'ipertrofia della cellula miocardica. Contribuiscono le alterazioni dei vasi intramurali e la presenza di aree di fibrosi;
- elevata è l'incidenza di aritmie ipercinetiche sopraventricolari e ventricolari. I disturbi del ritmo sono sostenuti da anomalie strutturali del miocardio e da alterata attività autonoma (risposta ipotensiva alla prova da sforzo) (22).

La **diagnosi** di CMI viene posta nella maggior parte dei casi occasionalmente o durante lo screening familiare, quindi la maggior parte dei pazienti è asintomatica.

I pazienti sintomatici possono presentare dispnea (per aumento della pressione telediastolica ventricolare sn. e ipertensione venosa polmonare), angina, palpitazioni (per aritmie atriali e ventricolari) (23).

Altro sintomo caratteristico è la sincope che riconosce come meccanismo un disturbo del ritmo e/o ostruzione meccanica dell'efflusso ventricolare sn. (sincope da sforzo). Le sincopi costituiscono un fattore prognostico sfavorevole per la morte improvvisa.

Per molto tempo la CMI è stata considerata una malattia ad alto rischio di MI (mortalità annua 2-4%), ma l'esperienza di recenti studi policentrici italiani (SPIC) ha dimostrato che il tasso di mortalità è assai minore.

Sono i soggetti sopravvissuti ad arresto cardiaco, con incidenza annuale di recidive del 6-8%, ad avere invece il rischio più elevato. Per questi pazienti viene attivata la prevenzione secondaria che consiste essenzialmente nell'impianto di ICD.

Identificare un soggetto a rischio in campo di prevenzione primaria è invece più difficile.

Sono stati proposti modelli di stratificazione del rischio nei quali sono inclusi fattori dotati di un certo potere predittivo. I pazienti con uno o più fattori di rischio per MI si giovano della terapia farmacologica con antiaritmici della classe III.



## Diagnostica strumentale

Le anomalie dell'ECG aumentano con la severità del quadro morfologico; nelle forme con ipertrofia localizzata il tracciato può essere normale .

La diagnosi di CMI si basa sulla presenza dei segni di IVS, di onde Q nelle derivazioni inferiori e precordiali, di onde T negative giganti (23), (24).

Sono le alterazioni strutturali e funzionali del VS – rilevate dall'**ecocardiogramma** – quelle che permettono una diagnosi compiuta di CMI, in particolare l'ipertrofia miocardica, il movimento anteriore sistolico della valvola mitrale (SAM), la chiusura mesosistolica delle cuspidi aortiche, il gradiente pressorio del tratto di efflusso del VS. Un gradiente pari o superiore a 30 mmHg suddivide le CMI in ostruttive e non ostruttive. In alcuni soggetti l'ostruzione non è presente in condizioni di riposo, ma inducibile con lo sforzo o con manovre farmacologiche (25).

L'ecocardiogramma permette inoltre la valutazione della funzione diastolica del VS e la quantificazione del rigurgito mitralico.

L'**ecg dinamico** per 48h completa l'iter diagnostico dei soggetti sintomatici e dà importanti informazioni di ordine prognostico individuando i pazienti ad alto rischio di MI.

I **test provocativi** sono utilizzati per individuare le forme di *CMI ostruttiva latente* o per lo *studio della riserva coronarica* in presenza di sintomi suggestivi di ischemia miocardica.

Il **TE** consente di rivelare l'ostruzione del tratto di efflusso del VS dal tipo di risposta pressoria durante l'esercizio fisico (caduta dei valori di picco). L'**ecostress** con dobutamina permette di misurare direttamente il gradiente durante l'infusione di dosi crescenti del simpatico mimetico.

Per identificare una eventuale stenosi dei vasi epicardici è preferibile utilizzare la **scintigrafia miocardica** con dipiridamolo o l'ecostress con dipiridamolo.

Prima di affrontare il problema della valutazione medico-legale del soggetto affetto da CMI vanno fatte alcune considerazioni. La malattia in esame è caratterizzata da un decorso relativamente stabile con prognosi quoad vitam buona (mortalità annua inferiore all'1%). La maggior parte dei pazienti (oltre l'80%) è asintomatica o paucisintomatica, pertanto l'attenzione deve essere rivolta particolarmente a quei soggetti nei quali la malattia è complicata da disfunzione ventricolare sn. evolutiva (10-15%) e/o da alto rischio di MI (18).

La nostra proposta valutativa poggia essenzialmente sullo studio dei seguenti fattori:

- **fattori di ordine emodinamico**
- **fattori di ordine funzionale**
- **fattori di ordine prognostico**

Abbiamo visto che l'esame clinico-strumentale è in grado di definire le caratteristiche morfologiche e funzionali della cardiomiopatia in oggetto, siamo in grado quindi di rispondere ai quesiti che consentono una più puntuale definizione



ne del danno cardiaco, e che riguardano in particolare:

- se il soggetto sia asintomatico o sintomatico;
- l'entità dell'ipertrofia miocardica;
- se sia presente gradiente pressorio dell'efflusso del VS a riposo o da sforzo;
- se sia presente disfunzione ventricolare sn. (la disfunzione diastolica è mal tollerata per il precoce impegno polmonare);
- se siano presenti aritmie sopraventricolari (FA) o ventricolari (TV) tali da determinare instabilità emodinamica;
- quale sia il grado di limitazione funzionale secondo la classe NYHA.

Dobbiamo inoltre prendere in considerazione gli elementi fisiopatologici e i fattori di rischio capaci di condizionare la prognosi, non trascurando il fatto che nelle forme di CMI con severa ostruzione dell'efflusso sono state introdotte negli ultimi anni nuove possibilità terapeutiche con buoni risultati (26), (27):

- intervento di miotonia-miectomia con valvuloplastica o sostituzione mitralica con protesi;
- alcoolizzazione selettiva dei rami del setto (identificati con ecocontrastografia) per ridurre lo spessore settale;
- impianto di PM bicamerale con A-V breve per ridurre il gradiente (tecnica riservata ai soggetti più anziani con probabilità medio-alta di insorgenza di blocchi A-V) (18).

Gli elementi clinici e prognostici costituiscono pertanto il supporto indispensabile per valutare i pazienti affetti da CMI in ambito medico-legale previdenziale (28).

Sul piano pratico ci consentono di suddividere i pazienti in tre gruppi:

<b>Valutazione M-L della CMI</b>			
		<b>Giudizio</b>	<b>Costo Metabolico Lavoro</b>
Gruppo I	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Soggetti asintomatici con:</b></li> <li>• Spessore parete &lt; 30 mm</li> <li>• Anomalo rilasciamento VS</li> <li>• Gradiente &lt;30 mmHg</li> <li>• Assenza di aritmie maggiori</li> <li>• Assenza di ischemia</li> </ul>	Invalidità	Alto
Gruppo II	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Soggetti asintomatici</b> a riposo, <b>paucisintomatici</b> da sforzo (gradiente da sforzo &gt;50 mmHg)</li> </ul>	Invalidità	Alto Medio
Gruppo III	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Soggetti sintomatici per:</b> Scompenso, ischemia, sincope, aritmie.</li> <li>• Soggetti paucisintomatici con fattori prognostici sfavorevoli</li> </ul>	Inabilità	

- 1) soggetti asintomatici con funzione ventricolare sn. conservata senza complicazioni di tipo aritmico o ischemico. (costituiscono il gruppo più numeroso). Sono pazienti a basso rischio in grado di svolgere tutte le attività lavorative escluse quelle ad alto costo metabolico;
- 2) al secondo gruppo appartengono sia i soggetti asintomatici con aritmie frequenti e ripetute ma non complesse, sia soggetti asintomatici a riposo, paucisintomatici da sforzo (gradiente intraventricolare da sforzo >50mmHg). Essi sono idonei a svolgere lavori a basso costo metabolico;
- 3) soggetti sintomatici (III – IV classe NYHA): in questo gruppo (5-10% dei casi) sono compresi i pazienti la cui cardiopatia evolve verso lo scompenso globale e pazienti con quadro di CMI severa gravata dalla presenza di fattori prognostici sfavorevoli per MI o complicata da ischemia miocardica. Per questi soggetti si configura una condizione di inabilità ai sensi della legge 222/84.

## CARDIOMIOPATIE RESTRITTIVE

Le cardiomiopatie restrittive (CMR) sono rare nei paesi occidentali e rappresentano non più del 5% di tutte le CMP. Si presentano in età pediatrica e adulta; possono essere idiopatiche o secondarie.

Tra le CMR **idiopatiche** sono state recentemente individuate due forme la cui familiarità è accertata: “da accumulo di transtiretina” (proteina sierica per il trasporto di tiroxina e retinolo) o amiloidosi ereditaria (la proteina “mutata” precipitata nei tessuti con accumulo di amiloide) e “da accumulo di desmina” (polipeptide per la formazione del citoscheletro dei miociti) associata a miopatia ((29), (30).

Tra le forme **secondarie** a malattie sistemiche sono descritte CMR da glicogenosi, emocromatosi, amiloidosi.

La diagnosi si accerta con lo studio emodinamico non invasivo mediante eocardiogramma e, invasivo, mediante cateterismo cardiaco (31).

La valutazione medico-legale dei soggetti con CMR si basa sull’analisi dei fattori emodinamici e dei fattori prognostici (condizionati essenzialmente dalla disfunzione diastolica).

Si possono individuare due gruppi di pazienti:

### I gruppo

- soggetti con pattern transmitralico da ridotto rilasciamento ( $E/A < 1$ ) senza disturbi del ritmo di tipo ipo-iperinetico. Essi sono idonei a svolgere solo lavori a basso costo metabolico.

### II gruppo

- soggetti con pattern transmitralico di tipo restrittivo
  - soggetti con aritmie maggiori
-

- soggetti con CMR secondarie  
per essi si configura una condizione di inabilità ai sensi della legge 222/84.

### DISPLASIA ARITMOGENA DEL VD (CAVD)

La definizione nosologica di questa malattia è una acquisizione recente, i primi casi sono stati descritti infatti nel 1977.

E' una malattia del miocardio caratterizzata da atrofia progressiva dei miociti con sostituzione adiposa o fibro-adiposa e instabilità elettrica; è una malattia familiare (30-50% dei casi) con trasmissione di tipo autosomico dominante e penetranza variabile.

Sono colpiti prevalentemente soggetti di sesso maschile tra i 20-50 anni (32).

L'atrofia interessa prima zone circoscritte del VD poi si estende a gran parte del VD e VS, il ventricolo si dilata, la funzione contrattile si riduce: l'evoluzione è verso lo scompenso cardiaco congestizio (33).

Le aritmie compaiono già nella fase iniziale della malattia, in genere asintomatiche, diventano severe in presenza di marcate alterazioni strutturali delle pareti ventricolari; talora insorgono durante l'attività fisica.

La MI può presentarsi in qualunque fase della CAVD; l'incidenza è dell'1% per anno, mentre l'incidenza di mortalità globale è del 4-20% secondo i dati della recente letteratura.

La corretta diagnosi di CAVD si basa sulle informazioni desunte dall'Holter ed ecocardiogramma, confermate dalla RMN e dalla biopsia miocardica (34), (35).

La nostra proposta valutativa in ambito medico-legale previdenziale tiene conto dei fattori emodinamici rilevati dagli accertamenti strumentali e dei fattori prognostici (aritmie minacciose, scompenso destro e scompenso globale) (24).

I pazienti possono essere suddivisi in tre gruppi:

<b>Valutazione M-L della CAVD</b>			
		<b>Giudizio</b>	<b>Costo metabolico del lavoro</b>
<b>Gruppo I</b>	Alterazioni circoscritte VD Funzione VD conservata Rischio aritmico basso	<b>Invalidità</b>	<b>Alto</b>
<b>Gruppo II</b>	Alterazioni circoscritte VD Funzione VD conservata Rischio aritmico alto	<b>Invalidità</b>	<b>Alto Medio</b>
<b>Gruppo III</b>	Alterazioni diffuse VD Funzione VD ridotta Rischio aritmico alto	<b>Inabilità</b>	

**I gruppo**

- Soggetti con alterazioni circoscritte a carico del VD e rischio aritmico basso.
- Essi sono idonei a svolgere tutte le attività lavorative eccetto quelle ad alto costo metabolico.

**II gruppo**

- Soggetti con alterazioni circoscritte, funzione ventricolare dx conservata e rischio aritmico alto.
- Si prevede una idoneità a svolgere solo attività a basso costo metabolico.

**III gruppo**

- Soggetti con alterazioni diffuse del VD (insufficienza ventricolare ds. e/o bi-ventricolare) e rischio aritmico alto.
- Si configura per essi una condizione di inabilità ai sensi della legge 222/84.

**CONCLUSIONI**

Abbiamo cercato di delineare un percorso in un campo, quello delle CMP, quanto mai misterioso. Per fare questo è stato necessario trovare il comune denominatore di queste malattie, cioè quei parametri capaci di caratterizzare i pazienti sia sul piano clinico-funzionale che su quello valutativo ai fini medico-legali.

Siamo comunque consapevoli quanto sia difficile applicare questa metodologia al singolo caso proprio per la estrema eterogeneità con cui queste patologie si manifestano.

Questo lavoro vuol essere soltanto un contributo che consenta al medico-legale un approccio, nei confronti del paziente con CMP, più consapevole, superando la definizione "paziente con CMP = paziente invalido" ma ancor più individuando tra i pazienti, apparentemente stabili dal punto di vista clinico, quelli ad alto rischio di MI o morte globale per i quali è possibile formulare un giudizio di inabilità.

Il problema resta comunque aperto; le prospettive della medicina genetica ci rendono fiduciosi sulle possibilità di intervento, in primo luogo clinico ma anche valutativo m.l., in un futuro non molto lontano.

---

**BIBLIOGRAFIA**

- 1) «*Report of the 1995 World Health Organization/ International Society and Federation of Cardiology. Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies*». Circulation 1996;93:841-842.
  - 2) SANGIORGI M.: «*Luci e ombre nella nuova classificazione delle cardiomiopatie*». G. Ital. Cardiol. 1997;27:613-620.
  - 3) BAROLDI G.:«*Cardiomiopatie: ancora in tema di definizioni e classificazioni*». G. Ital. Cardiol. 1998;28:318-320.
-

- 4) GILES T. D.: «*New WHO/ISFC Classification of Cardiomyopathies. A task not completed*». Circulation 1997;96:2081-2082.
- 5) RAKAR S., SINAGRA G., DI LENARDA A., et al: «*Epidemiology of dilated cardiomyopathy. A prospective post mortem study of 5252 necropsies*». Eur. Heart J. 1997;18:117-123.
- 6) COOD M. B., SUGRUE D. D., GERTS B. J., et al.: «*Epidemiology of idiopathic dilated and hypertrophic cardiomyopathy*». Circulation 1989;80:564-572.
- 7) ZACHARA E., PIAZZA V., PICCHIO E., et al: «*Diagnosi eziologica di cardiomiopatia dilatativa*». G. Ital. Cardiol. 1999;29:1543-1548.
- 8) MESTRONI L., MAISCH B., MC KENNA W. J., et al.: «*Guidelines for the study of familiar dilated cardiomyopathies*». Eur. Heart J. 1999;20:93-102.
- 9) MODENA M. G.: «*Inquadramento diagnostico, terapeutico e prognostico della miocardiopatia dilatativa mediante ultrasonografia*». Cardiologia, 1995;40 (10):721-737.
- 10) ACC/AHA: «*Task force report. Guidelines for the evaluation and management of heart failure*». J. Am. Coll. Cardiol., 1995;26:1376-98.
- 11) CARÙ B.: «*La valutazione globale dell'insufficienza cardiaca*». Primary Cardiology 1995;3:163-170.
- 12) CORRÀ U, BOSIMINI E, MEZZANI A., et al: «*La valutazione ergometrica sottomassimale nello scompenso cardiaco cronico: "Six-minute Walking Test"*». G. Ital. Cardiol. 1999;29:1593-1600.
- 13) RAVIERE A.: «*Aritmie ventricolari nella cardiomiopatia dilatativa. Significato clinico-prognostico e ruolo della stimolazione elettrica programmata*». G. Ital. Cardiol. 1991;21:87-93.
- 14) SAXON L. A., STEVENSON WG, MIDDLEKAUFF H. R., et al: «*Predicting death from progressive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy*». Am. J. Cardiol. 1993;72:62-65.
- 15) LOMBARDI F., COLOMBO A., FUNDARÒ C., et al: «*La variabilità della frequenza cardiaca*». Cardiologia 1997;42 (Suppl 3):51-55.
- 16) DI LENARDA A., HLEDE S., SABBADINI G., et al: «*Il miglioramento della prognosi nella cardiomiopatia dilatativa idiopatica: il ruolo della diagnosi precoce e della terapia medica ottimizzata*». G. Ital. Cardiol. 1999; 29:1452-1462.
- 17) PICCIONI M., PRINCIPI S., CASTALDO S.: «*Cardiomiopatia dilatativa*», in: Cardiologia- metodologia e criteri valutativi in medicina legale previdenziale. Ed. INPS 1999;I volume:264-266.
- 18) SPIRITO P., SEIDMAN C. E.,MC KENNA W. J., et al.: «*The management of hypertrophic cardiomyopathy*». N. Engl. J. Med. 1996;336:775-785.
- 19) COONAR A. S., MC KENNA W. J.: «*Cardiomiopatia ipertrofica*», in: Wilson et Al: Insufficienza cardiaca-principi scientifici e pratica clinica. Ed. Momento Medico, Salerno, 1997; 337-365.
- 20) MC KENNA W. J.: «*The future in hypertrophic cardiomyopathy: important clues and potential advances from an understanding of the genotype phenotype relationship*». Ital. Heart J. 2000;1:17-20.
- 21) TORZUOLI P., FAZZINI P. F.: «*La miocardiopatia ipertrofica*». Rassegna Internazionale di Cardiologia, N. 4-Dicembre 1995. OIC Medical Press-Milano.
- 22) WINNE J., BRAUNWALD E.: «*The cardiomyopathies and myocarditides*», in: Braunwald E.: Heart disease, 5<sup>th</sup> Edition, W. B. Saunders Company, 1997; Chapt. 41:1414-1426.
- 23) MARON B. J.: «*Hypertrophic cardiomyopathy*», in Hurst's The Heart, Ninth Edition, McGraw Hill, 1998; Chapt 74:2057-74.
- 24) CHARRON P., DUBOURG O., DESNOS M., et al: «*Diagnostic value of electrocardiography and echocardiography for familial hypertrophic cardiomyopathy in a genotyped adult population*». Circulation 1997;96:214-219.
- 25) OH J. K., SEEARD J. B., TAJIK A. J.: «*Cardiomiopatie*», in Manuale di ecocardiografia, Il Pensiero Scientifico Editore, 1996, Cap. 10:139-148.
- 26) FABER L., SEGGEWISS H., GLEICHMANN U.: «*Percutaneous transluminal septal myocardial abla-*

*tion in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: results with respect to intraprocedural myocardial contrast echocardiography*». *Circulation* 1998; 98: 2415-2421.

- 27) SEGGEWISS H., GLEICHMANN U., FABER L., et al: «*Percutaneous transluminal septal myocardial ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: acute results and 3-month follow-up in 25 patients*». *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 31: 252-258.
- 28) PICCIONI M., PRINCIPI S., CASTALDO S.: «*Cardiomiopatia ipertrofica*», in: *Cardiologia- metodologia e criteri valutativi in medicina legale previdenziale*. Ed. INPS 1999, I volume: 288-290.
- 29) SIEGEL R. J., SHAH P. K., FISHBEIN M. C.: «*Idiopathic restrictive cardiomyopathy*». *Circulation* 1984; 70:165-169.
- 30) RAPPEZZI C., ORTOLANI P., BINETTI G. et al: «*Idiopathic restrictive cardiomyopathy in the young: report of two cases*». *Int. J. Cardiol.* 1990; 29:121-126.
- 31) OH J. K., SEEAR J. B., TAJIK A. J.: «*Cardiomiopatie*», in: *Manuale di ecocardiografia*, Il Pensiero Scientifico Editore, 1996, Cap. 10:148-150.
- 32) BASSO C., THIENE G., CORRADO D., et al: «*Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Displasia, dystrophy or myocarditis?*» *Circulation* 1996; 94:983-991.
- 33) PINAMONTI B., DI LENARDA A., SINAGRA G., et al: «*Long – term evolution of the right ventricular displasia-cardiomyopathy*». *Am. Heart J.* 1995; 129:412-415.
- 34) FATTORI R., CASTRIOTA F., BERTACCINI P., et al: «*Contributo diagnostico della risonanza magnetica nel sospetto clinico di displasia aritmogena del ventricolo destro*». *G. Ital. Cardiol.*, 1996; 26:483-493.
- 35) BETTINI R., MELE D.: «*La displasia aritmogena del ventricolo destro: problematiche diagnostiche*». *G. Ital. Cardiol.*, 1995; 25:1479-1484.

# Le sostituzioni valvolari: indicazioni, controindicazioni, timing di intervento

Angelo GRAFFIGNA

Dirigente medico 2° livello  
Unità operativa Cardiocirurgia  
Ospedale S. Chiara - Trento

## LE VALVULOPATIE DI INTERESSE CHIRURGICO

### EZIOLOGIA

- Malattia reumatica
- Calcificazione degenerativa
- Anomalie congenite
- Malattie del connettivo
- Endocardite batterica
- Aneurismi aorta ascendente (aorta)
- Patologia ischemica (mitrale)

**L**a malattia reumatica, pur essendo notevolmente ridotta in frequenza, continua ad essere la causa principale delle valvulopatie di interesse chirurgico, anche se il suo primato comincia ad essere minacciato dalla calcificazione degenerativa, ovvero dalla arteriosclerosi a localizzazione valvolare, che costituisce già il 40% di tutte le valvulopatie.

### CRITERI DI INDICAZIONE CHIRURGICA

Le indicazioni chirurgiche verteranno sempre su una valutazione globale del paziente, non esiste infatti un criterio univoco, inequivocabile all'indicazione chirurgica o al trattamento conservativo.

La valutazione globale deve analizzare lo **stato clinico**, l'**entità della valvulopatia**, un'analisi di quelle che sono le **caratteristiche funzionali del ventricolo sinistro**, ma anche destro, **circostanze particolari** quali soprattutto la presenza di una endocardite batterica: è questa un'analisi che si può eseguire solo

in ambiente ospedaliero.

### **Stenosi valvolare aortica**

La stenosi valvolare aortica è silente per lungo tempo e solitamente si manifesta con la triade sintomatologia della angina, lipotimie o sincopi e dispnea con qualità della vita inaccettabile.

1. CLINICA
  - Qualità di vita inaccettabile
  - Lipotimie, Sincope
  - Angina
2. GRADIENTE
3. AREA ORIFIZIALE
4. IPERTROFIA VENTRICOLO SINISTRO
5. INIZIALE DISFUNZIONE V.S.
6. COMPARSA DI INSUFFICIENZA MITRALICA

Quando un paziente comincia ad avere questi sintomi significa che la stenosi valvolare aortica è già molto avanzata. La qualità di vita inaccettabile, anche se la stenosi, valutata con gli accertamenti opportuni, non appare molto avanzata, può essere di per sé sufficiente all'ipotesi chirurgica; la presenza di sincopi costituisce un motivo di intervento chirurgico a breve scadenza per il rischio di morte improvvisa, analogamente la presenza di angina, indicativo di un grosso mismatch fra consumo ed apporto di ossigeno a livello miocardico.

Vi sono invece pazienti che pur in presenza di una qualità della vita accettabile hanno comunque una stenosi aortica documentata con una chiara indicazione all'intervento chirurgico, qualora si dimostri la presenza di un'importante gradiente transvalvolare che dimostra la difficoltà di transito del sangue attraverso la valvola, ma che non ha un valore definito in quanto il gradiente dipende dalla capacità contrattile del ventricolo sinistro.

Il gradiente transvalvolare è assente nel soggetto normale, un gradiente di 50 mmHg è già molto elevato; in presenza di una frazione di eiezione ridotta del ventricolo sinistro la gettata sistolica sarà pure molto ridotta per cui il gradiente non potrà essere elevato; per questo accanto al gradiente dev'essere valutata la funzione del ventricolo sinistro.

La presenza di un'importante ipertrofia del ventricolo sinistro tale da determinare una incognita per quanto riguarda il grado di perfusione del muscolo rappresenta una condizione che può far propendere per l'intervento chirurgico, così come un improvviso peggioramento della funzione contrattile del ventricolo sinistro oppure la comparsa di un'insufficienza mitralica secondaria a dilatazione ventricolare.



## Insufficienza valvolare aortica

In questo caso non si ha a che fare con un gradiente, ma con un rigurgito valvolare che dev'essere valutato ecocardiograficamente: quando il rigurgito è così importante da riempire circa metà del ventricolo siamo di fronte ad una insufficienza aortica grave che necessita di una correzione chirurgica.

- |    |                                  |
|----|----------------------------------|
| 1. | CLINICA                          |
|    | · Qualità di vita inaccettabile  |
| 2. | ENTITÀ RIGURGITO                 |
| 3. | DISFUNZIONE V. Sn.:              |
|    | COMPARSA INSUFFICIENZA MITRALICA |

L'insufficienza aortica determina una dilatazione del ventricolo sinistro che quando supera un certo livello costituisce una situazione di rischio molto elevato per l'intervento chirurgico, per cui è molto importante che si abbia l'accortezza di intervenire chirurgicamente **prima** che la dilatazione determini una situazione di aggravamento del rischio tale da renderlo inaccettabile.

Analogamente la comparsa di insufficienza mitralica, legata alla dilatazione del ventricolo sinistro e dell'anello metallico, è indicativa di una disfunzione del ventricolo sinistro per cui vi è indicazione chirurgica a breve termine.

## Valvulopatia aortica con disfunzione del ventricolo sinistro

Vi sono pazienti con una stenosi o insufficienza aortica che vanno incontro ad una disfunzione del ventricolo sinistro, con riduzione degli indici di contrattilità ed apparente riduzione del gradiente transvalvolare; spesso questo si accompagna alla transizione da un'ipertrofia concentrica ad una eccentrica, ovvero prevale la dilatazione sull'ispessimento parietale. È molto frequente la comparsa in questa fase di una insufficienza mitralica secondaria. La coronaropatia,

Valvulopatia aortica con disfunzione del ventricolo sinistro	
CARATTERIZZAZIONE DEL PAZIENTE	SUPPORTO ALL'INDICAZIONE CHIRURICA
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ridotta FEVS</li> <li>- Basso gradiente transvalvolare (S.A.)</li> <li>- Ipertrofia concentrica / eccentrica</li> <li>- Insufficienza mitralica</li> <li>- Coronaropatia</li> </ul>	<p>DISFUNZIONE VS</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Eco / Angio / Scinti</li> </ul> <p>IPERTENSIONE POLMONARE</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cateterismo DX con NPS - Ossido Nitrico</li> </ul> <p>RECUPERO CONTRATTILITÀ</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Coronarografia</li> <li>- Eco-Dobutamina / Scintigrafia / PET</li> </ul>

quando accertata, non aggiunge necessariamente un fattore prognostico negativo, anzi, sapendo che, una volta determinatasi la disfunzione del ventricolo sinistro, l'intervento di sostituzione valvolare non porta a significativo miglioramento contrattile, la presenza di una quota di miocardio ibernato da ischemia cronica può rappresentare un motivo di vero recupero contrattile con netto miglioramento di classe funzionale associando alla sostituzione valvolare la rivascolarizzazione miocardica.

Questi pazienti non possono essere avviati all'intervento chirurgico dopo una semplice ecocardiografia ed una coronarografia, ma è necessario avviarli ad un approfondimento diagnostico.

Il grado di disfunzione ventricolare va indagato anche con la scintigrafia miocardica, allo scopo di evidenziare eventuali aree ibernato, quindi recuperabili; in assenza di tali situazioni ed in presenza di una bassissima FEVS, la correzione chirurgica non è proponibile.

Va valutato il grado di ipertensione polmonare mediante cateterismo destro e la sua eventuale reversibilità mediante infusione di nitroprussiato o facendo respirare ossido nitrico. Se le resistenze polmonari si dimostrano fisse, rappresentano una ulteriore controindicazione all'intervento chirurgico.

Va inoltre valutata la possibilità di recupero della contrattilità mediante infusione di dobutamina.

Le protesi aortiche, per la loro struttura, mantengono un certo gradiente transvalvolare, soprattutto se inferiori ad un calibro di 21 mm: in questi casi non si possono applicare a pazienti con disfunzione ventricolare sinistra.

Se le dimensioni aortiche impediscono l'utilizzo di un calibro adeguato si può ricorrere alle bioprotesi Stentless. Le bioprotesi sono costituite normalmente da lembi di origine animale (pericardio bovino, valvola suina, ecc.) montati su un supporto in plastica che ingombra l'area di efflusso aortico. Si utilizzano allora valvole suine o umane di donatore, cucite con una tecnica specifica direttamente sulla parete aortica. È indispensabile ricorrere anche ad una rivascolarizzazione completa, per consentire il recupero a quanto più miocardio è possibile e correggere l'insufficienza mitralica (valvuloplastica mitralica).

### **STRATEGIA CHIRURGICA**

1. **SCELTA DI PROTESI A BASSO GRADIENTE**
  - Calibro adeguato (> 21 mm)
  - Stentless
  - Homograft
2. **RIVASCOLARIZZAZIONE COMPLETA**
3. **TRATTAMENTO INSUFF. MITRALICA**

La mortalità operatoria della stenosi aortica è dell'ordine del 5-10%, mentre la sopravvivenza a 5 anni, intorno al 70%, è soprattutto funzione dell'età e della classe funzionale. L'intervento diventa infatti nelle situazioni più compromesse un tentativo salva-vita, che non può però garantire una sopravvivenza elevata. In presenza di insufficienza aortica la mortalità intraoperatoria è più elevata, in quanto il sintomo generalmente considerato è la comparsa di dispnea, ovvero di una avanzata disfunzione miocardica con aumento del rischio operatorio. La sopravvivenza a 5 anni è molto variabile da un Centro all'altro, dal 50 all'80%, ed è in funzione di età, condizioni contrattili del ventricolo sinistro e, soprattutto, diametro del ventricolo sinistro.

RISULTATI	
<b>STENOSI VALVOLARE</b> - Mortalità operatoria: 5 - 10 % - Sopravvivenza a 5 anni: 70 % funzione di età e classe funzionale	<b>INSUFFICIENZA VALVOLARE</b> - Mortalità operatoria: 10 - 15 % - Sopravvivenza a 5 anni: 50% - 80% funzione di età, FEVS, Ø VS

### Steno-insufficienza aortica

Le condizioni miste richiedono un intervento in funzione delle componenti del vizio valvolare: se prevale la stenosi il paziente accuserà angor o lipotimie, se prevale l'insufficienza è più frequente lo scompenso cardiaco.

Va quindi valutata sia l'entità della stenosi che quella dell'insufficienza, tenendo sempre presente l'eventuale progressione della disfunzione ventricolare sinistra.

STENO - INSUFFICIENZA AORTICA
CLINICA <ul style="list-style-type: none"> <li>· Classe NYHA</li> <li>· Scompensi</li> </ul> ENTITÀ STENOSI <ul style="list-style-type: none"> <li>· ΔP ecografici</li> <li>· Area funzionale</li> </ul> ENTITÀ INSUFFICIENZA PROGRESSIONE DISFUNZIONE V.S.

### Stenosi valvolare mitralica

La stenosi mitralica è una patologia che va gradatamente riducendosi.

Anche in questi pazienti le indicazioni chirurgiche discendono da un'analisi complessiva delle condizioni di vita del paziente: se diventano inaccettabili occorre considerare la correzione a breve anche se gli esami non documentano una

entità così avanzata.

La presenza di embolie periferiche o polmonari l'indicazione chirurgica diventa urgente, soprattutto se in presenza di una fibrillazione atriale da riconvertire.

Vi sono anche pazienti che vanno incontro periodicamente ad episodi di scompenso, soprattutto quando insorge la fibrillazione atriale: anche in questi casi va proposto l'intervento chirurgico.

Vi è poi tutta la gamma di pazienti con una situazione clinica silente, ma con indicazione chirurgica per un elevato gradiente transmitralico ed un'area mitralica residua estremamente ridotta e pertanto a rischio di scompenso imminente, talvolta grave e di difficile trattamento.

La chirurgia infatti ha delle migliori probabilità di successo, sia in termini di mortalità intraoperatoria, che di sopravvivenza a distanza, che di qualità della vita se l'intervento avviene quando le condizioni complessive del cuore sono ancora buone.

