

...prossimamente...

# DOPPIA INIBIZIONE

della sintesi e dell'assorbimento del colesterolo



**MERCK SHARP & DOHME**  
Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A.  
Via G. Fabbro, 6  
00131 Roma  
www.umivadis.it info@umivadis.it

09-06-VI7061-299-1

GIORNALE DI GERONTOLOGIA, LIII/4, 141-184, 2005

ISSN 0017-0305

# GIORNALLE DI GERONTOLOGIA

Il Piano Nazionale della Prevenzione, la medicina geriatrica e gli anziani fragili  
Agosto 2005  
Volume LIII  
Numero 4

Recenti progressi della terapia anti-invecchiamento

La reazione infiammatoria sistemica e la disfunzione multiorgano in medicina geriatrica

Ruolo diagnostico dell'elettrocardiogramma dinamico (Holter) nella diagnosi di sincope nei pazienti anziani

*Critical illness myopathy and neuropathy* (C.RI.MY.NE.): un caso clinico in un paziente anziano

La stampa quotidiana, la Medicina e la Geriatria



Organo ufficiale della Società Italiana di Gerontologia e Geriatria



**PACIN**editore  
**M E D I C I N A**

Periodico bimestrale - POSTE ITALIANE SPA, Spedizioni in Abbonamento Postale -  
D.L. 509/2003 con art. 1, comma 10, legge 30/9/2003 art. 1, comma 1, D.C.P.R. n. 146/2001 -  
Aut. Min. di Agric. n. 39/40/2, Roma del 22 gennaio 1993

---

## SOMMARIO

### Editoriali

#### *Editorials*

Il Piano Nazionale della Prevenzione, la medicina geriatrica e gli anziani fragili  
*National Program for Prevention, geriatric medicine and frail old people*  
G. Salvioli 141

Recenti progressi della terapia anti-invecchiamento  
*Recent progresses in anti-aging therapy*  
Z. Gori, G. Cavallini, A. Donati, E. Bergamini 144

### Articolo di aggiornamento

#### *Review*

La reazione infiammatoria sistemica e la disfunzione multiorgano in medicina geriatrica  
*The systemic inflammatory reaction syndrome and the multiple organ dysfunction in geriatric medicine*  
C. Mussi 151

### Articolo originale

#### *Original article*

Ruolo diagnostico dell'elettrocardiogramma dinamico (Holter) nella diagnosi di sincope nei pazienti anziani  
*Diagnostic role of 24 hours ECG monitoring (Holter) in the diagnosis of syncope in the elderly*  
R. Zulli, F. Nicosia, M. De Vecchi, P. Donati, P. Prometti, B. Cossu, G. Romanelli, V. Grassi 167

### Caso clinico

#### *Case report*

*Critical illness myopathy and neuropathy (CRL.MY.NE.): un caso clinico in un paziente anziano*  
*Critical illness myopathy and neuropathy (CRL.MY.NE.) in the elderly: a case report*  
E. Delalio, M.K. Ghisla, G. Spassini, R. Leonardi, V. Grassi 175

### Articolo speciale

#### *Special article*

La stampa quotidiana, la Medicina e la Geriatria  
*Newspapers, Medicine and Geriatrics*  
G. Salvioli 180

---

Informazioni per gli autori comprese le norme per la preparazione dei manoscritti consultabili al sito:  
[www.pacinimedica.it/index\\_statico.htm](http://www.pacinimedica.it/index_statico.htm)



**EDITORIALE**

EDITORIAL

## **Il Piano Nazionale della Prevenzione, la medicina geriatrica e gli anziani fragili**

### **National Program for Prevention, geriatric medicine and frail old people**

G. SALVIOLI

Cattedra di Geriatria e Gerontologia, Università di Modena e Reggio Emilia

**Parole chiave:** Programma di Prevenzione • Medicina geriatrica • Anziano fragile

**Key words:** Prevention Program • Geriatric medicine • Frail elderly

Il Piano Nazionale della Prevenzione (PNP) 2005-2007 tiene conto del peso che alcune patologie croniche hanno sulla salute dei cittadini, sui costi sanitari e del fatto che gli interventi di prevenzione primaria e secondaria e di educazione e promozione della salute sono effettuati in Italia con modalità ed efficacia molto diverse da regione e regione. Il Centro nazionale per la prevenzione e il controllo delle malattie ne ha predisposto le linee operative per pianificare i progetti regionali (<http://www.ccm.ministerosalute.it>).

La legge finanziaria 2005 prevede fra gli obiettivi che le regioni devono conseguire, al fine di ottenere il conguaglio del Fondo nazionale per la sanità, l'attivazione del PNP e la formazione di personale idoneo alla sua realizzazione. Gli ambiti del PNP sono la prevenzione delle patologie cardiovascolari (Progetto cuore - le tavole del rischio escludono notoriamente le persone con più di 70 anni; <http://www.cuore.iss.it>) e delle complicanze del diabete (fra cui il Progetto per l'integrazione, gestione ed assistenza al diabete - IGEA), lo screening dei tumori, il piano delle vaccinazioni e la prevenzione degli incidenti. Le risorse previste sono di circa 240 milioni di euro, integrate da un importo simile a carico delle regioni.

Nel PSP lo spazio riservato alla medicina geriatrica, ai problemi degli anziani e alla prevenzione geriatrica è modesto se si escludono le vaccinazioni (cure primarie) e la prevenzione delle cadute (strutture per anziani, domicilio). La ricerca finalizzata alla soluzione dei problemi e alla prevenzione delle grandi sindromi geriatriche nell'anziano e delle loro conseguenze invalidanti non hanno spazio adeguato in questo piano; c'è da augurarsi che esse abbiano sempre più visibilità e peso nelle iniziative culturali della SIGG e delle sezioni regionali della stessa. A livello europeo c'è la proposta di omogeneizzare le politiche della salute pubblica: la raccomandazione è di puntare fortemente alla correzione degli stili di vita sballati e di proteggere maggiormente il consumatore (igiene e qualità degli alimenti, ma anche dell'aria, ecc.) attraverso una capillare campagna d'informazione

(*Commission for Health and Consumer Protection*); la *Health Action International Europe* (HAI Europe: <http://www.haiweb.org>) ha enunciato strategie per la salute per tutti, realizzabili seguendo i dettami della *European Health Management Association (Enabling Good Health for all)* (vedi: <http://www.ehma.org/home/default.asp>).

Gli interventi della Commissione europea per la salute pubblica, e pertanto indirizzati anche alle persone più vecchie, sono tanti, ma raramente sono specifici per le persone anziane e disabili ([http://europa.eu.int/comm/health/ph\\_overview/strategy/results\\_reflection\\_process\\_en](http://europa.eu.int/comm/health/ph_overview/strategy/results_reflection_process_en)).

In Emilia-Romagna sono stati attivati da tempo i Piani per la Salute (<http://www.ausl.mo.it/pps/01.html>), questa procedura di coinvolgimento e di informazione è da raccomandare per realizzare una prevenzione diffusa e perciò diretta anche alle persone anziane; ma è probabile che i problemi medici ed assistenziali più importanti dei più anziani sfuggono a questa metodologia.

Non si deve dimenticare che esiste un'Agenzia europea per la sicurezza alimentare (è a Parma <http://www.efsa.eu.int>): la presenza di Geriatri o di cultori degli aspetti gerontologici del problema in questa agenzia (come in altre) è veramente minima. Non è difficile prevedere che la ricerca applicata alla popolazione anziana continuerà ad essere carente anche in futuro; le proposte di prevenzione per il raggiungimento dell'invecchiamento con successo (così come i possibili provvedimenti anti-aging, la cui validità è da dimostrare), rappresentano pertinenti obiettivi scientifici che la SIGG deve perseguire. Anche il trattamento delle malattie nel paziente anziano (prevenzione secondaria e a volte terziaria) è spesso un intervento incompleto o incompiuto: per esempio quale percentuale di anziani ipertesi e trattati farmacologicamente risultano effettivamente ben controllati?

Tanti altri aspetti riguardanti la salute dell'anziano non sono stati considerati obiettivi nel PNP e c'è da chiedersi perché; i contenuti della art 1 della nostra Società non sono stati considerati: i Geriatri dovranno fare in modo che all'interno dei singoli obiettivi del PSP (che sarà attuato in ogni regione) siano attivati progetti di intervento dove le persone più vecchie trovano la giusta considerazione. Per esempio l'ictus è una malattia tipicamente senile: da un punto di vista epidemiologico non c'è alcun dubbio; ho notato che questo dato di fatto, anche quando si parla di stroke care, non è citato con le conseguenti evidenti esclusioni ed omissioni.

Per quanto riguarda le vaccinazioni delle persone anziane e in particolare di quelle residenti in struttura, si dovrà implementare sempre di più questa efficace pratica preventiva; la vaccinazione nei setting più dimenticati è un problema rilevante (vedi: <http://www.immunize.org/long-termcare>); si deve includere anche quella anti-pneumococcica; polmonite e influenza sono la quinta causa di morte negli ultra65enni; la vaccinazione anti-influenzale negli anziani riduce il rischio di ospedalizzazione da cardiopatie, malattie cerebrovascolari, polmoniti, e complessivamente la mortalità da tutte le cause <sup>1</sup>.

Nel documento del PSP non è ricordato il problema iatrogeno che interessa molti malati sottoposti a molteplici trattamenti farmacologici senza sufficiente attenzione alle possibili interazioni ed effetti avversi causa di ricoveri ospedalieri e di morte.

Fra le raccomandazioni da perseguire per realizzare un'efficace prevenzione non c'è la *family history*, cioè l'albero genealogico correttamente raccolto con le patologie che vi ricorrono: è sicuramente l'approccio più semplice da perseguire anche a livello di cure primarie per un mirato e tempestivo intervento preventivo <sup>2</sup>.

Come è noto durante il 2004 la popolazione italiana è aumentata di 57.4130 unità (pari all'1%); a ciò ha concorso la diminuzione del numero dei morti non essendosi verificata nel corso del 2004, la supermortalità estiva, anomala, dell'anno precedente <sup>3</sup>; questo dato evidenzia quanto una sfavorevole condizione ambientale possa incidere sulla mortalità soprattutto dei più anziani. Nel PSP non è ricordato questo aspetto della realtà sanitaria (l'assistenza territoriale agli anziani) che diede nel 2003 risultati molto negativi sollevando dubbi sulla sua qualità. Il corretto approccio preventivo al problema citato non è agevole in mancanza di dati su quanto avvenne; l'efficacia delle visite preventive agli anziani che vivono a domicilio non è certa <sup>4</sup> <sup>5</sup>; nelle ricerche disponibili non si fa però riferimento a target come l'eccessiva temperatura della casa e l'igiene ambientale.

La prevenzione mirata all'anziano fragile non è per ora realizzata e non lo sarà nemmeno con l'applicazione degli obiettivi del PSP; è difficile identificare questa categoria mal definita di anziani; la mancanza di una caratterizzazione plausibile ha svilito il significato del termine "fragile", ormai sulla bocca di tutti.

**BIBLIOGRAFIA**

- <sup>1</sup> Nichol KL, Nordin J, Mullooly J, Lask R, Fillbrandt K, Iwane M. *Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly*. N Engl J Med 2003;348:1322-32.
- <sup>2</sup> Guttmacher AE, Collins FS, Carmona RH. *The family history - More important than ever*. N Engl J Med 2004;351:2333-6.
- <sup>3</sup> ISTAT. *Rapporto annuale 2004: dati statistici*. [http://www.istat/dati/catalogo/rapporto 2004/dati.html](http://www.istat/dati/catalogo/rapporto%2004/dati.html)
- <sup>4</sup> van Haastreght JCM, Diederick JPM, van Rossum E, de Witte LP, Crebolder HFJM. *Effects of preventive home visits to elderly people living in the community: systematic review*. BMJ 2000;320:754-8.
- <sup>5</sup> Dalby DM, Sellors JW, Fraser FD, Fraser C, van Ineveld C, Howard M. *Effect of preventive home visits by a nurse on the outcomes of frail elderly people in the community: a randomized controlled trial*. CMAJ 2000;162:497-500.



## Recenti progressi della terapia anti-invecchiamento

### Recent progresses in anti-aging therapy

Z. GORI, G. CAVALLINI, A. DONATI, E. BERGAMINI

Centro di Ricerca Interdipartimentale di Biologia e Patologia dell'Invecchiamento, Pisa

**The process of ageing denotes a postmaturational deterioration of cells and organisms with the passage of time, an increased vulnerability to challenges and a decreased ability to survive. Causes may be found in oxidative damage and not completed cell maintenance, and both of these factors may be considered the primary targets of any antiageing therapy. Levels of lipophylic antioxidant defenses may be the limiting factor of longevity in ad libitum fed animals. An appropriate administration of lipophylic anti-oxidants (polyunsaturated fatty acids, Vitamin E etc) and the stimulation of cytomembranes and organelles renewal by calorie restriction and pharmacological intensification of autophagy are currently available interventions that may extend longevity and retard the onset and help treatment of most age-associated diseases.**

**Key words:** Aging • Anti-aging therapy • Anti-oxidants • Atherosclerosis • Autophagy • Cancer • Hypercholesterolemia • Neurodegenerative diseases • Proteasome

### Introduzione

Ancora oggi si discute se l'invecchiamento biologico sia o meno un processo distinto dalle malattie dell'età anziana<sup>1,2</sup>. Secondo gli autori, i più recenti progressi della biogerontologia starebbero producendo elementi sperimentali a favore del sillogismo di Seneca e Giovenale: in questo mondo finito e imperfetto non c'è niente di perfetto; la salute è cosa di questo mondo; la salute non è perfetta. In altre parole, è plausibile che tutti gli esseri che vivono su questo pianeta non siano in perfetta salute, ma siano affetti da una malattia cronica degenerativa su base genetica, detta invecchiamento, caratterizzata da un periodo di incubazione così lungo da consentire ai pazienti il successo riproduttivo (*Senectus ipsa morbum est*). In questa prospettiva, che è in linea con le attuali definizioni di malattia, l'invecchiamento sarebbe una vera e propria malattia, non un fattore di rischio; e le malattie associate con l'età anziana (quali i tumori, le malattie neurodegenerative e l'aterosclerosi) dovrebbero essere considerate segni o complicazioni di questa malattia universale. Tutto ciò potrebbe destare in noi un rifiuto ingiustificato (a chi può far piacere essere malato per tutta la vita?) cui occorre reagire, perché si tratta invece di una visione piena di ottimismo. Basti pensare che niente può essere fatto contro ciò che è fisiologico, mentre molto si può essere fare contro le malattie. Oggi molte malattie genetiche possono essere curate con successo; ed anche i segni e le complicazioni dell'invecchiamento sono suscettibili di prevenzione e di terapia, perché le lesioni biochimiche responsabili dell'invecchiamento sono ormai note, e stiamo individuando i più convenienti bersagli terapeutici.