La diagnosi di trombosi atriale sinistra è di per sé indicazione all'intervento chirurgico urgente.

#### CLINICA

- Classe NYHA
- Embolie
- Scompensi

#### ENTITÀ STENOSI

- $\Delta P$  ecografici
- Area funzionale

#### TROMBOSI ATRIO Sn

### INSUFFICIENZA MITRALICA

Questa valvulopatia un tempo era sostenuta essenzialmente dalla malattia reumatica; attualmente si osservano più frequentemente patologie degenerative, come la calcificazione dell'anello mitralico con successivo cedimento, il deficit contrattile dei muscoli papillari, la rottura di corde tendinee, il prolasso dei lembi mitralici.

#### CLINICA

- Classe NYHA
- Embolie
- Scompensi

#### ENTITÀ RIGURGITO

#### ROTTURA CORDE TENDINEE

#### DISFUNZIONE DEL VENTRICOLO Sn

- Aumento del  $\emptyset$  VS > 1 cm/anno

#### I.M. IN CARDIOPATIA ISCHEMICA

Se si assiste ad un peggioramento di classe funzionale e compaiono embolie o scompensi cardiaci è sempre opportuno intervenire con la massima rapidità.

Se l'entità del rigurgito è tale da far ritenere rapida la successiva progressione vascolare e polmonare della malattia (I.M. > ++/++++), viene posta l'indicazione chirurgica anche in assenza dei segni clinici.

La rottura di corde tendinee è espressione di una grave malattia degenerativa o ischemica ed è indicazione alla correzione chirurgica il più rapidamente possibile.

In assenza di segni clinici importanti la valvulopatia va seguita ecocardiograficamente e la comparsa di una dilatazione del diametro superiore ad 1 cm all'anno prelude ad una rapida dilatazione con inevitabile successivo sfiancamento miocardico che va anticipato con l'intervento chirurgico.

Quando insufficienza mitralica e coronaropatia ischemica si associano va considerato un momento di intervento che consenta la correzione di entrambe le situazioni.

### I.M. IN CMP ISCHEMICA

1. INDICAZIONI
  - Correzione coronaropatia
  - Peggioramento scompenso
2. DISFUNZIONE PAPPILLARE
  - Sostituzione valvolare
3. I.M. DA DILATAZIONE VENTRICOLARE
  - Valvuloplastica con anello sottodimensionato

Frequente è la disfunzione o rottura del papillare posteroinferiore dopo infarto diaframmatico. In questo caso, anche se la rivascolarizzazione non è indicata, è indispensabile la riparazione chirurgica, che in genere consiste in una sostituzione valvolare, piuttosto che in una plastica mitralica, in quanto il tentativo di reimpiantare delle corde tendinee in un'area ischemica è spesso inficiato dalla recidiva di rottura.

Quando l'insufficienza mitralica è invece secondaria ad una dilatazione dell'anello mitralico in corso di miocardiopatia dilatativa ischemica, la procedura più corretta è l'anuloplastica mitralica, mediante il posizionamento di un anello sottocalibrato per favorire la coaptazione dei lembi.

### Valvulopatie della tricuspide

L'insufficienza tricuspide è un reperto riscontrato in concomitanza di tutte le patologie cardiache ed in particolare delle valvulopatie di lunga data. Spesso la correzione del vizio valvolare principale comporta un tale miglioramento del circolo polmonare da correggere anche l'insufficienza tricuspide. Pertanto è abbastanza relativo provvedere alla simultanea correzione dell'I.T. quando si interviene in caso di valvulopatia mitralica. Se la funzione ventricolare destra è

dimostrata buona, allora si può intervenire a correggere anche la tricuspide, altrimenti può portare ad uno scompenso acuto post-operatorio, tale da rendere molto rischioso l'intervento. In questi pazienti è opportuno quindi rinunciare alla correzione della tricuspide, salvo i casi in cui si è instaurata una grave epatopatia o nefropatia da stasi.

### INDICAZIONI ASSOLUTE

- Endocardite intrattabile della valvola tricuspide
- Sepsi
- Embolie polmonari
- Scompenso cardiaco congestizio con IT massiva
- Stenosi della tricuspide

### INDICAZIONI RELATIVE

- IT massiva in corso di valvulopatia mitralica
- BUONA FUNZIONE DEL VD
- DISFUNZIONE EPATICA / RENALE

In caso di endocardite intrattabile della tricuspide con setticemia o embolie polmonari vi è un'indicazione assoluta urgente alla sostituzione valvolare, così come lo scompenso cardiaco congestizio da I.T. massiva.

Anche la stenosi della tricuspide rientra fra le indicazioni assolute alla sostituzione valvolare.

### Controindicazioni alla chirurgia valvolare

I fattori condizionanti i risultati chirurgici sono rappresentati da:

- Disfunzione estrema ventricolo sinistro;
- Ipertensione polmonare elevata non reversibile;
- Sepsi in atto;
- Foci infettivi (ODT/ORL/URO) - ortopanradiografia + bonifica del cavo orale in profilassi antibiotica;
- Cachessia cardiaca - può essere opportuna l'alimentazione parenterale forzata ospedaliera;
- Insufficienza multi-organica;
- Scompenso cardiaco acuto in atto (talvolta può essere un tentativo salvavita);
- Breve aspettativa di vita (neoplasie in progressione);
- Età ???

## LA TERAPIA CHIRURGICA

### Tecniche di chirurgia aortica

La protesi meccanica ha una durata indefinita, però necessita di trattamento anticoagulante per via della trombogenicità. I tentativi di utilizzare solo antiaggreganti sono falliti miseramente.

Le bioprotesi, fabbricate con tessuto pericardico o valvolare animale, sono troppo trombogeniche, per cui possono richiedere solo la terapia antiaggregante; purtroppo la durata, benché aumentata con le ultime tecniche di fissaggio, deve essere ancora ben valutata.

PROTESI MECCANICA	Durata indefinita - Trombogenica
BIO-PROTESI	Durata limitata (7-10 anni) - Poco trombogenica
B.P.STENTLESS	Basso gradiente - Durata maggiore delle BP Richiede anatomia favorevole
AUTOGRAFT POLM.	Buoni risultati - Basso gradiente - Intervento impegnativo
HOMOGRAFT	Intervento ottimale - Scarsa disponibilità

Un cenno a parte meritano le bioprotesi stentless di cui si è parlato precedentemente. Il basso gradiente riduce gli effetti degenerativi del moto turbolento, richiedono però un'aorta in grado di supportare la specifica sutura, mentre spesso, nelle valvulopatie aortiche, si riscontrano calcificazioni della parete arteriosa e della giunzione mitro-aortica che impediscono l'utilizzo di tale tecnica. Queste difficoltà di sutura si incontrano anche con gli autograft polmonari e gli omograft.

L'autograft polmonare consiste nel prelievo della valvola polmonare sana da impiantare in luogo dell'aortica e impianto di una bioprotesi in sede polmonare. L'intervento è molto impegnativo e richiede pertanto condizioni del paziente che lo tollerino; è particolarmente indicato nei giovani valvulopatici in quanto l'autograft polmonare è un tessuto vivo che si ingradisce, seguendo l'accrescimento del paziente.

L'homograft è l'aorta di un donatore deceduto, purtroppo è ridotta la disponibilità. A Trento si è attivato il prelievo di homograft e presto sarà possibile anche l'impianto; purtroppo la bassa frequenza di donazioni rende imprevedibile il loro utilizzo, soprattutto su larga scala.

### Tecniche di chirurgia mitralica

In caso di insufficienza mitralica, va valutata sempre la possibilità di un tentativo di riparazione: il risultato è ottimale perché, alcuni mesi dopo l'intervento è possibile sospendere la terapia anticoagulante sostituendola con la terapia antiaggregante. La riparazione rispetta l'apparato sottovalvolare con le corde

tendinee e favorisce il mantenimento della funzione di pompa ottimale.

Putroppo la valvola riparata, essendo in genere legata ad una malattia degenerativa, può degenerare ulteriormente ed andare incontro ad una recidiva di insufficienza.

La riparazione è indicata nelle insufficienza da rottura delle corde tendinee o da prollasso del lembo posteriore della mitrale, particolarmente in soggetti giovani, soprattutto se di sesso femminile con previsione di gravidanze.

<b>Tecniche di chirurgia mitralica</b>	
<b>RIPARAZIONE</b>	Risultato ottimale No anticoagulazione Rispetto funzione VS Possibile degenerazione Non sempre attuabile
<b>PROTESI MECCANICA</b>	Durata indefinita No degenerazione Trombogenica Susceptibile di endocardite
<b>BIO-PROTESI</b>	Durata limitata (7-10 anni) Poco trombogenica

### **Scelta del tipo di protesi**

L'autograft, per la complessità dell'intervento, è riservato agli adolescenti o ai giovani di età inferiore ai 30 anni; l'homograft, per la scarsa disponibilità, viene pure destinato a pazienti della fascia di età più giovane, fra i 30 ed i 40 anni; in assenza di homograft per tutti i soggetti con aspettativa di vita abbastanza lunga (pazienti fra i 40 ed i 70 anni) vengono trattati con l'impianto di protesi meccanica; oltre i 70 anni trova la sua indicazione anche la protesi biologica, che, a fronte della durata limitata, offre una gestione molto più semplice del pericolo trombogenico.

## **INDICAZIONI PARTICOLARI ALLA CHIRURGIA VALVOLARE**

### **Endocardite infettiva**

In tutte le forme di endocardite batterica, sia questa insorta sulla valvola naturale che su una protesi valvolare, è possibile che si renda necessario un gesto chirurgico di riparazione o di sostituzione in caso di comparsa di insufficienza massiva; l'intervento **di elezione** è quello possibile dopo aver spento il focolaio infettivo con la terapia antibiotica, tuttavia non è infrequente l'intervento **di necessità**, ovviamente gravato di alta mortalità, quando l'endocardite ha determinato uno scompenso intrattabile, è resistente alla terapia antibiotica, tende ad



estendersi coinvolgendo strutture extravalvolari, come il tessuto di conduzione o il miocardio (ascessi, fistole, ecc.) o è talmente aggressiva da metastatizzare a distanza (ascessi polmonari, cerebrali, ecc.).

Il trattamento solo medico dell'endocardite su protesi presenta una mortalità pari al 65% dei casi, il trattamento chirurgico presenta pure un'elevata mortalità, che è andata riducendosi in questi ultimi anni: 45% Wilcox 1985; 22% Cohn 1992; < 20% Gandjbakhch 1998.

### **Valvulopatie nella donna in età fertile**

La gravidanza presenta degli aspetti fisiologici che la rendono particolarmente vulnerabile alla presenza di valvulopatie che possono limitare considerevolmente la portata cardiaca di base e soprattutto da sforzo.

Si assiste infatti ad un aumento della portata cardiaca per aumento della frequenza (10-20 b/m') e per riduzione delle resistenze periferiche, il precarico varia molto per fenomeni di compressione sui vasi addominali da parte dell'utero, vi è sempre una ritenzione idro-salina di variabile entità; complicanze possono derivare anche dalla relativa ipercoagulabilità verificabile durante la gravidanza.

È tipico quindi un peggioramento di classe funzionale per le portatrici di stenosi, un miglioramento per le insufficienze, mentre aumenta il rischio tromboembolico.

La gravidanza va sempre sconsigliata in presenza di ipertensione polmonare severa, può essere pianificata in assenza di intervento nelle forme di lieve entità, praticando un attento monitoraggio durante tutta la gravidanza e considerando comunque il taglio cesareo, mentre è opportuno l'intervento chirurgico preventivo per i vizi di severa entità che coinvolgono mitrale e/o aorta.

L'intervento può essere eseguito di necessità durante la gravidanza quando la diagnosi di valvulopatia viene effettuata dopo il suo inizio, oppure la paziente incorre in uno scompenso cardiaco. Nella scelta della tecnica, dovrà essere privilegiato, nell'ordine, secondo le possibilità, la riparazione valvolare, l'homograft, la protesi biologica, la protesi meccanica.

#### **Controlli in valvulopatie non operate in corso di gravidanza**

- Monitoraggio dello sviluppo fetale
- Controllo dell'eclampsia
- Controllo della FC materna
- Monitoraggio dell'aumento ponderale
- Preparazione al parto:
  - Parto cesareo
  - Analgesia, accorciamento della 2<sup>a</sup> fase

La gravidanza è compatibile con le protesi meccaniche, sostituendo la terapia anticoagulante a base di dicumarolici con calciparina e/o eparina e.v. fino

al travaglio, monitorando le eventuali infezioni urinari, che possono essere causa di emorragie massive.

Durante la gravidanza la correzione chirurgica di steno-insufficienze aortiche o mitraliche viene programmata d'elezione dopo almeno la 28<sup>a</sup> settimana; in presenza di sindrome di Marfan con dilatazione aortica progressivamente superiore a 5 cm, eclampsia grave o scompenso intrattabile l'intervento deve essere effettuato immediatamente. La CEC non prevede l'uso di sostanze potenzialmente teratogene, tuttavia comporta un rischio elevato di aborto prima della 28<sup>a</sup> settimana e comunque di parto prematuro successivamente.

### **Età avanzata**

La riduzione progressiva dell'endocardite reumatica e l'aumento della patologia degenerativa, soprattutto a carico della valvola aortica, hanno portato alla necessità di interventi chirurgici in età sempre più avanzata, per cui oggi contano essenzialmente le condizioni fisiche generali del paziente.

# Metodologia e criteri valutativi delle sostituzioni valvolari

Stefano CASTALDO

Dirigente medico-legale 2° livello  
Sede Regionale INPS - Napoli

**P**rima di affrontare la metodologia diagnostica e la valutazione in medicina legale previdenziale del paziente sottoposto ad intervento di sostituzione valvolare, è opportuno esaminare brevemente, 1) caratteristiche emodinamiche; 2) durata; 3) vantaggi e svantaggi in termini di durata e di qualità della vita delle protesi valvolari più comunemente utilizzate.

Attualmente vengono impiegati due gruppi di protesi valvolari: a) protesi meccaniche e b) protesi biologiche (1).

Le protesi meccaniche, in base alle caratteristiche dell'elemento mobile comprendono: le protesi a palla (Protesi di Starr-Edwards); le protesi monodisco (Sorin, Bjork, Medtronic-Hall); le protesi a due emidischi (St Jude, Carbomedics, Duromedics). Il loro pregio è rappresentato da una durata decisamente superiore alle protesi biologiche ( pressoché totale assenza di deficit strutturale a 11 anni dall'intervento secondo i dati dell'ACC/AHA) (2) ed è questa una caratteristica comune a tutti i tipi di protesi meccanica attualmente impiegati. Il principale svantaggio è rappresentato dalle complicanze emorragiche dovute alla terapia con anticoagulanti orali che per questo tipo di protesi deve essere protratta per tutta la vita (2), (3) (ACC, Otto).

Le protesi biologiche, di contro, hanno una durata limitata nel tempo (incidenza a 11 anni dall'intervento di deficit strutturale del  $36 \pm 8\%$  per le protesi mitraliche e del  $15 \pm 4\%$  per le protesi aortiche) (2), (4), ma presentano una minore incidenza di complicanze emorragiche, poiché non richiedono una terapia anticoagulante protratta (2), (3).

In più, tutte le protesi normofunzionanti tendono ad essere lievemente stenotiche e quelle meccaniche anche lievemente insufficienti ( la insufficienza è una caratteristica "voluta" per consentire il "lavaggio" dell'elemento mobile da parte del flusso rigurgitante e quindi ridurre il rischio di complicanze trombotiche) (3).

Una protesi ideale dovrebbe avere una serie di caratteristiche attualmente non possedute da nessun tipo di protesi disponibile (3):

- 1) facilità di impianto;
- 2) durata indefinita;
- 3) emodinamica simile a quella della valvola nativa;

4) assenza di trombogenicità; silenziosità (3). Buone prospettive di impiego vengono segnalate per le cosiddette “protesi biomeccaniche o bioartificiali”(5): possono considerarsi “ibridi” che uniscono la resistenza e la durata delle protesi meccaniche alla compatibilità delle protesi biologiche.

Possiamo dunque fare una importante considerazione di carattere generale: *l'intervento di sostituzione valvolare non significa “restitutio ad integrum”. Piuttosto, l'impianto di una protesi sostituisce la “malattia” originaria (la valvulopatia) con un'altra “malattia” meno grave (la protesi). Si può in definitiva concordare con l'affermazione di Alfieri (6) che “nessuna protesi è meglio di qualsiasi protesi”.*

A riprova di ciò è interessante segnalare come in questi anni il numero di interventi di sostituzione valvolare nei pazienti con insufficienza mitralica si sia drasticamente ridotto a vantaggio degli interventi riparativi (valvuloplastica) (6), (7). In effetti, l'intervento sostitutivo, a parte le caratteristiche emodinamiche non ottimali e le complicanze tipiche di qualsiasi protesi altera la geometria e la funzione della camera ventricolare sinistra, quando non viene preservato l'apparato sottovalvolare e viene programmato in genere in uno stadio avanzato della storia naturale della valvulopatia, quando è già più o meno subdolanamente comparsa una disfunzione miocardica irreversibile che influirà sui risultati a distanza (recupero della funzione ventricolare sinistra, ma anche destra!). Viceversa, la valvuloplastica, per le caratteristiche tecniche dell'intervento, rispetta la geometria della camera ventricolare ed è associato ad una sopravvivenza maggiore a prescindere dalla classe funzionale NYHA prima dell'intervento (8). In più, se verrà confermato in futuro il dato di un rischio operatorio costantemente inferiore all'1%, si potrà prospettare l'uso non come intervento curativo, ma profilattico, in pazienti in Classe I NYHA, evitando il dilemma del “troppo presto-troppo tardi” degli interventi di sostituzione valvolare). Questo approccio avrebbe anche l'indubbio vantaggio di intervenire su di un apparato valvolare non ancora deteriorato da rendere inattuabile una riparazione (9).

Dopo queste considerazioni di carattere generale, passiamo a considerare il nocciolo della questione:

- Quali esami strumentali richiedere?
- Come valutare i risultati dell'intervento di sostituzione valvolare?

#### **QUALI ESAMI STRUMENTALI RICHIEDERE?**

Fortunatamente, l'uso di pochi esami non invasivi, che possono essere consi-

derati esami di primo livello consente di valutare adeguatamente nella maggior parte dei casi i risultati di un intervento di sostituzione valvolare: ECG, Ecocardiografia transtoracica, Emocromo con formula e piastine, Reticolociti, Bilirubinemia, LDH e (nei pazienti in terapia con anticoagulanti orali) INR. Con questi esami è possibile controllare:

- a) difetti di conduzione atrioventricolare e intraventricolare;
- b) aritmie atriali e ventricolari;
- c) funzione della protesi;
- d) morfovolumetria cardiaca e funzione ventricolare;
- e) emolisi.

Gli esami di secondo livello (Ecocardiografia transesofagea e Test provocativi di ischemia) e di terzo livello (Risonanza nucleare magnetica e Cateterismo cardiaco) sono riservati alla soluzione di particolari quesiti, soprattutto quando gli esami di primo livello abbiano dato risultati discordanti o non conclusivi.

### **COME VALUTARE I RISULTATI DELL'INTERVENTO DI SOSTITUZIONE VALVOLARE?**

I fattori che influiscono sui risultati post-operatori non sono limitati al tipo e alla funzionalità della protesi. Questo è il primo problema della nostra "scaletta valutativa", ma non certo l'unico. In effetti due sono le principali cause di mortalità post-operatoria in questi pazienti: scompenso cardiaco e morte improvvisa. Quindi, ai fini valutativi, conta, più e oltre il funzionamento della protesi, l'accertamento delle caratteristiche morfo-funzionali delle camere ventricolari e della presenza di valvulopatie residue, alterazioni del ritmo cardiaco o ischemia.

Esistono poi dei fattori prognostici sfavorevoli pre o post-operatori che si associano ad un rischio elevato di complicanze o di mortalità a distanza e quindi ad un esito insoddisfacente. Quindi, l'iter valutativo di un paziente operato di sostituzione valvolare, si svolge rispettando sequenzialmente una serie di "tappe":

- 1) ricerca di fattori prognostici sfavorevoli;
- 2) funzionamento della protesi;
- 3) morfovolumetria e funzione ventricolare (prima e dopo l'intervento);
- 4) presenza di valvulopatie residue non corrette;
- 5) presenza di ipertensione polmonare;
- 6) presenza di ischemia e/o aritmie.

### **ISCHEMIA / ARITMIE**

#### **Ricerca di fattori prognostici sfavorevoli.**

L'esame della documentazione clinica relativa all'intervento non va mai trascurato, perché da essa è possibile risalire alle condizioni funzionali in cui il pa-

---

ziente è stato portato al tavolo operatorio ( gravità del vizio valvolare; presenza e durata di una disfunzione miocardica preoperatoria; eventuale associazione con malattia coronarica). Importante è anche prendere visione dei risultati degli accertamenti praticati prima della dimissione e/o nelle prime settimane dopo l'intervento: questi sono importanti per un confronto a distanza ai fini di valutare il recupero della funzione ventricolare e anche, come vedremo, la funzione della protesi.

In sintesi, possiamo distinguere due gruppi di parametri:

- a) parametri pre-operatori
- b) parametri post-operatori.

Di questi fattori occorre tenere conto, come vedremo, nella formulazione di un giudizio medico-legale che è di tipo prognostico-funzionale. Le Tabelle 1 e 2 elencano i principali fattori prognostici sfavorevoli.

*TABELLA 1 - Fattori prognostici sfavorevoli - Parametri pre-operatori*

<b>STENOSI MITRALICA</b>	<i>Età &gt; 60 anni Classe NYHA III-IV Eco: EF &lt; 50% Presenza di coronaropatia, valvulopatia aortica, ipertensione polmonare, insufficienza tricuspидale</i>
<b>INSUFFICIENZA MITRALICA</b>	<i>Eco-Doppler: DTD &gt; 70 mm o &gt; 40 mm/m<sup>2</sup>; DTS &gt; 47 mm oppure &gt; 26 mm/m<sup>2</sup> ; FS &lt; 30%; dP/dt &lt; 900. Eco stress: Indice di volume telesistolico &gt; 25 cm<sup>3</sup>/m<sup>2</sup>: predittivo di disfunzione post-operatoria (sensibilità e specificità 83%) Eco / Angiocardiografia radioisotopica: EF &lt; 30% (elevata probabilità di disfunzione miocardica irreversibile; rischio chirurgico "proibitivo") Cateterismo: VTD &gt; 160 ml/m<sup>2</sup>; VTS &gt; 60 ml/m<sup>2</sup>; EF &lt; 50%</i>
<b>STENOSI AORTICA</b>	<i>Pazienti sintomatici: miglioramento EF a riposo, ma nessun incremento nella tolleranza allo sforzo EF &lt; 35% più coronaropatia (malattia di due vasi coronarici!)</i>
<b>INSUFFICIENZA AORTICA</b>	<i>Età &gt; 50 anni Eco Volume telediastolico VS &gt; 50 mm.. PA/ ESV &lt; 2.5 che non si normalizza dopo nifedipina. Durata della disfunzione VS &gt; 18 mesi Radioisotopi: EF VS &lt; 40%</i>
<b>ALTRI FATTORI</b>	<i>Sostituzione valvolare mitro-aortica: elevata incidenza d complicazioni e di mortalità a distanza. Protesi tricuspидale: Elevata incidenza di complicanze specie per le protesi meccaniche (trombosi; ostruzione dinamica per compressione tra parete libera e setto) Fibrillazione atriale: presenza per più di un anno prima dell'intervento</i>

Fonti: (2) (10) (11) (12) (13) (14) (15) (16) (17) (18) (19) (20) (21) (22) (23) (24)

TABELLA 2 - Fattori prognostici sfavorevoli - Parametri post-operatori

INSUFFICIENZA MITRALICA	Eco: Riduzione DTD VS < 15% e/o EF VS < 40% entro 15 gg dall'intervento
INSUFFICIENZA AORTICA	Eco: Dilatazione post-operatoria persistente del VS (DTD > 60 mm: mortalità del 57%)
TUTTE LE VALVULOPATIE	Insufficienza tricuspide di grado severo e/o ipertensione polmonare di grado severo (PASP > 60 mmHg)

Fonti: (21) (25) (26) (27) (28)

### Funzionamento della protesi

Come abbiamo visto, le protesi valvolari, non rappresentano dei sostituti perfetti sul piano emodinamico delle valvole native e quindi presentano un grado più o meno marcato di stenosi e, quelle meccaniche, anche una lieve insufficienza. L'ecocardiogramma e, in particolare il Doppler, effettuato per via transtoracica consente di valutare area, gradienti ed eventuale rigurgito dei vari tipi di protesi. Sono stati al riguardo pubblicati i parametri da considerare fisiologici per i tipi di protesi più comunemente impiegati: questi rappresentano i valori di riferimento per valutarne il normale funzionamento. E' importante sottolineare però che un parere conclusivo deve scaturire sempre dal confronto tra valori rilevati all'ecodoppler nell'immediato post-operatorio e valori a distanza: modifiche significative dei gradienti protesici non altrimenti spiegabili sono un indice sicuro di malfunzionamento. In casi dubbi, si può ricorrere alla registrazione dei gradienti valvolari durante sforzo.

Sul piano pratico, possono essere utili alcune semplici regole:

- In un'epoca tecnologica come la nostra, l'**ascoltazione** può ancora fornire utili elementi orientativi nella valutazione di un corretto funzionamento della protesi, quando siano noti i reperti fisiologici;
- con l'Eco-Doppler, è possibile ricavare (Tabella 3) alcuni semplici parametri che, a seconda della sede di impianto della protesi, consentono un rapido screening;
- inoltre, un più sicuro apprezzamento sul funzionamento di una protesi può derivare dal confronto con un esame ecocardiografico effettuato al momento della dimissione dopo l'intervento di sostituzione valvolare o a breve distanza da questo: gradienti transprotesici, anche se lievemente elevati, ma stabili nel tempo, potranno essere considerati compatibili con un normale funzionamento della protesi. Nei casi dubbi, si può sempre ricorrere alla valutazione dei gradienti durante sforzo;
- infine, bisogna sottolineare che l'ecocardiografia transtoracica ha i suoi limiti. Nei casi in cui l'esame sia di scarsa qualità (torace ipo o anecogeno) o vi sia

il sospetto di complicazioni (rigurgiti intraprotetici o periprotetici, specie se si tratta di protesi mitraliche; oppure sospetto di trombi in atrio sinistro e in particolare nell'auricola sinistra, (Tabella 4), l'ecocardiografia transesofagea permette di esaminare morfologia e dinamica della protesi in maniera più completa dell'eco transtoracico ed esplora senza limitazioni sezioni cardiache non accessibili all'eco transtoracico.

*TABELLA 3 - Parametri doppler indicativi di ostruzione protesica*

<b>PROTESI MITRALICHE</b>	<b>PROTESI AORTICHE</b>	<b>PROTESI TRICUSPIDALI</b>
PHT > 200 msec (specie se Vmax > 2.5 m/sec	Vmax > 4 m/sec Vmedia > 3 m/sec Incremento Vmax e Vmedia > 50% rispetto ai precedenti controlli Area funzionale < 0.75 cm <sup>2</sup> TEVS IVT/AV IVT < 0.2	Vmax > 1.5 m/sec in assenza di severa insufficienza

Fonti: (29)

*TABELLA 4 - Protesi valvolari-complicanze*

<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ostruzione (trombo, panno, vegetazioni, mismatch)</li> <li>2. Insufficienza</li> <li>3. Endocardite ( 0.5%/anno)</li> <li>4. Emolisi</li> <li>5. Trombosi (0.1-5-7%/anno)</li> <li>6. Embolia ( 0.7-1.0%/anno in paz. con protesi meccaniche trattati con warfarin)</li> </ol>
--

Fonti: (30)

### **Funzione ventricolare**

Il mantenimento (o il recupero) di un'accettabile funzione ventricolare e di una normale morfovolumetria delle camere cardiache è l'obiettivo ideale di un intervento di sostituzione. E' dunque cruciale, per valutare il successo dell'intervento, indagare su questi parametri che fortunatamente sono accessibili all'esame ecocardiografico. In particolare vanno segnalati alcuni reperti, importanti sul piano prognostico-funzionale:

1) dopo intervento di sostituzione valvolare, occorrono in media da 6 a 24 me-



si (a seconda del tipo e della gravità di una valvulopatia), in presenza di una protesi normofunzionante, perché si verifichi il recupero della funzione ventricolare e il rimodellamento delle cavità cardiache (3);

2) se prima dell'intervento di sostituzione valvolare è già presente una disfunzione ventricolare destra, la prognosi a distanza sarà compromessa *quoad vitam* e *quoad valetudinem* (25), (26), (27).

3) ugualmente, significato prognostico sfavorevole riveste un progressivo deterioramento della funzione ventricolare sinistra, espressa come frazione di eiezione oppure il suo permanere a distanza su valori inferiori al 30% (16).

### **Altri parametri**

Il rilievo a distanza dall'intervento di grave insufficienza tricuspидale con severa ipertensione polmonare (pressione sistolica in arteria polmonare > 60 mmHg) ha significato prognostico sfavorevole (probabilmente è legato in molti casi ad una disfunzione ventricolare destra irreversibile preoperatoria) (22), (25), (26), (27). Importante è anche ricercare la presenza di una valvulopatia residua non corretta, come anche tenere conto di una coronaropatia associata.

Infine, esiste il problema delle aritmie atriali e ventricolari. Per quanto riguarda la fibrillazione atriale, essa non è sempre reversibile a seguito della sostituzione valvolare, soprattutto se è presente da più di un anno o si associa a marcata atriomegalia (diametro antero-posteriore dell'atrio sinistro > 60 mm); questo per la presenza di alterazioni strutturali delle pareti atriali e/o per un rimodellamento elettrico che rende inefficace la cardioversione elettrica e farmacologica. In molti di questi casi si potrà ottenere in futuro un ripristino stabile del ritmo sinusale mediante encircling delle vene polmonari con catetere a radiofrequenza. Per quanto riguarda le aritmie ventricolari, non sempre la correzione del vizio valvolare porterà alla loro scomparsa. Infatti, queste aritmie possono essere espressione di un danno strutturale legato alla fibrosi (come nella stenosi aortica di vecchia data) o ad una miocardiopatia indipendente dalle alterazioni della valvola e dall'entità del vizio valvolare (come nel prolasso della mitrale) (31). Nei casi in cui esistono riscontri clinico-anamnestici che fanno ritenere presente un'aritmia importante, sarà opportuno ricorrere all'ECG dinamico.

### **VALUTAZIONE MEDICO-LEGALE**

L'evenienza più comune riguarda pazienti già riconosciuti invalidi o inabili per una preesistente valvulopatia che si presentano alla nostra osservazione in sede di revisione o conferma della prestazione assicurativa **quando siano trascorsi già 6-12 mesi (o addirittura anni) dall'intervento di sostituzione valvolare**. In questo caso è possibile fare un bilancio, ricorrendo agli accertamenti già discussi e tenendo conto di:

---

1. tipo e funzionamento della protesi;
2. situazione di partenza e recupero della funzione ventricolare sinistra;
3. presenza di altre valvulopatie non corrette al momento dell'impianto della protesi;
4. problemi connessi alla terapia con anticoagulanti orali ( nel caso di protesi meccaniche o nei pazienti con protesi biologiche in cui sia presente anche fibrillazione atriale);
5. presenza di aritmie e/o ischemia.

In questo modo, vengono individuati tre gruppi di pazienti:

#### **A) Primo gruppo**

Pazienti con protesi valvolare normofunzionante e con recupero della funzione e della normale geometria ventricolare (oppure con residua lieve dilatazione delle sezioni cardiache precedentemente interessate, ma con normale funzione di pompa<sup>(1)</sup>); assenza di tachiaritmie atriali (in particolare fibrillazione e flutter atriale) e ventricolari importanti.

Si tratta di soggetti idonei allo svolgimento di lavori leggeri e medi (in pratica, la maggior parte dei lavori industriali attuali). La compatibilità con lavori medio-pesanti o pesanti è discutibile, in quanto l'aumento dei gradienti protesici durante sforzo può avere un effetto emodinamico sfavorevole, come pure l'incremento della frequenza cardiaca e può altresì influenzare i processi di deterioramento della protesi e l'emolisi: specie dunque i lavori pesanti, appaiono controindicati e/o usuranti. In più, nei pazienti con protesi meccaniche, sussiste il problema della terapia con anticoagulanti orali, qualora l'attività lavorativa comporti un rischio elevato di traumatismi oppure ostacoli i periodici controlli dell'INR su cui si basa una corretta terapia.