## Il processo di invecchiamento

Per invecchiamento biologico si intende un insieme di alterazioni postmaturative di cellule, tessuti e dell'intero organismo con il passare del tempo, con una progressiva riduzione delle funzioni e un conseguente aumento della vulnerabilità da cambiamenti ambientali e della probabilità di andare incontro a morte<sup>3</sup>. Circa le cause di questo processo, sta crescendo il consenso su una teoria: le molecole e le ultrastrutture che costituiscono le cellule sono continuamente soggette ad una grande varietà di forse distruttive, che prendono origine sia nell'ambiente interno dell'organismo che in quello esterno, e le lesioni che ne conseguono possono accumularsi nelle cellule e nei tessuti. Sul piano molecolare, le cause del danno possono essere ritrovate nello stress ossidativo e nell'imperfezione dei meccanismi di mantenimento dell'integrità cellulare: entrambi questi fattori dovrebbero quindi essere considerati come bersagli primari di ogni terapia anti-invecchiamento, perché entrambi sono responsabili del progressivo accumulo di alterazioni molecolari dannose, responsabili del malfunzionamento delle cellule, fin dall'età giovane-adulta<sup>4</sup>. Contrastare lo sviluppo di questi effetti dannosi è un compito che dovrebbe essere intrapreso al più presto, a partire dall'età adulta. In corso di invecchiamento, poi in tutti i sistemi fisiologici possono verificarsi alterazioni secondarie età-dipendenti<sup>5</sup>, che dovrebbero essere riconosciute e diagnosticate con cura, perché possono risentire favorevolmente di terapie palliative. Invece, può essere controindicato curare le alterazioni che costituiscono un compenso fisiologico dei cambiamenti senili (ad esempio, trattare con opoterapie sostitutive alterazioni endocrine utili perché compensatorie)<sup>6</sup>.

## Meccanismi dell'invecchiamento e obiettivi delle terapie anti-invecchiamento

### IL RUOLO DELLO STRESS OSSIDATIVO

L'ipotesi è che dall'uno al due per cento dell'ossigeno che consumiamo vada a generare radicali tossici dell'ossigeno (ROS) a livello dei mitocondri e dei perossisomi. I ROS possono colpire ed alterare il DNA, le proteine e le membrane cellulari, ed anche componenti extracellulari<sup>4</sup>. Ad età avanzata, l'accumularsi di mitocondri e perossisomi difettosi può innalzare la quantità di radicali tossici prodotti per unità di energia generate<sup>7</sup>. Gli effetti dei ROS sono bilanciati dalle difese antiossidanti presenti

nei compartimenti liofili e idrofili delle cellule. Pare che lo stato delle difese antiossidanti liofile sia uno dei fattori che determinano la longevità dei roditori alimentati a volontà (le alterazioni del dolicolo, un antiossidante liofilo si correlerebbero con la longevità<sup>8</sup> mentre le riduzioni su base genetica delle difese antiossidanti dello spazio idrofilo non avrebbero effetto sulla durata della vita<sup>9</sup>). In considerazione dei rapporti stechiometrici e della localizzazione nel doppio strato delle membrane degli acidi grassi poliinsaturi dei fosfolipidi di membrana (PUFA), del dolicolo e della vitamina E, è stato ipotizzato che queste sostanze possano interagire tra loro e costituire un sistema strutturato di trasferimento dei radicali liberi la cui alterazione, nelle membrane invecchiate, potrebbe spiegare l'aumento senile dello stress ossidativo e il malfunzionamento delle proteine di membrana<sup>10</sup>. Le alterazioni della composizione degli acidi grassi mono e di-insaturi dei fosfolipidi di membrana con l'aumentare dell'età rappresenterebbero il più precoce cambiamento pro-ossidante delle membrane cellulari<sup>11</sup>. Merita ricordare che questa alterazione può essere contrastata efficacemente con la stimolazione del rinnovo delle strutture subcellulari indotta dalla restrizione dell'apporto calorico<sup>11</sup> e con un aumento dell'apporto dietetico di PUFA a partire dalla giovane età<sup>12</sup>. L'aumento senile dello stress ossidativo può essere contrastato aumentando l'introduzione di antiossidanti con la dieta opportuna o somministrando farmaci antiossidanti, trattamenti che potrebbero ritardare il processo di invecchiamento e la comparsa di malattie età-associate<sup>13 14</sup>. Si noti però che i livelli dello stress ossidativo sono un segnale importante, utilizzato per controllare la velocità del metabolismo cellulare al fine di regolare funzioni essenziali, quali la trasmissione dei segnali da parte delle membrane e la velocità del flusso sanguigno. La somministrazione prolungata di grandi quantità di antiossidanti potrebbe quindi avere effetti fisiologici indesiderati<sup>15</sup>, tanto che è stato affermato nell'età avanzata dovrebbe essere evitata la assunzione di preparazioni integrative di beta-carotene<sup>16</sup>. La stimolazione del ricambio delle citomembrane e degli organuli cellulari indotta, ad esempio, con la restrizione calorica o l'esercizio fisico può rappresentare un altro rimedio, utile e privo di pericoli, che può ridurre il fabbisogno di antiossidanti<sup>17 18</sup>.

### L'INSUFFICIENZA DEI MECCANISMI DI RIPARAZIONE CELLULARE

L'insufficienza della capacità di riparare le macromolecole danneggiate, le membrane e gli organuli cellulari e di sostituirli con nuove componenti co-

stituisce una importante concausa del processo di invecchiamento, e un doveroso bersaglio di ogni terapia anti-invecchiamento. Nella Tabella I sono ricordati i meccanismi responsabili del mantenimento dell'integrità cellulare, gli effetti dell'invecchiamento e le terapie ad oggi disponibili. I meccanismi di riparazione a livello molecolare possono prendersi cura della riparazione di ogni tipo di danno al DNA, alle proteine e ai lipidi. La degradazione lisosomiale regola il ricambio delle macromolecole e delle strutture subcellulari; una accelerazione del ricambio può facilitare il buon mantenimento anche quando i meccanismi di riparazione molecolare siano malfunzionanti. L'insufficienza dei processi di riparazione cellulare può innescare il meccanismo dell'apoptosi (morte cellulare programmata). Una riduzione dell'apporto calorico del 30-50% rispetto ai valori introdotti in caso di alimentazione a volontà allunga la durata della vita, riduce la frequenza e ritarda l'epoca di insorgenza delle malattie età-associate, migliora la resistenza allo stress e ritarda il declino senile di tutte le funzioni nella maggior parte degli animali, inclusi i primati. È probabile che il meccanismo di azione della restrizione calorica includa la stimolazione della macroautofagia e del rinnovo di membrane e organuli. Sono stati sviluppati trattamenti farmacologici capaci di rendere più intenso il processo di macroautofagia<sup>17</sup>. Come strategia anti-invecchiamento alternativa, sono nate linee di ricerca per svilup-

pare trattamenti che "imitano" gli effetti della restrizione calorica (*caloric restriction mimetics*<sup>19</sup>).

#### IL RUOLO DEI MECCANISMI DI RIPARAZIONE DEL DNA

Le nostre cellule sono in grado di riparare ogni tipo di danno del DNA con grandissima efficienza: la cellula umana è capace di riparare 9999 delle 10.000 lesioni giornaliere al DNA<sup>20</sup>. Tuttavia, il pur minimo divario esistente tra danno e riparazione porta col tempo all'accumulo di lesioni persistenti, il cui numero può divenire drammatico in età avanzata, fino a raggiungere le migliaia per cellula. Può essere colpito sia il DNA mitocondriale che quello nucleare. Le lesioni persistenti del DNA altro non sono se non mutazioni, capaci di causare degenerazione e morte cellulare (e contribuire così al processo di invecchiamento) o perdita del controllo replicativi e trasformazione neoplastica (la malattia età-associata e la causa di morte prematura seconda per frequenza nella specie umana). In altre parole, invecchiamento e tumori sarebbero la stessa faccia della stessa medaglia<sup>21</sup>. È sperimentalmente provato che le lesioni del DNA si accumulano nelle cellule e nei tessuti degli animali anziani, e che questi cambiamenti sono contrastati, in parte, dalla restrizione calorica<sup>22</sup>. I meccanismi di questa azione della restrizione calorica non sono chiari: la dieta non sembra influenzare l'instabilità genomica né la funzione dei meccanismi di riparazione del DNA<sup>23 24</sup> ed è possibile quindi che alla base del processo ci siano una migliore eliminazione dei mitocondri carichi di mutazioni (per effetto della

**Tab. I.** Meccanismi di riparazione cellulare ad azione anti-invecchiamento.

Meccanismo	Declino con l'invecchiamento	Meccanismi di intervento farmacologico anti-invecchiamento
<i>Livello molecolare</i>		
Riparazione del DNA	non provato	nessuno
Proteolisi		
- Proteasomica	si	nessuno
- Lisosomiale	si	nessuno
Sostituzione acidi grassi	non provato	supplementazione di PUFA?
<i>Livello subcellulare</i>		
Autofagia	si	farmaci antilipolitici* rapamicina** mimetici della restrizione calorica
<i>Livello cellulare e tessutale</i>		
Apoptosi	si	nessuno

\* = Provato nel fegato di ratto; \*\* = Provato nell'encefalo di topo.



stimolazione dell'autofagia) e delle cellule alterate (per apoptosi).

#### I MECCANISMI DI RIPARAZIONE E DI DEGRADAZIONE DELLE PROTEINE

Le proteine andate incontro a modificazioni post-traslazionali possono essere riparate da "chaperoni" (quali le proteine *heat-shock* - HSP, e l'ubiquitina) o degradate dai proteasomi, un sistema enzimatico multicatalitico che media molti segnali di regolazione cellulare degradando proteine regolatrici o i loro inibitori. Sia la risposta HSP 25 che il funzionamento del proteasoma declinerebbero con l'aumentare dell'età<sup>26</sup>. Il proteasoma è inducibile<sup>27</sup> e quindi può essere bersaglio di farmaci. Fino ad oggi, tuttavia, sono giunti alla sperimentazione clinica solo gli inibitori dei proteasomi, che sono stati utilizzati per trattare numerose neoplasie, al fine di indurre la morte delle cellule neoplastiche per apoptosi<sup>28</sup>. Meriterebbe forse maggiore attenzione lo studio dei probabili effetti collaterali di queste terapie antineoplastiche sul processo di invecchiamento delle cellule non neoplastiche, inclusi i neuroni, e quindi sull'incidenza delle malattie neurodegenerative<sup>29</sup>. La destinazione alla degradazione lisosomiale offre una via proteolitica alternativa per lo smaltimento delle proteine alterate e dei loro aggregati, la cui funzione può ridursi con il progredire dell'invecchiamento<sup>30</sup> e il cui potenziamento può avere effetti anti-invecchiamento.

#### IL RINNOVO DELLE MEMBRANE E DEGLI ORGANULI CELLULARI: IL RUOLO DELL'AUTOFAGIA

La macroautofagia è un sistema di degradazione e riciclaggio presente in tutte le cellule eucariote, che contribuisce al ricambio ed al ringiovanimento dei costituenti cellulari (proteine residenti, citomembrane ed organuli) e genera nutrimento durante i periodi di digiuno, sotto il controllo dei livelli aminoacidemici e degli ormoni pancreatici<sup>31</sup><sup>32</sup>. Dati recenti<sup>7</sup> dimostrano che la macroautofagia è coinvolta nel processo di invecchiamento e può mediare gli effetti anti-invecchiamento della restrizione calorica: la funzione della macroautofagia epatica si riduce con l'età adulta ed è trascurabile ad età più avanzate; la restrizione calorica previene il declino senile della proteolisi autofagica e aumenta la suscettibilità epatica alla degradazione lisosomiale; la efficacia della prevenzione del calo senile della proteolisi autofagica varia con la durata e l'intensità della restrizione calorica anti-invecchiamento proprio come l'effetto del trattamento dietetico sulla longevità. La macroautofagia è indotta anche da altri interventi anti-invecchiamento,

tra cui l'attività fisica<sup>33</sup> e vari tipi di stressors di bassa intensità<sup>34</sup>. Il calo senile della funzione di macroautofagia può spiegare facilmente l'accumularsi di membrane, mitocondri e perossisomi alterati, e quindi l'aumento dello stress ossidativo e le alterazioni della trasduzione dei segnali osservati negli animali anziani. Nell'animale digiuno, un calo della concentrazione plasmatica degli acidi grassi non esterificati (causato, ad esempio, dalla somministrazione di farmaci antilipolitici) rende più intensa l'autofagia<sup>35</sup>. La ripetizione di questo trattamento farmacologico per tutta la durata della vita ha significativi effetti anti-invecchiamento<sup>36</sup>. Merita ricordare che l'alterazione della funzione del tessuto adiposo reso atrofico dall'eliminazione del gene del recettore dell'insulina si accompagna con un allungamento della durata di vita<sup>37</sup><sup>38</sup>. La stimolazione della macroautofagia mediante somministrazione di rapamicina è in grado di prevenire la neurodegenerazione in modelli genetici di malattia di Huntington<sup>18</sup>. In conclusione, gli effetti positivi della modulazione della macroautofagia dischiudono finalmente una via per la prevenzione dell'invecchiamento e delle malattie età-associate.