L'unica eccezione può essere rappresentata dai pazienti sottoposti ad omoinnesto, in cui l'emodinamica è sovrapponibile a quella della valvola nativa.

In futuro, se verranno confermati i presupposti teorici, le protesi dell'ultima generazione garantiranno anch'esse prestazioni vicine alle valvole native e quindi senza apprezzabili limitazioni funzionali.

#### **B) Secondo gruppo**

- 1) pazienti con malfunzionamento della protesi realizzante una stenosi di grado medio o un'insufficienza valvolare di grado medio al Doppler;
- 2) pazienti con fibrillazione o flutter atriale cronici (o parossistici non controllati dalla terapia) o con aritmie ventricolari importanti (V. capitolo sulle aritmie);
- 3) pazienti con mancato recupero della funzione ventricolare sinistra dopo l'intervento, ma con valori della funzione di pompa superiori a quelli riscontrati prima dell'intervento e EF compresa tra il 40 e il 50% (oppure, pazienti con insufficienza aortica in cui i volumi ventricolari o la massa miocardica si siano ridotti meno del 30-35% rispetto ai livelli preoperatori [3]).

<sup>1</sup> Nei pazienti con insufficienza aortica il ritorno del volume ventricolare sinistro a valori normali può richiedere fino a due anni e il ripristino di una normale massa ventricolare sinistra anche otto anni (32)

- 4) soggetti idonei allo svolgimento di lavori leggeri, a carattere sedentario, senza turnazioni che interferiscano con il normale ritmo sonno-veglia e, nel caso di aritmie, che non comportino responsabilità verso terzi.

### **C) Terzo gruppo**

Pazienti operati in presenza di funzione ventricolare sinistra depressa ( $EF < 30\%$ ) persistente ai livelli precedenti l'intervento oppure con progressivo deterioramento della funzione ventricolare rispetto ai livelli precedenti l'intervento(16);

oppure, nei pazienti con valvulopatia mitralica, presenza di dilatazione delle cavità destre con insufficienza tricuspide severa e/o severa ipertensione polmonare ( $PAS > 60$  mmHg) (22), (25), (26), (27);

infine, pazienti con grave disfunzione protesica e/o affetti da endocardite su protesi, quando esistano controindicazioni al reintervento.

Si tratta di soggetti con elevata mortalità e scompenso cardiaco irreversibile, per i quali può dunque prospettarsi una condizione di inabilità.

**Un problema che sta presentandosi sempre più spesso** è rappresentato da pazienti che:

- sono stati sottoposti ad intervento di sostituzione valvolare per una patologia insorta acutamente (insufficienza mitralica acuta su valvola mixomatosa o ad eziologia ischemica; insufficienza aortica acuta da rottura di aneurisma dell'aorta ascendente) oppure in via profilattica per la diagnosi occasionale di valvulopatia di grado severo e che si presentano a visita entro poche settimane dall'intervento di sostituzione valvolare.

Per una corretta valutazione medico-legale è opportuno riassumere alcuni concetti discussi in precedenza:

- 1) la sostituzione di una valvola nativa con una protesi meccanica o biologica non ripristina un regime emodinamico "fisiologico" (è presente un gradiente transprotesico a riposo che aumenta ulteriormente sotto sforzo);
- 2) dopo l'intervento di sostituzione valvolare, occorrono in media circa 6-24 mesi perchè si verifichi, in presenza di una protesi normofunzionante, un recupero della funzione ventricolare e un rimodellamento delle cavità cardiache. In alcuni casi, la disfunzione miocardica può essere irreversibile o non totalmente reversibile (32), (33), (34);
- 3) il paziente è stato sottoposto ad un intervento cardiocirurgico, per cui una adeguata cicatrizzazione della sternotomia richiede l'abolizione di sforzi fisici intensi, specie quelli che coinvolgono gli arti superiori, per almeno 3-6 mesi (35);
- 4) una aritmia da fibrillazione atriale può comparire in fase operatoria e resistere ad un primo tentativo di cardioversione, oppure può essere presente già prima dell'intervento.

In questi casi possono prospettarsi tre alternative:

- una prima alternativa è rappresentata da pazienti con protesi normofunzionante e assenza di fattori prognostici sfavorevoli. E' opportuno in questi casi riconoscere un'incapacità lavorativa specifica nell'ambito della prestazione di malattia che
-

potrà essere protratta fino a sei mesi dopo l'intervento. Un giudizio di invalidità ex lege 222 potrà essere formulato solo dopo tale periodo secondo i criteri già discussi (suddivisione in tre gruppi);

- una seconda alternativa è rappresentata da pazienti con fattori prognostici sfavorevoli presenti prima o dopo l'intervento: la valutazione è sovrapponibile ai pazienti collocati nel secondo gruppo;
- se poi si riscontrano, sempre nell'immediato periodo, segni di grave disfunzione protesica, persistenza o ulteriore progressione di una grave disfunzione ventricolare sinistra (EF < 30%) oppure persistenza di severa ipertensione polmonare (PAS > 60 mmHg) e/o grave insufficienza tricuspide, oppure presenza di endocardite su protesi con controindicazione al reintervento, l'orientamento sarà per un giudizio di inabilità (con revisione nei soggetti più giovani).

---

#### BIBLIOGRAFIA

- 1) SPENCER FC: «*The Development of Valvular Heart Surgery Over the Past 50 Years (1947–1997): Personal Recollections*». Ann Thorac Surg 1997;64 :1549-1554.
- 2) ACC/AHA Task Force Report: «*ACC/AHA guidelines for the management of patients with valvular heart disease*». JACC Vol. 32. No5 November 1, 1998: 1486-588
- 3) OTTO C: PROSTHETIC VALVES, IN OTTO C: «*Valvular heart disease*». W.B. Saunders Company, 1999, Chapt. 17 pp 380-416
- 4) Fradet GJ, Jamieson W et Al.: «*Clinical performance of biological and mechanical prostheses*». Ann Thorac Surg 1995; 60:S453-8.
- 5) DONATO L. CON GALLETTI P.: «*Organi bioartificiali: l'approccio terapeutico*». Ricerca e Futuro; 4, 1997
- 6) ALFIERI O. : «*I criteri di scelta attuali del cardiocirurgo*». Incontri di Ecocardiografia 1998- Le protesi valvolari cardiache- Knoll BASF Farma
- 7) ANTONA C. : «*Le protesi valvolari cardiache: storia, modelli, performance*». Incontri di Ecocardiografia 1998- Le protesi valvolari cardiache- Knoll BASF Farma
- 8) TRIBOUILLOY, CM, ENRIQUEZ-SARANO, M, SCHAFF, HV, et Al: «*Impact of preoperative symptoms on survival after surgical correction of organic mitral regurgitation: Rationale for optimizing surgical indications*». Circulation 1999; 99: 400.
- 9) C.F. VAHL, T. KLOSS, et Al: «*Surgical treatment of oligosymptomatic mitral valve incompetence*». Eur J Cardiothorac Surg 1999, 16:5:524-532
- 10) TAMBORINI G, GUAZZI M.D. : «*Valutazione a distanza del paziente valvulopatico operato*». La Cardiologia nella Pratica Clinica (1996) 3: 162-171
- 11) FENSTER M., FELDMAN M.D.: «*Insufficienza mitralica: panoramica generale*». Current Problems in Cardiology. Aprile- Maggio-Giugno 1995- Centro Scientifico Editore, pagg. 133-222
- 12) CARABELLO B.A.: «*Malattie della valvola mitrale*». Current Problems in Cardiology 1993 – 4 - Centro Scientifico Editore, pagg. 408-412
- 13) PAI R.G., SHAH P.M.: «*Valutazione dell'emodinamica cardiaca e della funzione ventricolare mediante ecocardiografia e altre tecniche non invasive*». Current Problems in Cardiology Luglio-Agosto-Settembre- Ottobre 1995 - Centro Scientifico Editore, pagg. 493-495
- 14) GAASCH WH: «*Indications for corrective surgery in chronic mitral regurgitation*». Cardiology uptodate Mar 6, 2000
- 15) LEUNG DY et Al: «*Left ventricular function after valve repair for chronic mitral regurgitation: pre-*

- dictive value of preoperative assessment of contractile reserve by exercise echocardiography*». J Am Coll Cardiol 1996 Nov 1, 28; 5: 1198-205
- 16) COOPER HA, GERSH BJ: «*Treatment of chronic mitral regurgitation*». Am Heart J 135 (6): 925-936, 1998
  - 17) GASTALDI L.: «*Conoscere e curare il cuore*» 2000
  - 18) MUNT B, LEGGET M et Al: «*Effects of aortic valve replacement on exercise duration and functional status in adults with valvular aortic stenosis*». Can J Cardiol 1997; 13(4): 346-350
  - 19) CONNOLLY HM, OH JK, ORSZULAK TA et Al: «*Aortic valve replacement for aortic stenosis with severe left ventricular dysfunction*». Prognostic indicators. Circulation 1997; 95: 2395
  - 20) PILAR TORNOS M, OLONA M et Al: «*Heart failure after aortic valve replacement for aortic regurgitation: prospective 20-year study*». Am Heart J 136(4): 681-687, 1998
  - 21) BONOW RO, ROSING DR et Al: «*Reversal of left ventricular dysfunction after aortic valve replacement for chronic aortic regurgitation: influence of duration of preoperative left ventricular dysfunction*». Circulation 1984; 70: 570-579
  - 22) JOHN S, RAVIKUMAR E et Al: «*25-year experience with 456 combined mitral and aortic valve replacement for rheumatic heart disease*». Ann Thorac Surg 2000; 69: 1167-1172
  - 23) RATNATUNGA CP, EDWARDS M et Al: «*Tricuspid valve replacement: UK heart valve registry mid-term results comparing mechanical and biological prostheses*». Ann Thorac Surg 1998; 66: 1940-1947
  - 24) KAWANO I, ODA T: «*Tricuspid valve replacement with St. Jude medical valve: 19 years of experience*». Eur J Cardiothorac Surg 2000; 18:565-569
  - 25) MOREO A, GORDINI V et Al: «*Left ventricular performance in chronic mitral regurgitation: temporal response to valve repair and prognostic value of early postoperative echocardiographic parameters*». Ital Heart J 2000; 1 (2): 122-127
  - 26) FERRATINI M.: «*Insufficienza ventricolare sinistra nel portatore di protesi valvolare normofunzionante*». Cardiologia 1997- Atti del 31° Convegno Internazionale del Dipartimento Cardiologico e Cardiochirurgico A de Gasperis, Ospedale "Ca' Granda" Milano-Niguarda, 22-26 settembre 1997, pagg 797-802
  - 27) COLOMBO T, PASSINI L. e Al.: «*Insufficienza tricuspide secondaria nel paziente operato per valvulopatia mitralica*». Cardiologia 1997- Atti del 31° Convegno Internazionale del Dipartimento Cardiologico e Cardiochirurgico A de Gasperis, Ospedale "Ca' Granda" Milano-Niguarda, 22-26 settembre 1997 pagg 811-822
  - 28) BORTOLOTTI U., MILANO A et Al: «*Influence of type of prostheses on late results after combined mitral and aortic valve replacement*». Ann Thorac Surg 1991;52:84-89
  - 29) GRECO C.A.: «*Come fare a eseguire un ecocardiogramma in un paziente portatore di protesi valvolare?*». Giornale Italiano di Ecografia Cardiovascolare – 8/2/ giugno 1998, 23-29
  - 30) AURIGEMMA GP, GAASCH WH: «*Complications of prosthetic heart valves*». Cardiology uptodate Jan 25, 2000
  - 31) CASSET-SENON D, BABUTY D et Al: «*Fourier phase analysis of SPECT equilibrium radionuclide angiography in symptomatic patients with mitral valve prolapse without significant mitral regurgitation: assessment of biventricular functional abnormalities suggesting a cardiomyopathy*». J Nucl Cardiol 2000; 7:471-7
  - 32) RAHIMTOOLA SH: «*Stenosi aortica*», in: Stein JH: Medicina interna, Cap. 16 pp 191-196
  - 33) BONOW RO, DODD JT et Al: «*Long term serial changes in left ventricular function and reversal in left ventricular dilatino after valve replacement for chronic aortic regurgitation*». Circulation 1988; 78: 1319-24
  - 34) OTTO CM: «*Aortic stenosis*», in Otto CM: The practice of clinical echocardiography 1997 W.B. Saunders Company, Chapt 21 pp 405-432
  - 35) SCHAFF HV: «*Prosthetic valves*», in Giuliani et Al: Mayo Clinic practice of Cardiology, Third Edition, 1996 Mosby- Chapt 37, pp 1484-1496

# Recenti progressi della terapia oncologica

Enzo GALLIGIONI

Dirigente medico 2° livello  
Divisione Oncologica  
Ospedale S. Chiara - Trento

**I**nnumerevoli sono i progressi in campo di terapia oncologica, costretti anche dal progressivo aumento di incidenza e mortalità per cancro, tanto che si stima che quasi il 90% della popolazione sia coinvolto direttamente o indirettamente nel problema.

Nonostante tali progressi nessuno, da solo, è in grado di guarire un malato di cancro, neppure il più bravo chirurgo o radioterapista od oncologo: **curare e guarire i tumori significa al giorno d'oggi integrare, in maniera intelligente e competente, le diverse capacità e conoscenze.**

Solo così si possono ottenere risultati importanti.

Altro aspetto fondamentale sull'argomento tumori riguarda la genetica. Quindici anni fa alla domanda "che cos'è il tumore" si rispondeva "una malattia, una alterazione che non si comprende bene, che nasce nel nostro organismo, ma è dovuto ad agenti esterni, prevalentemente cancerogeni, virali forse, non escludendo altri elementi che non conosciamo". Oggi la risposta è sicura: **il tumore è una malattia genetica.** Quello che noi chiamiamo tumore, tutti i comportamenti abnormi, aberranti delle cellule neoplastiche deriva dal codice genetico di quella cellula, scritto in tutte le cellule, in quelle sane ed in quelle tumorali, quello che cambia è l'**espressione** del codice genetico e con essa l'**equilibrio** fra oncogeni e oncosoppressori. Gli oncogeni inducono nella cellula comportamenti tumorali, ostacolati dai geni oncosoppressori. Sono queste sedi del DNA che si vedono coinvolte più frequentemente nella osservazione e nello studio dei tumori e che sono normalmente rispettivamente soppressi o espressi.

La massima autorità americana (N.C.I.) in ambito oncologico ha lanciato la sfida per identificare tutte le alterazioni del DNA presenti in una cellula tumorale e ripensare la medicina in toto.

Ad agosto 1999 erano già stati identificati 30.000 geni umani dei circa



45.000 ritenuti direttamente o indirettamente coinvolti nello sviluppo, crescita ed invasione metastatica dei tumori e rappresentano quindi una complessità estrema, dando ragione del fatto che pazienti, apparentemente con lo stesso tumore, hanno comportamenti completamente diversi l'uno dall'altro.

Anche quando si riscontra un virus che innesca un processo di cancerogenesi legato ad un apporto genetico o un altro agente cancerogeno che altera il DNA non significa un'aggiunta al patrimonio genetico della cellula che assume un comportamento tumorale, ma ha una funzione di sblocco di un oncogene o, viceversa, blocca un oncosoppressore dando avvio ad una trasformazione, ad una cascata di eventi che culminano poi nella cellula tumorale come la conosciamo al microscopio o nel tumore come lo si vede nel paziente con tutte le sue conseguenze devastanti.

Questa nuova conoscenza sulla patogenesi genetica dei tumori ha rivoluzionato in maniera quasi inaspettata e non ancora totalmente compresa il quadro oncologico del paziente e la filosofia di approccio terapeutico: comprendere il tipo ed il numero dei tumori di un paziente, quale terapia instaurare o quale programma di prevenzione impostare in una popolazione sana sono tutti problemi in corso di approfondimento.

Dati americani pubblicati nel 2000, indicano una percentuale di malati, relativamente alla popolazione in toto di tutto il mondo di 33% nell'anno 2000, proiettato al 43% nell'anno 2010. Questo significa che adesso un terzo della popolazione si ammala di tumore e la mortalità è del 20% (1 su 5 muore di tumore) destinato a passare al 25% (1 su 4). In caso di tumore non solo il malato è coinvolto, ma anche i familiari, il datore ed i colleghi di lavoro, il mondo economico (l'87% della popolazione risulta quindi direttamente o indirettamente coinvolta) (M. Foti, AACR 2000). Tali dati sono comunque sovrapponibili alla realtà europea.

In passato il tumore includeva circa 200 malattie, classificate in base alla conoscenza dell'istologia e della biologia; all'interno della stessa categoria istologica vi sono poi delle sottocategorie (adenocarcinoma mammario, recettori negativi o positivi), oggi i tumori oggi sono considerati tanti quanti sono i malati: il tumore che conosciamo come comportamento biologico anomalo, corrisponde tuttavia ad un profilo genetico individuale, come l'aspetto fisico di ciascun soggetto.

Nel gennaio 2000 è comparso un primo lavoro riguardante uno studio sui linfomi non Hodgkin che sottolineava come forme apparentemente uguali dal punto di vista istologico e della classificazione immunoistochimica si comportavano in maniera assolutamente diversa a seconda del profilo genetico, con andamento delle risposte alla terapia assolutamente diverse.

Altri quattro lavori nei successivi nove mesi sulla mammella, sul melanoma, sul carcinoma del rene e sulla capacità metastatizzante in diversi tumori solidi sono dedicati allo studio del profilo genetico del tumore (micro array).

---

La classificazione dei tumori che utilizziamo ancora oggi è destinata ad essere soppiantata dai risultati sugli studi genetici; le prospettive sono che questi cambiamenti siano destinati ad essere estesi anche al resto della medicina.

Quando si parla di terapia dei tumori si devono considerare le conoscenze biologiche e quindi sfruttarle in termini di **PREVENZIONE**, le conoscenze cliniche, tecnologiche e biologiche ancora per la **DIAGNOSI** più **PRECOCE** possibile ed ovviamente per la **TERAPIA**.

## **PATOGENESI E PREVENZIONE**

La causa più frequente, dopo il fumo, tra i fattori esterni di cancerogenesi sono gli agenti infettivi, che rendono conto del 15% di tutti i tumori (1.500.000 di nuovi casi all'anno); gli agenti infettivi sono per la maggior parte virali (11%), ma anche batterici (4%; l'*helicobacter pilory*, in certe situazioni con cofattori ambientali ed alimentari, è sempre più strettamente collegato allo sviluppo di un tumore gastrico), e parassiti (1%; lo schistosoma legato al tumore della vescica).

Gli agenti virali maggiormente noti sono:

- il virus dell'epatite B e C (HBV ed HCV) per il carcinoma epatico. Nel mondo vi sono 300-350 milioni di portatori cronici di epatite B, di questi i 2/3 sviluppano una epatite cronica (200-215 milioni) ed il 20% (40-43 milioni) muore di cirrosi o cancro epatico. Sconfiggere l'epatite B significa sconfiggere una quantità di tumori epatici ben superiore a quanti si riesca a curare con le metodiche radio-chemioterapiche o chirurgiche. Oggi è in fase di diffusione il vaccino per l'HBV e dove è già stato introdotto è stato ottenuto un rapido calo dell'incidenza del cancro epatico (S. Franceschi, Ann. Oncol. n. 11: 2000, 1091-96);
- il papilloma virus (HPV) correlato al carcinoma della portio; è allo studio un vaccino per il papilloma umano, che causa uno dei tumori più diffusi in certe popolazioni; le difficoltà risiedono nella necessità di coprire con un solo vaccino l'enormità di varianti del virus;
- L'HIV-1, dell'immunodeficienza umana acquisita, correlato con innumerevoli forme neoplastiche;
- il virus di Epstein Barr (EBV), forse il primo collegato a tumori come il linfoma di Burkitt e il carcinoma indifferenziato del rinofaringe.

Il fumo, l'associazione fumo e alcool, ed alcune peculiarità dietetiche (grassi animali) sono noti per la loro azione cancerogenetica. La frutta e la verdura sembrano viceversa proteggere da alcuni tipi di tumori del tubo gastro-enterico. Norme igienico-dietetiche sono quindi efficaci nel prevenire alcuni tipi di tumore.

## **DIAGNOSI**

Fino agli anni '60, quando un paziente presentava una massa, si eseguiva una biopsia e l'anatomopatologo dava la risposta "cancro" o "adenocarcinoma del



...”, esauriente per il periodo.

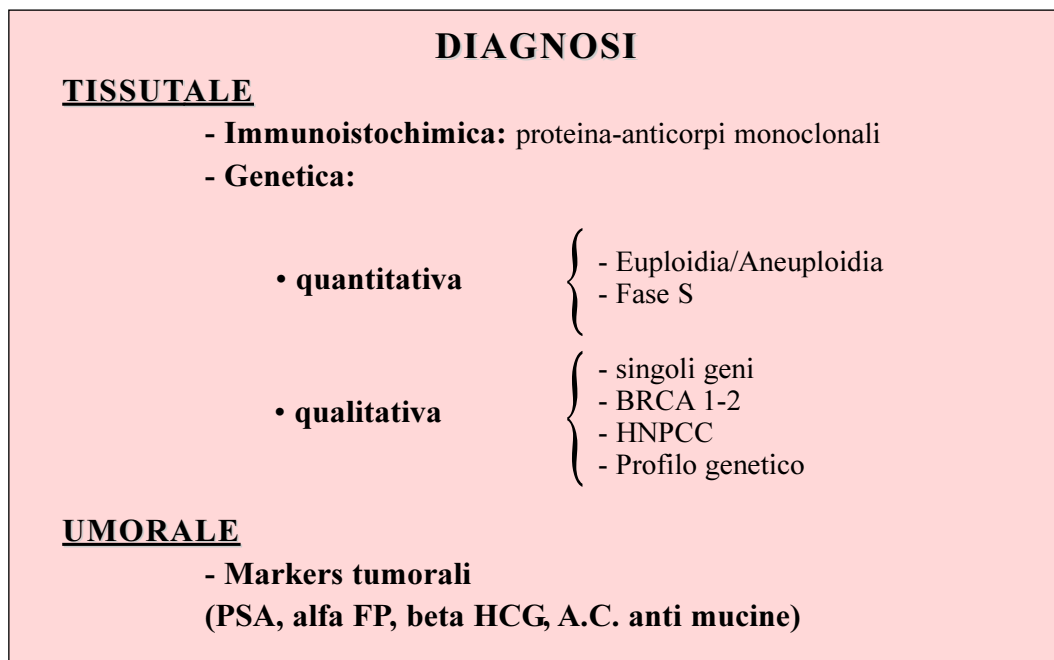
Oggi questa è una diagnosi assolutamente insufficiente in quanto non dà alcuna informazione prognostica o predittiva della risposta alla terapia e, purtroppo, ancora si vede per soggetti che provengono sia da strutture pubbliche, sia da strutture private, anche prestigiose.

La diagnosi sui tessuti deve essere anatomo-patologica, istologica, ecc., ma anche di tipizzazione. Grazie agli anticorpi monoclonali è oggi possibile effettuare una diagnosi istochimica. Questo avviene sempre più spesso anche per i tumori solidi (non solo le leucemie ed i linfomi), soprattutto nelle forme più indifferenziate, per cercare di risalire all’origine del tumore.

La diagnosi genetica quantitativa è stata introdotta ormai da molti anni e la conoscenza di quale percentuale di cellule sono in fase S permette una prima ipotesi prognostica e terapeutica: una *fase S alta* risponde scarsamente all’ormono-terapia, ma dà una buona risposta alla chemioterapia, viceversa per la *fase S bassa*.

Con la diagnosi genetica qualitativa siamo in grado di individuare alcuni oncogeni, quale ad esempio il BRCA 1 e 2 (breast cancer 1 e 2), che interessa cir-

FIGURA 1 - Diagnosi 1

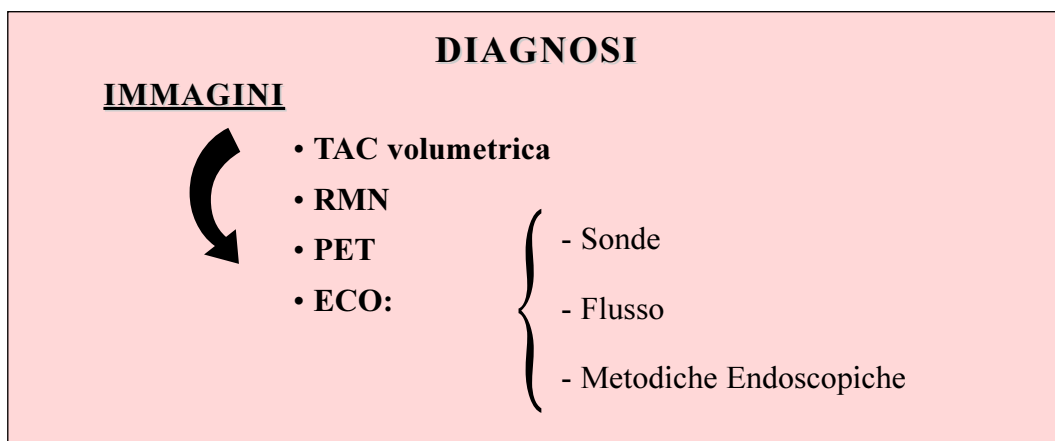


ca il 4% della popolazione, tuttavia una donna positiva per questi oncogeni ha l’85% di probabilità di sviluppare il cancro alla mammella (nella popolazione generale 1 su 9 si ammala). Negli USA vi è uno studio sulla mastectomia bilaterale preventiva in queste situazioni.

I markers tumorali hanno una grande importanza e sono molecole o proces-

si biologici capaci di indicare il **rischio**, la **presenza** e il **decorso** di una neoplasia. Il PSA è tipico ed estremamente precoce dei tumori della prostata; all'alfa fetoproteina elevata, in presenza di una massa epatica, si riconosce il 90% di probabilità che si tratti di un epatocarcinoma; il beta HCG è elevato nei tumori

FIGURA 2 - Diagnosi 2



del testicolo e, dopo la loro asportazione, un ulteriore aumento indica al 100% una recidiva. Gli anticorpi antimucine vanno ad individuare sostanze secrete da molte cellule, anche sane, soprattutto durante processi riparativi dopo interventi chirurgici, ma possono aumentare in maniera significativa in corso di recidiva di alcuni tumori, come quelli dell'ovaio o dell'intestino (Ca 125, ecc.).

L'utilità di un marker tumorale risiede nella capacità di indicare in anticipo l'opportunità di un trattamento o la necessità di un trattamento diverso; non sempre il riscontro di una recidiva si accompagna ad una reale capacità di intervento favorevole per la paziente: l'aumento del CEA nel carcinoma del colon operato è indicativo di una metastasi, frequentemente unica e quindi aggredibile chirurgicamente, con la possibilità di guarigione nel 50% dei casi.

La diagnosi per immagini è fondamentale per la individuazione del tumore e la stadiazione. La PET è una scintigrafia nella quale in mezzo di contrasto è il glucosio6fosfato, normale metabolita cellulare. Dopo il trattamento oncologico è frequente il riscontro, in caso di rivalutazione, di piccoli depositi a livello mediastinico, pleurico, polmonare e non è immediatamente chiaro se si tratti di esiti cicatriziali o residui attivi. La PET chiarisce se la massa è metabolicamente attiva, permettendo, ad esempio nei linfomi e nei tumori del testicolo, di valutare l'opportunità di intervenire. Il limite della metodica è dato dalla necessità del traccianti radioattivo la cui produzione dipende da una strumentazione estremamente complessa ed assai poco diffusa in Italia.

L'ecografia è invece un esame alla portata di tutti da un punto di vista strumentale, che in buone mani, può dare dei risultati estremamente significativi, sia dal punto di vista dell'immagine della neoplasia, sia come guida per agospici-

rati ed accertamenti biotipici istologici.

Le metodiche endoscopiche hanno portato un contributo enorme (trans vaginale, trans rettale, endoesofageo, ecc.).

### **Diagnosi precoce**

Mediante screening sulla popolazione a rischio è stato possibile definire diagnosi precoci soprattutto in caso di:

- Carcinoma della portio
- Carcinoma della mammella
- Carcinoma del colon retto
- Carcinoma della prostata

Benché la letteratura sia ancora discorde sulla reale efficacia in termini di sopravvivenza della diagnosi precoce del carcinoma della mammella (si allungherebbe, in termini statistici, solo il periodo di conoscenza della malattia e di trattamento del tumore), in realtà è esperienza comune che più il tumore è piccolo, più frequente è l'assenza di invasione linfonodale o a distanza e la risposta adiuvante, legata alle dimensioni del tumore, è più frequentemente favorevole.

La dimensione del tumore è il parametro prognostico più importante e da solo ha lo stesso peso di tutti i parametri genetici e biologici recentemente introdotti.

Per la diagnosi precoce del cancro del colon retto si utilizzano oggi metodiche immunologiche selettive per emoglobina umana, superando di fatto i problemi dei falsi positivi di precedenti indagini, e già si cominciano ad avere risultati di sopravvivenza modificata dopo diagnosi precoce, legati anche allo sviluppo dell'endoscopia.

### **CLASSIFICAZIONE E STADIAZIONE**

Permette di identificare i sottogruppi a diversa prognosi ed a diversa risposta terapeutica.

La classificazione si avvale dei dati istologici, immunoistochimici (leucemie e linfomi) e genetici come espressione/soppressione di singoli geni come HER-2<sup>(1)</sup> e p53, o di multipli geni (profili genetici microarrays).

La classificazione deve quindi dare innanzitutto le indicazioni per la scelta terapeutica, ad esempio fornendo le informazioni sui recettori ormonali: la positività di tale recettori allarga enormemente la gamma delle possibili terapie oltre alla chemioterapia.

Analogamente gli studi genetici hanno permesso di individuare due diverse popolazioni di linfomi che rispondono in modo diverso a seconda del microarray.

La classificazione va combinata con la stadiazione clinica, patologica e biologi-

---

<sup>1</sup> HER - 2 è un oncogene che codifica per un recettore di crescita tumorale, che ha un valore prognostico negativo, ma consente l'utilizzo di un anticorpo specifico contro il recettore stesso (HER-septing), dando una risposta, da solo del 25% in pazienti pretrattati, raggiungendo il 47% in associazione con altri farmaci.

---

FIGURA 3 - Schema tumore mammella con linfonodi negativi

<b>CARCINOMA DELLA MAMMELLA</b>			
<b>PAZIENTI CON LINFONODI NEGATIVI</b>			
	<b>Rischio Minimo (tutti)</b>	<b>Rischio Intermedio</b>	<b>Rischio Alto (almeno 1)</b>
<b>Dimensioni</b>	<b>≤ 1 cm</b>	<b>1-2 cm</b>	<b>&gt;2 cm</b>
<b>Stato recettoriale (Er e/o PgR)</b>	<b>positivo</b>	<b>positivo</b>	<b>negativo</b>
<b>Grado istologico e/o nucleare</b>	<b>1</b>	<b>1-2</b>	<b>2-3</b>
<b>Età</b>	<b>≥ 35</b>		<b>&lt;35</b>

S.Gallo Consensus Panel, JNCI 1998, 90: 1601-08

ca. Per comprendere la stadiazione biologica si prenda come esempio il carcinoma della mammella con linfonodi ascellari negativi. In passato questo semplice reperto era sufficiente a ritenere la paziente a basso rischio e, una volta dimessa, nessuno si poneva il dubbio di eseguire un trattamento.

Oggi si sa che tutte queste pazienti possono essere classificate in tre classi di rischio in base alle dimensioni del tumore, allo stato recettoriale, al grado istologico e/o nucleare ed all'età.

Basta avere solo uno dei fattori clinici o biologici per ritenere un rischio elevato di recidiva e pertanto insufficiente l'intervento chirurgico da solo, in quanto, se complessivamente, nelle pazienti con linfonodi negativi, recidiva in circa il 30%, in quelle ad alto rischio la possibilità di recidiva è del 70%, mentre in quelle a rischio minimo è del 7%. Nei soggetti a rischio intermedio la chemioterapia può essere considerata, generalmente però si preferisce una terapia ormonale a bassa tossicità. È sufficiente l'età inferiore a 35 anni, con tutti gli altri parametri favorevoli, per consigliare una terapia.

La radioterapia è d'obbligo nella chirurgia conservativa (possibile per tumori < 2,5 cm o 3 cm in mammelle particolarmente voluminose, altrimenti è considerata impropria), negli altri casi è una metodica quasi abbandonata, anche se dati recenti rivalutano l'efficacia della radioterapia sulla parete toracica dopo mastectomia sia nel prevenire le recidive locali sia nel contribuire ad un allungamento della sopravvivenza.