#### EFFETTI DELLA TERAPIA ANTI-INVECCHIAMENTO SU ALCUNE MALATTIE ETÀ-ASSOCIATE

Negli ultimi anni è stata data una attenzione crescente alla prevenzione delle malattie associate con l'età anziana, ed è stato accertato che le terapie anti-invecchiamento sopra ricordate possono ridurre l'incidenza e ritardare la comparsa delle neoplasie, delle malattie neurodegenerative e dell'aterosclerosi.

#### EFFETTI SULLE NEOPLASIE

Molti tipi di intervento anti-invecchiamento capaci di influenzare lo stress ossidativo o i meccanismi di riparazione cellulare possono prevenire il cancro<sup>39</sup>. Per esempio, la somministrazione di acidi grassi poliinsaturi della serie n-3 può ridurre l'iniziazione e la progressione del carcinoma del colon<sup>40</sup>. Stili di vita efficaci contro l'invecchiamento (ad esempio, mangiare adeguate quantità di fibre, di frutti e di verdure; ridurre l'apporto calorico; fare regolarmente attività fisica) sono ormai inclusi nei protocolli per la prevenzione delle neoplasie<sup>41</sup>. In considerazione degli effetti antineoplastici di interventi anti-invecchiamento quali la restrizione calorica<sup>42</sup> meriterebbe forse studiare gli effetti dell'intensificazione farmacologica della macroautofagia sulla incidenza delle neoplasie.

#### EFFETTI SULLE MALATTIE NEURODEGENERATIVE

È stato dimostrato che molte patologie neurodegenerative sono associate con aumenti dello stress ossidativo (documentati dall'aumento della lipoperossidazione, dell'ossidazione delle proteine e da altri marcatori)<sup>43 44 45</sup>, che possono spiegare l'associazione di queste malattie con l'aumentare dell'età. Parecchie malattie neurodegenerative (incluse la malattia di Alzheimer, la malattia di Parkinson, la sclerosi laterale amiotrofica, la discinesia tardiva, la malattia di Huntington, la sclerosi multipla ed altre ancora) possono trarre beneficio dalla somministrazione di antiossidanti. I chelanti dei metalli pro-ossidanti (Cu, Fe, Zn) sono oggi usati con successo per fermare la progressione della malattia di Alzheimer<sup>46</sup>. I benefici ottenuti con la stimolazione da rapamicina della macroautofagia in modelli sperimentali di malattia di Huntington<sup>18</sup> suggerirebbero l'utilità di uno studio degli effetti sulle neurodegenerazioni di trattamenti capaci di contrastare l'affievolimento senile dei meccanismi di mantenimento dell'integrità cellulare.

#### EFFETTI SULL'ATEROSCLEROSI

L'aterosclerosi e le sue complicazioni sono la più frequente malattia età-associata dell'uomo e la principale causa di morte<sup>47</sup>. Oltre al fumo, i fattori di rischio dell'aterosclerosi comprendono l'età, il diabete e l'ipertensione (due patologie età-associate) e l'ipercolesterolemia<sup>47</sup>. Recentemente è stato dimostrato che l'ipercolesterolemia può essere considerata un segno dell'invecchiamento, secondario alla perdita di regolazione (con aumento dell'attività) dell'enzima 3-idrossi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reduttasi<sup>48</sup> conseguente all'aumento dello stress ossidativo all'interno delle membrane

**L'invecchiamento causa alterazioni postmaturative nelle cellule e negli organismi riducendo progressivamente le funzioni, e aumentando la sensibilità agli agenti lesivi ambientali e la probabilità di morire. Le cause dell'invecchiamento vanno ricercate negli effetti dello stress ossidativo e nell'imperfezione dei meccanismi di mantenimento dell'integrità cellulare: entrambi questi fattori vanno perciò considerati obiettivi primari di qualsiasi terapia anti-invecchiamento. Sembra che alterazioni della funzione delle difese antiossidanti liofile siano il fattore che limita la longevità degli animali alimentati a piacere. La somministrazione controllata di antiossidanti liofili**

del reticolo<sup>49</sup>. I cambiamenti dell'attività della HMG-CoA reduttasi sono temporalmente correlati con i cambiamenti età-dipendenti degli acidi grassi dei fosfolipidi, che possono influenzare lo stress ossidativo<sup>11</sup>. La somministrazione di statine può abbassare l'attività della HMG-CoA reduttasi e la colesterolemia, e però anche ridurre le difese antiossidanti delle membrane cellulari<sup>10</sup>. In questa prospettiva può non essere sorprendente<sup>12</sup> che la somministrazione di PUFA possa proteggere contro l'ipercolesterolemia<sup>50</sup>, l'aterosclerosi<sup>51</sup> e parecchi tipi di malattie cardiovascolari<sup>52</sup> e riduca in misura significativa i casi di morte improvvisa<sup>53</sup>; e che la somministrazione di vitamina E possa facilitare la prevenzione dell'aterosclerosi<sup>54</sup> e, se associata ad esercizio fisico moderato, possa ridurre l'entità delle lesioni aterosclerotiche perfino nei topi geneticamente ipercolesterolemici<sup>55</sup>. La dimostrazione che la restrizione calorica è capace di prevenire le alterazioni età-dipendenti della attività HMG-CoA reduttasi e delle lesioni aterosclerotiche dovrebbe incoraggiare a studiare gli effetti sull'aterosclerosi dell'intensificazione farmacologica della macroautofagia.

## Conclusioni

Le attuali conoscenze patogenetiche e epidemiologiche fanno ritenere che una terapia anti-invecchiamento ben mirata possa prevenire l'ipercolesterolemia e ridurre il fabbisogno di statine e i rischi di tossicità. In conclusione, si può affermare che sono ormai disponibili efficaci strategie di intervento anti-invecchiamento capaci anche di ritardare lo sviluppo e facilitare la cura della maggior parte delle malattie associate con l'età anziana.

**(quali gli acidi grassi poli-insaturi e la vitamina E) e la stimolazione del ricambio delle citomembrane e degli organuli cellulari indotta mediante restrizione calorica per intensificazione farmacologica del processo di autofagia sono i trattamenti già oggi disponibili che possono allungare la durata di vita in salute, ritardando la comparsa della maggior parte delle malattie associate con l'età anziana.**

**Parole chiave:** Invecchiamento • Terapia anti-invecchiamento • Antiossidanti • Aterosclerosi • Autofagia • Ipercolesterolemia • Malattie neurodegenerative • Neoplasie • Proteasoma

## BIBLIOGRAFIA

- <sup>1</sup> Holliday R. *The close relationship between biological aging and age-associated pathologies in humans*. J Gerontol. Biol Sci 2004;59A:543-6.
- <sup>2</sup> Hayflick L. *The not-so-close relationship between biological aging and age-associated pathologies in humans*. J Gerontol. Biol. Sci. 2004;59A:547-50.
- <sup>3</sup> Masoro EJ. *Challenges of Biological Aging*. New York: Springer 1999.
- <sup>4</sup> Weindruch R, Sohal RJ. *Seminars in medicine of the Beth Israel Deaconess Medical Center. Caloric intake and aging*. N Engl J Med 1997;337:986-94.
- <sup>5</sup> Shock NW. *The science of gerontology*. In: Jeffers EC, Durham NC, eds. *Proceeding of Seminars 1959-1961: Council on Gerontology*. Durham: Duke University Press 1962.
- <sup>6</sup> Shomali ME. *The use of anti-aging hormones. Melatonin, growth hormone, testosterone, dehydroepiandrosterone: consumer enthusiasm for unproven therapies*. Md Med J 1997;46:181-6.
- <sup>7</sup> Bergamini E, Cavallini G, Donati A, Gori Z. *The role of macroautophagy in the ageing process, anti-ageing intervention and age-associated diseases*. Int J Biochem Cell Biol 2004;36: 2392-404.
- <sup>8</sup> Parentini I, Cavallini G, Donati A, Gori Z, Bergamini E. *The accumulation of dolichol in older tissues satisfies the proposed criteria to be qualified a biomarker of aging*. J Gerontol Biol Sci 2004 (in press).
- <sup>9</sup> Van Remmen H, Ikeno Y, Hamilton M, Pahlavani M, Wolf N, Thorpe SR, et al. *Life-long reduction in MnSOD activity results in an increased DNA damage and higher incidence of cancer but does not accelerate aging*. Physiol Genomics 2003;16:29-37.
- <sup>10</sup> Bergamini E, Bizzarri R, Cavallini G, Cerbai B, Chiellini E, Donati A, et al. *Ageing and oxidative stress: a role for dolichol in the antioxidant machinery of cell membranes?* J Alzheimer Dis 2004;6:129-35.
- <sup>11</sup> Tamburini I, Quartacci M, Izzo R, Bergamini E. *Effects of caloric restriction on age-related changes in the phospholipid fatty acid composition of various rat tissues*. Aging Clin Exp Med 2004;16:425-31.
- <sup>12</sup> Youdim KA, Deans SG. *Beneficial effects of thyme oil on age-related changes in phospholipid C20 and C22 polyunsaturated fatty acid composition of various rat tissues*. Biochim Biophys Acta 1999;1438:140-6.
- <sup>13</sup> Hasnani E, Reznick AZ. *Anti-oxidants and healthy aging*. Isr Med Ass J 2003;5:368-70.
- <sup>14</sup> Meydani M. *Nutrition interventions in aging and age-associated diseases*. Ann NY Acad Sci 2001;928:226-35.
- <sup>15</sup> Yu BP, Kang CM, Han JS, Kim DS. *Can antioxidant supplementation slow the aging process?* Biofactors 1998;7:93-101.
- <sup>16</sup> Ward JA. *Should antioxidant vitamins be routinely recommended for older people?* Drugs Aging 1998;12:169-75.
- <sup>17</sup> Bergamini E, Cavallini G, Donati A, Gori G. *The anti-ageing effects of caloric restriction may involve stimulation of macroautophagy and lysosomal degradation, and can be intensified pharmacologically*. Biomed Pharmacother 2003;57:203-8.
- <sup>18</sup> Ravikumar B, Vacher C, Berger Z, Davies JE, Luo S, Oroz LG, et al. *Inhibition of mTOR induces autophagy and reduces toxicity of polyglutamine expansions in fly and mouse models of Huntington disease*. Nat Genet 2004;36:585-95.
- <sup>19</sup> Ingram DK, Anson RM, de Cabo R, Mamczarz J, Zhu M, Mattison J, et al. *Development of calorie restriction mimetics as a longevity strategy*. Ann NY Acad Sci 2004;1019:412-23.
- <sup>20</sup> Karp G. In: Karp G. *Cell and Molecular Biology*. 3rd edition. NY: John Wiley & Sons 2002;572-5.
- <sup>21</sup> Miller RA. *Gerontology as oncology. Research on aging as the key to the understanding of cancer*. Cancer 1991;68(Suppl 11):2496-501.
- <sup>22</sup> Sohal RS, Agarwal S, Candas M, Forster MJ, Lal H. *Effect of age and calorie restriction on DNA oxidative damage in different tissues of C57BL/6 mice*. Mech Ageing Dev 1994;76:215-24.
- <sup>23</sup> Tsao JL, Dudley S, Kwok B, Nickel AE, Laird PW, Siegmund KD, et al. *Diet, cancer and aging in DNA mismatch repair deficient mice*. Carcinogenesis 2002;23:1807-10.
- <sup>24</sup> Gedik CM, Grant G, Morrice PC, Wood SG, Collins AR. *Effects of age and dietary restriction on oxidative NA damage, antioxidant protection and DNA repair in rats*. Eur J Nutr 2004 (Epub ahead of print).
- <sup>25</sup> Campanini C, Petronini PG, Alfieri R, Borghetti AF. *Decreased expression of heat shock protein 70 A and protein in WT-38 human fibroblasts aging in vitro*. Ann NY Acad Sci 1992;663:442-3.
- <sup>26</sup> Canard G, Bulteau AL, Petropoulos I, Friguet B. *Impairment of proteasome structure and function in aging*. Int. J. Biochem. Cell Biol 2002;34:1461-74.
- <sup>27</sup> Kwak MK, Wakabayashi N, Greenlaw JL, Yamamoto M, Kensler TW. *Anti-oxidants enhance mammalian proteasome expression through the Keap1-Nrf2 signaling pathway*. Mol Cell Biol 2003;23:8786-94.
- <sup>28</sup> Adams J, Kaufmann M. *Development of the proteasome inhibitor Velcade (Bortezomib)*. Cancer Invest 2004;22:304-11.
- <sup>29</sup> McNaught KS, Perl DP, Brownell AL, Olanow CW. *Systemic exposure to proteasome inhibitors causes a progressive model of Parkinson's disease*. Ann Neurol 2004;56:149-62.
- <sup>30</sup> Cuervo AM, Dice JF. *Age-related decline in chaperone mediated autophagy*. J Biol Chem 2000;275:31505-13.
- <sup>31</sup> Wang CW, Klionsky DJ. *The molecular mechanism of autophagy*. Mol Med 2003;9:65-76.
- <sup>32</sup> Kanazawa T, Taneike I, Akaishi R, Yoshizawa F, Furuya N, Fujimura S, et al. *Amino acids and insulin control autophagic proteolysis through different signaling pathways in relation to mTOR in isolated rat hepatocytes*. J Biol Chem 2004;279:8452-9.
- <sup>33</sup> Salminen A, Vihko V. *Autophagic response to strenuous exercise in mouse skeletal muscle fibers*. Virchows Arch B Cell Biol Incl Mol Pathol 1984;45:97-106.
- <sup>34</sup> Salas M, Tuchweber B, Kourounakis P. *Liver ultrastructure during acute stress*. Pathol Res Pract 1980;167:217-33.
- <sup>35</sup> Bergamini E, Del Roso A, Fierabracci V, Gori Z, Masiello P, Masini M, et al. *A new method for the investigation of endocrine-regulated autophagy and protein degradation in rat liver*. Exp Mol Pathol 1993;59:13-26.