## TERAPIA

Può essere chirurgica, radiante, medica, di supporto e palliativa, in tutti i casi è necessaria una terapia integrata.

La **terapia chirurgica** per secoli ha rappresentato l'unico strumento terapeuti-

co; già nel 1895 vi sono stati i primi tentativi per i tumori ormonali (castrazione).

L'evoluzione delle conoscenze sulle neoplasie ha comportato anche una evoluzione delle modalità terapeutiche, più sicure circa i risultati e meno impegnative per l'organismo, così è stato possibile passare da una terapia chirurgica demolitiva ad una conservativa.

Ad esempio, l'osteosarcoma degli arti prevedeva negli anni '60 la terapia chirurgica seguita dalla chemioterapia ottenendo, a fronte del 90% delle amputazioni, solo il 10% delle guarigioni; la chemioterapia preoperatoria (c.d. neoadiuvante), controllando fin dall'inizio le micrometastasi a distanza e riducendo la massa tumorale ha consentito di riservare le amputazioni a solo il 10% dei casi e ad ottenere guarigioni nel 90%.

Il tumore della mammella veniva trattato con la mastectomia semplice, allargata o superallargata secondo Halsted, pensando che l'asportazione del tumore e di tutte le possibili vie linfatiche di metastatizzazione rappresentasse una garanzia di maggiori probabilità di guarigione; viceversa, l'imprevedibilità del tumore, che può diffondere per via ematica anche quando è di piccolissime dimensioni, ha consigliato un approccio chirurgico sempre più conservativo, associando altre terapie per la prevenzione delle recidive, con risultati globali psicofisici e prognostici migliori rispetto alla mastectomia totale.

La chirurgia del carcinoma della mammella prevede oggi la quadrantectomia con svuotamento ascellare, seguita da radioterapia sul tessuto mammario residuo. Anche lo svuotamento ascellare è oggi posto in dubbio, soprattutto per i tumori piccoli, che hanno generalmente i linfonodi liberi da metastasi.

Da queste considerazioni, prendendo spunto da studi sul melanoma degli anni '80 condotti in particolare da Donald Morton (Los Angeles) si evince che: il drenaggio linfatico, da qualunque sede anatomica, afferisce inizialmente ad un primo linfonodo, detto per questo "linfonodo sentinella", dal quale poi, attraverso la rete linfatica, si diffonde agli altri linfonodi della regione.

Così il drenaggio linfatico del quadrante SE della mammella arriva ad un primo linfonodo, quello IE ad un altro linfonodo, ecc.; se si può identificare questo primo linfonodo, per questo detto linfonodo sentinella, e all'esame istologico risulta negativo per metastasi, si ha un'alta probabilità che anche i successivi risultino negativi. Questa tecnica, sviluppata inizialmente per il melanoma, è stata applicata anche alla mammella.

L'individuazione del linfonodo sentinella si effettua iniettando un colorante vitale (blu di metilene) o un radioisotopo a base di tecnezio nella zona sede di neoplasia, quindi si va a cercare il linfonodo colorato di blu o il primo captante radioattività. Il radioisotopo si deve iniettare diciotto ore prima (il pomeriggio del giorno precedente), per la diffusione del blu di metilene bastano 20-30 minuti per cui può venire iniettato durante la stessa seduta operatoria. L'importante è identificare il linfonodo sentinella subito senza lasciar diffondere il colorante o il radioisotopo ai linfonodi successivi.

---

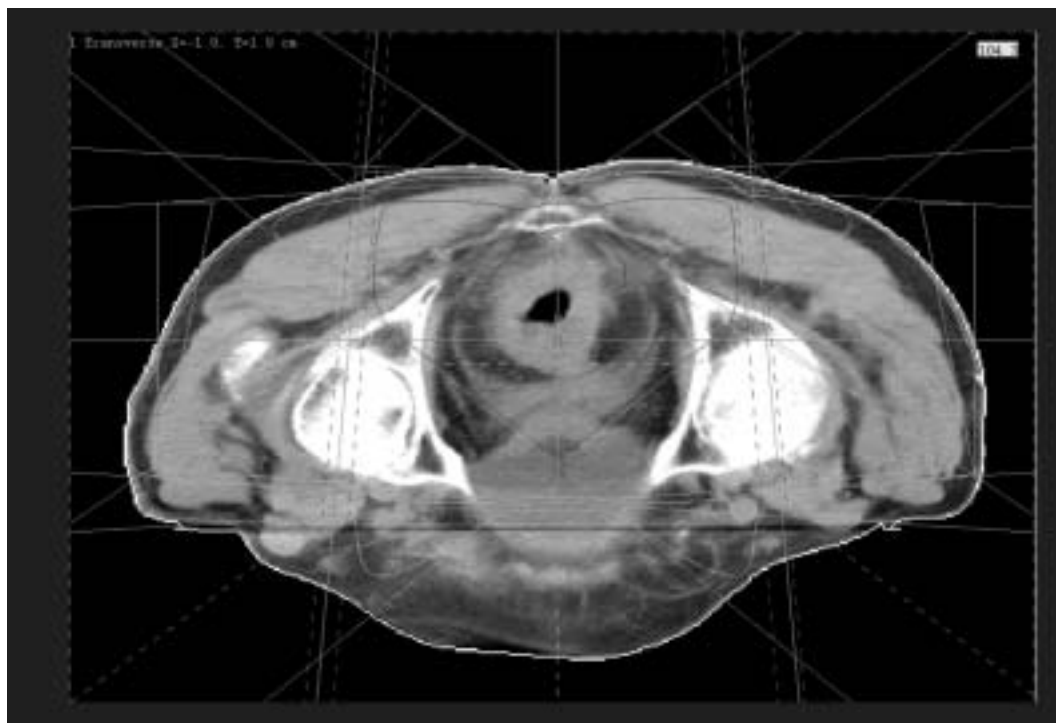
Questa tecnica non è ancora una routine affermata, perché richiede esperienza, attenzione ai tempi e va riservata solo per i tumori più piccoli ( $T > 2,5-3$  cm hanno comunque altissime probabilità di localizzazioni linfonodali). Secondo gli studi più recenti le metastasi agli altri linfonodi ascellari, nonostante la negatività del linfonodo sentinella, sono inferiori al 3%, comunque legate alla presenza di tumori multipli.

Anche la **radioterapia** ha subito una notevole evoluzione. Trento è stata la sede della prima “bomba al cobalto” in Europa, oggi conservata all’Istituto di Fisica di Villa Tambosi come reperto storico.

Le *nuove macchine* introdotte sono gli acceleratori lineari di fotoni (raggi x), elettroni, positroni (PET), protoni, adroni. Gli ultimi due non sono ancora disponibili in Italia (il centro di riferimento è Losanna), ma hanno il vantaggio di poter essere collimati su bersagli piccolissimi (tumore della coroide, base cranica) senza danneggiare i tessuti circostanti.

Le *nuove tecniche* prevedono la radioterapia conformazionale tridimensionale, con l’ausilio della TAC e la radioterapia ad intensità modulata. La prima consente di creare campi tridimensionali con il massimo rispetto dei tessuti circostanti (si immagini l’irradiazione della prostata, stretta fra vescica e retto); la seconda prevede, oltre alla delimitazione del campo, l’uso di filtri per modulare l’intensità della radioterapia quando attraversa strutture che devono essere rispettate.

*FIGURA 4 - Tumore del retto con i tessuti che devono essere attraversati.*



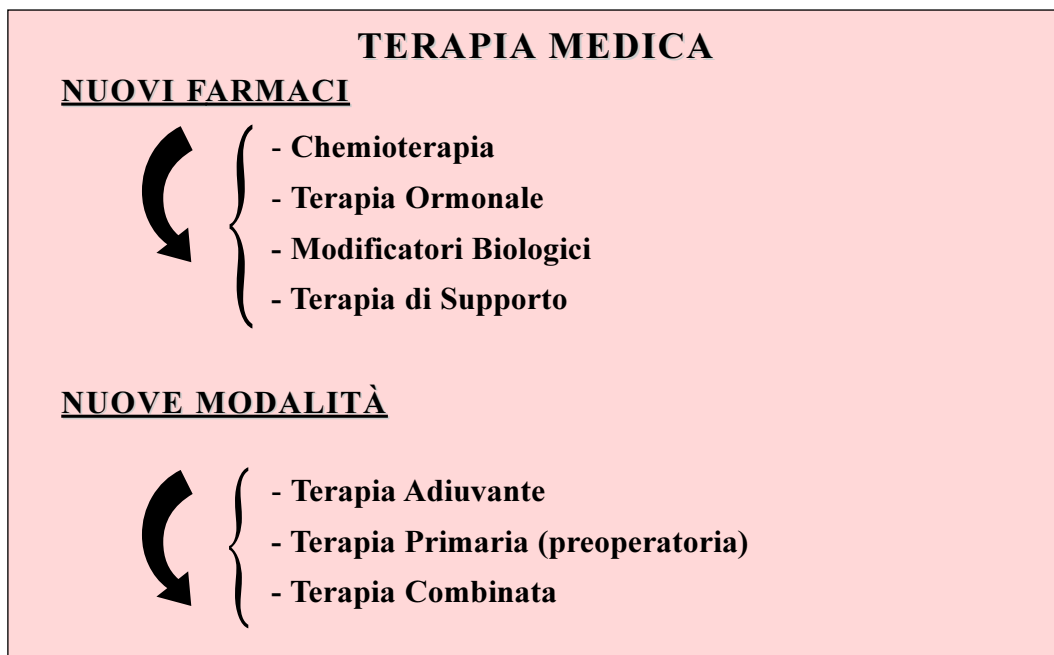
La moderna **terapia medica** dei tumori non prevede solo nuovi farmaci, ma anche nuove modalità di somministrazione.

I farmaci utilizzati sono chemioterapici, ormoni, modificatori biologici (un tempo si parlava di immunoterapia), terapia di supporto; questa ha assunto una enorme valenza in quanto consente la somministrazione di farmaci e dosaggi un tempo impensabili per gli effetti collaterali.

La terapia medica era utilizzata in passato solo negli stadi più avanzati o dopo il fallimento della terapia chirurgica.

Dagli anni '70 si è capito che più tardi arriva la chemioterapia e peggiori sono i risultati; è stata quindi esplorata la possibilità di anticipare questo trattamento, tanto che oggi è prevista la terapia primaria preoperatoria, accanto alla terapia adiuvante, subito dopo l'intervento, senza aspettare la ripresa della malattia. La terapia combinata si riferisce ad una combinazione di farmaci (regola generale: polichemioterapia sempre meglio di monochemioterapia); non è dimostrata invece che la poliormonoterapia sia più efficace rispetto alla mono-ormonoterapia, salvo il blocco totale della sintesi degli ormoni sessuali nel carcinoma della prostata o nel tumore della mammella nella donna in premenopausa. Utile è anche la terapia sequenziale con ormoni, che si è dimostrata vantaggiosa anche in termini di sopravvivenza.

FIGURA 5 - Terapia medica.





I farmaci antiblastici derivano dagli studi degli anni '50 con le mostarde azotate, con la ciclofosfamide e poi, via via, con tutti gli antimetaboliti, il metotrexate, gli alcaloidi vincristina e vinblastina, i composti del platino che hanno cambiato la storia clinica del tumore polmonare, infine i taxani e gli antimetaboliti dell'ultima generazione con gli inibitori della tocoisomerasi.

I farmaci vecchi sono rimasti con tutta la loro efficacia, ma la sintesi di nuovi analoghi ha consentito di ottenere farmaci molto meno tossici, pur mantenendo la loro attività farmacologica. Il cisplatino, ad es., pur essendo uno dei farmaci più utili in assoluto, per molti anni non è stato praticamente usato per l'ingestibilità dei suoi effetti collaterali ed in particolare per la tossicità renale. Il carboplatino mantiene l'efficacia del suo precursore, ma ha una tossicità renale quasi assente, purchè si somministri ad un dosaggio basato non sulla superficie corporea del malato, ma sulla effettiva capacità escrettrice del rene.

Oltre agli analoghi sono stati introdotti nuovi farmaci, tipo i taxoidi, alcaloidi estratti dal *taxus bacata*, un arbusto abbastanza diffuso in tutto il mondo e particolarmente nella costa occidentale degli USA, da cui sono derivati il taxolo ed il taxotere, oggi ottenuti per sintesi. Il meccanismo di azione assai specifico, deriva dalla loro affinità per una proteina, la tubulina, attiva durante il processo mitotico.

Ma anche gli antimetaboliti oggi disponibili sono stati studiati e sintetizzati in laboratorio proprio perché intervengono su una particolare fase del ciclo vitale della cellula, come gli inibitori della tocoisomerasi I e II, enzimi coinvolti nella riparazione del DNA, particolarmente elevati in certi tumori che facilmente riparano i loro danni del DNA. Sono farmaci ancora molto tossici, che, tuttavia, in associazione con altri determinano netti miglioramenti delle percentuali di remissione e guarigione (ad es. nel tumore del colon).

Abbiamo farmaci modulatori dell'attività di altri farmaci, come l'acido folinico durante somministrazione di fluorouracile.

Le nuove vie di somministrazioni derivano dagli studi sempre più approfonditi di farmacocinetica e farmacodinamica. Farmaci come il fluorouracile, somministrati in bolo una volta settimanalmente o bisettimanalmente, dopo un certo tempo perdono il controllo della malattia ed il tumore va in progressione. La somministrazione in infusione continua può ripristinare la risposta al farmaco, quasi si trattasse di un nuovo chemioterapico. Analogamente si comporta il taxolo.

Queste conoscenze derivano da studi controllati, molto rigorosi, che danno la certezza del risultato che si può ottenere. Il tumore della mammella metastatizzata è una malattia attualmente inguaribile; la sopravvivenza con la terapia tradizionale era di circa due anni con una risposta alla terapia di circa 12 mesi, con i nuovi farmaci la mediana di risposta è passata a 15 mesi o più e con questa la mediana di sopravvivenza ha superato in modo significativo i due anni.

La terapia di supporto è fondamentale. Fino a 25 anni fa giovani ammalati di

---



linfoma di Hodgkin, malattia guaribile, arrivavano a rifiutare la terapia perché non tolleravano i suoi effetti collaterali. Oggi si utilizzano antiemetici che bloccano il vomito fino al 90% anche per i farmaci più emetici, sia il vomito immediato sia quello ritardato, sia quello anticipatorio.

L'altro ostacolo, rappresentato dalla tossicità midollare che limitava fortemente le dosi tollerate, è oggi superato con l'uso di fattori di crescita leucocitari, eritrocitari e piastrinici per cui si è arrivati ad associare alla chemioterapia ad alte dosi (10 volte quelle usuali) un trapianto di midollo o di cellule staminali prelevate prima del trattamento. I fattori di crescita servono per accelerare la ripopolazione midollare riducendo il periodo di aplasia assolutamente a rischio.

Analogamente si possono somministrare i fattori di crescita a quei soggetti che durante normali cicli chemioterapici subiscono quelle imprevedibili cadute di bianchi o piastrine, che in altri tempi costringevano a rimandare il ciclo successivo o ad interrompere definitivamente tutta la terapia. I fattori di crescita sono molto costosi e si è purtroppo registrato qualche abuso perché talvolta vengono somministrati anche quando non servirebbero.

I fattori di protezione, sono farmaci pure molto costosi, in grado di proteggere non tanto l'attività midollare, quanto dalle mucositi orali ed intestinali, che rappresentano un altro grosso capitolo di tossicità d'organo, soprattutto nei trattamenti integrati radio-chemioterapici che prevedono le alte vie digerenti.

La polichemioterapia trova quindi impiego:

- Nella malattia avanzata, con l'obiettivo della guarigione dei tumori chemiosensibili (leucemie, particolarmente le linfoblastiche, i linfomi, i tumori del testicolo, i corioncarcinomi) o a scopo palliativo per tumori a sensibilità intermedia. Dopo due anni di remissione dal trattamento si possono considerare guariti i linfomi non H. ad alto grado (quelli a basso grado non rispondono), il corioncarcinoma e le leucemie; per il m. di Hodgkin sono necessari 5 anni. Anche per gli altri tumori comunque il grosso delle recidive avviene entro i primi cinque anni, benché le recidive possano verificarsi in un numero significativo di casi anche a maggiori distanze dal trattamento (decenni per la mammella).
  - In fase precoce, pre/postchirurgica (terapia adiuvante); la chemioterapia è in grado di guarire una piccola parte di questi pazienti. Importanti meta-analisi di studi condotti in tutto il mondo su decine di migliaia di soggetti con cancro della mammella hanno dimostrato che l'uso della chemioterapia adiuvante consente, a dieci e più anni di distanza, sia in termini di libertà da recidive, sia in termini di sopravvivenza, un guadagno di circa il 10%, a prescindere dalla positività o negatività dei linfonodi ascellari, che si mantiene costante nel tempo (si consideri che il tumore della mammella colpisce una donna su dieci). Sarebbe importante riuscire ad identificare i sottogruppi responsivi per caratteristiche genetiche, in modo da individualizzare il trattamento medico più efficace.
  - Come terapia sovramassimale, seguita da trapianto di midollo o di cellule stami-
-

nali periferiche.

La terapia ormonale consiste nella somministrazione di sostanze prodotte nell'organismo, o di loro antagonisti, capaci di agire selettivamente su alcune cellule, comprese quelle di alcuni tumori, rispettando le altre; la tossicità di solito è modesta perché agiscono con meccanismo selettivo (recettori), hanno una efficacia spesso elevata, purtroppo la durata della risposta è variabile.

Inizialmente la terapia ormonale era praticata mediante l'ovariectomia (nei tumori della mammella), in altre forme era praticata addirittura la surrenectomia o l'ipofisectomia.

Oggi gli LH-RH analoghi, a livello di ipotalamo inibiscono la secrezione di LH-RH e quindi tutta la cascata ormonale che ne consegue. Si tratta di farmaci potenti e poco tossici e reversibili nei loro effetti, utilizzabili sia nel carcinoma della mammella che in quello della prostata. Agiscono occupando i recettori ipofisari per l'LH-RH, inducendo una protratta soppressione di LH (dopo un picco iniziale di 1-7 giorni) e quindi un calo dei livelli di Estradiolo a valori menopausali entro 21 giorni; la diminuzione di Estradiolo è potenzialmente reversibile entro 5-6 mesi.

Dei farmaci ad attività ormonale antagonista il tamoxifene ne è il capostipite, attualmente superato in efficacia e selettività dagli antiestrogeni puri e dagli inibitori dell'aromatasi di III generazione (enzima che produce estrogeni dal grasso tissutale dei tessuti periferici).

Fra i modificatori biologici rientrano gli Interferoni e le Interleuchine, che dopo gli entusiasmi iniziali sono stati molto ridimensionati nel loro utilizzo; sono efficaci nel controllo di alcuni tipi di leucemia; in associazione con altri farmaci agiscono rendendo la cellula neoplastica meno maligna e risultano quindi utili anche nel melanoma e nel tumore del rene. L'interleuchina<sup>2</sup> è in grado di guarire alcuni tipi di tumore renale metastatizzati.

I farmaci anti Angiogenici (anti VEGF) basano il loro presupposto farmacologico sul fatto che le cellule tumorali non sono in grado di formarsi i vasi, per cui prima vivono per diffusione dal liquido interstiziale, ma raggiunta una certa dimensione o gli arriva un supporto vascolare o muoiono. Le cellule tumorali sono quindi in grado di indurre la formazione di capillari dal tessuto sano circostante; i vasi neoformati, oltre a portare gli elementi nutritivi e respiratori alle cellule tumorali diventano la via di diffusione metastatica del tumore, quindi bloccare l'angiogenesi non ha solo un'efficacia sull'accrescimento delle cellule neoplastiche, ma può essere un formidabile meccanismo di controllo del processo metastatico.

Gli anti Fattori di Crescita o loro Recettori cellulari (anti HER 2, anti EGF) hanno già dato risultati incoraggianti in vari tumori, come quello del polmone e della mammella.

La terapia genetica prevede l'inserimento nella cellula tumorale, dell'oncosoppressore mancante o deficitario, ovvero di un gene che codifica un elemen-

---

to che ne facilità poi il riconoscimento per una terapia immunitaria o di altro genere.

Un'altra strada è quella di inserire nelle cellule normali dei geni di resistenza alla chemioterapia.

I problemi della terapia genica sono:

- l'individuazione di vettori, in genere virali, efficaci a portare il gene dove serve, senza danneggiare la cellula;
- far sì che questo gene persista nella cellula;
- introdurre il gene in tutte le cellule.

Gli obiettivi delle terapie dei tumori sono quindi il miglioramento quantitativo e qualitativo della vita dei pazienti neoplastici; se non si può ottenere la guarigione definitiva mediante una terapia curativa, si può riuscire a controllare l'evoluzione della malattia per un tempo più o meno lungo con una terapia palliativa e successivamente controllare i sintomi legati al tumore mediante una terapia sintomatica rivolta, indipendentemente dalla possibilità di controllare il tumore, al controllo del dolore, della malnutrizione, dell'astenia, dell'occlusione e delle complicanze iatrogene.

***Sopravvivenza a cinque anni dalla diagnosi secondo i dati Eurocare e SEER i tumori diagnosticati tra il 1985 e il 1989***

SEDE	Eurocare (%)	SEER (%)	SEDE	Eurocare (%)	SEER (%)
stomaco	21,1	19,4	Cervice uterina	61,8	66,1
colon	46,8	60,2	corpo dell'utero	73,2	83,2
retto	42,7	57,3	ovaio	32,9	39,5
Polmone (no micr.)	9,1	13	prostata	55,7	81,4
mammella (donne)	72,5	82,4	linfoma di Hodgkin	71,7	74,9
melanoma (cute)	76	86,1	linfoma non Hodgkin	46,7	50,3

I dati di sopravvivenza per tutti i tumori, a qualsiasi stadio, e dopo ogni terapia, diagnosticati tra il 1985 ed il 1989 da fonti europee e statunitensi sembrano dimostrare una maggiore sopravvivenza complessiva degli americani, tuttavia bisogna considerare che i dati USA si riferiscono solo ad una popolazione bianca privilegiata, mentre in Europa non vi è tale discriminazione.

I dati complessivi attuali sono comunque migliorati con la terapia più moderna e mentre si assiste ad un aumento dell'incidenza di alcuni tumori (mammella), vi sono segni di riduzione della mortalità per tali forme.

Così come il tumore maligno è un processo biologico dinamico, complesso e con spiccata variabilità individuale, la terapia deve essere dinamica e complessa basata su:

- una diagnosi precisa e completa;
- una stadiazione accurata;

- la definizione della prognosi;
- la programmazione terapeutica;
- la valutazione della risposta;
- la verifica dei risultati;
- l'integrazione multidisciplinare.

L'integrazione diagnostico-terapeutica multidisciplinare significa:

- evitare l'approssimazione diagnostico terapeutica;
- rivalutare continuamente l'appropriatezza delle indicazioni cliniche;
- ottimizzare le risorse (ciò che serve a chi ne ha bisogno);
- avere una mentalità aperta al confronto, al miglioramento, all'innovazione;
- condizionare un clima positivo per il raggiungimento dell'eccellenza.

Il torrente di informazioni genetiche che derivano dal Cancer Genoma Anatomy Project (CGAP) anche grazie ai nuovi potenti mezzi tecnologici (DNA microarrays o DNA chips) che consentono di analizzare centinaia-migliaia di geni alla volta permetteranno di:

- descrivere il *PROFILO DELLE ALTERAZIONI GENETICHE* di ogni tumore;
- capire come correlano con il grado istologico, il decorso clinico e la risposta alle terapie;
- disegnare terapie specifiche per quelle alterazioni genetiche che giocano un ruolo chiave per la sopravvivenza e l'aggressività delle cellule tumorali.

Il profilo genico consentirà una diversa classificazione, prognosi e terapia, o meglio il profilo genetico peculiare di ogni tumore porterà ad una terapia specifica per ogni malato.

# Proposte valutative per le oncopatie in ambito previdenziale: stato dell'arte

Achille UNGARO

Dirigente medico-legale 2° livello  
Sede INPS - Treviso

**L**o studio della patologia neoplastica fonda su tre ordini di fattori:

- 1) storia naturale ed aspetti biologici del tumore;
- 2) stato dell'ospite;
- 3) correlazioni ospite -tumore.

Ecco perché da vari anni la definizione della diffusione della patologia tumorale al momento della diagnosi ha rappresentato l'aspetto determinante per la formulazione della prognosi e la pianificazione delle strategie terapeutiche. Da ciò il proporsi di classificazioni isto-morfologiche, formulazione di grading istologici e nucleari e molto più di recente l'individuazione di markers biologici fenotipici e funzionali con prospettive clinico-applicative. Questo ha fondamentalmente sviluppato 3 linee di ricerca: la prima che si propone l'acquisizione di informazioni di base per comprendere la storia naturale pre-clinica e clinica del tumore, la seconda che ha lo scopo d'identificare indicatori capaci di fornire informazioni prognostiche accurate e l'ultima e più recente che si propone l'identificazione di indicatori di risposta ai diversi tipi di trattamenti locali o sistemici. Tali fattori potrebbero quindi essere utilmente impiegati ad integrazione o in alternativa ai classici fattori prognostici, di uso più comune, definiti di prima generazione quali: lo stadio clinico e/o patologico ed il grading (morfologico, istologico e nucleare). Vengono considerati come fattori prognostici di seconda generazione : la capacità ed il ritmo proliferativo, la ploidia (anomalie nel contenuto di DNA), i recettori per fattori di crescita ed i markers biologici (sierici o tissutali). Biomarcatori di terza generazione sono invece: l'espressione di oncogeni o geni oncosoppressori, le molecole di adesione, gli antigeni correlati alla matrice extracellulare e markers di angiogenesi.

**Contenuto di DNA:** (valutazione in citofluorometria) valutazioni quali-quantitative dell'assetto cromosomico con variazioni del contenuto di DNA nucleare.

Nel carcinoma della mammella la presenza di cloni aneuploidi è nell'ordine del 70-75% dei casi, non è correlato allo stadio ed alle dimensioni del tumore ed ha un basso potere prognostico, mentre anche se non correlata allo stadio della malattia appare essere un buon indice prognostico nei carcinomi polmonari (presente nell'80%) e nel carcinoma prostatico (presente dal 50-al 75%) ove può anche essere un indice del trattamento alla risposta della terapia ormonale. Nel carcinoma colonrettale (presente fino all'80%) l'evoluzione della patologia non è direttamente collegata alle anomalie in se e per se ma è la presenza di cloni aneuploidi a decretare la prognosi sfavorevole.

**Attività Proliferativa Cellulare:** molti studi hanno dimostrato l'importante ruolo del ciclo proliferativo cellulare sull'aggressività biologica del tumore e le interazioni di questo con il processo di morte programmata (apoptosi). Varie le metodiche di analisi quali l'incorporazione di timidina-3H, la quantificazione di DNA in citofluorometria per la determinazione della fase S o il ricorso alla rilevazione di enzimi o antigeni o proteine correlate al processo proliferativo (Ki67, PCNA, etc.) per la determinazione della frazione di tutte le cellule proliferanti. Nel carcinoma della mammella, in presenza di un alto indice di proliferazione, per pazienti allo stadio I, trattate con la sola terapia loco-regionale, in un tempo di osservazione tra i 5 ed i 14 anni, il rischio di ripresa della malattia è di circa due volte superiore. Tale indice è inoltre in grado di fornire un'indicazione di rischio di recidiva locoregionale ed a distanza contrariamente agli ormoni steroidei ed all'espressione della P53. Utili informazioni anche per quel che riguarda i tumori colon-rettali. L'indice di proliferazione appare essere un parametro indipendente dallo stadio anatomopatologico ed un basso indice è correlato ad una sopravvivenza significativamente più elevata. Nello stadio C di Dukes, patologie trattate con la sola terapia loco-regionale, con indice di proliferazione cellulare basso hanno dimostrato una probabilità di sopravvivenza oltre due volte più elevata rispetto a quelle con indice elevato. Valutazioni analoghe si possono ritrovare anche nei linfomi NH e nei tumori polmonari non microcitomi. In quest'ultimi infatti, patologie allo stadio I, con valutazione sia cinetica che istologica, indicherebbero una probabilità totale di sopravvivenza nei carcinomi squamosi con indice proliferativo basso contro una probabilità di ripresa in 4 su 5 pazienti nel caso di adenocarcinomi a rapida proliferazione. Si può quindi affermare che l'attività proliferativa di un popolazione cellulare rappresenta un indicatore importante della prognosi indipendentemente da tutti i fattori prognostici convenzionali. Le metodiche valutative in uso più comune risultano essere quella con timidina triziata e quella di quantificazione del DNA in fase S. L'integrazione di tali metodiche, che spesso hanno dato valutazioni dissimili, ha spesso fornito informazioni ulteriori del comportamento biologico del tumore.

**Geni correlati alla proliferazione ed alla morte programmata:** uno dei geni oncosoppressori più studiato, per le sue implicazioni clinico prognostiche, è quello che codifica per la P53. Le metodiche usate per la valutazione di tale

---

parametro sono principalmente molecolari ( di difficile e costoso impiego pratico) e quelle immunoistochimiche. Il suo significato prognostico è particolarmente evidente in patologie come il carcinoma mammario dove da un'assenza di accumulo di P53 nelle lesioni benigne della mammella, si passa ad un incremento del 20-40% nelle neoplasie in fase iniziale, a dimostrazione che la mutazione della P53 risulta essere un evento precoce ma sicuramente non quello iniziale in quanto non presente in tutti i tumori. È un parametro indipendente dall'indice di proliferazione e dai comuni fattori patologici o biologici di uso comune. Nelle pazienti senza metastasi ascellari individua una seriazione del rischio di ripresa di malattia a seconda della sua espressione. Medesimi risultati, in termini di incremento, sono stati verificati tra patologie benigne del tratto gastrointestinale, come gli adenomi colonrettali e patologie tumorali, quali il carcinoma intramucinoso ed invasivo. Altro dato interessante è l'overexpression di un protooncogene il BCL-2 che codifica per una proteina di membrana la cui espressione previene la morte programmata. Nel carcinoma della mammella i risultati ottenuti dai pochi studi finora condotti hanno dimostrato la presenza di espressione del BCL-2 nel 70-75% dei tumori. L'espressione di tale oncogene è direttamente correlata alla presenza di recettori steroidei ed inversamente all'espressione della P53 nonché all'attività proliferativa. L'espressione di tale marcatore individuerrebbe quindi due categorie di pazienti: a bassa espressione del gene, in cui la probabilità di sopravvivenza libera da malattia e quella globale sono significativamente superiori in confronto a quelle pazienti con elevata espressione del gene.

Un accenno particolare a quei fattori inducenti la resistenza ai presidi terapeutici. Di recente scoperta la GP170, glicoproteina di membrana, che sarebbe in grado di legare i farmaci antitumorali e di trasportarli fuori dal compartimento cellulare determinando un ridotto accumulo intracellulare e quindi una perdita di effetto. Oltre a tale proteina, ne sono state identificate altre come la "multidrug resistance associated protein" che, anche se non strettamente correlate alla resistenza farmacologica, potrebbero risultare indicatori della risposta clinica. Altri fattori che richiedono studi ulteriori sono i fattori responsabili della neoangiogenesi tumorale direttamente correlata alla prognosi in una varietà di neoplasie quali mammella, prostata, colon, polmone e cervello, e le cosiddette proteine di adesione (sICAM-1), molecola di superficie distribuita nei tessuti normali, responsabile delle interazioni cellulari, aumentata nel siero di pazienti con tumori solidi e correlata con la progressione della malattia nei melanomi cutanei, cancro gastrico ed epatocarcinoma. Anche negli stadi iniziali dei tumori della mammella tale molecola potrebbe giocare un ruolo diagnostico fondamentale. Sembrerebbe infatti che, già presente nelle displasie mammarie benigne, si incrementerebbe già negli stadi iniziali della neoplasia.

Da quanto sopra esposto, sono stati presi in esame, anche se sommariamente, nuovi e numerosi marcatori tumorali in grado di definire sempre più la sto-

---



ria naturale della neoplasia e le innumerevoli interazioni che questa stabilirebbe con l'ospite. Tutti i dati ai quali ci siamo riferiti, spesso contraddittori, richiedono ulteriori sperimentazioni e conferme cliniche per una corretta applicazione prognostica. Da tutto ciò deriva che l'inquadramento di una patologia neoplastica si potrà evincere dall'insieme dei parametri clinico-laboratoristici a disposizione, diversi a seconda della specializzazione della struttura clinica di provenienza dell'ammalato. In alcuni casi quindi il TNM, il grading istologico, lo stato recettoriale etc. cioè quei marcatori istologici e biologici di prima generazione saranno gli indici a cui fare riferimento, in altri casi ci potranno aiutare nel giudizio medico – legale le più raffinate tecniche di biologia molecolare.

Si è quindi analizzato quali sono nell'uso comune e quali potrebbero essere i parametri prognostici e clinici per un inquadramento valutativo delle patologie oncologiche ai fini previdenziali.

Da una revisione della letteratura ed in particolare di quella previdenziale (alla luce della Legge 222/84) le prime linee guida derivano da una proposta valutativa della patologia tumorale mammaria (Iacovelli 1991). Tale valutazione fa riferimento a parametri valutativi di uso comune che, alla luce delle nuove conoscenze in campo scientifico, risultano sempre applicabili, anche se datati. Nel '93 Buccelli propone uno schema valutativo per le neoplasie maligne trattate, facendo riferimento a parametri quali "guarigione" e "postumi molto importanti". Altri contributi provengono dalla formulazione di una linea guida valutativa per i Linfomi non Hodgkin e per il Linfoma di Hodgkin, nella quale gli unici parametri presi in considerazione risultano essere l'attualità di trattamento chemioterapico, il periodo libero di malattia (giudicato di 3 anni), la mancata risposta alla terapia e la presenza di recidiva di malattia (De Lucia '95). Sempre nel 1995 viene formulata un'ipotesi valutativa delle neoplasie della tiroide che però prende in considerazione come variabili valutative l'istotipo ed il TNM con un fugace accenno al dosaggio della tireoglobulina (Chilelli, Roncella '95). Del 1997 è invece un'ulteriore proposta valutativa, questa volta sui tumori del testicolo. Anche in questo lavoro i parametri presi in considerazione riguardano l'istotipo e la classificazione TNM ( qualche accenno ai marcatori tumorali senza riferimento però al follow-up clinico) ( Di Berardino et al. '97). Ulteriori classificazioni vengono fornite dalle tabelle per l'invalidità civile, creando a mio avviso ulteriore confusione, differenziando alcune patologie neoplastiche o alcuni esiti chirurgici mutilanti, e facendo coinvolgere tutte le altre in una delle tre voci (a prognosi favorevole, a prognosi favorevole ma con grave deficit funzionale ed a prognosi infausta ).Uno degli ultimi tentativi proposti è quello delle ormai "famoso" ed "ipercriticate" tabelle INAIL. In queste, anche se di recente formulazione, vengono sempre presi in considerazione i soliti parametri (TNM) anche se viene specificato che per le neoplasie ginecologiche e quelle del cancro colonrettale vengono presi in considerazione altri parametri così come per le patologie oncologiche di origine ematopoietica (ci-

---



tate tra le neoplasie maligne che si giovano di trattamento medico e/o chirurgico locale, radicale con valutazione fino al 10%); le recidive di neoplasia maligna che si giovano di trattamento medico e/o chirurgico locale, radicale valutate fino al 16% etc.. Di tutte credo che l'unica voce abbastanza chiara sia quella della cachessia neoplastica a cui viene concessa la valutazione del 100%.

Da quanto finora riportato, a mio avviso, esistono allo stato attuale criteri valutativi clinico-prognostici delle oncopatie basati su parametri già da molti anni in uso ma non sempre aggiornati e, molto spesso, incompleti e non validi per un corretto giudizio medico-legale in campo previdenziale. Se il criterio di riferimento utilizzato per la valutazione medico-legale nel campo delle oncopatie è quello prognostico, che questo venga attentamente valutato non solo in considerazione delle attuali conoscenze mediche, ma anche alla luce di tutti quei dati ottenibili dal continuo progredire della ricerca scientifica.

---

#### BIBLIOGRAFIA

- 1) BONADONNA G, ROBUSTELLI DELLA CUNA G: «*Medicina Oncologica*» 1994.
- 2) ALTOMONTE M. et al. : «*The New England J. Of Medicine*» 1992.
- 3) RAJVIR DAHIYA AND GUOREN DENG: «*Breast Cancer Research and Treatment*» 1998.
- 4) SHANT KUMAR et al.: «*Cancer research*» 1999.
- 5) ALTOMONTE et al: «*Breast cancer Research and Treatment*» 1999
- 6) MASAKAZU et al.: «*Breast Cancer Research and treatment*» 1995.
- 7) SILVESTRINI R.: «*Marcatori Tumoriali significato prognostico*» 1997.

---

# Artrite reumatoide e sclerodermia: aspetti clinici e terapeutici

Giuseppe PAOLAZZI

Dirigente medico 1° livello  
Ospedale S. Chiara - Trento  
U.O. Medicina

## ARTRITE REUMATOIDE

**È** una malattia infiammatoria cronica a patogenesi immunitaria con localizzazione prevalentemente, ma non solamente, articolare caratterizzata da una sinovite proliferativa con conseguente formazione di erosioni ossee e, infine, da scompaginamento articolare con secondario deficit funzionale.

Rimane ancora tra le malattie definite “incurabili”, anche se oggi la scelta farmacologica consente un discreto controllo dei sintomi e dell’evoluzione.

L’A.R. è una malattia anche extra-articolare che può localizzarsi in vari organi in sedi diverse dalle articolari:

- cute - muscoli - osso
- SNP - SNC
- cuore
- polmone
- rene
- app. gastro-intestinale
- occhio
- sistema reticolo-endoteliale

Risultano extra-articolari anche le principali complicanze della malattia, l’osteoporosi e l’amiloidosi, le sindromi associate (Sjogren - alveolite fibrosante) e le complicanze della terapia stessa.

Le ipotesi patogenetiche sono varie.

Negli anni ’50 si era affermata la teoria umorale secondo la quale un B linfocita era alla base mediante la produzione del Fattore Reumatoide che si legava in immunocomplessi che andavano a depositarsi nelle articolazioni o nei vari organi, scatenando la flogosi della malattia.

Negli anni '80 si è sviluppata una diversa teoria che pone al centro di tutto il linfocita T. Questa è la teoria che trova oggi i maggiori sostenitori ed ha influenzato profondamente tutta la terapia dell'A.R.: si ha un antigene che viene presentato dalle APC ai CD4, i quali attivano i linfociti T che tramite citochine coinvolgono i macrofagi ed i sinoviociti i quali, mediante vari fattori, fra cui prostaglandine ed altre citochine, provocano il danno.

Verso la fine degli anni '80 sono stati presi in esame i sinoviociti A e B come *primum movens* della malattia.

Le nuove ipotesi ricalcano in parte quelle precedenti:

La fase I o di danno tissutale:

si ha la presentazione dell'antigene ai TCD4, antigene esogeno o endogeno sconosciuto.

La fase II o di risposta infiammatoria/ immunitaria:

- proliferazione T - B
- attivazione monociti - macrofagi
- neoangiogenesi
- proliferazione sinoviociti
- produzione FR
- accumulo neutrofili

Questa fase è ancora completamente silente: non vi è nulla né da un punto di vista clinico, né come indagini laboratoristiche.

La fase III o di amplificazione della risposta infiammatoria/ immunitaria:

- accentuazione dei fenomeni di fase II
- passaggio da fase II a III critico con diversa evoluzione nei vari individui (HLA).

Non si può parlare di artrite reumatoide, ma di artriti reumatoidi, diverse l'una dall'altra, perché la genetica condiziona molto, nei tempi e nei modi, il passaggio a questa fase. In condizioni genetiche favorevoli si può sviluppare un'artrite reumatoide autolimitante spontaneamente, in condizioni genetiche particolari si può invece presentare un'artrite reumatoide che può essere lieve, moderata o aggressiva.

Quindi l'entità dello stimolo esogeno e soprattutto la risposta individuale agli stimoli diversa da soggetto a soggetto condizionano assieme le caratteristiche della malattia.

La fase IV dell'infiammazione cronica radicata è caratterizzata da:

- formazione panno
- invasione e distruzione della cartilagine e dell'osso subcondrale

In base a quanto detto si è visto che gli aplotipi associati all'AR condizionano sia l'iniziazione della risposta immune sia il numero e la severità delle *poussées* infiammatorie responsabili delle manifestazioni cliniche più severe.

---

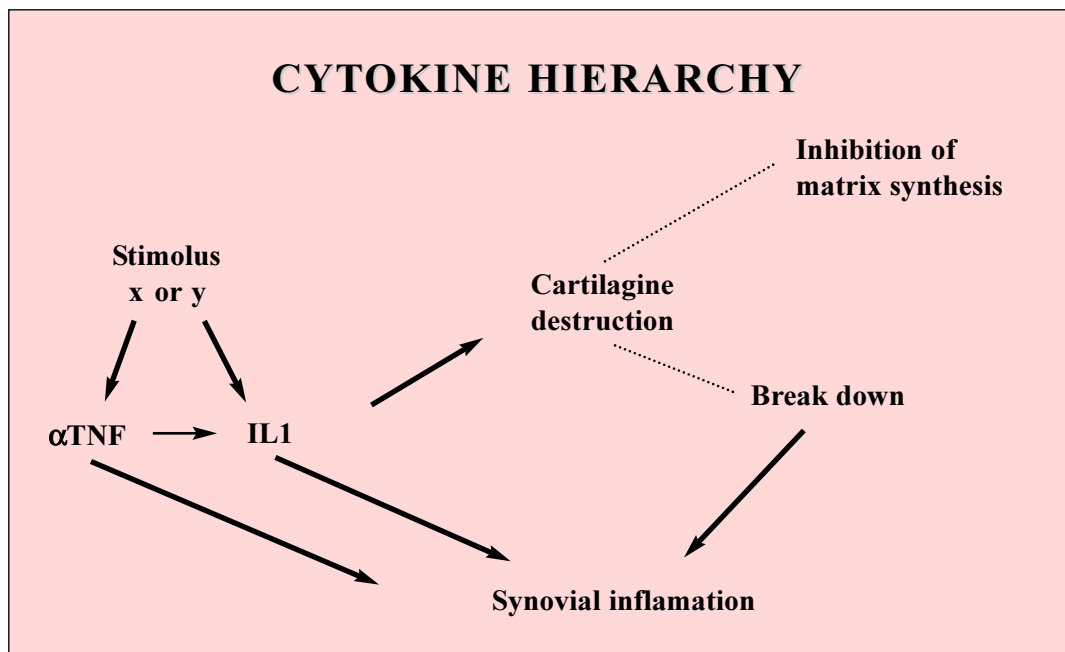
## Patogenesi dell'A.R.

Il tessuto sinoviale è il bersaglio primitivo con fenomeni prima infiammatori poi di proliferazione.

I linfociti maggiormente implicati, CD4 - Th1, sono caratterizzati da particolari linfocine e quindi richiedono specifici indirizzi terapeutici. Le linfocine Th1 sono antagoniste rispetto alle linfocine Th2 (tipiche dell'asma).

Le citochine dei CD4 attivano i linfociti B.

I CD4 attivano le cellule monocitico macrofagiche che a loro volta secernono IL1 e TNF-alfa con proliferazione dei linfociti T - B, angiogenesi, prolifera-



zione dei sinoviociti e formazione panno. Anche i polimorfonucleati giocano un ruolo importante nella malattia. I nuovi farmaci inibitori dei TNF specificamente bloccano la produzione di interleuchine.

L'IL1 è la sostanza con maggiori effetti distruttivi sulla cartilagine articolare, mentre il TNF agisce principalmente sull'attivazione dell'infiammazione sinoviale, tuttavia potenziano vicendevolmente gli effetti.

La terapia dovrebbe riuscire a bloccare entrambe: attualmente sono in uso i farmaci anti-TNF, almeno in casi particolari, mentre gli inibitori della IL1 finora non sono stati usati.

## Criteri classificativi

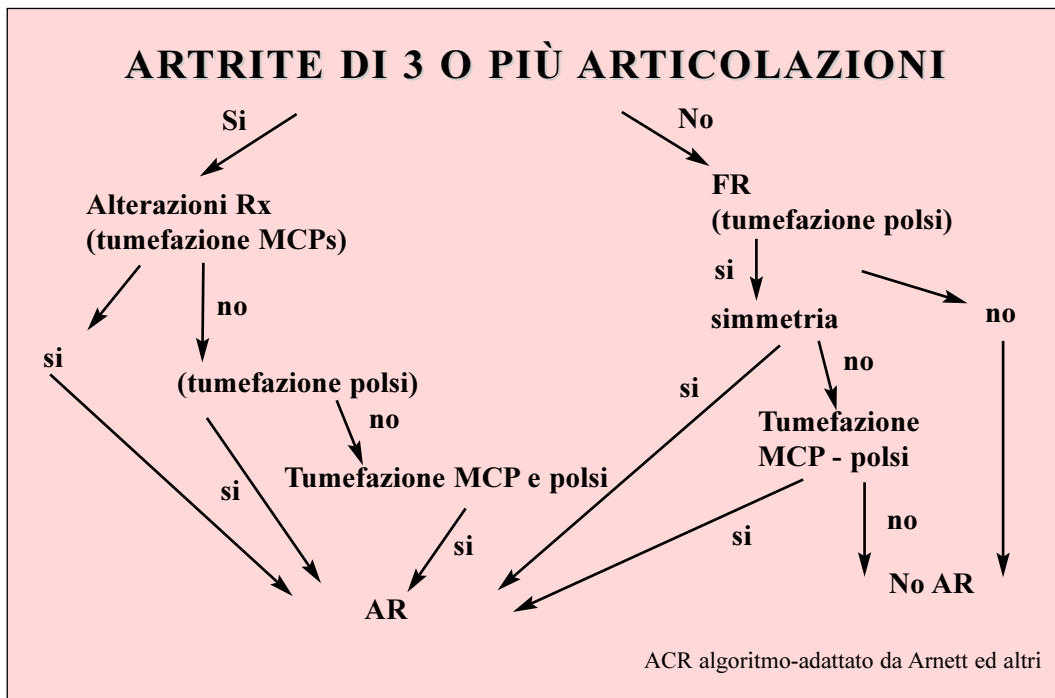
Sono accreditati da Organizzazioni Nazionali ed Internazionali (ARA - ACR 1987) e servono a classificare l'A.R. come tale se il soggetto ha almeno 4 di questi criteri contemporaneamente, ricordando che quelli dall'1 al 4 devono perdurare da almeno 6 settimane. Non è detto che il soggetto che non soddisfa

tali criteri non abbia ugualmente la malattia da un punto di vista clinico. La classificazione serve solo a circoscrivere in modo omogeneo l'A.R. nell'ambito dei trial.

1. rigidità mattutina di almeno 1 ora
2. tumefazione (artrite) di 3 o più articolazioni
3. tumefazione (artrite) delle IFP, MCP e polsi
4. tumefazione (artrite) simmetrica
5. noduli reumatoidi
6. positività del FR
7. erosioni e/o osteoporosi articolari alle mani e/o polsi rilevate con la radiografia.

I primi 4 sono espressamente criteri clinici, quindi anche senza erosioni articolari o positività del FR è possibile classificare la malattia come A.R. Viceversa solo sui criteri di laboratorio non è possibile fare diagnosi.

La figura rappresenta una classificazione ad albero partendo dall'evidenza clinica di una artrite che interessi 3 o più articolazioni. A sinistra si può vedere che in presenza di alterazioni Rx, particolarmente in presenza di tumefazione delle metacarpo falangee, si tratta certamente di A.R.; se l'RX è negativo, ma risulta positiva la ricerca del FR (frequente nella tumefazione dei polsi) si tratta ancora di A.R.; se il FR è negativo, ma la tumefazione interessa sia le metacarpo falangee che i polsi (tumefazioni simmetriche e bilaterali) si può porre comunque la diagnosi di A.R., perché il quadro clinico è praticamente patognomonico.



Se l'artrite interessa meno di 3 articolazioni (albero a destra), ma vi è la positività del FR ed una simmetria delle lesioni (generalmente i polsi) si tratta di A.R., se non vi è simmetria, ma la tumefazione interessa un polso ed una MCF si può ancora classificare la malattia come A.R., altrimenti no; se il FR è negativo non si può porre la diagnosi di A.R..

Le modalità di esordio della AR sono varie:

- Poliarticolare simmetrica;
- Mono-oligoarticolare;
- Sistemico;
- Palindromico (artriti migranti che passano da un'articolazione all'altra);
- Simile polimialgia reumatica (colpisce soprattutto anche e spalle).

Le combinazioni più frequenti (subset) sono tre:

- FR positivo - Poliarticolare;
- FR positivo - poliarticolare - Sjögren;
- FR negativo - tipo PMR.

L'evoluzione dell'A.R. può essere: progressiva nel tempo (70%), intermittente con periodi più o meno lunghi di remissioni (25%) e maligna, per interessamento extra-articolare di cuore e polmoni (5%).

L'A.R. si definisce aggressiva quando:

1. la malattia non è remittente nonostante gli sforzi di trattarla;
2. si verifica il fallimento della terapia convenzionale ben condotta;
3. il livello di attività è inaccettabile;
4. la malattia è rapidamente progressiva;
5. vi è impegno extra-articolare;
6. la disabilità è grave.

Questi pazienti devono essere trattati con farmaci altrettanto aggressivi, in polichemioterapia con 4-5 farmaci, per indurre una remissione della malattia, analogamente alla terapia oncologica.

L'A.R. è quindi un insieme di situazioni caratterizzate da un decorso clinico diverso e quindi da una prognosi diversa.

### **Decisioni critiche**

- *Definizione* di early A.R. non ancora definita;
  - *Definizione* di malattia aggressiva: non ancora ben qualificata;
  - *Definizione* del grado di disabilità;
  - *Decisione* su quando iniziare la terapia di fondo;
  - *Decisione* di quale e quando modificarla;
  - *Riconoscimento* e trattamento degli effetti avversi.
  - *Indicazione* ai corticosteroidi (CS): è prettamente clinica;
  - *Indicazione* ai CS intraarticolari;
  - *Indicazione* chirurgica;
  - *Trattamento* delle manifestazioni extraarticolari;
-

## Problemi aperti

La definizione di early A.R. non è ancora definita e rimane un problema aperto.

Prima dei tre mesi di malattia i criteri ACR non hanno capacità di predirne la persistenza, né permettono la distinzione di quei pazienti con andamento aggressivo, hanno cioè una sensibilità molto bassa. Potrebbe trattarsi di pazienti che soffrono di una forma autolimitante ed è questo il dubbio che rimane dopo terapie ben condotte, anche aggressive, che portano a completa remissione della malattia: era una vera A.R. o no?

Sarebbe importante prevedere all'esordio il probabile decorso clinico così da centrare il trattamento adeguato, però purtroppo non sono stati ancora individuati gli elementi utili a definire l'A.R. in questi termini. È comunque certo che *tanto più precoce è l'intervento tanto maggiore è la possibilità di remissione e di limitazione del danno*. Non si aspetta più, come avveniva in passato che iniziassero le deformazioni articolari prima di aggredire terapeuticamente la malattia.

Sono state coniate alcune definizioni:

ERA (Early AR):

*infiammazione x dolore =  
disabilità reversibile*

LER (AR definita):

*infiammazione x durata =  
disabilità irreversibile*

PRECOCE controllo dell'infiammazione =  
*riduzione danno*

*Alto danno = alta disabilità*

Tutta la Reumatologia moderna per quanto riguarda l'A.R. va verso il riconoscimento della ERA, della stadiazione del danno e della terapia adeguata.

PISA

- **Persistent**
- **Inflammatory**
- **Simmetrical small joint (MCF)**
- **Arthritis**

- Se tale quadro dura più di 12 settimane identifica una malattia persistente nel 100% (Emery).

*Atteggiamento terapeutico: ERA*

- C'è infiammazione?      *Trattare con FANS*
- È persistente?            *Trattare con DMARDs (farmaci di fondo)*
- È severa?

*Terapia aggressiva*

**Nuovo orientamento operativo nell'A.R.**

1. *Trattare* prima delle 12 settimane;

---

2. *Identificare* i non responders;
3. *Sopprimere* la flogosi;
4. *Terapia aggressiva* se i fattori prognostici sono indicativi in tal senso.

Oggi si distingue:

**VERA** (Very ERA) malattia prima dei tre mesi;

**LERA** (Late ERA) malattia dopo i sei mesi.

**Con la RM sono state dimostrate erosioni nel 45% dei pazienti a sei mesi, ovvero hanno già danni irreversibili (McQueen Ann Rh 1999)**

<b>Fattori prognosticamente negativi</b>	
<i>clinici</i>	<i>biologici</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sesso femminile</li> <li>• Giovane età</li> <li>• Impegno poliarticolare all'esordio</li> <li>• Interessamento sistemico</li> <li>• Alto HAQ</li> <li>• Progressione radiologica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FR-VES-PCR</li> <li>• HLA DR4-DRB1</li> <li>• Mol. di adesione</li> <li>• Attivatori PMN</li> <li>• Marker tissutali</li> <li>• Ab anti cheratina- anti RA 33</li> </ul>

### **Storia naturale dell'AR**

- Esiste una remissione non superiore al 5-7%, con media di remissione di 10 mesi, anche se sembra che alcune terapie recentemente introdotte conducano a remissione oltre il 20% dei pazienti.
- Solo il 40-50% dei pazienti sotto i 65 anni, dopo 10 anni di malattia, continuano il lavoro e dopo 15 anni solo il 30-40%.
- Lo stato funzionale declina progressivamente: solo l'8% a 10 anni non ha disabilità e il 14% è inabile al lavoro giornaliero completo.
- Anche il danno radiologico peggiora progressivamente nei primi 10 anni ed in particolare nei primi 2-3 anni di malattia, successivamente si stabilizza relativamente, questo è il motivo per cui la terapia deve essere aggressiva proprio all'inizio.
- C'è un aumento di morbilità e mortalità: i pazienti con A.R. severa a 5 anni hanno sopravvivenza simile ai coronaropatici trivasali ed agli Hodgkin IV stadio; i pazienti con A.R. non severa evidenziano comunque un aumento della morbilità rispetto alla popolazione generale.
- La mortalità è legata anche agli effetti collaterali dei farmaci, agli steroidi, alle infezioni, alle fratture, ai sanguinamenti gastroenterici che si spera si riducano sensibilmente con l'introduzione dei nuovi FANS2. (Wolfe F J Rh 1996; Pinus T Rh D. Cl Nth A 93; Conaghan Bailliere Cl Rh 1999).
- La maggior disabilità è presente nei primi anni di malattia con il 75% dei malati con problemi di lavoro nei primi 4 anni (Douglas ed al. 1995).



- La disabilità al lavoro appare essere il problema più importante con perdita di guadagno notevole (è il problema più rilevante legato alla A.R. negli USA, perché ha importanti risvolti familiari e sociali).
- La disabilità compromette peraltro ogni sfera della persona (personale, emotiva, socio culturale, sessuale) in una percentuale tra il 50 ed il 70% dopo i primi 5 anni di malattia (*Cornellisen PC 98; Shanahan E. Ball.Cl.Rh 1999*).
- L'uso dei nuovi farmaci di fondo (DMARDs) riduce la disabilità, con miglioramento importante specie nel breve periodo. Nel breve periodo tutti questi farmaci hanno evidenziato la loro efficacia, che tuttavia viene meno con il passare del tempo. Il miglioramento riguarda soprattutto la disabilità, il dolore, lo score articolare e gli indici clinici, molto meno la progressione radiologica (*Verhoeven AC Br J Rh 98; Fries JF Art Rh 96; Mattoven T Art Rh 98; Abi-Shakran Art Rh 98*).
- Le più importanti variabili le quali, pur associate alla disabilità, si accompagnano ad una maggiore conservazione del posto di lavoro sono:
  - *il tipo di lavoro*, più motivato e meno impegnativo;
  - *la sua durata*, soprattutto se intermittente con possibilità di usufruire di pause;
  - *la possibilità di gestione dello stesso*, con rallentamenti e accelerazioni dell'intensità a seconda dello stato fisico del momento;
  - *la possibilità di usufruire di presidi di economia articolare sul posto*, quali poltrone adeguate, sgabelli più alti, ecc.
- Anche aspetti *demografici, psicologici, di motivazione, culturali, di scolarità* hanno importanza per rallentare la disabilità lavorativa. Basso livello culturale e bassa scolarità si accompagnano al maggior abbandono del lavoro sia perché le attività confacenti per tali pazienti sono generiche e manuali, sia perché dimostrano una bassa compliance farmacologica.

<b>Scale di valutazione della disabilità</b>	
Questionari:	1) <i>generici</i> : profili sanitari, articolari ed extra-articolari scale di valutazione del vantaggio
Caratteristiche:	2) <i>artrite specifici</i> : <i>validi (criterio-facciata, costruito, contenuto-discriminante)</i> <i>affidabili</i> <i>sensibili</i> <i>validati</i> <i>riproducibili</i>

Queste scale di valutazione non sono personali, ma sono state validate internazionalmente. Quando viene introdotto un nuovo questionario, viene validato con quelli già presenti. Oltre all'aspetto del questionario, alla modalità con cui viene posta l'indagine ed al contenuto delle informazioni che raccoglie, la scheda di valutazione deve risultare affidabile e sensibile, nel senso che a punteggi comparabili deve corrispondere una situazione clinica comparabile, con capacità discriminante fra una forma e l'altra, deve infine essere operatore-indipendente, quindi altamente riproducibile.

### **Questionari generici**

#### SF36

- Valuta *le dimensioni fisiche, mentali, sociali, di lavoro, di vitalità, generali di salute.*
- Prevede *otto scale* a quesito multiplo *ciascuna* delle quali contiene *da 2 a 10 quesiti* e una valutazione *a singolo quesito* sul cambiamento delle condizioni di salute.
- Può essere *cartaceo o telefonico.*
- *Tempo* impiegato per compilazione *pari a circa 10'.*

### **Artrite specifici**

#### AIMS

- Valuta *mobilità, attività fisica, ruolo sociale, destrezza, attività sociale, attività quotidiane, dolore, depressione, ansia, lavoro, supporto familiare e degli amici.*
- Test di *autocompilazione.*
- *Tempo* impiegato per compilazione *circa 10'*

#### HAQ

- Venti quesiti riguardanti atti della vita quotidiana suddivisi in 8 categorie: *lavarsi, vestirsi, alzarsi, camminare, igiene, mangiare, raggiungere oggetti, afferrare.*
- *Ogni quesito* consente *4 risposte* (scala di Likert).
- Per ogni categoria è considerato il punteggio più alto. La somma da 0 a 24:8 dà lo score finale.
- *Tempo* per compilarlo *8-10'.*

### **Misure di malattia generale**

- Di processo (*fluttuanti durante la malattia, da un mese all'altro*)
- Di risultato (*possono essere la radiografia o l'HAQ*)
- Di processo e risultato (*misure di funzione*)

### **CORE-set di variabili per misura di attività di malattia**

- Articolazioni dolenti (quante)
  - Articolazioni infiammate (quante)
  - Dolore (VAS - scala del dolore da 0 a 10)
  - Giudizio globale del paziente
-

- Giudizio globale del medico (VAS - scala Likert)
- Disabilità (HAQ/AIMS)
- Rx
- Reattanti fase acuta (VES-PCR)

### **DAS**

- Per quanto riguarda la *misura di attività* di malattia il DAS è considerato *il più sensibile*.
- Il DAS combina: *articolazioni dolenti, tumefatte (su 28 articolazioni), VES, condizioni generali*.

### **ACR criteri di miglioramento**

- Dolorabilità articolare
- Tumefazione articolare
- VES
- Giudizio globale del paziente
- Giudizio globale del medico
- Dolore
- Disabilità fisica

*ACR 20 significa che il miglioramento è = 20% in 5 su 7 parametri (necessari i primi 2) e rappresenta il valore minimo per ritenere efficace una terapia. Attualmente con i nuovi farmaci biologici l'ACR 50 è un obiettivo raggiunto quasi di norma. L'ACR 70 infine indica un paziente quasi in remissione farmacologica.*

### **Criteri di remissione ARA**

- Rigidità mattutina uguale o < a 15'
- Assenza di stanchezza
- Non dolore articolare
- Non dolorabilità o dolore al movimento articolare
- Non tumefazione articolare o interessamento tendineo infiammatorio
- VES ≤ a 30 nei maschi ed a 20 nelle donne

*Devono essere soddisfatti almeno 5 criteri per almeno due mesi consecutivi*

### **Altri indici**

#### **A) Indice di Ritchie**

- Dato dalla somma dei punteggi di 26 articolazioni
- Si valuta la dolorabilità alla pressione
- Punteggio di dolorabilità:
  - 0 nessuna
  - 1 dolorabilità
  - 2 dolorabilità con smorfia
  - 3 dolorabilità con retrazione arto

**B) Indice di Lee**

- Somma dei punteggi di 16 gestualità
- Gestualità: *ruotare la testa, pettinarsi, aprire o chiudere un cassetto, sollevare una teiera, portare un bicchiere alla bocca, girare la chiave nella serratura, tagliare la carne con un coltello, spalmare il burro su una tartina, caricare l'orologio, camminare senza aiuto, camminare con un bastone, con le stampelle, salire le scale, scenderle, stare eretti a gionocchia estese, sollevarsi in punta di piedi, raccogliere un oggetto dal pavimento.*
- *Punteggio di funzionalità: 0 movimento senza difficoltà, 1 con difficoltà e dolore, 2 movimento non può essere compiuto*

**Grado di invalidità**

Stadio funzionale secondo Steinbroker.

- Paziente capace di compiere qualsiasi movimento e di espletare tutte le attività quotidiane.
- Paziente capace di compiere qualsiasi movimento e di svolgere ogni attività con difficoltà e dolore.
- Paziente con perdita della capacità di compiere alcuni movimenti o di espletare qualche attività della vita quotidiana.
- Paziente largamente inabile e dipendente dalla assistenza di altra persona per espletare anche le attività più elementari della vita quotidiana.

**Grado di disabilità ACR**

- Paziente non limitato nelle attività lavorative professionali, nella cura di sé e nello svago.
- Paziente limitato nelle attività lavorative professionali, non nella cura di sé e nello svago.
- Paziente limitato nelle attività lavorative professionali, nello svago, non nella cura di sé.
- Paziente limitato nelle attività professionali, nella cura di sé e nello svago.

**In conclusione nella AR definita si devono:**

- Valutare lo stato e la progressione della malattia attuale.
- Gli effetti di specifici interventi.

**Per la valutazione si devono usare misure:**

- valide, sensibili, attendibili che esplorino sia l'attività di malattia, sia il danno, sia lo stato di salute generale;
- si deve considerare che esse possono essere influenzate dal danno tessutale e che lo stato di salute può essere influenzato sia dalla attività di malattia che dal danno tessutale.

**Gli obiettivi principali rimangono:**

- La diagnosi più precoce possibile.
  - L'identificazione dei pazienti con prognosi peggiore che beneficieranno di terapie aggressive.
  - Il controllo più intensivo possibile della malattia indipendentemente dalla sua
-

durata, soprattutto nelle fasi iniziali.

### **Approccio terapeutico**

- Terapia medica
- Psicoterapia
- Economia articolare
- Educazione del paziente
- Educazione della famiglia
- Fisiocinesiterapia
- Terapia chirurgica

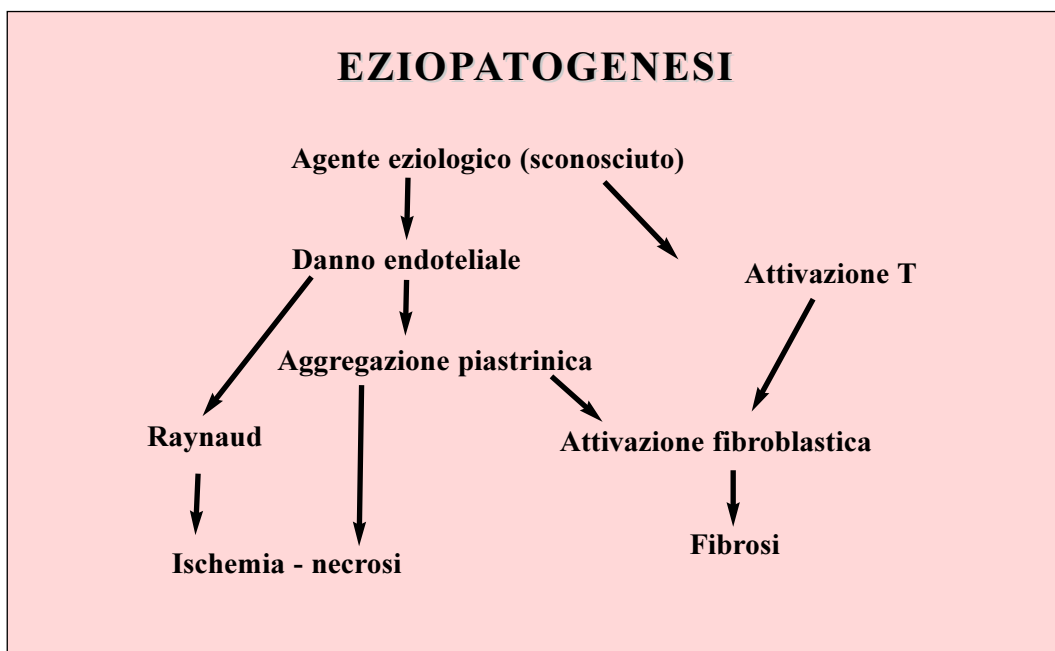
Un ruolo importante dovrebbe inoltre avere il “medical social worker” se si vuole cercare di mantenere più a lungo possibile il paziente nell’ambiente lavorativo.