- <sup>36</sup> Donati A, Cavallini G, Carresi C, Gori Z, Parentini I, Bergamini E, et al. *Anti-aging effects of antilipolytic drugs*. *Exp Gerontol* 2004;39:1061-7.
- <sup>37</sup> Blueher M, Kahn BB, Kahn CR. *Extended longevity in mice lacking the insulin receptor in the adipose tissue*. *Science* 2003;299:572-4.
- <sup>38</sup> Couzin J. *Research on aging: gene links calorie deprivation and long life in rodents*. *Science* 2004;304:1731.
- <sup>39</sup> Weisburger JH. *Antimutagens, anticarcinogens, and effective worldwide cancer prevention*. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 1999;18:85-93.
- <sup>40</sup> Davidson LA, Nguyen DV, Hokanson RM, Callaway ES, Isett RB, Turner ND, et al. *Chemopreventive n-3 Polyunsaturated fatty acids reprogram genetic signatures during colon cancer initiation and progression in the rat*. *Cancer Res* 2004;64:6797-803.
- <sup>41</sup> Margolis S, ed. *The Johns Hopkins Medical Guide after 50*. NY: Rebus 2002.
- <sup>42</sup> Hursting SD, Lavigne JA, Berrigan D, Perkins SN, Barrett JC. *Calorie restriction, aging, and cancer prevention: mechanisms of action and applicability to humans*. *Annu Rev Med* 2003;54:131-52.
- <sup>43</sup> Grune T, Jung T, Merker K, Davies KJ. *Decreased proteolysis caused by protein aggregates, inclusion bodies, plaques, lipofuscin, ceroid, and "aggresomes" during oxidative stress, aging, and disease*. *Int J Biochem Cell Biol* 2004;36:2519-30.
- <sup>44</sup> Andersen JK. *Oxidative stress in neurodegeneration: cause or consequence?* *Nat Med* 2004;10:S18-25.
- <sup>45</sup> Mitchison HM, Lim MJ, Cooper JD. *Selectivity and types of cell death in the neuronal ceroid lipofuscinoses*. *Brain Pathol* 2004;14:86-96.
- <sup>46</sup> Huang X, Moir RD, Tanzi RE, Bush AI, Rogers JT. *Redox-active metals, oxidative stress, and Alzheimer's disease pathology*. *Ann NY Acad Sci* 2004;1012:153-63.
- <sup>47</sup> Stevens A, Lowe J. *Pathology*. 2nd edition. NY: Mosby 2000.
- <sup>48</sup> Pallottini V, Marino M, Cavallini G, Bergamini E, Trentalancia A. *Age-related changes of isoprenoid biosynthesis in rat liver and brain*. *Biogerontology* 2003;4:371-8.
- <sup>49</sup> Bergamini E, Cavallini G, Donati A, Gori Z, Incerpi S, Manfredini A, et al. *Stress ossidativo, alterazioni dell'HMGCoA reduttasi e del metabolismo degli isoprenoidi, e patogenesi dell'ipercolesterolemia dell'anziano*. *G Gerontol* 2004;52:326-8.
- <sup>50</sup> Tholstrup T, Hellgren LI, Petersen M, Basu S, Straarup EM, Schnohr P, et al. *A solid dietary fat containing fish oil redistributes lipoprotein subclasses without increasing oxidative stress in men*. *J Nutr* 2004;134:1051-7.
- <sup>51</sup> Baveelar FJ, Beynen AC. *Severity of atherosclerosis in parrots in relation to intake of alpha-linolenic acid*. *Avian Dis* 2003;47:566-77.
- <sup>52</sup> Hirafuji M, Machida T, Hamaue N, Minami M. *Cardiovascular protective effects of n-3 polyunsaturated fatty acids with special emphasis on docosahexaenoic acid*. *J Pharmacol Sci* 2003;92:308-16.
- <sup>53</sup> Kromhout D, Bosschieter EB, de Lezenne Coulander C. *The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease*. *N Engl J Med* 1985;312:1205-9.
- <sup>54</sup> Munteanu A, Zingg JM, Azzi A. *Anti-atherosclerotic effects of vitamin E - myth or reality?* *J Cell Mol Biol* 2004;8:59-76.
- <sup>55</sup> Napoli C, Williams-Ignarro S, De Nigris F, Lerman LO, Rossi L, Guarino C, et al. *Long-term combined beneficial effects of physical training and metabolic treatment on atherosclerosis in hypercholesterolemic mice*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:8797-802.



## La reazione infiammatoria sistemica e la disfunzione multiorgano in medicina geriatrica

### The systemic inflammatory reaction syndrome and the multiple organ dysfunction in geriatric medicine

C. MUSSI

Centro di Valutazione e Ricerca Gerontologica, Università di Modena e Reggio Emilia

**The presence of (Systemic Inflammatory Response Syndrome) SIRS in the elderly, who has a high comorbidity, represents a relevant problem, but it is not always evaluated promptly, and treated wisely. The most frequent cause of SIRS in the old patient is sepsis, that is a SIRS caused by an infective agent. The diagnosis is based on the presence of very simple symptoms; the early identification of risk factors and of the correct therapy allows the improvement of prognosis also in a frail population like the geriatric one.**

**Key words:** Elderly • Inflammation • Sepsis

#### 1. Epidemiologia

Il rischio di infezioni batteriche aumenta nell'anziano, sia per le ridotte riserve fisiologiche che per la concomitanza di più malattie croniche. La sepsi è la reazione sistemica all'azione di un agente infettivo; è una delle cause più comuni di mortalità e morbilità proprio nel paziente anziano, soprattutto se affetto da polipatologia e immunocompromesso<sup>1</sup>; essa rappresenta la più frequente causa di morte nei reparti di terapia intensiva, arrivando fino al 60%; nei soggetti con più di 65 anni la percentuale è ancora più alta<sup>2</sup>.

Le infezioni più frequenti acquisite a domicilio sono quelle del tratto urinario, quelle intraaddominali e le infezioni respiratorie; anche gli anziani istituzionalizzati hanno un rischio elevato di contrarre infezioni. Le tre più frequenti (oltre l'80% delle cause di batteriemia) sono le infezioni dell'apparato respiratorio (broncopneumoniti, bronchiti), quelle del tratto genito-urinario (cistiti) e le infezioni della cute (ulcere da decubito infette)<sup>3</sup>. Da non dimenticare che il 50% delle endocarditi si verifica in pazienti ultrasessantenni, a causa di valvulopatie (calcificazioni) o per la presenza di corpi estranei intravascolari (cannule, cateteri venosi, ecc.).

Benché una situazione clinica riconducibile alla setticemia si verifichi frequentemente in medicina geriatrica, spesso non è specificamente ricordata nella diagnosi di dimissione; negli Stati Uniti vengono segnalati 700.000 casi all'anno.

L'incidenza della setticemia è aumentata del 326% fra il 1979 e il 1999, cioè da 78 a 259 casi per 100.000 abitanti; l'incremento annuale previsto è dell'1,5%, ed è an-

**Tab. I.** Agenti infettivi più frequentemente coinvolti nello shock settico <sup>5</sup>.

---

<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Proteus</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (associata ad antibioticoterapia ed ustioni; mortalità elevata)
<i>Bacteroides fragilis</i> (causa più comune di setticemia anaerobia)
<i>Staphylococcus aureus</i> (Sindrome da Shock Tossico)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Enterococcus sp.</i>

cora superiore negli anziani; in questo gruppo è la decima causa di morte, con un'incidenza pari al 2,6% nei soggetti con età superiore agli 85 anni; il 50% dei casi richiede trattamento intensivo <sup>4</sup>. Nel 56% dei casi la sepsi è causata da batteri gram-positivi (dati recenti dimostrano il progressivo aumento di questi patogeni come responsabili della sepsi), ma anche altri batteri, funghi e virus possono essere responsabili della risposta infiammatoria iniziale che nasce dal sistema immunitario (Tab. I) <sup>5</sup>. Circa il 5% delle sepsi inizia come infezione micotica, causata da una minore attività della flora commensale saprofitica; è importante lo sviluppo di microrganismi patogeni resistenti ai comuni trattamenti.

In Italia i rilievi epidemiologici sono sporadici e quasi sempre riguardanti infezioni ad insorgenza ospedaliera: qui la prevalenza descritta è del 4,9% (il 30% di queste di origine urinaria) in una casistica di 18.667 soggetti <sup>6</sup>; la batteriemia è riscontrata in percentuali inferiori all'1% dei pazienti ospedalizzati <sup>7</sup>. Se si fa riferimento ai DRG ospedalieri i casi di sepsi in Italia sono pochi, ma è presumibile

che siano almeno 70-80.000 i casi all'anno. Quanto esposto evidenzia una modesta attenzione diagnostica per le sindromi che stiamo considerando, fornire di prognosi infausta soprattutto se gli interventi terapeutici non sono tempestivi. Si ritiene che in medicina geriatrica esista un buon margine di miglioramento sia a livello diagnostico che terapeutico; è in corso la *Surviving Sepsis Campaign Guidelines for the Management of Severe Sepsis and Septic Shock*, sponsorizzata da molte società scientifiche (<http://www.survivingsepsis.org>); questa campagna è motivata dal fatto che la sepsi è una delle cause più frequenti di morte in pazienti con patologie acute e che la mortalità da questa causa non tende a diminuire. Non si dovrebbe dimenticare la rilevanza di questi quadri clinici negli anziani, ospedalizzati e non; gli anestesisti, principali gestori delle cure intensive, hanno pubblicato il *Syllabus on Geriatric Anesthesiology* ([www.asahg.org/clinical/geriatrics/crui\\_care.htm](http://www.asahg.org/clinical/geriatrics/crui_care.htm)) nel quale si puntualizzano le peculiarità fisiopatologiche dell'anziano; l'obiettivo è una migliore gestione e un trattamento più efficace di questi pazienti particolarmente a rischio.

## 2. Definizione

Per interpretare correttamente la clinica e i risultati dei trial terapeutici disponibili, e anche per utilizzare un linguaggio comune, è necessario definire in modo preciso i termini *infezione*, *batteriemia*, *sepsi*, *setticemia*, *sindrome settica*, *shock settico* e *sindrome infiammatoria sistemica* (*systemic inflammatory response syndrome - SIRS*) (Tab. II) <sup>8</sup>. La SIRS non è causata solo da agenti infettivi, ma anche da insulti di tipo chimico, traumatico, immunologico, termico (si ricordi l'elevata mortalità tra gli anziani nell'estate 2003), ecc. La SIRS da agenti infettivi non è altro che la sepsi non

**Tab. II.** Definizioni <sup>8</sup>.

---

*Infezione*: processo patologico causato dall'invasione da parte di agenti patogeni o potenzialmente patogeni di tessuti/fluidi/cavità normalmente sterili e dalla relativa reazione infiammatoria locale.

*Batteriemia*: presenza di batteri nel sangue.

*Sepsi*: infezione severa + *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS).

*Sepsi severa*: sepsi con ipotensione severa, fenomeni trombotici e ridotta perfusione; possono essere presenti acidosi lattica e/o oliguria e/o alterazione acuta dello stato mentale.

*Shock settico*: scompenso cardiocircolatorio acuto caratterizzato da ipotensione persistente non spiegata da altre cause e non corretta da adeguata somministrazione di liquidi + disfunzione di altri organi + anomalie di perfusione (acidosi lattica, oliguria, obnubilamento del sensorio + comparsa di CID).

ancora complicata, cioè in fase iniziale. La SIRS è presente quando coesistono almeno due dei criteri descritti nella Figura 1; se si pensa alle condizioni dei soggetti anziani ricoverati nei reparti per acuti e anche nelle strutture per anziani, la diagnosi di sepsi risulta sicuramente sottostimata; la mortalità aumenta con il numero di sintomi di SIRS e con la gravità del processo patologico (Fig. 2)<sup>9</sup>. Spesso la situazione clinica può evolvere in una forma più grave: infatti, circa il 40% dei soggetti con sepsi presenterà uno shock settico<sup>2</sup> (Fig. 1).

### 2.1 MULTIPLE ORGAN FAILURE (MOF)

Esistono molti termini per definire questa sindrome, caratterizzata dalla disfunzione progressiva e potenzialmente reversibile di due o più organi, scarsamente traducibili in lingua italiana: *sequential organ failure*, *multiple systems organ failure*, *multiple organ dysfunction syndrome*<sup>10</sup>; si dovrebbe preferire il termine *organ dysfunction* (disfunzione d'organo) al termine *organ failure* (letteralmente "collasso d'organo"), che fa riferimento ad un evento dicotomico, "tutto o nulla", statico. Il concetto di disfunzione d'organo sottolinea la potenziale reversibilità e le modificazioni dinamiche (nel tempo) di questa condizione clinica, soprattutto con interventi precoci, ed evoca la possibilità

di effetti a cascata per la reciproca influenza negativa di un organo malfunzionante su un altro (Fig. 1).