### **SCLEROSI SISTEMICA**

Questa malattia, come incidenza in Trentino, viene subito dopo il lupus.

Il termine Sclerosi Sistemica identifica alcune forme morbose caratterizzate da fibrosi, da aumento cioè del tessuto connettivo nella cute ed in altri organi ed apparati, quali il cuore, il polmone, l’esofago, l’intestino, ecc.

La fibrosi è conseguente ad alterazioni funzionali ed organiche del microcircolo ed a complesse anomalie immunitarie.



L'eziopatogenesi chiama in causa un agente sconosciuto che provoca un danno endoteliale, a questo consegue l'aggregazione piastrinica con attivazione fibrinolitica; su quest'ultima agiscono anche i linfociti T, attivati con meccanismo sconosciuto, ma importanti nel determinismo complessivo del danno tissutale, tanto che la terapia attuale prevede la plasmaferesi e la linfocitoferesi, accanto agli antiaggreganti piastrinici ed ai protettori endoteliali. Queste non sono solo interventi "cosmetici", ma rappresentano la base terapeutica patogenetica.

Il fenomeno di Raynaud collegato allo sclerodermia non interessa solo i vasi periferici come quelli delle mani, ma anche i centrali, quali le arterie renali e le coronarie con complessi sintomi d'organo.

<i>Classificazione</i>			
SCLEROSI SISTEMICA	SCLERODERMIA LOCALIZZATA	S. ASSOCIATA AD ALTRE CONNETTIVITI	S. INDOTTA DA SOSTANZE TOSSICHE
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cutanea diffusa</li> <li>• Cutanea intermedia</li> <li>• Cutanea limitata</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lineare</li> <li>• Morfea</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Overlap</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cloruro di vinile</li> <li>• Solventi</li> <li>• Silicone</li> <li>• Farmaci</li> </ul>

La sclerosi sistemica si presenta sotto due forme cliniche principali, la cutanea diffusa e la cutanea limitata; la forma intermedia non è accettata da tutti in quanto modifica ben poco il quadro clinico della diffusa.

Quando la sclerodermia interessa mani, avambracci e, soprattutto, torace si parla di s. diffusa; la s. limitata non supera il coinvolgimento delle mani ed in particolare dalle metacarpo falangee all'estremità delle dita.

La sclerodermia localizzata si distingue nelle forme classiche lineare o morfea; sono limitate a modeste zone cutanee e non impegnano gli organi sistemici; vi sono alcune forme localizzate che interessano vaste zone cutanee e tendono ad evolvere verso la cutanea diffusa.

L'associazione della sclerodermia con altre connettiviti costituisce la forma overlap; questa è caratterizzata dai classici segni che soddisfano la diagnosi sia della connettivite, sia della sclerodermia; talvolta i segni sono indifferenziati per l'una, per l'altra o per entrambe le malattie e solo con l'evolversi della sintomatologia ed il coinvolgimento di altri organi si viene a delineare un quadro più definito.

È spesso molto difficile classificare fin dall'inizio una malattia del connettivo e con gli anni vi può essere un'evoluzione tale che porta ad una diagnosi diversa, questo non significa che la prima fosse un errore diagnostico e che la terapia sia stata impostata in modo errato, ma solo che la malattia ha modificato i suoi connotati. La possibilità dello sviluppo di una "overlap" c'è sempre. Un esordio con

LES può quindi complicarsi con una sclerodermia ed eventualmente passare ad una dermatomiosite, perché le connettiviti sono malattie che hanno un'intricanza fra di loro molto diversa e sottile.

Sono note forme di sclerodermia secondarie a contatti prolungati con varie sostanze, ancora allo studio: negli USA non è, ad esempio, accettato il ruolo del silicone, ed infatti le assicurazioni negano l'indennizzo o il risarcimento dei danni da sclerodermia in soggetti che lavorano con silicone perché "non esistono prove convincenti".

**Subset**

**PRESCLERODERMA:** soggetti con fenomeno di Raynaud, capillaroscopia all'unghia positiva, ricerca ANA positiva (soprattutto Scl70/RNA polimerasi e I/CENP), alterazioni trofiche alle dita evolvono solitamente verso una sclerosi sistemica in alcuni anni (2-3).

**SCLERODERMIA DIFFUSA:** è caratterizzata da un fenomeno di Raynaud di recente insorgenza, un inizio talora edemigeno (qualche volta anni prima), un ispessimento della cute del tronco, degli arti e dell'addome, miositi, tendiniti e un coinvolgimento fibroso del polmone, un aspetto capillaroscopico tipo "active pattern", con aree di avascolarità, la positività ANA Scl70, meno frequentemente positività CENP.

**SCLERODERMIA LIMITATA:** è caratterizzata da un fenomeno di Raynaud da anni, talora ipertensione polmonare, positività anticentromero, quadro capillaroscopico tipo "slow pattern" (assenza di aree di avascolarità).

**SINE SCLERODERMA:** è sclerodermia senza impegno cutaneo e sono molto difficili da diagnosticare. Hanno una fibrosi polmonare, crisi renale con presenza di anticorpi ed un interessamento intestinale e cardiaco.

<i>Correlazione clinica-anticorpi</i>			
<b>Scl70</b>	<b>RNA polimerasi I e III</b>	<b>Anticorpi U3RNP</b>	<b>Anticorpi CENP</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Forma diffusa</li> <li>• Fibrosi polmonare</li> <li>• No ipert. polmonare</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Forma diffusa</li> <li>• Impegno renale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interessamento viscerale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ipertensione polmonare</li> <li>• Interessamento esofageo</li> </ul>

Il laboratorio è in grado di predire l'evoluzione o almeno l'interessamento d'organo di questi pazienti?

Sono stati fatti numerosi studi ed in genere possiamo dire che esiste una certa correlazione, anche se non ha valore assoluto.

***Il paziente va "stadiato" e "caratterizzato" alla presentazione***

**1. Presenta** una sclerosi sistemica?

Occorre fare riferimento ai criteri classificativi e considerare che la maggior

parte dei pazienti li soddisfa, salvo il 10-15% che ha SSc pur soddisfacendo i soli criteri minori (2 su 3):

- sclerodattilia
- ulcere e perdita di sostanza alle estremità
- fibrosi polmonare

Occorre ovviamente valutare anche la risposta anticorpale, che potrà indirizzare sull'andamento complessivo del paziente. Non compare fra i criteri la capillaroscopia.

## 2. **Quando** è iniziata la malattia?

La valutazione del "quando" è importante per prevedere il danno d'organo e porre una prognosi.

All'esordio il paziente può avere solo poliartralgie, Raynaud, edema e puffy hand e face (mani e faccia gonfi). In realtà **il fenomeno di Raynaud spesso precede l'esordio** di altri segni e sintomi (> nei pazienti con lieve o limitata SSc) quindi, come criterio internazionale, si può definire l'**inizio** della malattia **quando compare il primo sintomo oltre il Raynaud.**

## 3. Che **tipo** di pattern cutaneo presenta?

Le fasi dell'impegno cutaneo sono:

- l'edema, spesso inizialmente
- la fibrosi
- l'atrofia quando la cute è più soffice

Il **Rodnan skin score** è lo schema più accettato per valutare l'impegno cutaneo e seguirne l'evoluzione.

DATA			
<b>Punteggio</b>			
Viso			
Braccio prossimale sn			
Braccio prossimale dx			
Avambraccio sn			
Avambraccio dx			
Dorso mano sn			
Dorso mano dx			
Dita mano sn			
Dita mano dx			
Torace anteriore			
Addome			
Coscia sn			
Coscia dx			
Gamba sn			
Gamba dx			
Dorso piede sn			
Dorso piede dx			
<b>TOTALE (range 0-51)</b>			
0 = normale; 1 = lieve ispessimento cutaneo, 2 = moderato ispessimento cutaneo; 3 = severo ispessimento cutaneo (non è possibile sollevare la plica).			



I principali pattern sono due: *diffuso e limitato*.

#### 4. Ha un progressivo **peggioramento** dell'impegno **cutaneo**?

Vi è ampia dimostrazione che lo *skin score* e la *distribuzione dell'impegno cutaneo nei primi 3-5 anni correlano con l'impegno di cuore e rene* (torace ed addome hanno cattiva prognosi).

Anche i pazienti con *sclerodermia cutanea limitata* hanno *rischio* di sviluppare, nei successivi decenni, un severo impegno polmonare (*ipertensione polmonare*) ed un impegno gastro-intestinale che condizionano alcuni dati clinici.

*Dopo 4-5 anni la cute migliora e con essa la sopravvivenza*. Il peggioramento di cute, specie nella forma diffusa, è maggiore nei primi anni ed è in questo periodo che massima deve essere l'attenzione terapeutica.

#### 5. Ha **impegno di organo**?

Oltre alla cute, vari possono essere gli organi coinvolti dalla malattia, da identificare con accertamenti mirati.

Muscolo-Scheletrico: è frequente la debolezza e l'aumento del CK legati a miopatia non flogistica, ma al disuso degli organi. Le forme infiammatorie preludono generalmente ad una overlap.

Possono essere presenti poliartriti simil A.R. o, in alcuni casi, overlap con A.R., le tendiniti e le borsiti sono frequenti, spesso accompagnate da fibromialgia secondaria; questi sintomi condizionano pesantemente la capacità lavorativa del soggetto.

Gli sfregamenti tendinei sono associati a cattiva prognosi, ma non se ne è ancora compresa la ragione.

Polmone: l'impegno polmonare *condiziona molto la sopravvivenza dello sclerodermico*; nei pazienti con *severa pneumopatia restrittiva* (FVC <50% del predetto) la *mortalità è infatti del 40-50% a 10 anni*. Il periodo di *più rapido declino* della funzione polmonare è *nei primi 4 anni* per cui è **importante** la *rapida diagnosi* e pronta *terapia* di tale impegno (Spirometria, DLCO, HRCT, BAL). La tomografia computerizzata ad alta risoluzione ha una sensibilità del 20% nell'identificare l'impegno sclerodermico del polmone, la broncografia con lavaggio alveolare raggiunge invece il 70% (l'autopsia il 90%) e rappresenta quindi un esame fondamentale. Viceversa la negatività degli esami non autorizza ad escludere il coinvolgimento polmonare.

Nella *forma limitata l'ipertensione polmonare tardiva* rappresenta una delle principali complicanze con *prognosi negativa*.

Cuore: ci può essere impegno di *pericardio, miocardio* e del *sistema di conduzione*. Un severo impegno cardiaco (scompenso, pericarditi, aritmie gravi) può essere presente *precocemente* (60-70% nei primi 5 anni) in pazienti con la *forma diffusa* (10%) e solo raramente (1%) in pazienti con la *forma limitata*. Può essere *presente* anche *impegno destro* per lo più associato ad impegno polmonare.

Il tratto Gastro-intestinale è frequentemente interessato:

- l'esofago nel 75-90% già nei primi 3 anni

---

- lo stomaco ed il piccolo intestino nel 40-70% (maggiormente nella forma diffusa)
- l'intestino crasso nel 40-70%
- il fegato (Cirrosi Biliare Primitiva) nel 5% nella sclerodermia limitata di lunga durata.

Si ha perdita di fibre muscolari lisce con perdita di motilità solo tardivamente; inizialmente si verifica un danno del plesso mioenterico. Queste complicanze sono relativamente curabili con terapia medica soprattutto nelle fasi iniziali.

Rene: la crisi renale (insufficienza renale acuta accompagnata nel 90% da ipertensione accelerata o maligna) è un evento drammatico che porta a dialisi. È rara e per lo più presente *nei pazienti con forma diffusa*. Il suo sviluppo è per lo più *nei primi 2 anni e mezzo (50%)*. Nel 80% nei primi 5 anni.

I fattori di rischio sono:

- *forma diffusa*
- *uso steroidi (è permesso solo a basse dosi)*
- *recente progressione di cute*
- *scompenso di cuore-pericarditi*
- *contratture delle grosse articolazioni*

Può essere reversibile ma è potenzialmente fatale. Gli ACE inibitori sono i farmaci di elezione (è uno dei pochi farmaci che agisce sull'endotelio).

### Forma limitata

Interessa la cute distale delle estremità e possono presentare un fenomeno di Raynaud da anni.

	0=normale	1=lieve	2=moderato	3=severo	4=stadio finale
1. Generale	Normale	↓ peso 5-9,9 Htc 33-36,9	↓ peso 10-14,9 Htc 29-32,9	↓ peso 15-19,9 Htc 25-28,9	Normale ↓ peso > 20 Kg
2. Vascolare periferico	Normale	Raynaud non necrotizzante	Cicatrici a morso di ratto	Ulcere digitali	Htc < 25,0 Gangrena digitale
3. Cute	TSS*=0	TSS*=1-14	TSS*=15-29	TSS*=30-39	TSS*=>40
4. Articolazioni/tendini	Dist. Dito-palmo mano =0-0,9 cm	Dist. Dito-palmo mano =1-1,9 cm	Dist. Dito-palmo mano =2-3,9 cm	Dist. Dito-palmo mano =4-4,9 cm	Dist. Dito-palmo mano =>5,0 cm
5. Muscoli	Debolezza mm assente	Debolezza mm lieve	Debolezza mm moderata	Debolezza mm severa	Debolezza mm severa; aiuto per deambulare
6. Gastro intestinale	Normale	Ipperistalsi esofagea e/o intestinale	Aperistalsi; antibiotici per overgrowth batt.	Malassorbimento -pseudostruzione	Richiesta iperalimentazione
7. Polmone	Normale	DLCO 70-80% FVC 70-80%	DLCO 50-69% FVC 50-69%	DLCO < 50% FVC < 50%	Richiesta ossigeno
8. Cuore	Normale	Ecg=difetto di conduzione; LVEF 45-49%	Aritmia; RVE + LVE; LVEF 40-44%	LVEF < 40%	Insufficienza cardiaca congestizia
9. Rene	Normale	Creat. 1,3-1,6 Protinuria + 2	Creat. 1,7-2,9 Protinuria + 3 - 4	Creatinina > 3	dialisi

**In sintesi: va considerata la probabilità di determinate complicanze in particolari pazienti**

- **Valutare** se forma limitata o diffusa
- **Valutare** lo score cutaneo
- **Valutare** la durata della SSC dalla comparsa del primo sintomo non Raynaud
- **Considerare** early disease se < 5 anni; late > di 5 anni
- **Valutare** quando e quale impegno d'organo

Problemi più importanti e presenti frequentemente sono le ulcere cutanee ed un coinvolgimento esofageo; sono rare crisi renale e la fibrosi polmonare (10-15%).  
Dopo 5 anni

Sono praticamente imm modificati i problemi relativi al Raynaud ed alla cute; possono essere impegnati il piccolo e grosso intestino

Dopo 10-20 anni

Circa il 5% sviluppa una CBP ed il 10% una ipertensione polmonare severa.

**Forma diffusa**

Se si osserva in una successione di visite un rapido aumento dello score cutaneo si è di fronte ad un maggiore rischio di impegno di cuore, rene e polmone; si deve porre particolare attenzione alle prime fasi per vedere l'evolutiveità della forma.

Sintomi aspecifici come astenia, dolore muscolare, contratture in flessione, impegno tendineo, ulcere, severo prurito, problemi intestinali ed esofagei possono essere presenti ed hanno un significato prognostico invalidante; quando la cute migliora anche l'impegno interno decresce e le condizioni cliniche possono migliorare.

Dopo 5 anni

In genere migliorano cute, dolori, astenia, prurito e sintomi sistemici; da questo periodo è più difficile l'impegno d'organo se non già presente e se presente tende comunque a manifestare una progressione più lenta o a stabilizzarsi.

# Entesoartriti sieronegative

Francesco CAVATORTA

Dirigente medico 1° livello  
Ospedale S. Chiara - Trento  
U.O. Medicina

**C**onsistono, oltre al coinvolgimento di articolazioni, nell'interessamento dell'inserzione muscolare all'osso e non hanno positività per il FR. È possibile la coesistenza di positività per il FR ed entesopatia sieronegativa.

## *Classificazione*

- Spondilite anchilosante
- Artriti reattive
- Artrite psoriasica
- Artriti enteropatiche
- SAPHO
- Indifferenziate

## *Associazione con l'HLA-B27*

È questo l'unico antigene di istocompatibilità per il quale si è dimostrato un ruolo patogenetico.

L'artrite psoriasica può interessare lo scheletro assile, il rachide, e si associa all'antigene nel 50%, se interessa le articolazioni periferiche l'associazione è decisamente inferiore. Lo stesso ragionamento vale con le artriti enteropatiche.

Spondilite anchilosante	>90%
Artriti reattive	63-75%
Artrite psoriasica	20% o 50%
Artriti enteropatiche	no aumentato o 50%
SAPHO	non aumentato
Indifferenziate	90%

### **Patogenesi**

È ormai accettato che alcuni HLA-B27 (05, 08, 02) sono instabili, perdono l'epitopo, la parte del complesso proteico che normalmente è presente sulla membrana cellulare, per cui si forma una tasca libera di legare altri epitopi, di natura batterica o virale, che possono suscitare la reazione immunitaria e quindi la malattia.

### **Criteri classificativi**

- Lombalgia a cadenza flogistica o sinovite asimmetrica (non influenzata dal carico, ma riacutizzata soprattutto di notte o al risveglio per migliorare con l'attività fisica)
- e
- sciatica mozza alterna
- sacro-ileite (SI)
- familiarità
- psoriasi
- IBD (malattia flogistica cronica dell'intestino)
- uretrite, cervicite, diarrea acuta.

### **Artriti reattive**

Hanno un'incidenza abbastanza alta, di 30-40/100.000, le infezioni enteriche interessano l'1-2%, la prognosi è buona, cioè va in remissione dopo alcuni anni e la spondilite non è severa.

Le infezioni intestinali sono rappresentate da *salmonella*, *campylobacter*, *yersinia* e *shigella*, le uretriti da *ureoplasma ureolyticum*, *chlamydia trachomatis* e *gonococco*.

#### Clinica

Gli organi bersaglio sono le articolazioni, le entesi, la cute, l'intestino e l'occhio.

L'artrite è asimmetrica e interessa le grosse articolazioni portanti; fra le entesiti è caratteristica la talalgia per coinvolgimento dell'achilleo o del plantare. La cute presenta talvolta un cheratoderma blenorragico o pustolosi palmo-plantare, un eritema nodoso (particolarmente nell'infezione da *yersinia*) o la balanite cercinata.

L'interessamento intestinale è subclinico nella maggior parte dei casi, però ad una colonscopia si repertano gli aspetti che ricordano la malattia cronica dell'intestino (IBD).

A carico dell'occhio si può trovare un'episclerite, una cheratite, delle ulcere corneali o un'irite.

## SPONDILITE ANCHILOSANTE

Le principali localizzazioni sono rappresentate da:

**articolazioni**, prevalentemente lo scheletro assile, ma nel 15% vi è all'esordio una localizzazione periferica;

**entesi**, quali la talalgia, il coinvolgimento del cingolo pelvico (tuberosità ischiatica, legamento ileolombare) o il torace (muscoli intercostali);

**occhio**, con un'uveite anteriore nel 25-30% dei casi;

**cuore**, poiché il bersaglio è la fibro-cartilagine si può avere un'aortite con eventuale insufficienza aortica o disturbi di conduzione;

**polmone**, è solitamente subclinico, ma si può riscontrare una fibrosi dei lobi superiori;

**cauda equina**, è un interessamento raro, ma possibile dopo lunghi anni di malattia, per fatti compressivi, con sintomatologia sensitiva, motoria o disturbi sfinterici;

**enterica**, IBD;

**rene**, soprattutto una nefropatia da aumento delle IgA, tipico della malattia.

### *Prognosi*

La prognosi può essere abbastanza buona per quanto riguarda la disabilità e la conservazione della capacità lavorativa in quanto la malattia è in genere autolimitante; raramente è severa, dovuta all'interessamento delle anche o ad una cifosi cervicale.

I fattori che rendono severa la prognosi sono l'inizio precoce della malattia, manifestazioni extraarticolari, la diagnosi tardiva o la scarsa compliance alla terapia.

### **Criteri classificativi e clinici**

- 1) Lombalgia
- 2) Limitazione del rachide
- 3) Limitazione dell'espansione del torace.

La diagnosi può essere posta in presenza di:

- a) SI 3-4° bilaterale e uno dei criteri clinici
- b) SI 3-4° monolaterale o 2° bilaterale e due dei criteri clinici
- c) Criteri clinici 1 e 3.

## ARTRITE PSORIASICA

Le principali localizzazioni sono rappresentate da:

**entesi**, tipo la talalgia ed il coinvolgimento del cingolo pelvico (tuberosità ischiatica, legamento ileolombare);

---

**occhio**, rappresentate da congiuntivite nel 20% ed irite nel 7% dei casi;  
**cute**, con le classiche lesioni psoriasiche, o sulle superfici flessorie; talvolta sono assenti a lungo.

### **Prognosi**

La prognosi può essere abbastanza buona ad esclusione della forma simil-reumatoide.

MODALITÀ	
classica (interfalangee distali)	5-10%
mutilante (grossa erosività a livello delle piccole articolazioni delle mani)	1-2%
simmetrica poliarticolare (ricorda l'AR)	15-20%
asimmetrica oligoarticolare (in genere le grandi articolazioni arti inferiori)	60-70%
spondilite	5-10

### **SPONDILITI ENTEROPATICHE**

Sono in rapporto alla colite ulcerosa o al morbo di Crohn.

Nella colite ulcerosa si riscontra una forma periferica nel 20% dei casi ed una forma assile nel 7%; nel morbo di Crohn la prevalenza è rispettivamente 10% e 5%.

Nell'interessamento dello scheletro assile vi è un'associazione con HLA B27, viceversa la forma periferica non risulta associata; nel primo caso, con associazione, l'evoluzione della malattia diventa indipendente dall'andamento dell'enteropatia, nel secondo caso, viceversa, l'andamento della malattia articolare è strettamente correlato al controllo clinico dell'enteropatia.

Si può avere un'uveite, soprattutto nella forma HLA B27 associata, indipendente dall'enteropatia e localizzazioni cutanee di eritema nodoso (dipendente dall'enteropatia) o pioderma gangrenoso (indipendente).

### **SAPHO**

È un'acronimo e sta per Sinovite, Acne, Pustolosi, Iperostosi, Osteomielite asettica.

La caratteristica della sinovite è l'interessamento delle articolazioni costovertebrali e sterno-claveari; la pustolosi è una cheratodermite blenorragica; così come nella psoriasica le spondilite non comportano osteoporosi (a differenza dell'artrite reumatoide), ma un'iperostosi che interessa il rachide, le articolazioni periferiche e le sterno-costali e sterno-claveari. L'osteomielite consiste in osteiti ricorrenti.

## VALUTAZIONE DELLA MOBILITÀ DELLA COLONNA

Distanza tra occipite e muro;  
 test di Schober;  
 distanza mento sterno;  
 espansione toracica a livello del IV spazio intercostale <2,5 cm;  
 flessione rachide in toto <20°;  
 flessione rachide lombare <40°.

## LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

Ha una prevalenza abbastanza variabile (15-50/100.000 in USA e 12-39/100.000 in Europa) ed è in relazione ai gruppi etnici.

La malattia interessa 6-10 volte più frequentemente soggetti di sesso femminile fra i 14 ed i 65 anni di età.

### Criteria classificativi e clinici

Vi è un'estrema variabilità di presentazione clinica della malattia, che può presentarsi con:

<ul style="list-style-type: none"> <li>• rash malare</li> <li>• rash discoide</li> <li>• fotosensibilità</li> <li>• ulcere orali</li> <li>• artrite</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• disordini neurologici</li> <li>• disordini ematologici</li> <li>• fenomeno LE</li> <li>• autoanticorpi</li> <li>• sierosite</li> <li>• disordini renali</li> </ul>
--	---

La gravità della malattia è correlata con l'età (particolarmente al periodo fertile femminile), il sesso, la razza (più grave in quella nera), lo stato socio-economico (più è basso e maggiormente è grave la malattia).

La patogenesi del LES è autoimmunitaria, con produzione di anticorpi che sono responsabili dei danni agli organi. Gli autoanticorpi non sono organo-specifici, ma, spesso, sono ubiquitari (anti DNA, anti nucleo) per cui la malattia assume le caratteristiche di forma sistemica.

I sintomi generali possono essere malessere, febbre, astenia importante; sintomi maggiormente orientativi sono invece le artralgie o vere artriti, le lesioni cutanee, il riscontro di proteinuria per coinvolgimento renale, la presenza di sierositi e del fenomeno di Raynaud, la comparsa, talvolta, di convulsioni.

Le lesioni cutanee acute sono sempre associate ad una riacutizzazione della



malattia e consistono nell'eritema, tipico quello a farfalla, ed in lesioni bollose.

Le lesioni cutanee subacute analogamente alla precedenti sono correlate ad attività del LES e consistono in placche eritematose, papule che desquamano, lichen planus, lesioni anulari o policicliche.

Le lesioni cutanee croniche non sono correlate all'attività sistemica del LES, ma possono presentarsi isolatamente, consistono in placche o papule eritematose che si atrofizzano lasciando una cicatrice.

Un'eventuale vasculite può esprimersi con sintomi cutanei quali orticaria, livido reticularis, emorragie a scheggia sotto-periungueali, noduli sottocutanei e lesioni palmo - plantari particolarmente dolenti a livello dei polpastrelli.

L'eventuale coinvolgimento muscolo-scheletrico determina la comparsa di artralgie, artriti (mai erosive ed invalidanti come nell'artrite reumatoide), tenosinoviti, artrite settica, osteonecrosi (nel 10% dei pazienti che hanno una lunga storia di malattia), miopatia, fibromialgia.

L'interessamento renale è spesso presente; benché tutto l'organo possa essere colpito, l'aspetto istologico può essere classificato in base alle modalità di coinvolgimento del glomerulo in:

- I normale;
- II proliferazione o ispessimento mesangiale;
- III glomerulonefrite proliferativa focale;
- IV glomerulonefrite proliferativa diffusa  
(è la più aggressiva e può portare rapidamente ad I.R.);
- V glomerulonefrite membranosa.

L'aggressione da parte del LES del sistema nervoso può dare sintomi centrali neurologici o psichiatrici, segni di coinvolgimento dei nervi cranici e dei nervi periferici.

I sintomi centrali possono essere molto aspecifici come la cefalea, altre volte, spesso associati ad anticorpi antifosfolipidi, vi sono le convulsioni e la corea, sono possibili infine veri accidenti cerebrovascolari.

L'interessamento dei nervi cranici può manifestarsi a carico dell'occhio, con deficit visivo, cecità, papilledema, nistagmo e ptosi palpebrale o dell'orecchio con tinniti e vertigini.

A carico dei nervi periferici possono manifestarsi danni di tipo motorio, sensitivo o di entrambi.

Il trattamento cortisonico può dare manifestazioni psichiatriche iatrogene, ma una volta esclusa tale ipotesi si può essere di fronte a vere espressioni dirette del LES particolarmente gravi, quali forme deliranti o francamente psicotiche, oppure più subdole ed attenuate come difficoltà di concentrazione, perdita di memoria, ecc.

Le sierositi possono interessare le pleure, il pericardio ed il peritoneo e sono relativamente frequenti durante le riaccensioni della malattia.

L'interessamento acuto del polmone dà un aspetto simile alla polmonite, vi-

---

ceversa la forma cronica porta ad una infiltrazione interstiziale che può sfociare in una fibrosi attiva, con persistenza di flogosi alveolare, o inattiva. Possibili sono le presenze di emorragie legate alla vasculite. L'evoluzione verso una ipertensione polmonare può avvenire sia associata ad anticorpi antifosfolipina, sia non associata.

A carico del cuore possono evidenziarsi, oltre alle pericarditi, miocarditi con aritmie, deficit di conduzione o, raramente, insufficienza cardiaca, la classica endocardite di Libman-Sacks, coronaropatie come espressione di vasculite o di processi aterosclerotici.

Per quanto riguarda l'interessamento dell'apparato emo-linfo-poietico frequente è l'anemia (emolitica, da malattia cronica o da perdite emorragiche), la leucopenia, sempre espressione di attività della malattia, la trombocitopenia isolata o associata ad attività della malattia.

Il LES può essere indotto da farmaci, come clorpromazina, metildopa, idralazina, procainamide, isoniazina, penicillamina e chinidina inoltre, anche se con meno evidenza, sali d'oro, alcuni antibiotici e griseofulvina.

### **Prognosi e decorso**

Benché la prognosi quod vitam sia migliorata, la sopravvivenza a 20 anni è ancora dell'ordine del 70%.

Le principali cause di morte sono i danni a carico del SNC, la perforazione intestinale e l'insufficienza d'organo come cuore, rene e polmoni.

Anche per il LES sono stati validati dei questionari utili per misurare l'attività della malattia (SLEDAI, ECLAM) e l'entità del danno che si è già manifestato (SLICC/ACR).

# Diagnostica di laboratorio nelle malattie autoimmuni

Danila BASSETTI

Dirigente medico 1° livello  
Laboratorio di Microbiologia e Immunologia  
Ospedale S. Chiara - Trento

Ilaria CARDINALE

Specializzanda in Microbiologia  
Università degli studi di Brescia

**I**l Laboratorio in questi ultimi anni ha compiuto notevoli progressi anche nell'ambito della diagnostica delle malattie autoimmuni: pensiamo al fenomeno delle LE negli anni '40 fino ad arrivare alle ultime caratterizzazioni molecolari che hanno contribuito a definire un ruolo proprio della Medicina di Laboratorio anche nell'ambito della diagnosi delle malattie autoimmunitarie.

Oggi infatti si può discutere su quali siano gli esami maggiormente predittivi nell'ambito di una diagnosi, di una prognosi ed eventualmente di una fase di monitoraggio.

## *Classificazione*

Le malattie autoimmunitarie possono essere classificate in organo specifiche, sistemiche (MAIS) ed intermedie. Questa è una distinzione "di comodo", in realtà, perché le sindromi si sovrappongono e si complicano, così come ad una cirrosi biliare primitiva può aggiungersi una sclerosi sistemica. Questo significa che il paziente ha una sorta di "habitus" a sviluppare un determinato movimento anticorpale umorale per cui può presentare una malattia sistemica che con il tempo può evolvere ulteriormente.

ORGANOSPECIFICHE	INTERMEDIE	SISTEMICHE
Tiroidite di Hashimoto M. di Basedow M. di Addison Anemia perniciosa Diabete tipo I S. pluriendocrine a. Miastenia grave Vitiligine S. dell'uomo rigido	Goodpasture Pemfigo volgare Pemfigoide bolloso S. di Sjögren Epatite cronica attiva Cirrosi biliare primitiva Rettocolite ulcerosa Morbo celiaco Sclerosi multipla	LES Artrite reumatoide Sclerosi sistemica Dermatopolimiosite Connettivite mista Artropatia psoriasica Vasculiti S. anticorpi aPL Malattia di Behçet

**UTILITÀ DIAGNOSTICA DEI TEST NELLE CONNETTIVITI****CRITERI DIAGNOSTICI DI MAIS (Milgrom e Witebsky)**

- 1.evidenziazione di infiltrati linfocitari a livello dell'organo o apparato bersaglio
- 2.dimostrazione presenza di autoanticorpi
- 3.identificazione di autoantigeni riconosciuti dagli autoanticorpi
- 4.riproduzione della malattia nell'animale inoculando estratti tissutali o autoantigeni
- 5.efficacia terapia immunosoppressiva

Il Laboratorio svolge un ruolo importante nel monitoraggio clinico, ma anche nell'interpretazione dei fattori eziopatogenetici. Infatti se si ripercorrono i criteri diagnostici delle malattie autoimmunitarie, vediamo che la presenza di autoantigeni riconosciuti da autoanticorpi è uno dei criteri che caratterizzano una malattia autoimmunitaria; gli autoantigeni possono a loro volta essere specifici di una determinata malattia e quindi essenziali in fase diagnostica.