Si è detto che la diagnosi di sepsi è sottostimata; il codice ICD-9-CM relativo indica un quadro eterogeneo di patologie che non ha prognosi buona, portando a morte in un numero elevato di casi, nonostante l'uso di antibiotici efficaci. In generale, la classificazione ICD-9-CM di SIRS e MOF è problematica, come il relativo raggruppamento DRG. La setticemia è espressa dai codici 038.0-038.9, mentre il codice 995.91 definisce la "Risposta infiammatoria sistemica causata da processo infettivo senza disfunzione d'organo"; per codificare correttamente la sepsi severa è necessario codificare "infezione sistemica" (0.38.x) seguita da 995.92 (Risposta infiammatoria sistemica causata da processo infettivo con disfunzione d'organo) ([www.cdc.gov/nchs/data/icd9/icdp1101.pdf](http://www.cdc.gov/nchs/data/icd9/icdp1101.pdf)).

### 3. Patogenesi

È stato recentemente proposto un acronimo per definire i principali determinanti della sepsi, il cosiddetto *PIRO concept* (*Predisposition, Infection, Response, Organ dysfunction*)<sup>8</sup>; è possibile stratificare i pazienti in base ai fattori predisponenti, al ti-

Fig. 1. La sepsi e la sua evoluzione: come definire un *continuum* di eventi<sup>2</sup>.

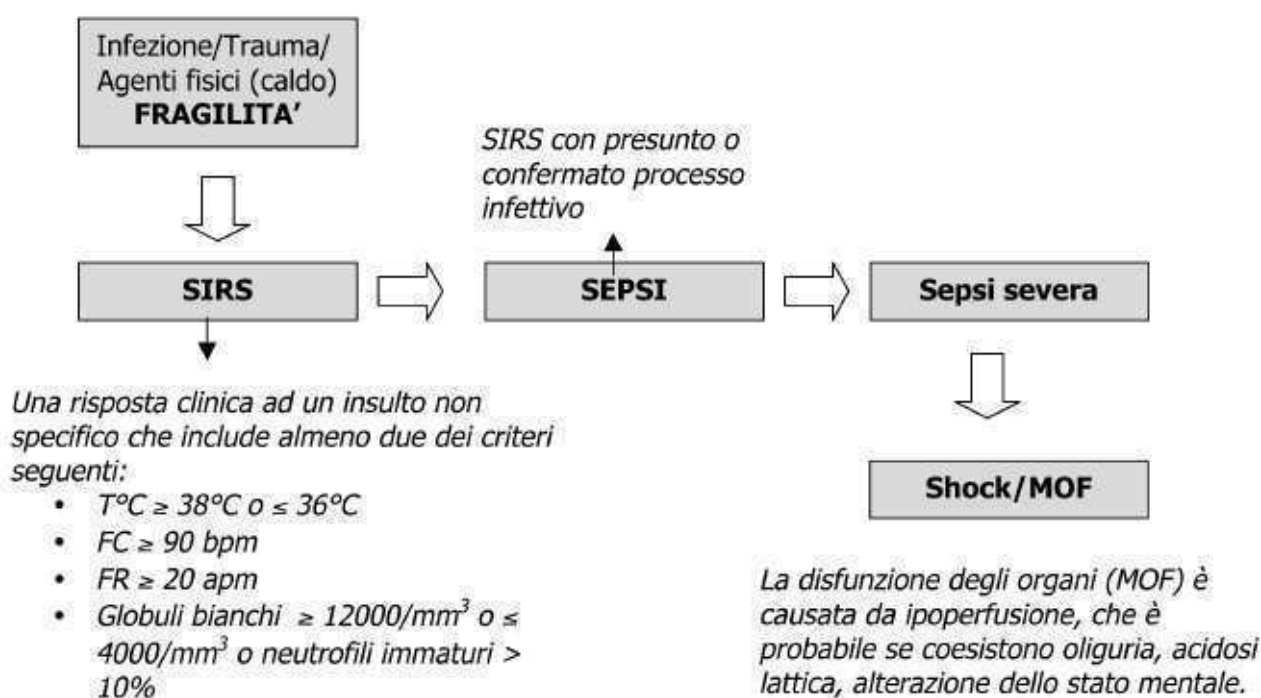
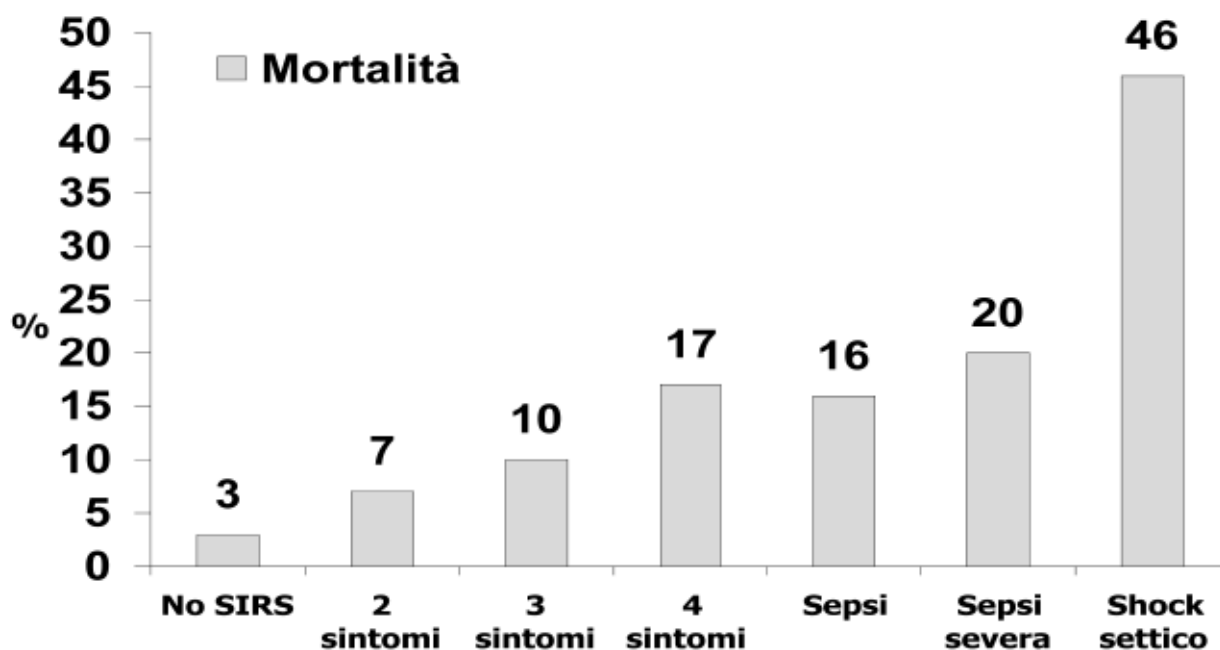


Fig. 2. Mortalità in base alla gravità dei sintomi clinici <sup>9</sup>.

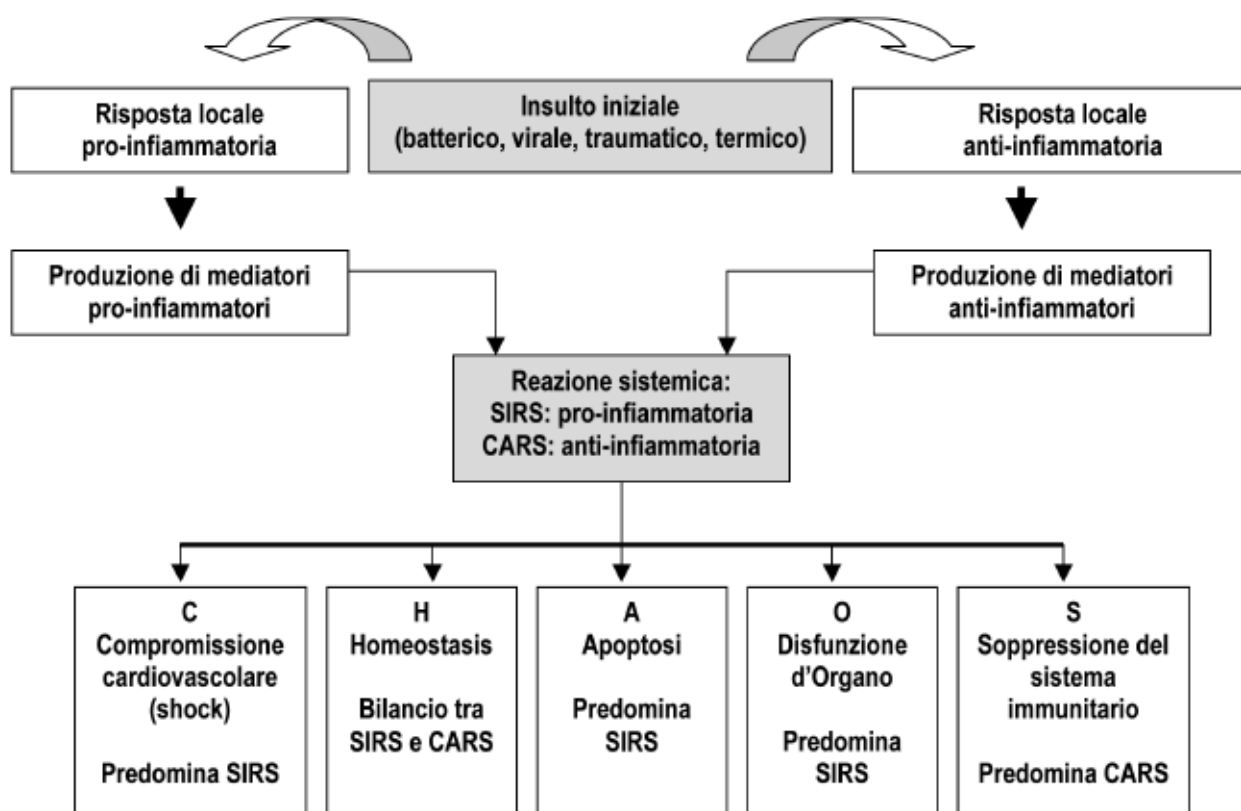
po o all'entità della risposta dell'ospite e al grado della concomitante compromissione d'organo. La predisposizione alle infezioni potrebbe avere una base genetica; i geni modulatori dell'attività fibrinolitica hanno un'influenza generale sulla risposta infiammatoria e sulla longevità <sup>11</sup>. In senso evolutivo, l'infiammazione si deve considerare una risposta allo stress che dispone di un corredo genetico progressivamente adeguatosi all'ambiente. La fisiologia delle funzioni prevede risposte oscillatorie la cui caratteristica fondamentale è la variabilità; non è senza significato l'osservazione che la somministrazione di endotossina induca la perdita di variabilità di diverse funzioni fisiologiche come la fagocitosi neutrofila, la produzione di cortisolo e la frequenza cardiaca <sup>12</sup>. L'interazione tra mediatori pro-infiammatori ed anti-infiammatori può essere vista come una battaglia tra forze spesso impari (Fig. 3). Nell'anziano esiste una condizione di base a favore della componente proinfiammatoria. Così come ricordato nella classificazione del rischio *PIRO*, la specie batterica e la sede dell'infezione hanno un impatto decisivo sulla evoluzione della sepsi <sup>13</sup>.

La patogenesi della sepsi è complessa <sup>14</sup>; l'evento iniziale è l'ingresso nell'organismo di una dose elevata di antigeni batterici nel circolo sanguigno; questo è possibile quando un'infezione severa oltrepassa la soglia limite di difesa dell'ospite; in se-

conda battuta, il sistema immunitario (SI) dell'ospite riconosce le molecole extracellulari dei microrganismi. La più studiata, in quanto più frequentemente coinvolta, è l'*endotossina o lipopolisaccaride batterico (LPS)*, molecola della membrana esterna dei batteri gram-negativi; in circolo essa si lega alle lipoproteine ad alta densità (HDL); altri antigeni coinvolti nell'attivazione del SI sono l'*acido lipoteicoico (LTA)*, presente nella membrana dei gram-positivi, e gli *ergosteroli*, caratteristici delle cellule fungine. Il terzo momento è caratterizzato dall'attivazione del sistema monocitico-macrofagico e dei linfociti presenti nei tessuti linfoidi; ciò comporta la produzione di fattori solubili che attivano altre cellule; i meglio caratterizzati sono le *citochine proinfiammatorie: Tumor Necrosis Factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ), Interleuchina (IL)-1b e IL-6. Una volta attivati, i macrofagi sono le cellule secretorie per eccellenza del SI; secernono almeno cento sostanze, di dimensioni molto variabili, dall'anione superossido (la più piccola) alla fibronectina (la più grande). I macrofagi producono anche IL-12, che attiva le cellule *Natural Killer* e i linfociti T, che a loro volta producono Interferone- $\gamma$  che attiva i macrofagi; ciò realizza un processo di *amplificazione* della reazione infiammatoria. L'IL-1b, IL-6 e TNF- $\alpha$  predicono il danno tissutale, l'entità della flogosi e la presenza di infezione e batteriemia.



Fig. 3. Sequele cliniche della risposta infiammatoria sistemica (SIRS) e della risposta compensatoria antinfiammatoria (CARS).



CARS = *Compensatory Antinflammatory Response Syndrome*; operano in senso antinfiammatorio IL-4, IL-10, IL-13, TGF- $\beta$ . L'equilibrio o disequilibrio fra SIRS e CARS decide il tipo di risposta.

I macrofagi residenti nel fegato (cellule di Kupffer) producono le *proteine della fase acuta* (Tab. III) in risposta all'aumento dell'IL-6. La proteina C reattiva è un utile marker di attivazione flogistica e predice il rischio di malattia cardiovascolare; questa proteina della fase acuta svolge azione proinfiammatoria sull'endotelio e sui monociti.

Il passaggio dall'infezione alla sepsi richiede tappe che avvengono a livello del sistema immunitario che può essere compromesso sia dall'età del paziente che dalla coesistenza di altre patologie (Fig. 4).

La SIRS è stata proposta come marker di ogni "insulto", prescindendo dalle cause. La sepsi e la SIRS non infettiva possono avere sovrapposizioni confondenti. La proteina C reattiva e la procalcitonina sono buoni markers di SIRS, anche se la procalcitonina è più indicativa di severità. Anche le endotossine possono essere determinate in un buon 50% dei pazienti con batteriemia da germi gram-negativi<sup>15</sup>. L'endotossinemia può essere misurata con uno dei tanti kit disponibili; anche all'autopsia il reperto di endotossinemia aumentata

Tab. III. Proteine della fase acuta.

Aumentano in corso di SIRS e/o di MOF:

- Proteina C Reattiva
- Fibrinogeno
- *Serum Amyloid A* (SAA)
- Antichimotripsina
- $\beta_2$  macroglobulina
- Aptoglobina
- Procalcitonina

Si riducono in corso di SIRS e/o di MOF:

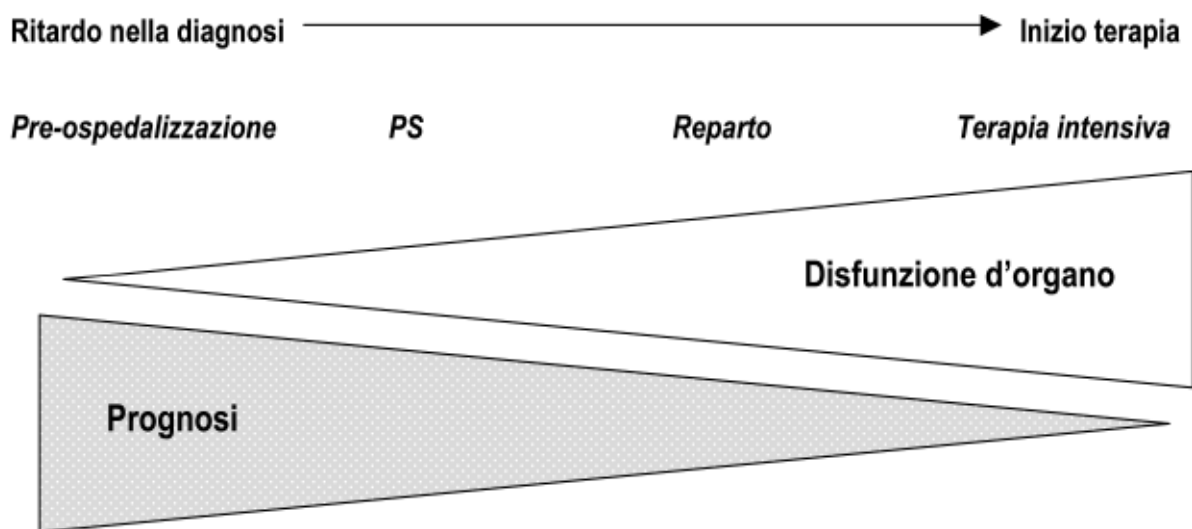
- Albumina
- Proteine del complesso del citocromo P450

è segnalato come segno di batteriemia nel periodo premortem<sup>16</sup>.

### 3.1 ATTIVAZIONE DELL'ENDOTELIO

L'endotelio, interfaccia tra sangue e tessuti, rappresenta una barriera *non trombogenica* e *anticoagulante*. Ha un ruolo fisiologico di primaria importan-

Fig. 4. La diagnosi di sepsi e la sua storia.



PS = Pronto Soccorso. Problemi legati alla gestione del paziente con possibile sepsi; la tempestività dell'intervento è fondamentale.

za nell'emostasi e nel meccanismo trombotico, nell'emodinamica, nello scambio di nutrienti e permeabilità, nell'immunità, e nell'infiammazione; queste diverse funzioni sono tra loro associate ed interdipendenti e si verificano sia a livello del microcircolo che dei vasi di grosso calibro<sup>17</sup>. Inoltre produce antitrombina III, eparansolfato, sostanze vasoattive (EDRF, endoteline), attivatore del plasminogeno, *Angiotensin Converting Enzyme*, bradichinina. L'attivazione dell'endotelio, bersaglio primario delle cellule circolanti, è caratterizzata da modificazioni che comportano adesione, diapedesi ed infiltrazione cellulare.

Le molecole di adesione inducono la formazione dell'edema e il passaggio di cellule infiammatorie nei tessuti con infiltrazione massiva (evento tipico dello shock settico), promuovendo il reclutamento delle cellule del sangue (ad esempio la E-selectina permette il passaggio dal sangue ai tessuti dei neutrofili, la molecola ICAM-1 quello dei monociti, la VCAM-1 quello dei linfociti T).

A loro volta, le cellule endoteliali attivate secernono TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, e IL-18; in particolare, IL-6 amplifica i segnali intracellulari ricevuti dall'esterno; in questo modo continua l'amplificazione del processo infiammatorio.

### 3.2 MECCANISMI CHE INDUCONO IL DANNO TISSUTALE

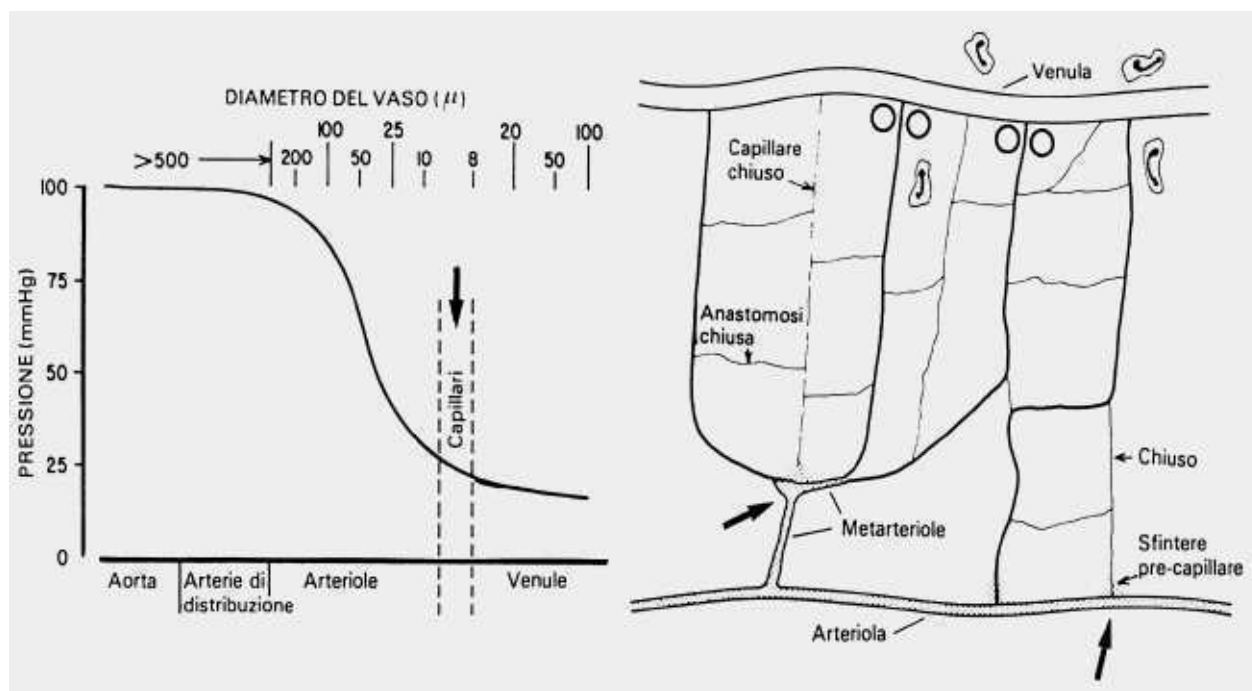
Esistono almeno due meccanismi che causano danno tissutale e morte cellulare a livelli di organi e tessuti<sup>18</sup>:

- *Ipossia ipossica*: i prodotti della sepsi (enzimi litici e sostanze vasoattive come l'ossido nitrico) e modificazioni chimico-fisiche locali (per esempio, il pH) alterano la microcircolazione e l'emoreologia; in presenza di acidosi gli sfinteri postcapillari hanno una maggiore resistenza e rimangono costretti più a lungo; ciò fa sì che il sangue venga intrappolato tra gli sfinteri pre e post-capillare (Fig. 5) con formazione di *rouleaux* eritrocitari; cosicché il normale flusso ematico diventa difficile, con conseguente anossia stagnante;
- *Anossia istotossica*: le cellule non sono in grado di utilizzare O<sub>2</sub>, anche se presente; questo effetto è causato principalmente dall'endotossina, dall'ossido nitrico e dal TNF- $\alpha$ , che inducono danno mitocondriale e alterano la catena della respirazione aerobica; l'effetto è deleterio, soprattutto in certi distretti (intestino e rene). Le cellule endoteliali vanno incontro ad apoptosi.

### 3.3 COINVOLGIMENTO DEL SISTEMA COAGULATIVO

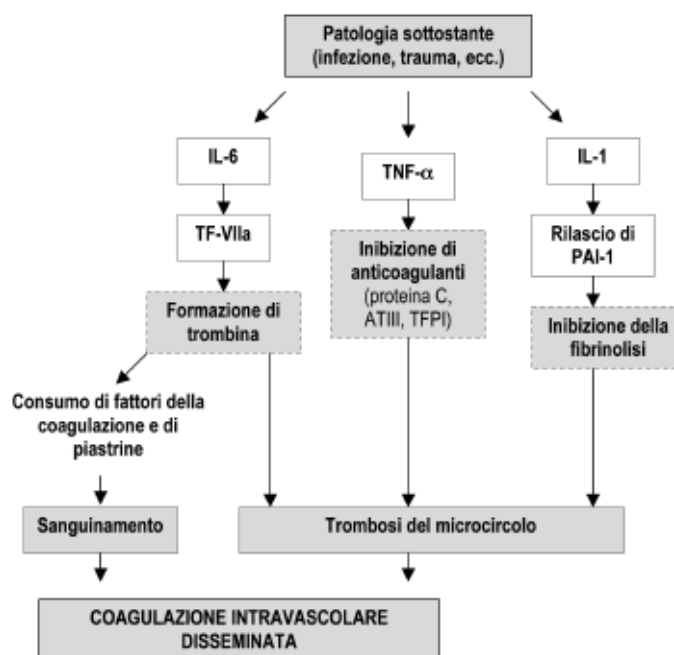
Esistono interazioni tra risposta infiammatoria e cascata coagulativa. L'attivazione della coagulazione fa parte della risposta infiammatoria ed alcune ci-

Fig. 5. La microcircolazione e la sua regolazione.



○ = Sfintere post-capillare. Le vene hanno diametro molto grande e contengono quantità molto importanti di sangue; hanno anche ridotta vasomotilità e ridottissimi valori di pressione. Gli sfinteri postcapillari mantengono un tono anche in presenza di acidosi; non così quelli precapillari; ciò induce stasi ematica nei capillari.

Fig. 6. Patogenesi della coagulazione intravascolare disseminata (CID) <sup>19</sup>.



TF = Fattore tissutale; VIIa = Fattore VII attivato; PAI-1 = Inibitore dell'attivatore del plasminogeno-1; TFPI = Inibitore della via del fattore tissutale.

tochine proinfiammatorie (ad esempio IL-6) attivano la coagulazione. La proteina C è un anticoagulante naturale ed ha la proteina S come cofattore; la proteina C attivata (APC), che ha anche un ruolo antiflogistico, viene consumata. Le citochine proinfiammatorie attivano il sistema procoagulativo a svantaggio degli elementi fibrinolitici e anti-coagulanti: questo è il meccanismo con cui si instaura la coagulazione intravascolare disseminata (Fig. 6), con effetti nefasti <sup>19</sup>.

### 3.4 CARATTERISTICHE PECULIARI DELL'ANZIANO

L'invecchiamento è associato ad aumentati livelli dei mediatori infiammatori circolanti; esso facilita lo sviluppo di patologie età-correlate come l'aterosclerosi e la demenza <sup>20</sup>. Nonostante l'incremento delle citochine proinfiammatorie come IL-6 e TNF- $\alpha$  sia di solo 2-4 volte rispetto alle concentrazioni normalmente presenti in circolo nel giovane sano (e quindi di gran lunga inferiore rispetto ai livelli riscontrati durante infezioni acute), studi clinici hanno dimostrato un significativo aumento di mortalità in presenza di questi markers di infiammazione cronica <sup>20</sup>. Nei soggetti anziani, alti livelli di IL-6, di TNF- $\alpha$  e proteina C reattiva (PCR) sono significativamente associati ad una ridotta performance fisica e ad una scarsa forza muscolare <sup>21</sup>; ciò è dovuto all'associazione di questi markers alla sarcopenia <sup>22</sup>; elevate concentrazioni di IL-6 predicono l'insorgenza di disabilità in anziani autosufficienti <sup>23</sup>. Si ricorda che markers come IL-6, TNF- $\alpha$  e IL-10 indicano una condizione proinfiammatoria ancor più della proteina C reattiva <sup>24</sup>.

La riduzione età-correlata delle difese dell'ospite e della competenza immunitaria rende più suscettibile l'anziano a molti agenti patogeni. La batteriemia dà meno sintomi nell'anziano, che sono anche atipici <sup>25 26</sup>; ad esempio, le già ricordate endocarditi possono manifestarsi con astenia, confusione mentale, perdita di peso; l'emocultura è spesso negativa <sup>26</sup>. In Geriatria si parla di fragilità; un aspetto di questa condizione è la facilità a contrarre infezioni; i livelli aumentati di citochine proinfiammatorie e di proteine della fase acuta potrebbero segnalare una SIRS in fase iniziale; l'attenzione per questa possibile situazione dovrebbe aumentare.