Gli esami di primo livello per la diagnostica delle MAIS sono aspecifici e definiscono una situazione di flogosi o la sofferenza di eventuali organi bersaglio come fegato e reni. Gli esami di II livello sono già più specifici.

**ESAMI DI I LIVELLO**

- VES, CRP, emocromo
- protidogramma
- ALT, FA, GGT
- glicemia, colesterolemia
- creatininemia, uricemia, esame urine
- CK, LDH
- ricerca sangue occulto nelle feci
- ricerca Fattore Reumatoide

**ESAMI DI II LIVELLO**

- Autoanticorpi anti nucleo (ANA)
- Autoanticorpi anti DNA nativo (dsDNA)
- Autoanticorpi anti ENA
- Anticorpi anti fosfolipidi (aPL)
- Componenti del complemento: C3 e C4
- Test di Coombs diretto ed indiretto
- Crioglobuline

Purtroppo il Laboratorio è ormai abituato a ricevere prescrizioni di esami di vario livello in modo indiscriminato, tanto da dubitare della valenza degli esami e soprattutto del dubbio diagnostico che li ha indotti. In effetti ogni test ha la sua particolare importanza se utilizzato nel momento opportuno.

L'**esame emocromocitometrico** può evidenziare una anemia infiammatoria, una anemia ipocromico-microcitica emolitica, una leucopenia con linfocitopenia (LES), una leucocitosi, una piastrinopenia (soprattutto su base autoimmunitaria) o una piastrinosi.

La **VES** aumenta in fase di attività della malattia e così la proteina C reattiva (**RCP**) sarà aumentata in modo significativo nell'AR, tanto che può essere considerata un test di monitoraggio della malattia stessa; potrà essere altresì moderatamente aumentata o anche normale nel LES o nella sclerosi sistemica,

variabile nelle altre connettiviti.

Il **protidogramma** evidenzia un aumento delle  $\alpha_2$ -globuline, un'ipergammaglobulinemia (in accordo con l'anomala produzione di autoanticorpi), un'iperalbuminemia.

Gli **esami ematochimici generali** e l'**esame delle urine** potranno dare una elevazione di determinati valori (transaminasi, bilirubina, azotemia, creatinina, ecc.), espressione della patologia dell'organo interessato.

L'**uso degli autoanticorpi** può essere eminentemente clinico con finalità diagnostica e prognostica o per monitorare l'efficacia della terapia; un utilizzo immunologico si esplica quando si vanno ad identificare dei fattori associati con l'alterazione immunologica, contribuendo così ad una definizione patogenetica.

### **Autoantigeni ed autoanticorpi nelle MAIS**

Sono antigeni che ritroviamo nel nucleo e nel citoplasma di tutte le cellule, oppure nel citoplasma di granulociti neutrofili e monociti, antigeni fosfolipidici-proteici.

Corrispondentemente si riscontreranno autoanticorpi antinucleo (ANA), anticorpi anti-antigeni nucleari estraibili (ENA), anticorpi verso il citoplasma dei granulociti (ANCA) ed anticorpi anti fosfolipidi (aPL).

Gli **ANA** sono rivolti verso antigeni nucleo-citoplasmatici ubiquitari, a differenza degli autoanticorpi delle malattie autoimmunitarie organo-specifiche; la loro presenza è considerata una delle caratteristiche principali delle malattie autoimmuni sistemiche. Questo è riprovato dal fatto che, finalmente, anche dati di laboratorio specifici, ancora troppo pochi per la verità, cominciano a far parte dei criteri diagnostici e classificativi delle malattie autoimmunitarie.

La **ricerca di ANA** trova il significato clinico:

a) nella fase di **screening diagnostico**, perché ha una funzione di elemento o criterio diagnostico;

b) nella fase di **approfondimento** per la definizione di sottogruppo o subset di MAIS (la presenza di CENP-B o SCL70 indirizza verso una classificazione clinica di sclerosi sistemica localizzata oppure diffusa; la psicosi associata al LES ha un marcatore specifico nell'anticorpo anti p-ribosomiale);

c) nella fase di **monitoraggio**, per definire un follow-up del decorso e/o della malattia con riduzione del titolo o scomparsa degli autoanticorpi.

La ricerca di ANA è un esame di II livello, pertanto deve essere **motivata** da un sospetto clinico o da un fattore di rischio per MAIS, possibilmente corredata da scheda clinico-anamnestica che indirizzi eventuali tests di approfondimento per ottenere una razionalizzazione del percorso diagnostico.

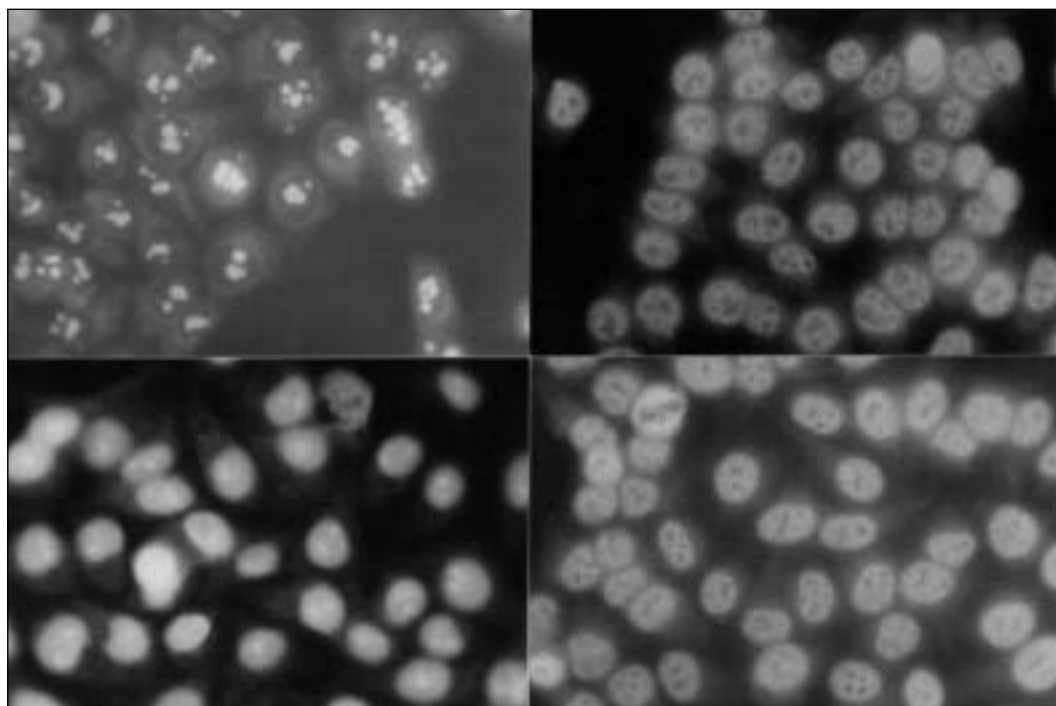
La ricerca di ANA ha significato perché, se effettuato con la metodica adeguata, quale l'immunofluorescenza indiretta, metodica ancora di tipo artigianale nell'ambito della diffusa automazione, quindi poco standardizzata e molto operatore-dipendente, se ben applicata fornisce un titolo ed un pattern fluoro-

---

PRINCIPALI AUTOANTIGENI NELLE MAIS	
Acidi Nucleici	DsDNA
Proteine associate a DNA	Istoni Ku PCNA Proteine centromeriche Topoisomerasi I (Scl70)
Proteine associate a RNA	Prot. spliceosomiali Prot. nucleolari Prot. nucleo-citoplasmatiche

scopico di ANA con finalità diagnostica e non di monitoraggio del decorso e della terapia delle MAIS: ANA positivo, titolo definito e pattern fluoroscopico non dicono niente sulla gravità della malattia, ma possono indirizzare verso una determinata patologia.

Le immagini fluoroscopiche riguardano cellule epiteliali umane Hep-2: in base alla immunofluorescenza di colore verde brillante che si va ad identificare si definisce l'aspetto fluoroscopico. Tutte e quattro le immagini sono ANA positive, l'immagine in alto a sinistra esemplifica una *positività nucleolare*, quella a destra una *positività speckled*, cioè *punteggiata*, in basso a sinistra è ripresa una *positività omogenea*, in basso a destra una positività a *granulia diffusa*. La diversa positività consente l'identificazione dell'autoantigene coinvolto e l'orientamento del clinico verso una forma clinica piuttosto che un'altra.



**Positività ANA-IFA**

Omogenea	nDNA	Anticentromero	CENP-B
Speckled	Sm RNP SSA SSB	Nucleolare	PMScl RNA polimerasi Fibrillarina Ku - To/Th
Diffuse grainy	Topoisomerasi I	PCNA	Ciclina

- Ana omogeneo ? LES, Artrite Reumatoide
- Ana granulia diffusa ? Sclerosi sistemica
- Ana speckled ? Connettivite Mista (s. di Sharp)
- Ana fine speckled ? Sindrome di Sjögren
- Ana PCNA  
(antigene nucleare delle cellule  
in proliferazione) ? LES
- Ana anticentromero ? Sclerosi Sistemica (variante CREST)
- Ana Nucleolare ? Sclerosi sistemica

La predittività degli ANA non è assoluta, dipendendo in parte dall'influenza di alcuni fattori:

- contesto clinico (età, sesso, patologie, farmaci) per cui la positività in una signora di 80 anni ha un significato diverso rispetto alla positività in una bimba di 2 anni o in un maschio rispetto ad una femmina, infine vi è la possibilità di forme iatrogene per cui occorre tener conto nella scheda clinico anamnestica anche dell'uso di determinati farmaci;

- metodica analitica utilizzata: l'immunofluorescenza è una metodica difficile e poco accessibile, ma più predittiva di altre;

- pattern fluoroscopico: alcuni sono patognomonici, marcatori della malattia;

- titolo della positività: ovviamente una positività 1:2480 è ben più significativa di una positività 1:80; una positività ANA (a basso titolo) si può facilmente trovare nelle seguenti condizioni patologiche e parafisiologiche:

Neoplasie;

Leucemie;

Insufficienza renale acuta e cronica;

Malattie renali;

Infezioni virali (EBV, HIV);

Soggetti sani (gravidanza, femmine > 40 anni, anziani).

- persistenza nel tempo: certe infezioni virali (Citomegalovirus, Hepstein Barr Virus), farmaci o attivazioni policlonali miste determinano un aumento degli anticorpi ed anche di eventuali autoanticorpi.

Il referto ANA, per essere correttamente interpretato deve quindi dichiarare la metodica analitica utilizzata; il pattern fluoroscopico principale e quello "a

latere” (talvolta sulla richiesta di ricerca di anticorpi antinucleo viene invece evidenziato un anticorpo antimitocondriale, oppure una cirrosi biliare primitiva come accessorio clinico in una sclerosi sistemica); il titolo della positività possibilmente in unità internazionali per rendere i dati dei diversi laboratori confrontabili fra di loro. Il referto può essere completato, in caso di dubbi del medico di laboratorio o del clinico, con un commento interlocutorio.

La ricerca degli ENA va vista come indagine di II livello per l’identificazione di specificità autoanticorpale dopo una positività ANA qualitativo. Grazie ai progressi della biologia molecolare ed all’introduzione di metodiche che utilizzano reattivi con antigeni ricombinanti il Laboratorio è oggi in grado di caratterizzare l’autoantigene coinvolto.

Alcuni autoanticorpi identificati sono considerati dei markers specifici di MAIS:

- 1) Sm - deriva dal nome della prima paziente in cui fu identificato ed è entrato fra i criteri classificativi ARA per la diagnosi di LES;
- 2) PCNA - marcatore del LES;
- 3) Topoisomerasi I - Sclerosi sistemica
- 4) CENP-B - caratterizza la sclerosi sistemica nella variante localizzata;
- 5) Filaggrina - vi è una grossa rivalutazione della ricerca di autoanticorpi in corso di AR, quali quelli anticheratina e fillagrina, per cui fra qualche anno non si parlerà più di AR sieronegativa (al fattore reumatoide classico).

In realtà gli autoanticorpi per cui è riconosciuta una associazione clinica sono oggi 74, definiti in base al peso molecolare; solo alcuni sono marker patognomonici altri si possono riscontrare in più forme autoimmuni:

<b>anticorpo anti</b>	<b>banda kD</b>	<b>associazione clinica</b>
Topoisomerasi I	100	30-40% SSc
Ku	86	50% PM e SSc, 10-20% LES
CENP-B	80	40-98% lcSSc
U1snRNP	70	90% MCTD, 20-30% LES
Jo1	55	48% DM/PM
SSA/Ro	60, 52	60-90% SS e 20-50% LES
SSB/La	43	40-60% SS e 10-20% LES
To/Th	40	1% SSc
ribRNP	38, 16	10-20% LES
Fibrillarina	37	8% SSc
PCNA	36	3-5% LES
U1RNP proteina A	33	95% MCTD, 10-20% LES
Sm proteina B' B	29, 28	25-30% LES
U1RNP proteina C	22	95% MCTD, 10-20% LES
CENP A	18	40-98% lcSSc, 25% PBC
Sm proteina D	15	25-30% LES
Sm proteina E	13	5-30% LES



Il referto ENA, per essere valorizzato al meglio, deve dichiarare la metodica analitica utilizzata e l'elenco delle specificità autoanticorpali indagate; in passato quando si parlava di ENA si trattava di quattro antigeni, ora sono di screening otto, ma oltre 70 per un eventuale approfondimento in casi mirati; il risultato può essere generalmente condensato in una semplice espressione qualitativa (positivo/negativo o sì/no), tranne che in una eccezione, perché fra i criteri diagnostici della connettivite mista è inserito l'elevato dosaggio di U1snRNP per cui è necessaria una espressione quantitativa. Può prevedere un test suppletivo in caso di discordanza con gli ANA, sotto la guida clinica per essere indirizzati alla ricerca di positività aggiuntive.

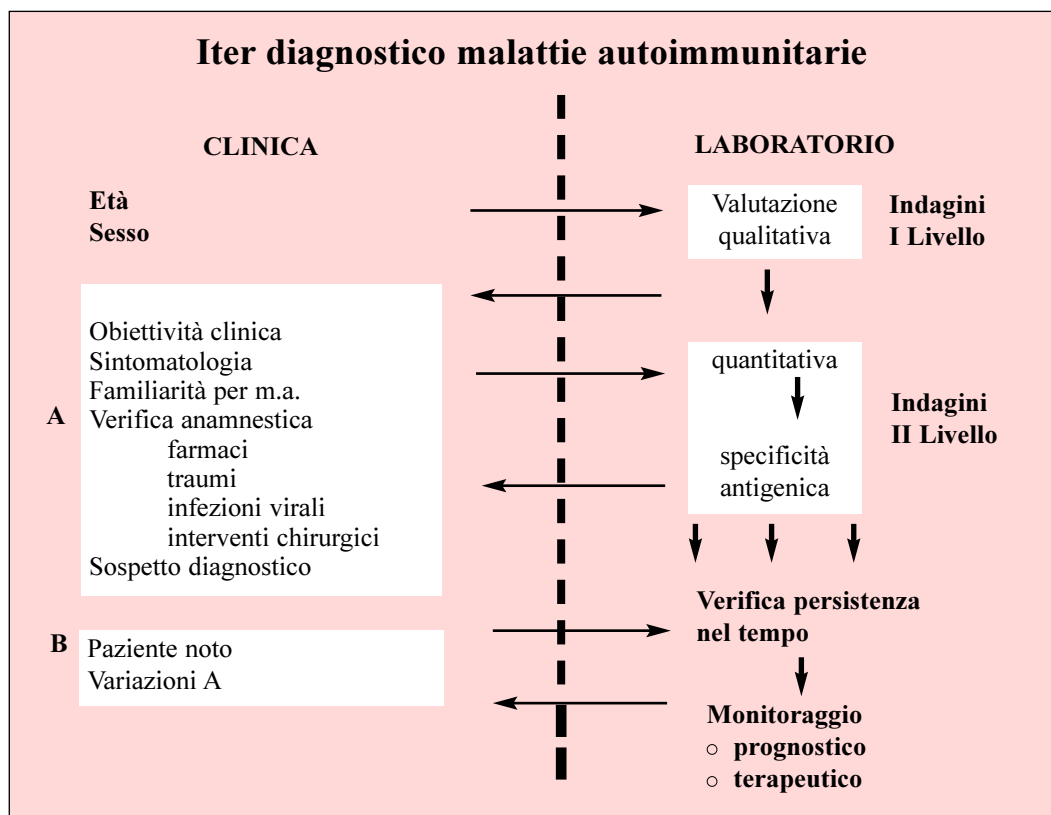
La ricerca di nDNA (DNA nativo) è raccomandata come test di approfondimento in pazienti con positività nucleare compatibile con la presenza di anticorpi verso dsDNA, ovvero le positività fluoroscopiche tipo l'omogenea e la speckled ad elevato titolo.

La quantificazione di autoanticorpi dsDNA è utile nel monitoraggio clinico e terapeutico dei pazienti con il LES perché vi è una stretta relazione fra titolo, o, meglio, unità internazionali e attività della malattia stessa. Il referto anti DNA deve indicare la metodica analitica utilizzata (abbiamo un test alla fluorescenza molto specifico e meno sensibile e un test enzimatico molto sensibile, ma poco specifico) e l'espressione quantitativa della positività in unità internazionali su calibratore WHO, perché in base al risultato il clinico deciderà se ridurre o potenziare la terapia cortisonica.

Nucleosomi	DsDNA Istoni	LES LES da farmaci
Nucleoplasma	Topoisomerasi I Proteine centromeriche Ku PCNA (ciclina)	SSc CREST LES, SSc, miositi LES
Spliceosoma	U1snRNP Sm	MCTD, LES LES
Nucleolo	PM/Scl U3RNP RNA polimerasi I Th (To) Nucleolina	PM/SSc overlap SSc SSc SSc LES
Citoplasma	Ro (SSA) La (SSB) Jo1 PL-7, 12 RNP ribosomiali	SS, LES SS, LES DM/PM DM/PM LES

Un elenco dei principali antigeni, suddivisi secondo la loro localizzazione intracellulare, serve soprattutto a sottolineare che non possono essere ricercati tutti, a tappeto, ma vanno scelti opportunamente in base ai criteri clinici, altrimenti, oltre all'eccessivo impegno di risorse, si corre il rischio di rendere assai più difficile la diagnosi o di sbagliarla completamente.

L'iter diagnostico delle malattie autoimmuni prevede una sorta di membrana osmotica che si interpone fra i dati clinici e quelli di laboratorio e l'uno e l'altro si implementano ed acquisiscono significato.



Un tempo il fattore reumatoide era unico, rappresentato da immunoglobuline di tipo M nell'artrite reumatoide.

Patologie	IgM	IgG	IgA
AR	+++	++	+++
Vasculiti	++++	++++	++++
LES	+	-	+
Connettivite mista	-	-	-
Artrite giovanile	-	-	+++
S. di Sjögren	++++	-	-
Polimiosite	+	-	-
Sclerosi sistemica	+	-	-
Età > 60 anni	+	-	-

Oggi si parla di malattie reumatiche e di fattori reumatoidi, infatti con il perfezionamento della diagnostica di laboratorio possiamo trovare dei fattori reumatoidi della classe immunoglobulinica isotipica IgG e IgA.

Quale significato dare a tali fattori? In certe forme con negatività IgM, altre immunoglobuline possono caratterizzare od offrire una migliore definizione: ad esempio la positività IgA isolata ad alto titolo è frequente nell'artrite giovanile, anche in forme erosive; la negatività IgG ed IgA è tipica nella S. di Sjögren; la positività di tutti e tre è invece frequente nelle vasculiti o nell'AR, ecc.

Utile risulta anche la ricerca delle proteine della fase acuta (APP), come indici di attività della malattia stessa, con un riscontro di un aumento generalizzato, salvo le "APP negative" che si riducono sensibilmente durante la malattia.

Per monitorare l'andamento della malattia si devono quindi utilizzare indici particolarmente sensibili alle sue variazioni di attività e quelle che attualmente meglio rispondono alle esigenze cliniche sono l'aptoglobina (Hp), l'alfa1 glicoproteina (AAG) e la proteina C reattiva.

Queste risultano certamente utili (U) in caso di artrite reumatoide, non utili (NU) nella s. di Sjögren e relativamente utili in tutte le altre forme, anche se da sole non sono sufficienti a caratterizzare l'andamento della malattia, ma devono essere valutate assieme ad altri accertamenti come l'emocromo, la VES ed il complemento.

Tra le richieste più frequenti in corso MAIS vi è infatti il dosaggio di attività (CH<sub>50</sub>) del C3 e del C4, che può risultare aumentata (A), diminuita (D) o normale (N) a seconda della malattia di base; tale ricerca risulta particolarmente utile nella valutazione prognostica di LES.

<p><b>Proteine del complemento</b> C2, C3, C4, C5, C9, C1-INH Fattore B</p>	<p><b>Altre proteine</b> alfa1glicoproteina (AAG)</p>
<p><b>Proteine della coagulazione</b> Fibrinogeno Fattore di von Willebrand</p>	<p><b>APP maggiori</b> Proteina C Reattiva Componente A amiloide Componente P amiloide</p>
<p><b>Inibitori delle proteinasi</b> Alfa1-antitripsina Alfa1-antichimotripsina Inattivatore del plasminogeno</p>	<p><b>APP negative</b> Albumina Prealbumina Transferrina</p>
<p><b>Proteine leganti metalli</b> Aptoglobina (Hp) Ceruloplasmina Emopessina</p>	

**Utilità del dosaggio delle APP nelle MAIS**

	<i>LES</i>	<i>PM/DM</i>	<i>SSc</i>	<i>AR</i>	<i>SS</i>	<i>MCTD</i>
<i>CRP</i>	RU	RU	RU	U	NU	RU
<i>AAG</i>	RU	RU	RU	U	NU	RU
<i>Hp</i>	RU	RU	RU	U	NU	RU

AAG= alfa1glicoproteina acida;  
Hp= aptoglobina  
U= utile; RU= raramente utile; NU= non utile

Malattia	CH <sub>50</sub>	C3	C4
LES	D	D	D
AR siero	A o N	A o N	A o N
AR l. sinoviale	D	D	D
SSc	N	N	N
CREST	N	N	N
MCTD	D	D	D
PM	N o D	N o D	N o D
SS	D	D	D

In conclusione gli esami di laboratorio maggiormente predittivi per diagnosi, prognosi e monitoraggio delle malattie autoimmuni sono:

---

---

<b>diagnosi</b>	identificazione autoanticorpi , markers di malattia (ANA, ENA, nDNA)
<b>prognosi</b>	markers di subset clinico nDNA quantitativo esami bioumorali
<b>monitoraggio</b>	nDNA quantitativo CRP es. bioumorali patologia d'organo

In ambito diagnostico il compito del laboratorio è identificare l'autoanticorpo coinvolto, cercando eventualmente dei marcatori di malattia mediante l'utilizzo attento della ricerca di ANA, eventualmente degli ENA e del DNA nativo.

In una fase prognostica sono necessari i marcatori che definiscono il subset clinico (CENP, RNP ribosomiale, ecc.); è utile quantizzare l'eventuale presenza del DNA nativo e seguire mediante gli esami bioumorali la funzionalità dei vari organi coinvolti.

Per il monitoraggio l'analisi quantitativa del nDNA indica se vi è una risposta alla terapia; la proteina C reattiva può risultare di notevole aiuto; l'interpretazione degli esami bioumorali consente di seguire la gravità della patologia d'organo.

# La valutazione medico legale delle malattie autoimmuni

Fabio CEMBRANI

Dirigente medico 2° livello  
U.O. Medicina Legale  
Ospedale S.Chiara - Trento

Fabrizio ZAPPATERRA

Dirigente medico legale 2° livello  
Sede Regionale INPS - Trento

## ARTRITE REUMATOIDE

### Diagnosi

Criteri A.R.A. (1987) per la classificazione dell'artrite reumatoide (1).

- 1) Rigidità articolare mattutina di almeno 1 ora.
- 2) Tumefazione (artrite) di 3 o più articolazioni osservata da un medico.
- 3) Tumefazione (artrite) delle IFP, MCF e dei polsi.
- 4) Tumefazione (artrite) simmetrica.
- 5) Noduli reumatoidi.
- 6) Positività del FR.
- 7) Erosioni e/o osteoporosi articolari alle mani e/o ai polsi rilevate con la radiografia.

I primi quattro criteri devono persistere per almeno 6 mesi. Per la definizione di artrite reumatoide sono necessari 4 o più criteri (sensibilità 91,2%; specificità 89,3%) (2).

Malattie in cui è possibile osservare alti livelli di FR (3)	
<p><b>Malattie reumatiche</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sindrome di Sjögren</li> <li>• Lupus eritematoso sistemico</li> <li>• Sclerodermia</li> <li>• Connettivite mista</li> <li>• Crioglobulinemia mista essenziale</li> </ul> <p><b>Malattie ematologiche e linfoproliferative</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Porpora ipergammaglobulinemica</li> <li>• Leucemia</li> <li>• Linfomi</li> <li>• Mieloma multiplo</li> <li>• Macroglobulinemia</li> </ul> <p><b>Altre</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sarcoidosi</li> </ul>	<p><b>Infezioni batteriche croniche</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Endocardite batterica ricorrente</li> <li>• Lebbra</li> <li>• Tubercolosi</li> <li>• Sifilide</li> <li>• Malattia di Lyme</li> </ul> <p><b>Malattie virali</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rosolia</li> <li>• Mononucleosi</li> <li>• Influenza</li> <li>• AIDS</li> </ul> <p><b>Malattie epatiche</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cirrosi biliare primitiva</li> <li>• Epatiti croniche</li> </ul>

<b>Manifestazioni extra-articolari</b>	
<p><b>Apparato Gastrointestinale</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Xerostomia</li> <li>• Esofagite da reflusso</li> <li>• Gastrite erosiva</li> <li>• Ulcera gastrica</li> <li>• Epatopatia</li> <li>• Vasculite intestinale</li> </ul> <p><b>Cuore</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pericardite</li> <li>• Miocardite</li> <li>• Noduli</li> <li>• Vasculite coronarica</li> </ul> <p><b>Cute</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Noduli reumatoidi</li> <li>• Vasculite</li> </ul> <p><b>Muscoli: ipo-atrofia da disuso</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Localizzata</li> <li>• Diffusa</li> <li>• Miopatia da cortisone</li> <li>• Miosite</li> </ul> <p><b>Osso</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Osteoporosi                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Iuxta-articolare</li> <li>- Diffusa</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Polmone</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pleurite</li> <li>• Pneumopatia nodulare</li> <li>• Sindrome di Caplan</li> <li>• Fibrosi polmonare diffusa</li> </ul>	<p><b>Occhio</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Xeroftalmia</li> <li>• Cheratoconguntivite secca</li> <li>• Episclerite</li> <li>• Sclerite</li> </ul> <p><b>Rene</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vasculite</li> <li>• Amiloidosi</li> <li>• Nefropatia da farmaci:</li> <li>• Sali d'oro</li> <li>• Penicillamina</li> <li>• FANS</li> <li>• Ciclosporina A</li> </ul> <p><b>Sistema Nervoso centrale</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Noduli reumatoidi</li> <li>• Vasculite</li> <li>• Turbe della personalità</li> </ul> <p><b>Sistema nervoso periferico</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sindromi da intrappolamento</li> <li>• Neuropatia sensitiva distale</li> <li>• Mononeurite multipla</li> </ul> <p><b>Sistema reticolo-endoteliale</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Splenomegalia</li> <li>• Linfadenopatia</li> </ul>

<b>Stadio patogenetico</b>	<b>Stadio clinico-strumentale</b>
<b>1</b> Presentazione dell'antigene ai linfociti T CD4	Negatività clinica e radiologica
<b>2</b> Proliferazione linfociti T e B; produzione FR; neoangiogenesi; proliferazione sinoviociti	Malessere generale ed astenia; rigidità mattutina; tumefazione e dolorabilità digito-pressoria di piccole articolazioni mani, polsi e piedi. RX: negativa.
<b>3</b> Accentuazione dei fenomeni stadio 2	Dolore articolare; tumefazione e calore; versamento articolare con limitazione funzionale. RX: ispessimento dei tessuti molli.
<b>4</b> Formazione del panno	Accentuazione dei segni di flogosi e maggiore limitazione funzionale; ipotrofia muscolare; noduli. RX: riduzione dello spazio articolare (processi distruttivi a carico della cartilagine); osteopenia periarticolare.
<b>5</b> Invasione e distruzione della cartilagine e dell'osso subcondrale	Notevole limitazione dei movimenti attivi e passivi, sviluppo delle deformazioni ed anchilosi; comparsa delle manifestazioni extra-articolari. RX: erosioni, sublussazioni ed anchilosi.

La diagnosi è talvolta possibile nello stadio 2, altrimenti nello stadio 3.

**Valutazione Medico legale**

Riferimenti alla tabella di cui al D.M. 5 febbraio 1992:

9303 Artrite reumatoide con cronicizzazione delle manifestazioni:	50% fisso
7219 Anchilosi radiocarpica:	21% fisso
7201 Anchilosi delle articolazioni della mano in posizione favorevole:	35% fisso

**Ipotesi valutativa (compromissione polsi, mani e piedi)**

St	Invaldit� INPS	Invaldit� civile
1-2	Capacit� funzionale completa o adeguata, con qualche disagio o handicap per ipomobilit� di una o pi� articolazioni	Nessuna invalidit� o invalidit� civile fino ad 1/3
3	Possibile invalidit� per i soggetti con attivit� lavorative confacenti pesanti	Invaldit� civile pari al 41% + 5% se l'attivit� lavorativa confacente richiede sollecitazioni delle articolazioni infiammate.
4	Possibile invalidit� per i soggetti anche con attivit� lavorative confacenti medie e sollecitazioni delle articolazioni compromesse	Invaldit� civile pari al 50% maggiorata in proporzione alla limitazione dei movimenti articolari polsi e mani e 5% come sopra.
5	Invaldit� e possibile inabilit� a seconda dell'estensione dei fenomeni.	Dal 74% in su, compresa l'indennit� di accompagnamento in caso di completo deficit pensile e/o deambulatorio.

Per le forme mono-oligoarticolari si dovr  valutare caso per caso.

**SPONDILITE ANCHILOSANTE****Diagnosi**

Criterio a doppia entrata per la classificazione della spondiloartropatia proposta dal European Spondiloartropathy Study Group (8).

**Criteri maggiori:****1. Dolore infiammatorio del rachide vertebrale.**

Sintomi anamnestici o in atto di dolore al rachide con 4 delle seguenti caratteristiche:

- inizio prima dei 45 anni;
- inizio subdolo;
- con rigidit  mattutina;
- migliorato dall'esercizio;
- della durata di almeno 3 mesi.

**2. Sinovite.**

Artrite pregressa o in atto, asimmetrica o predominante agli arti inferiori.



***Criteria minori:***

**1. Storia familiare.**

Presenza nella parentela di primo o secondo grado di alcune delle seguenti caratteristiche:

- spondilite anchilopoietica;
- psoriasi;
- uveite acuta;
- artrite reattiva;
- malattia infiammatoria intestinale.

**2. Psoriasi.**

Psoriasi pregressa o in atto, diagnosticata da un medico.

**3. Malattia infiammatoria intestinale.**

Malattia di Crohn o colite ulcerosa pregressa o in atto, diagnosticata da un medico, confermata da esami radiologici o endoscopici.

**4. Dolore alternante alle natiche.**

Dolore pregresso o in atto alternante tra la regione glutea destra o sinistra.

**5. Entesopatia.**

Dolore spontaneo o ipersensibilità alla palpazione della sede d'inserzione del tendine d'Achille o della fascia plantare pregressi o in atto.

**6. Diarrea acuta.**

Episodio di diarrea avvenuto entro un mese prima dell'artrite.

**7. Uretrite.**

Episodi di uretrite o cervicite non gonococciche avvenuti entro un mese prima dell'artrite.

**8. Sacroileite.**

Di grado 2-4 bilaterale o 3-4 monolaterale (grading radiografico: 0 = normale; 1 = possibile; 2 = minima; 3 = moderata; 4 = anchilosi).