L'anziano presenta con elevata prevalenza scompenso cardiaco, che si associa ad una complessa sindrome neuro-ormonale ed infiammatoria; alcune citochine proinfiammatorie (IL-1, IL-6, IL-2 e TNF- $\alpha$ ) riducono l'efficienza contrattile del miocardio <sup>27</sup>. Si parla di scompenso multiorgano e di infiammazione sistemica da scompenso cardiaco, da correlare all'ipossia, che rappresenta un forte

**Tab. IV. Multiple organ failure: definizioni specifiche<sup>29</sup>.**

#### *Apparato cardiovascolare*

- Frequenza cardiaca  $\leq 54$  bpm
- Pressione arteriosa media  $\leq 49$  mmHg
- Fibrillazione o tachicardia ventricolare
- $pH_a \leq 7,24$  e  $PaCO_2 < 40$  mmHg

#### *Apparato respiratorio*

- Frequenza respiratoria  $\leq 5$  o  $\geq 49$  apm
- $PaCO_2 \leq 50$  mmHg
- Dipendenza da ventilazione assistita dopo il 4° giorno di terapia intensiva

#### *Rene*

- Quantità di urine  $\leq 479$  ml/die o  $\leq 159$  ml/8 ore
- Urea 100 mg/dl
- Creatinina 3,5 mg/dl

#### *Sangue*

- Conta leucocitaria  $\leq 1000/\mu L$
- Conta piastrinica  $\leq 20000/\mu L$
- Ematocrito  $\leq 20\%$

#### *Fegato*

- Bilirubina  $\geq 3$  mg/dl
- SGOT  $> 2$  volte la norma
- INR  $> 1,5$

#### *Apparato gastroenterico*

- Sanguinamento che richiede la trasfusione di almeno due unità di sangue

#### *Sistema nervoso*

- Glasgow Coma Scale  $< 6$  (in assenza di sedazione)

stimolo all'attivazione del sistema immunitario a produrre citochine <sup>28</sup>.

## 4. Meccanismi che portano al coinvolgimento di organi specifici (MOF)

La disfunzione di uno o più organi deve far sospettare una sepsi sottostante. Nessun organo può considerarsi immune <sup>18</sup>; nella Tabella IV sono descritte le modificazioni a carico dei singoli organi <sup>29</sup>.

#### *Apparato cardio-circolatorio*

Le modificazioni emodinamiche dell'anziano dipendono anche dalle modificazioni della composizione corporea (riduzione dell'acqua corporea totale), dalla funzionalità renale ridotta, dall'aumento delle resistenze periferiche e dall'aumento della frequenza cardiaca. Nella sindrome settica l'aumento di ossido nitrico e la riduzione della vasopressina causano vasodilatazione ed aumento della permeabilità vascolare nel luogo dell'infezione. La vasodilatazione, per la legge di Frank-Starling, au-

menta la gittata cardiaca; se però concomita cardiopatia, come avviene frequentemente nell'anziano, l'aumento compensatorio della gittata cardiaca non è possibile. Si è detto in precedenza che il microcircolo è l'organo target da cui parte la sepsi. La compressione estrinseca (causata da edema interstiziale) ed intrinseca (dovuta ad intasamento cellulare) a livello capillare riduce l'estrazione di ossigeno dal sangue circolante, con diminuzione dei capillari funzionanti. Si ricorda che il microcircolo dell'anziano è particolarmente vulnerabile, avendo minor capacità di reclutamento di capillari in caso di necessità<sup>30</sup>; il diabete, ad esempio, oltre ad indurre alterazioni importanti delle arterie, compromette l'emoreologia e la microcircolazione<sup>31</sup>.

#### 4.1 APPARATO RESPIRATORIO

L'alterazione della permeabilità capillare causa prima edema interstiziale, poi alveolare; i neutrofili che arrivano a questo livello iniziano e amplificano il danno alle membrane capillari, fino al quadro di *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS)<sup>18</sup>.

#### 4.2 TRATTO GASTROENTERICO

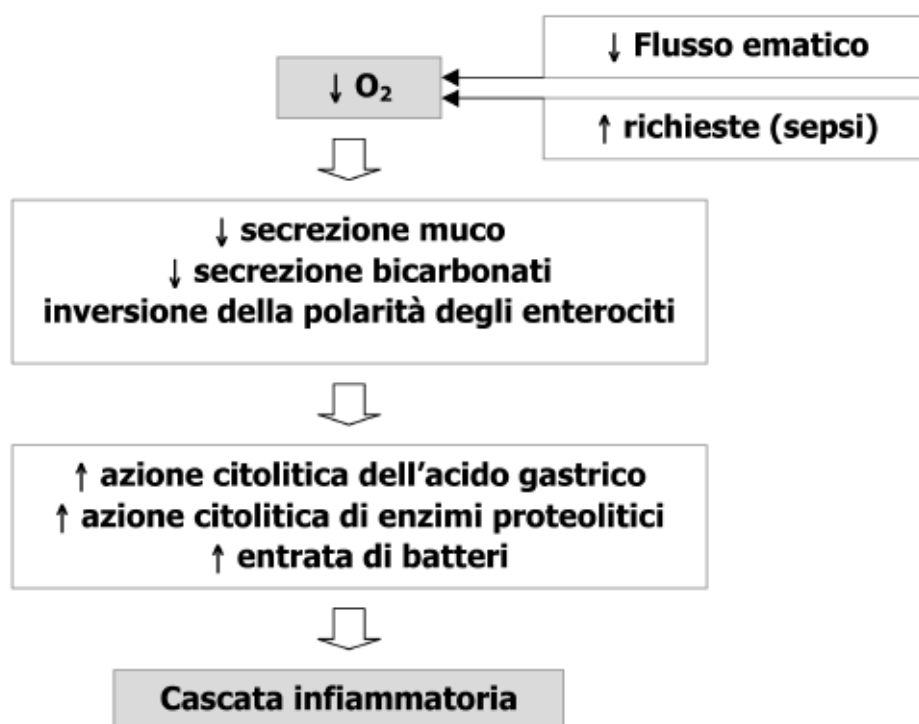
Quando si riduce la portata cardiaca il primo tessuto a soffrirne è la mucosa intestinale, sia a causa

della particolare circolazione dei villi intestinali (l'apice del villo contiene già fisiologicamente una ridotta quantità di O<sub>2</sub> a causa dell'irrorazione controcorrente caratteristica del villo stesso), sia per il fatto che è la prima ad essere sacrificata a favore di organi più nobili anche in condizioni normali. Ciò che accade durante la sepsi è schematizzato nella Figura 7<sup>32</sup>. La crescita anomala di batteri nel tratto gastroenterico alto, per l'inversione della polarità funzionale degli enterociti, altera la barriera intestinale con passaggio di batteri ed endotossine in circolo. I mediatori proinfiammatori prodotti raggiungono il fegato e la circolazione sistemica attraverso il circolo portale.

#### 4.3 RENE

Il rene è uno degli organi che risente maggiormente dello stato settico. La prevalenza di insufficienza renale acuta in presenza di sepsi può arrivare ad oltre il 60%, soprattutto nel soggetto anziano, ed è indicativa di prognosi peggiore<sup>33</sup>. La vasodilatazione indotta dai mediatori del sistema immunitario causa ipotensione sistemica e ipoperfusione del tessuto renale; inoltre le citochine (in particolare il TNF- $\alpha$ ) inducono necrosi tubulare sia diretta che secondaria ad attivazione di neutrofili polimorfonucleati<sup>18</sup>.

Fig. 7. Il tratto gastroenterico e la sepsi.



**Tab. V.** Quando sospettare un'infezione nell'anziano <sup>3</sup>.

Sintomi "chiave":

- Febbre > 37,8°C
- Aumento della temperatura di 1,3°C rispetto a quella basale
- Delirium
- Letargia
- Modificazione improvvisa e inspiegabile del comportamento
- Modificazione improvvisa e inspiegabile dell'autosufficienza
- Perdita di appetito/peso
- Debolezza
- Incontinenza urinaria di recente insorgenza
- Cadute
- Tachipnea
- Ipotensione ortostatica

**Tab. VI.** La termoregolazione nell'anziano.

- *Fattori che influiscono sulla termoregolazione nel paziente anziano:*  
Riduzione del metabolismo basale  
Ridotta produzione di calore durante il brivido  
Brivido tardivo  
Ridotta risposta vasomotoria  
Alterata percezione della temperatura  
Comportamento inappropriato a causa di disabilità
- *Poteniali meccanismi che causano apiressia nell'anziano:*  
Termoregolazione e risposte termoregolarie alterate  
Deficit quantitativo di pirogeno endogeno  
Deficit qualitativo di pirogeno endogeno  
Ridotta sensibilità dell'ipotalamo anteriore al pirogeno endogeno  
Alterazione dei recettori del pirogeno endogeno nell'ipotalamo anteriore  
Risposta ritardata o ridotta produzione della prostaglandina E2  
Modificazioni quantitative e qualitative del grasso bruno

## 5. Sintomi

I sintomi tipici includono febbre, malessere generale, astenia marcata, ansia e confusione mentale. Nell'anziano la sintomatologia della sepsi è spesso atipica o non specifica (Tab. V) <sup>3</sup>. Non raramente stati settici anche gravi si manifestano con apiressia o ipotermia (Tab. VI); infatti nello shock è frequente la diminuzione della temperatura corporea (misurabile a livello di cute, orecchio, retto). I pazienti anziani con risposta termoregolaria ridotta hanno mortalità più elevata rispetto ai soggetti che presentano febbre <sup>34</sup>. Altrettanto rilevante è l'osservazione della cute: può presentare tipiche mazzette (cute "a carta geografica") ed eventuali petec-

**Tab. VII.** Manifestazioni comuni e non comuni della sepsi nell'anziano <sup>36</sup>

<i>Comuni</i>	<i>Meno frequenti</i>
Febbre, rigidità, mialgie	Ipotermia
Tachicardia	Shock
Tachipnea (alcalosi respiratoria)	Acidosi lattica
Ipossiemia	ARDS
Proteinuria	Oliguria, iperazotemia
Leucocitosi	Leucopenia/reazione leucemoide
Eosinopenia	Trombocitopenia
Iposideremia	CID
Irritabilità/letargia	Anemia
Lievi alterazioni della funzionalità epatica	Stupor, coma
Iperglicemia (nei diabetici)	Emorragia tratto gastroenterico alto
	Lesioni cutanee
	Ipglicemia

ARD = *Acute Respiratory Distress Syndrome*; CID = *Coagulazione Intravascolare Disseminata*.

chie. I sintomi cutanei della sepsi sono da tenere presenti in quanto possono indicare la via di entrata dei batteri, ma anche la localizzazione degli stessi; lo stesso significato ha l'osservazione del letto ungueale. L'infezione dei tegumenti (cute e sottocute) va attentamente valutata, in quanto può portare alla fascite necrotizzante da *Streptococco* del gruppo A; si tratta di una forma prognosticamente grave da diagnosticare e trattare precocemente, per evitare la necrosi della fascia superficiale, causata anche da trombosi dei vasi locali <sup>35</sup>. Nella Tabella VII sono descritte le manifestazioni più comuni e quelle meno frequenti in corso di sepsi <sup>36</sup>.

La valutazione dei parametri vitali è fondamentale e deve essere fatta anche dal personale infermieristico: in caso di shock i valori pressori sono molto bassi o molto diminuiti rispetto ai valori abituali. L'aumento della frequenza cardiaca fino alla tachicardia è un elemento per identificare la SIRS (Fig. 1). La tachicardia, l'ipotensione arteriosa, le variazioni della temperatura cutanea e della diuresi rappresentano segni di motivato sospetto di infezione in presenza di possibili focolai flogistici (broncopneumite, tracheotomia, cateteri, gangrena) e di fattori predisponenti (diabete, immunodepressione). È possibile distinguere tre stadi che sono espressione di tre diversi gradi di severità della sindrome (Tab. VIII) ([www.chirurgiotoracica.org](http://www.chirurgiotoracica.org)).

**Tab. VIII.** I tre stadi dello shock (tratto da [www.chirurgiatoracica.org](http://www.chirurgiatoracica.org)).

- *Primo stadio: shock lieve o pre-shock*  
Può essere difficile da cogliere, perché i meccanismi di compenso mantengono i valori pressori nella norma.  
Può essere presente ipotensione posturale.  
Non c'è contrazione della diuresi.  
"Tachicardia algida normotesa" (tachicardia con cute fredda e pallida per vasocostrizione).  
Paziente cosciente, lievemente agitato, lamenta sensazione di freddo.
- *Secondo stadio: shock moderato*  
Riduzione della pressione sistolica (< 90 mmHg).  
"Tachicardia algida ipotesa" (tachicardia >120 bpm con cute sudata o marezze cianotiche).  
Si contrae la diuresi (< 0,5 ml/Kg/h).  
Paziente lievemente confuso, agitato.
- *Terzo stadio: shock severo*  
Manifestazioni cliniche legate all'ipoperfusione dei flussi coronario e cerebrale.  
Pressione non misurabile.  
Tachicardia elevata.  
Compaiono aritmie cardiache, edema polmonare/ARDS, anuria, CID.