Per la diagnosi sono necessari 1 criterio maggiore ed uno minore (sensibilità 87%; specificità 87%)(2).

Criterio ad entrata multipla per la classificazione della spondiloartropatia proposta da Amor et al. (9).

<b><i>Sintomi clinici o storia pregressa di:</i></b>	<b>punteggio</b>
1. dolore lombare e dorsale notturno e/o rigidità mattutina area dorso lombare	1
2. oligoartrite asimmetrica	2
3. dolore alle natiche (se a natiche alterne)	1(2)
4. dattilite	2
5. entesopatia ben definita	2
6. uveite anteriore acuta	2
7. uretrite o cervicite non gonococciche avvenute entro un mese prima dell'artrite	1
8. episodio di diarrea avvenuto entro un mese prima dell'artrite	1
9. psoriasi o balanite o malattia infiammatoria intestinale	2
<b><i>Reperti radiologici:</i></b>	
10. sacroileite $\geq$ grado 2 se bilaterale, $\geq$ grado 3 se monolaterale	2
<b><i>Background genetico:</i></b>	
11. presenza di antigene HLA B27 e/o storia familiare di spondilite anchilosante, artrite reattiva, uveite, psoriasi o malattia infiammatoria intestinale	2
<b><i>Risposta al trattamento:</i></b>	
12. miglioramento drammatico entro 48 ore dall'assunzione di FANS o rapida recidiva del dolore dopo cessazione dell'assunzione	2
Per la diagnosi sono necessari 6 punti (sensibilità 90%; specificità 86,6%) (2).	

### **Complicanze articolari tardive**

- Spondilodiscite (crollo del disco intervertebrale associato a fenomeni erosivi da osteite dei piatti v.);
- fratture secondarie (cervicale e dorsale);
- sublussazione atlo-epistrofea;
- sindrome della cauda equina;
- coxite.

### **Complicanze extra-articolari**

- Impegno oculare: uveite anteriore (25%);
- fibrosi apicale polmonare (2%) con possibile evoluzione cavitaria;
- aortite con insufficienza aortica e blocco A-V.

<b><i>Valutazione Medico legale</i></b>		
<b>Riferimenti alla tabella di cui al D.M. 5 febbraio 1992:</b>		
7004	Spondiloartrite anchilopoietica	55% fisso
7001	Anchilosi totale del rachide	75% fisso

**Ipotesi valutativa**

I) Spondiloartrite accertata con discreta motilità delle sacro iliache e del rachide lombare

<b>Invalidità INPS</b>	<b>Invalidità civile</b>
Nessuna invalidità	Invalidità civile fino ad 1/3

II) Spondilite anchilosante con evidente limitazione delle sacro iliache e del rachide lombare

<b>Invalidità INPS</b>	<b>Invalidità civile</b>
Possibile invalidità per i soggetti con attività confacenti pesanti	Invalidità civile pari al 55%

III) Spondilite anchilosante accertata con anchilosi totale del rachide in posizione favorevole

<b>Invalidità INPS</b>	<b>Invalidità civile</b>
Invalidità per i soggetti con attività lavorative confacenti pesanti. Possibile invalidità per i soggetti con attività lavorative confacenti medie e leggere	Invalidità civile pari al 75%

IV) Spondilite anchilosante accertata con anchilosi totale del rachide in grave cifosi, contrattura in flessione di anche e ginocchia

<b>Invalidità INPS</b>	<b>Invalidità civile</b>
Invalidità o possibile inabilità	Invalidità civile fino al 100%.

**Diagnosi**

Criteria A.R.A. (1982) (4) per la classificazione del LES rivisti nel 1997 (5)

<b>LES</b>	
<b>Criteri</b>	<b>Definizione</b>
<b>1. Rash malare</b>	Eritema fisso, piatto o sollevato, agli zigomi, tendente a risparmiare le pieghe nasolabiali
<b>2. Rash discoide</b>	Placche eritematose rialzate con aderente desquamazione cheratosica e addensamento follicolare; cicatrizzazione atrofica (nelle lesioni più vecchie)
<b>3. Fotosensibilità</b>	Rash cutaneo per reazione anomala all'esposizione solare (nell'anamnesi o nell'esame obiettivo)
<b>4. Ulcere orali</b>	Ulcerazioni orali o naso faringee, di solito non dolenti
<b>5. Artrite</b>	Artrite non erosiva che coinvolge 2 o più articolazioni periferiche con dolenzia, tumefazione o versamento
<b>6. Sierosite</b>	<p>a) Pleurite (dolore pleurico nell'anamnesi o sfregamento o versamento pleurico oppure</p> <p>b) Pericardite (alterazioni ECG, sfregamento o versamento pericardico)</p>
<b>7. Disturbi renali</b>	<p>a) Proteinuria persistente &gt; 0,5 g/die o &gt; 3+ nello stick oppure</p> <p>b) Cilindri cellulari (eritrociti, granulari, tubulari, misti)</p>
<b>8. Disturbi neurologici</b>	<p>a) Convulsioni in assenza di possibile causa farmacologica o disordini metabolici (uremia, chetoacidosi o squilibri elettrolitici) oppure</p> <p>b) Psicosi in assenza di possibile causa farmacologica o disordini metabolici (uremia, chetoacidosi o squilibri elettrolitici)</p>
<b>9. Alterazioni ematologiche</b>	<p>a) Anemia emolitica con reticolocitosi oppure</p> <p>b) Leucopenia &lt; 4000/mm<sup>3</sup> in 2 o più occasioni oppure</p> <p>c) Linfopenia &lt; 1500/mm<sup>3</sup> in 2 o più occasioni oppure</p> <p>d) Trombocitopenia &lt; 100.000/mm<sup>3</sup> in assenza di possibile causa farmacologica</p>
<b>10. Disordini immunologici</b>	<p>a) Cellule LE positive oppure</p> <p>b) Anticorpi anti-DNA nativo a titolo anormale oppure</p> <p>c) Anticorpi anti-antigene nucleare Sm oppure</p> <p>d) Anticorpi antifosfolipidi basati su:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• abnormi livelli sierici di anticorpi anticardiolipina IgG o IgM;</li> <li>• positività della ricerca dell'anticoagulante lupico (La) ai metodi standard;</li> <li>• falsa positività sierologica alla sifilide per almeno 6 mesi, confermata dal test di immobilizzazione del <i>Treponema pallidum</i> o con FTA-ABS</li> </ul>
<b>11. Anticorpi antinucleo</b>	Titolo anormale degli anticorpi antinucleo alla immunofluorescenza o a test equivalenti, in assenza di farmaci che inducano una sindrome tipo lupus

Un paziente viene considerato malato di LES se presenta contemporaneamente o in successione almeno 4 degli 11 criteri (sensibilità 96%; specificità 96%) (2).

## Quadro clinico

MANIFESTAZIONI GENERALI. Astenia marcata; febbre; perdita di peso.

ALTERAZIONI EMATOLOGICHE. Anemia, leucopenia e piastrinopenia.

MANIFESTAZIONI CUTANEO-MUCOSE.

MANIFESTAZIONI ARTICOLARI E MUSCOLO-SCHELETRICHE. Artrite e miosite.

MANIFESTAZIONI CARDIACHE. Pericardite, miocardite, endocardite verrucosa atipica di Libman e Sacks.

MANIFESTAZIONI PLEUROPOLMONARI. Pleurite; polmonite acuta; polmonite interstiziale cronica; ipertensione polmonare; embolia polmonare.

MANIFESTAZIONI GASTROENTERICHE, PANCREATICHE ED EPATICHE. Gastrite; ulcera peptica; entero-colite; pancreatite; epatite lupica; ascite.

IMPEGNO RENALE. Classe I (normale); classe II (mesangiale); classe III (glomerulonefrite proliferativa focale); classe IV (glomerulonefrite proliferativa diffusa); classe V (glomerulonefrite membranosa).

MANIFESTAZIONI NEUROLOGICHE. Sindrome cerebrali organiche; psicosi; accessi epilettici; cefalea; disturbi extrapiramidali (corea; tremori; emiballismo, atetosi); lesioni neurologiche focali; mielite trasversa; mononeurite multipla; neuropatia demielinizzante acuta o cronica.

### *Valutazione Medico legale*

Riferimenti alla tabella di cui al D.M. 5 febbraio 1992:

9320	LES senza grave impegno viscerale	41-50%
6438	Glomerulonefrite da immunocomplessi con I.R. lieve	61-70%
6481	Sindrome nefrosica con I.R. grave	81-90%
6482	Sindrome nefrosica con I.R. lieve	31-40%
1101	Sindrome psicorganica lieve	11-20%
1102	Sindrome psicorganica media	21-30%
1103	Sindrome psicorganica grave	41-50%
1002	Demenza iniziale	61-70%
1002	Demenza grave	100% fisso
7346	Sindrome extrapiramidale grave	91-100%
7346	Sindrome extrapiramidale	41-50%
2001	Epilessia generalizzata con crisi annuali	20% fisso
2002	Epilessia generalizzata con crisi mensili	46% fisso
2003	Epilessia generalizzata con crisi plurisettimanali o quotidiane	100% fisso

**Ipotesi valutativa**

I) LES accertato in trattamento cronico senza impegno viscerale

<b>Invalidità INPS</b>	<b>Invalidità civile</b>
Nessuna invalidità.	Invalidità civile fino ad 1/3.

II) LES accertato in trattamento cronico senza grave impegno viscerale

<b>Invalidità INPS</b>	<b>Invalidità civile</b>
Possibile invalidità per i soggetti con attività lavorative confacenti pesanti	Invalidità civile pari al 41-50%.

III) LES accertato in trattamento cronico con impegno pluriviscerale di medio grado

<b>Invalidità INPS</b>	<b>Invalidità civile</b>
Invalidità per i soggetti con attività lavorative confacenti pesanti. Possibile invalidità per i soggetti con attività lavorative confacenti medie e leggere	Invalidità civile pari al 70-80%.

IV) LES accertato in trattamento cronico con grave impegno viscerale

<b>Invalidità INPS</b>	<b>Invalidità civile</b>
Invalidità o possibile inabilità	Invalidità civile fino al 100%; possibile indennità di accompagnamento

**SCLERODERMIA****Classificazione (3)****Sclerosi sistemica**

Cutanea diffusa (decorso rapido su tutta la superficie corporea, impegno viscerale);

cutanea limitata (ex CREST: calcinosi, Raynaud, esofagopatia, sclerodattilia; telengectasie).

**Sclerodermia localizzata**

Lineare (dell'età infantile, con zone di atrofia muscolare sottostante le lesioni); morfea (chiazze cutanee).

**Sclerosi sistemica associata ad altre connettiviti (sindromi overlap)**

Sjögren;

polimiosite;

LES;

cirrosi biliare primitiva;

tiroidite di Hashimoto.

## **Sclerodermia indotta da sostanze tossiche**

Cloruro di vinile;  
solventi organici (benzene, toluene);  
silicone;  
olio di colza avariato;  
farmaci (bleomicina, pentazocina).

## **Diagnosi**

Criteri A.C.R. (1980) per la classificazione della sclerosi sistemica (6).

### **Criterio maggiore**

Sclerodermia prossimale alle dita

### **Criteri minori**

Sclerodattilia.

Ulcere necrotiche o perdita di sostanza alle dita.

Fibrosi bilaterale alle basi polmonari alla Rx.

Devono essere soddisfatti il criterio maggiore o almeno due criteri minori (sensibilità 97%; specificità 98%) (2).

## **Quadro clinico**

MANIFESTAZIONI CUTANEE.

- Sclerosi cutanee (1. Edema ed ispessimento; 2. Sclerosi ed adesione ai piani sottostanti; assottigliata ed atrofica). Interessano le mani che vanno incontro a progressiva retrazione, con deformità in flessione ed estensione a polsi ed avambracci. Facies sclerodermica.
- Discromie: chiazze melanodermiche o ipopigmentate.
- Calcinosi: depositi grossolani di fosfato di calcio mani o paraarticolari.

ALTERAZIONI VASCOLARI.

Teleangectasie e fenomeno vasospastico di Raynaud con ulcere e necrosi.

MANIFESTAZIONI ARTICOLARI. Mono-oligoartrite mani, polsi, ginocchia, caviglie; osteoporosi; miosite.

MANIFESTAZIONI VISCERALI.

- Fibrosi interstiziale bibasilarare ingravescente; pleurite, polmonite ab ingestis; ipertensione polmonare.
- Sostituzione fibrosa della muscolatura liscia esofagea, con disfagia per i solidi poi per i liquidi; reflusso gastro-esofageo, esofagite; atonia esofagea; stenosi serrata del cardias; ernia gastrica jatale; fibrosi intestinale con con quadri subocclusivi.
- Miocardiopatia restrittiva e blocchi di conduzione; aritmie ipercinetiche ventricolari maggiori; microangiopatia coronarica. Le aritmie rappresentano oggi la più frequente causa di morte dei malati sclerodermici.
- Nefropatia sclerodermica con microematuria e proteinuria o insufficienza rena-

le lieve-media o rapidamente progressiva (crisi renale) con ipertensione arteriosa maligna.

- Sclerosi congiuntivale e cheratocongiuntivite secca.

<b>Valutazione Medico legale</b>		
Riferimenti alla tabella di cui al D.M. 5 febbraio 1992:		
7201	Anchilosi delle articolazioni della mano in posizione favorevole	35% fisso
7213	Anchilosi o rigidità di mano superiore al 70%	46% fisso
7219	Anchilosi radiocarpica	21% fisso
6431	Fibrosi polmonare interstiziale diffusa idiopatica	95% fisso
6438	Glomerulonefrite da immunocomplessi con I.R. lieve	61-70%
6002	Aritmie gravi pace-maker non applicabile	100% fisso
6441	Miocardipatie I Cl. N.Y.H.A.	21-30%
6442	Miocardipatie II Cl. N.Y.H.A.	41-50%
6443	Miocardipatie III Cl. N.Y.H.A.	71-80%
6444	Miocardipatie IV Cl. N.Y.H.A.	100% fisso

La malattia presenta periodi di attività alternati a fasi di remissione.

### **Ipotesi valutativa**

I) Scl accertata senza impegno viscerale

<b>Invalidità INPS</b>	<b>Invalidità civile</b>
Nessuna invalidità	Invalidità civile fino ad 1/3.

II) Scl con deficit prensile senza impegno viscerale

<b>Invalidità INPS</b>	<b>Invalidità civile</b>
Possibile invalidità per i soggetti con attività lavorative confacenti pesanti ed esposizione al freddo	Invalidità civile pari al 41-50%.

III) Scl con impegno di polmone, cuore o rene di lieve-medio grado

<b>Invalidità INPS</b>	<b>Invalidità civile</b>
Invalidità per i soggetti con attività lavorative confacenti pesanti e medie	Invalidità civile pari al 70-80%.

IV) con impegno di polmone, cuore o rene di grado severo

<b>Invalidità INPS</b>	<b>Invalidità civile</b>
Invalidità o possibile inabilità	Invalidità civile fino al 100%; possibile indennità di accompagnamento



## POLIDERMATOMIOSITE

### *Diagnosi*

Criteri per la classificazione della PDM proposti da Tanimoto et al. nel 1995 (7)

<b>Criteri cutanei</b>	
<b>1. Rash eliotropo</b>	Eritema edematoso rosso porpora della palpebra superiore
<b>2. Segno di Gottron</b>	Macchie o eritema rosso porpora cheratosico, atrofico sulla superficie estensoria delle metacarpofalangee ed interfalangee prossimali e distali
<b>3. Eritema estensorio</b>	Eritema rosso violaceo, lievemente sopraelevato, sopra il gomito e le ginocchia
<b>Criteri per la polimiosite</b>	
<b>1. Debolezza muscolare prossimale</b>	Interessa gli arti ed il tronco
<b>2. Aumento del livello sierico degli enzimi muscolari CK (creatin chinasi) o aldolasi</b>	
<b>3. Dolorabilità muscolare alla palpazione o spontanea</b>	
<b>4. Alterazioni elettromiografiche</b>	Potenziali d'azione delle unità motorie polifasiche di breve durata ed ampiezza; fibrillazione spontanea.
<b>5. Anticorpi anti-Jo1</b>	
<b>6. Artralgie o artriti non distruttiva</b>	
<b>7. Segni infiammatori sistemici.</b>	Febbre > 37°C all'ascella; elevati livelli di PCR sierica o VES > 20 mm/h.
<b>8. Reperti patologici compatibili con miosite flogistica.</b>	Infiltrazione infiammatoria del muscolo scheletrico con degenerazione o necrosi delle fibre muscolari (fagocitosi attiva, nuclei centrali o zone di rigenerazione attiva).

Un paziente viene considerato malato di PDM se presenta contemporaneamente almeno 1 dei criteri cutanei e 4 della polimiosite (sensibilità 94,1%; specificità 90,3%) (2).

### **Quadro clinico**

MANIFESTAZIONI MUSCOLARI.

Debolezza ai muscoli dei cingoli, del collo, del torace, della masticazione, deglutizione e fonazione. MAI i muscoli oculomotori.

MANIFESTAZIONI ARTICOLARI.

Artralgie nelle fasi di acuzie.

MANIFESTAZIONI GASTROINTESTINALI.

Disfagia; lesioni ulcerose su base vasculitica.

INTERESSAMENTO POLMONARE.

Pneumopatia interstiziale con s. disventilatoria di tipo restrittivo e ridotta diffusione polmonare.

INTERESSAMENTO CARDIACO.

BA-V di I, II e III grado.

<b>Valutazione Medico legale</b>		
Riferimenti alla tabella di cui al DM 5 febbraio 1992:		
6431	Fibrosi polmonare interstiziale diffusa idiopatica	95% fisso
6438	Glomerulonefrite da immunocomplessi con I.R. lieve e per analogia	61-70%
7301	Atrofia muscolare cronica progressiva infantile	95% fisso
3004	Lesione bil. Nervi IX-X-XI e XII (deficit deglut., fonaz., linguaggio)	91-100%

### **Ipotesi valutativa della sclerosi sistemica**

I) PDM accertata in buon compenso terapeutico

<b>Invalidità INPS</b>	<b>Invalidità civile</b>
Nessuna invalidità	Invalidità civile fino ad 1/3.

II) PDM in mediocre compenso con terapia immunosoppressiva

<b>Invalidità INPS</b>	<b>Invalidità civile</b>
Possibile invalidità per i soggetti con attività lavorative confacenti pesanti (usura)	Invalidità civile pari al 41-50%.

III) con impegno di polmone, rene e/o muscolatura respiratoria di lieve-medio grado

<b>Invalidità INPS</b>	<b>Invalidità civile</b>
Invalidità per i soggetti con attività lavorative confacenti pesanti; Possibile invalidità per i soggetti con attività lavorative confacenti medie	Invalidità civile pari al 70-80%.

III) con impegno di polmone, rene, muscolatura respiratoria, fonatoria, della deglutizione, dei cingoli di grado severo

<b>Invalidità INPS</b>	<b>Invalidità civile</b>
Invalidità o possibile inabilità	Invalidità civile fino al 100%; possibile indennità di accompagnamento in casi eccezionali.

## CONNETTIVITE MISTA

### *Diagnosi*

A) Criteri preliminari per la diagnosi di connettivite mista (1987) (10).

### **Sintomi comuni**

Fenomeno di Raynaud

Tumefazione dita e mani

### **Anticorpi anti-nRNP**

### **Quadri misti**

A. Manifestazioni simil-LES	B. Manifestazioni simil-Scl	C. Manifestazioni simil-PM
1. Poliartrite 2. Linfadenopatia 3. Eritema al volto 4. Pericardite e pleurite 5. Leucopenia e trombocitopenia	1. Sclerodattilia 2. Fibrosi polmonare, insufficienza respiratoria restrittiva o riduzione della diffusione del CO 3. Ipomobilità o dilatazione dell'esofago	1. Debolezza muscolare 2. Aumento sierico degli enzimi muscolari (CPK) 3. Segni di alterazione muscolare all'EMG

Per la diagnosi di connettivite mista devono essere soddisfatte le seguenti tre condizioni:

1. Presenza di almeno uno dei sintomi comuni.
2. Positività dell'anti-nRNP.
3. Presenza di una o più manifestazioni di almeno due tra i quadri A, B, C.

B) Criteri per la diagnosi di connettivite mista (1987) (11), validato (1996) (12).

### ***Criterio sierologico:***

**Alto titolo di anticorpi anti-RNP.** Titolo all'emoagglutinazione  $\geq 1:1600$

### ***Criteri clinici:***

1. **Edema delle mani.**
2. **Sinovite.**
3. **Miosite** biologicamente o istologicamente provata.
4. **Fenomeno di Raynaud.**
5. **Acrosclerosi** con o senza sclerosi sistemica prossimale.

Devono essere soddisfatti il criterio sierologico e almeno tre criteri clinici (sensibilità 62,5%; specificità 86,2%) (2).

C) Criteri per la diagnosi di connettivite mista (1991) (13), validato (1996) (12).

### ***Criterio sierologico:***

**Alto titolo di anticorpi anti-RNP.** Titolo all'emoagglutinazione  $\geq 1:2000$

### ***Criteri clinici:***

**2 a. Fenomeno di Raynaud.****2 b. Sinovite.****2 c. Miosite****2 d. Edema delle mani.**

Devono essere soddisfatti il criterio sierologico, il criterio 2a. e almeno due degli altri criteri clinici (sensibilità 62,5%; specificità 86,2%) (2).

**Quadro clinico**

MANIFESTAZIONI GENERALI. Astenia, anoressia, calo ponderale, linfadenopatia, artromialgie e febbre.

MANIFESTAZIONI CUTANEE. Fenomeno di Raynaud, edema con dita delle mani a salsicciotto; ecc.

MANIFESTAZIONI ARTICOLARI. Poliartralgie o franca artrite.

MANIFESTAZIONI MUSCOLARI. Mialgie o miosite con aumento degli enzimi muscolari.

INTERESSAMENTO ESOFAGEO. Pirosi, rigurgiti e disfagia, alterazioni della motilità.

INTERESSAMENTO POLMONARE. Fibrosi interstiziale con s. disventilatoria restrittiva e deficit di diffusione; pleurite; ipertensione polmonare.

MANIFESTAZIONI NEUROLOGICHE. Neuropatia del trigemino; neuropatia periferica; s. del tunnel carpale.

IMPEGNO RENALE. Glomerulonefrite membranosa; meno comunemente la mesangiale, la proliferativa diffusa e la membrano proliferativa.

**Evoluzione**

Nella maggior parte dei casi l'evoluzione è buona e la malattia va in remissione o viene controllata con basse dosi di corticosteroidi. Nel 10-20% dei pazienti evolve verso una franca Scl, spesso overlap; talvolta si assiste ad una transizione verso il LES.

***Valutazione Medico legale***

Riferimenti alla tabella di cui al DM 5 febbraio 1992:

Assenti voci specifiche, si possono utilizzare per analogia quanto indicato per le altre malattie autoimmuni.

**Ipotesi valutativa della connettivite mista****I) CM accertata ed in remissione dopo terapia**

<b>Invalidità INPS</b>	<b>Invalidità civile</b>
Non invalidità	Invalidità civile fino ad 1/3.

**II) CM accertata in trattamento terapeutico cronico**

<b>Invalidità INPS</b>	<b>Invalidità civile</b>
Possibile invalidità per i soggetti con attività lavorative confacenti pesanti;	Invalidità civile pari al 41-50%.

**III) CM accertata in evoluzione verso la Scl, con impegno viscerale di medio grado**

<b>Invalidità INPS</b>	<b>Invalidità civile</b>
Invalidità per i soggetti con attività lavorative confacenti pesanti; Possibile invalidità per i soggetti con attività lavorative confacenti medie	Invalidità civile pari al 70-80%.

**III) CM in evoluzione verso la Scl, le overlap o il LES + impegno viscerale severo**

<b>Invalidità INPS</b>	<b>Invalidità civile</b>
Invalidità o possibile inabilità	Invalidità civile fino al 100%; possibile indennità di accompagnamento in casi eccezionali.

**BIBLIOGRAFIA**

- 1) ARNETT F.C., EDWORTHY S.M., BLOCH D.A., et al.: «*The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis*». *Arthritis Rheum.* 1988, 31:315-324.
- 2) FAUTREL B., BOURGEOIS P.: «*Systemic diseases. Criteria manual 1998*». Pfizer International INC, 1998.
- 3) TODESCO S., GAMBARI P.F.: «*Malattie reumatiche*». McGraw Libri Italia srl, Milano, 1993.
- 4) TAN EM, COHEN A.S., FRIES J.F., et al.: «*The 982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus*». *Arthritis Rheum.* 1982, 25:1271-1277.
- 5) HOCHBERG M.: «*Updating the American College of heumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus*». *Arthritis Rheum.* 1997, 40:1725-1734.
- 6) SUBCOMITTEE FOR SCLERODERMIA CRITERIA OF THE AMERICAN RHEUMATISM ASSOCIATION DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC CRITERIA COMMITTEE.: «*Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma)*». *Arthritis Rheum.* 1980, 23:581-590.
- 7) TANIMOTO K., NAKANO K., KANO S., et al.: «*Classification criteria for polimiositis and dermatomyositis*». *J. Rheumatol.* 1995, 22:668-674.
- 8) DOUGADOS M., VAN DER LINDEN S., JUHLIN R., et al.: «*The European Spondyloarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondyloarthropathy*». *Arthritis Rheum.* 1991, 34:1218-1227.
- 9) AMOR B., DOUGADOS M., MIJIYAWA M.: «*Critères de classification des spondyloarthropathies*». *Rev. Rhum. Mal. Osteoartic.*, 1990, 57:85-89.
- 10) KASUKAWA R., SHARP G.C.: «*Mixed Connective Tissue Disease and Antinuclear Antibodies*». Elsevier Uitgeverij, Amsterdam, 1987.
- 11) ALARCO-SEGOVIA D., VILLAREAL M.: «*Classificatio and diagnostic criteria for mixed connective tissue diseases*». In Kasukawa R., Sharp G.C.: «*Mixed Connective Tissue Disease and Antinuclear Antibodies*». Elsevier Uitgeverij, Amsterdam, 1987:33-40.
- 12) AMIGUE J.M., CANTAGREL A., ABBAL M., MAZIERES B.: «*Comparative study of 4 diagnosis criteria sets for mixed connective tissue diseases in patients with anti-RNP antibodies*». *J. Rheumatol.*, 1996, 23:2055-2062.
- 13) KAHN M.F., APPELBOOM T.: «*Syndrome de Sharp*». In Kahn M.F., Peltier A.P., Meyer O., Piette J.C., Ed.: «*Les maladies systémiques*». 3<sup>rd</sup> ed. Paris: Flammarion, 1991:545-556.

## Norme redazionali per gli Autori

**L**a “Rassegna di Medicina Legale Previdenziale”, di seguito denominata MP, pubblica lavori originali su argomenti di medicina legale e/o di discipline cliniche di interesse previdenziale.

L’invio del dattiloscritto sottintende che il lavoro non è già stato pubblicato e che, se accettato, non verrà pubblicato altrove né integralmente né parzialmente se non a condizione che ne venga citata la fonte.

La collaborazione è aperta a tutti.

I lavori esprimono contenutisticamente i personali convincimenti dei rispettivi Autori che assumono a carico la responsabilità piena di quanto affermato.

La Rivista, pertanto, non impegna in tal senso la sua responsabilità, pur riservandosi il diritto di non pubblicare quegli elaborati pervenuti che siano in palese contrasto con le linee strategiche perseguite dall’Istituto Nazionale della Previdenza Sociale.

I lavori vengono sottoposti all’esame del Comitato di Redazione che, quindi, può accettarli, rifiutarli, accettarli con riserva e facoltà sia di suggerire agli Autori eventuali modifiche sia di apportarle autonomamente qualora esse non entrino nella sostanza del prodotto.

La Redazione della rivista correggerà d’ufficio le bozze in base all’originale pervenuto.

Gli originali - testo, grafici, fotografie, tabelle - non saranno restituiti, anche se non pubblicati.

I dattiloscritti devono pervenire - via posta - al seguente indirizzo:

Direttore Scientifico di MP - Maurizio Ceccarelli Morolli

Coordinamento Generale Medico Legale

Via Chopin, 49 - 00144 - ROMA

La Redazione declina ogni responsabilità per eventuali smarrimenti del plico.

Gli Autori devono spedire l'elaborato in duplice copia e corredarlo, ove possibile, di relativo disk-file verificato con idoneo Viruscan e digitato in videoscrittura preferibilmente Windows-compatibile; inoltre, deve essere allegata una lettera di autorizzazione alla pubblicazione dove sia specificato l'esatto recapito postale a cui si desidera ricevere eventuale corrispondenza.

La Rivista prevede attualmente:

*Sezioni comunque presenti*

- 1) editoriali
- 2) lavori scientifici originali
- 3) consulenze tecniche di parte e/o d'ufficio

*Sezioni non costantemente presenti*

- 1) posta per il Direttore Scientifico
- 2) comunicazioni, convegni/congressi e loro resoconti
- 3) angolo dell'infermiere

## DATTILOSCRITTI

I lavori devono essere dattiloscritti chiaramente; tutte le pagine, comprese quelle della bibliografia, devono essere progressivamente numerate. L'elaborato deve svolgersi su una media di circa 20-25 pagine, essendo tuttavia ammesse eccezioni.

## TABELLE

Le tabelle, numerate progressivamente con numeri arabi, devono essere battute su fogli separati dal testo. La didascalia deve contenere le informazioni necessarie per interpretare la tabella stessa. Nel punto del testo dove si esplica il significato della tabella proposta, la parola "tabella" deve essere scritta per esteso e seguita dal numero d'ordine.

## FIGURE E GRAFICI

Le figure e i grafici devono essere numerati progressivamente con numeri arabi. Per le sole figure, le rispettive didascalie devono essere stampate su fogli a parte.

Nel dattiloscritto deve essere indicato il posto loro destinato.

Eventuali grafici e fotografie - che possono essere pubblicati solo in bianco e nero - devono essere ben contrastati e stampati con le dizioni chiare e leggibili e contrassegnati con le indicazioni "alto" e "basso".

---



Nel punto del testo dove si esplica il significato della figura proposta, la parola “figura” deve essere scritta per esteso e seguita dal numero d’ordine.

## RIASSUNTO

Il riassunto deve esporre in modo conciso (30 righe dattiloscritte circa), ma in modo sufficientemente illustrativo, il contenuto, i risultati e le conclusioni del lavoro.

## BIBLIOGRAFIA

La correttezza e la completezza delle citazioni bibliografiche, che devono essere elencate in fogli a parte e non in calce alle pagine del lavoro, ricade sotto la responsabilità dell’Autore. La bibliografia, che deve comprendere i soli Autori citati nel testo, va numerata con numeri arabi e posta in ordine alfabetico.

Per ogni voce si devono riportare:

- il cognome e l’iniziale del nome degli Autori: si devono elencare tutti gli Autori se fino a quattro, mentre se in numero superiore vanno elencati solo i primi tre seguiti da: ...e coll.;
- il titolo originale dell’articolo;
- il titolo della Rivista;
- l’anno della pubblicazione;
- il numero del volume;
- il numero di pagine iniziale e finale.

Per pubblicazioni non periodiche, devono essere indicati il cognome e l’iniziale del nome degli Autori; il titolo; il luogo di pubblicazione; l’Editore; l’anno di pubblicazione; specificare il sito internet, nel caso che la bibliografia sia on-line.

## INTERNET

Documenti e materiali pubblicati possono essere mostrati, riformattati e stampati esclusivamente ad uso personale. Senza il consenso dell’Editore, gli utenti internauti accettano di non riprodurre, ritrasmettere, fornire, vendere, divulgare o diffondere le informazioni, i documenti e i materiali pubblicati su **www.inps.it** .

---

*Direttore:* ANTONIO PRAUSCELLO - *Direttore Responsabile:* ANNALISA GUIDOTTI

---

REDAZIONE E AMMINISTRAZIONE

INPS - Direzione Generale

Relazioni Esterne

Via Ciri il Grande, 21 - 00144 Roma - Eur

Tel. 06/59055125 - Fax 06/59055114

[www.inps.it](http://www.inps.it) (Informazioni → le pubblicazioni)

Fotocomposizione e Stampa: Interstampa s.r.l.

Via Barbana, 33 - 00142 Roma - Tel. 06.54.03.349

[www.interstampa.it](http://www.interstampa.it) - EMAIL: [info@interstampa.it](mailto:info@interstampa.it)

---

Autorizzazione Tribunale di Roma N. 39488 del 6 luglio 1998

---

Finito di stampare nel mese di marzo 2003