**Tab. IX.** *Multiple Organ Dysfunction Score (MODS)* <sup>38</sup>.

Organo/sistema	0	1	2	3	4
Cardiovascolare	≤ 120	120-140	> 140	inotropi	Lattato
Respiratorio	> 300	226-300	151-225	76-150	≤ 75
Renale	≤ 100	101-200	201-350	351-500	> 500
Sistema nervoso centrale	15	13-14	10-12	7-9	≤ 6
Epatico	≤ 20	21-60	61-120	121-240	>240
Ematologico	> 120	81-120	51-80	21-50	≤ 20

FC = Frequenza cardiaca; Cardiovascolare = Nella versione originale era valutato con la formula (FC x pressione dell'atrio destro)/pressione arteriosa media; in questa versione (modificata): 0 = FC < 120 bpm, 1 = FC tra 120 e 140 bpm, 2 = FC > 140 bpm, 3 = necessità di inotropi oltre alla dopamina al dosaggio di 3 µg/kg/min, 4 = lattato sierico > 5 mmol/L; Respiratorio =  $P_{O_2}/F_{iO_2}$ ; Renale = creatinina sierica, µmol/L; Sistema nervoso centrale = *Glasgow Coma Scale*. Epatico = bilirubina totale, µmol/L; Ematologico = conta delle piastrine x 10<sup>3</sup>.

## 6. Strumenti di valutazione

Per valutare oggettivamente la gravità del paziente con MOF e per poter confrontare i dati relativi al singolo paziente nel tempo sono nate numerose scale il cui punteggio consente di esprimere un giudizio sulla gravità della condizione clinica del paziente e fornire utili indicazioni sull'orientamento terapeutico e prognostico.

La scala standardizzata più utilizzata e maneggevole è l'*APACHE II* <sup>37</sup>, di non difficile compilazione, ma inconsueta in geriatria, che valuta 12 parametri fisiologici il giorno dell'ammissione in reparto; può essere utile in geriatria in quanto è pre-

vista la correzione per età e patologie croniche preesistenti.

La *Multiple Organ Dysfunction Score (MODS)* (Tab. IX) valuta la disfunzione di sei apparati: cardiovascolare, respiratorio, renale, neurologico centrale, epatico ed ematologico. Nella validazione è stato dimostrato che il calcolo quotidiano del punteggio MODS forniva importanti informazioni prognostiche aggiuntive rispetto alla valutazione classica <sup>38</sup>.

### 6.1 ESAMI BIOUMORALI E STRUMENTALI

Sono disponibili test fondamentali da effettuare con tempestività. Di grande importanza è la deter-

minazione di creatininemia, azotemia, uricemia, elettroliti plasmatici, latticodeidrogenasi, creatinfosfochinasi, amilasi e transaminasi. La glicemia deve essere attentamente monitorata nel tempo, evitando l'ipoglicemia, indice di aumentata mortalità a 3 e 6 mesi<sup>39</sup>. L'emogasanalisi consente la valutazione dell'entità dell'acidosi metabolica e dell'ipossia; la corretta somministrazione di O<sub>2</sub> dovrà basarsi su questo dato.

L'acido urico è considerato un marker di shock e di ipossia tissutale, come l'acido lattico; aumenta durante lo shock settico anche per la concomitante compromissione della funzionalità renale e la disidratazione<sup>40</sup>.

La valutazione della saturazione percentuale dell'O<sub>2</sub> in modo non invasivo si ottiene con la *pulsosimetria*<sup>41 42</sup>, una delle tecnologie più comunemente applicate nel paziente acuto; essa consente il monitoraggio in continuo della funzione polmonare, evita l'esecuzione di emogasanalisi non necessarie e rileva eventi ipossici in assenza di sintomi evidenti. Inoltre rende possibile la valutazione dell'efficacia della terapia.

Altri accertamenti fondamentali sono:

- la lattacidemia, che è indice di metabolismo anaerobio: importante l'aumento oltre 30 mg%;
- la valutazione del flusso urinario mediante cateeterizzazione (il catetere vescicale è indispensabile): il flusso urinario/ora dovrebbe superare i 0,5 ml/Kg/ora;
- i parametri della coagulazione: piastrine, fibrinogeno, antitrombina III, pTT e proteina C che tendono a ridursi durante la sepsi e sono utili per cogliere l'insorgenza di una possibile coagulazione intravascolare disseminata (CID).

Questa è caratterizzata dalle seguenti modificazioni: a) riduzione delle piastrine; b) allungamento dei tempi di Quick e aPTT; c) riduzione del fibrinogeno, della proteina C e dell'antitrombina III; d) aumento dei prodotti di degradazione della fibrina (FDP) e dei d-dimeri.

La misura della *pressione venosa centrale* si correla con quella atriale sinistra e fornisce indicazioni sulla volemia; si ottiene incannulando la vena basilica, o cefalica brachiale, o succlavia con strumentazione idonea: i valori normali sono compresi tra 8 e 12 mmHg; il dato serve a guidare l'entità dell'apporto di liquidi o di plasma e anche per valutare un eventuale eccessivo precarico.

Le strumentazioni per il monitoraggio emodinamico stanno diventando sempre meno invasive, consentendo la misurazione non solo dei parametri vitali classici, ma anche della gittata sistolica (www.edwards.com, www.nonin.com).

Tab. X. Tecniche colturali.

- 
- Esame diretto, previa colorazione
  - Tecniche colturali
  - Valutazione dei prodotti finali (metaboliti)
  - Tecniche molecolari:      ibridizzazione DNA  
   confronto di frammenti DNA  
   sonde DNA

Tab. XI. *Screening* dei pazienti a rischio.

- 
- Tutti i pazienti critici
  - Polmoniti severe acquisite in comunità
  - Chirurgia intra-addominale
  - Meningite
  - Patologie croniche (diabete, scompenso cardiaco, insufficienza renale cronica, BPCO)
  - Pazienti immunocompromessi
  - Celluliti e patologie della cute
  - Infezioni di tratto urinario

L'identificazione del germe è fondamentale per instaurare una corretta terapia; le *tecniche colturali* (Tab. X) sono sensibili ed accurate, consentono di testare la sensibilità agli antibiotici, ma sono molto lente. L'*emocoltura* è il test di riferimento più frequentemente eseguito in ospedale, ma solo il 5-10% dei campioni dà un risultato clinicamente significativo, anche perché la contaminazione eccede la positività vera; colture negative non escludono la presenza di infezione<sup>43</sup>. Si è in attesa di una diagnostica microbiologica basata su metodologie genetiche basate su sequenze specifiche di DNA, per giungere ad una diagnosi più rapidamente. Non si deve dimenticare lo shock tossico da *Staphylococcus Aureus*, che colonizza vagina e utero<sup>44</sup>; le infezioni da *Staphylococcus*, in particolare se di ceppo meticillino-resistente (MRSA), sono di solito nosocomiali e possono provocare infezioni anche letali, soprattutto in soggetti immunocompromessi, dializzati, con ferite aperte o drenaggi<sup>45</sup>; sono un problema crescente e comportano difficili scelte diagnostiche e terapeutiche. Le difficoltà diagnostiche che riguardano i batteri potranno essere superate con tecniche che prevedono l'uso di *Arraytubes*: per lo *Staphylococcus Aureus* è possibile valutare ben 39 marker genetici ed individuare i ceppi resistenti agli antibiotici<sup>46</sup>. La diagnosi precoce della sepsi, e conseguentemente il trattamento appropriato, è fondamentale per ottenere risultati favorevoli. È importante pre-



stare particolare attenzione ai pazienti a rischio (Tab. XI).

La sensibilizzazione del personale medico e infermieristico al problema è importante; l'obiettivo è ottenere la condivisione sull'importanza predittiva di alcune condizioni: per esempio, le vie d'ingresso della batteriemia da *Streptococco*  $\beta$ -emolitico, che aumenta con l'età, sono la cute e i tessuti molli<sup>47</sup>; la loro ispezione e pulizia profilattica è fondamentale.

La sepsi è più frequente negli anziani malnutriti; la misurazione di parametri antropometrici elementari come il peso e la circonferenza del braccio dovrebbe essere promossa<sup>48</sup>.

## 7. Cenni di terapia

L'approccio terapeutico alla sepsi nell'anziano è un problema complesso. Non sempre il processo curativo segue le linee guida disponibili; queste si riferiscono, in genere, ad una casistica di competenza della terapia intensiva<sup>49</sup>. Dell'anziano con questa problematica pochi si sono interessati. È certo però che un trattamento antibiotico tardivo (superiore alla 24 ore) correla con un maggiore mortalità; anche la comorbilità incide fortemente sulla prognosi (Fig. 4); in generale, più precoce è l'inizio del trattamento, maggiore è la probabilità di outcome favorevoli.

La terapia si basa sull'impiego mirato di antibiotici, che sono necessari, ma non sufficienti per il trattamento; a volte possono precipitare uno shock settico in quanto liberano prodotti dalla degradazione microbica. L'approccio più comune consiste nell'iniziare una terapia antibiotica ad ampio spettro e mirare successivamente la terapia in base alla positività delle colture, cercando di evitare gli aminoglicosidi, che nell'anziano riducono ulteriormente la funzionalità renale, e le temute interazioni far-

macologiche sfavorevoli. La diagnosi batteriologica non è mai tanto rapida e l'introduzione di metodologie genetiche consentirà di migliorare questo aspetto. Il trattamento antimicrobico con antibiotici a largo spettro, attivi su gram-positivi e gram-negativi, ha grande effetto sulla microflora e ha promosso la colonizzazione e la crescita di microrganismi resistenti agli antibiotici: è questo un problema crescente nelle strutture per anziani<sup>50</sup>; di qui la necessità di evitare il più possibile la trasmissione di questi batteri resistenti ai pazienti più anziani e fragili.

Sono da attuare provvedimenti per correggere la circolazione ematica con farmaci attivi anche sugli sfinteri della microcircolazione; l'effetto vasodilatativo sugli sfinteri postcapillari è quello preferito. La volemia va reintegrata con liquidi fisiologici e/o succedanei del plasma, tenendo presenti i valori della pressione venosa centrale e la diuresi.

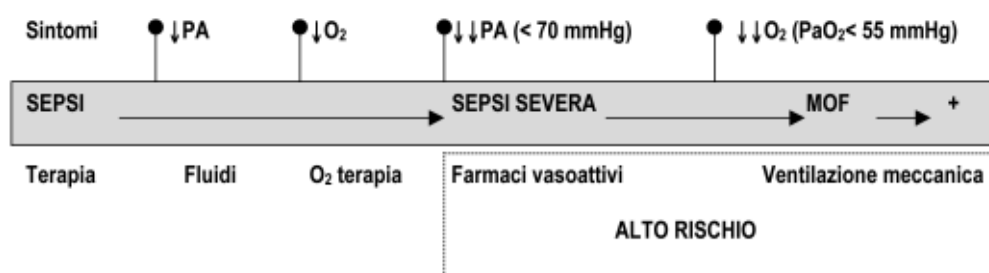
La somministrazione di  $O_2$  deve avvenire con modalità corrette: di solito si utilizza la maschera facciale e il flusso viene mantenuto sui 5 l/min<sup>42</sup>.

L'utilizzo di farmaci vasopressori come la norepinefrina o la dobutamina nello shock settico è motivato se coesistono i seguenti criteri: 1) oliguria; 2) adeguato riempimento cardiaco con indice cardiaco di 3-4 l/min/m<sup>2</sup>; 3) pressione arteriosa media di 60 mmHg. Il livello di coscienza, la riduzione della lattacidemia, la temperatura cutanea aumentata (se presente ipotermia), l'aumento del flusso urinario superiore a 0,5 ml/kg/h sono criteri per definire una buona risposta terapeutica.

Il trattamento con neutralizzanti o antagonisti delle diverse citochine proinfiammatorie rilasciate è ancora a livello sperimentale-teorico.

Uno degli effetti della SIRS è la riduzione della proteina C attivata (APC), che ha un effetto antinfiammatorio; pressoché tutti i pazienti con sepsi hanno ridotte concentrazioni di APC, con sbilanciamento verso la cascata procoagulativa; livelli più bassi so-

Fig. 8. Schema di terapia nelle diverse fasi della sepsi.



PA = Pressione arteriosa; PaO<sub>2</sub> = Pressione parziale O<sub>2</sub>.

no correlati a peggiori outcomes. La APC ricombinante (Dotrecogina  $\alpha$ , non ancora in commercio) riduce la citochina proinfiammatoria IL-6 e la produzione di D-Dimeri; nello studio Prowess ha ridotto la mortalità ad un mese del 20% nei soggetti con sepsi grave.<sup>51</sup>

Nella Figura 8 è descritta la terapia di supporto nelle varie fasi del processo settico.

## 8. Raccomandazioni

L'attenzione preventiva nelle procedure invasive, non ultime quelle odontostomatologiche, è da raccomandare<sup>52</sup>, così come la vaccinazione pneumococcica su vasta scala<sup>53</sup>; è noto che la malattia pneumococcica provoca migliaia di morti ogni anno, soprattutto fra gli anziani. In questi programmi di prevenzione devono essere coinvolti i medici di medicina generale e gli operatori delle residenze per anziani, che dovrebbero essere più attenti alla comparsa di disfunzione degli organi in corso di febbre<sup>54</sup>.

Alcune situazioni sono da considerare con maggior attenzione: le manovre invasive (come detto in precedenza, anche quelle dentarie), il periodo postoperatorio, la presenza di valvulopatie, la malnutrizione, le neoplasie maligne coesistono con una situazione biologica (quella dell'anziano fragile), caratterizzata da un'attivazione del sistema proinfiammatorio.

La rilevante incidenza di batteriemia, sepsi e shock richiede attenzioni particolari nella valutazione complessiva del paziente, che nel caso dell'anziano può trovarsi in setting assistenziali scarsamente intensivi; tuttavia la valutazione nel tempo della saturazione periferica dell'O<sub>2</sub>, la frequenza respiratoria, la pressione arteriosa (in particolare la riduzione della sistolica e della differenziale), la frequenza cardiaca, la temperatura cutanea e centrale sono possibili ovunque; anche la somministrazione adeguata di liquidi, di antibiotici, ed eventualmente di dopamina e norepinefrina può essere iniziata precocemente in presenza di anomalie di perfusione associate a segni di infiammazione. Non pochi sintomi possono essere mascherati da terapie concomitanti<sup>55</sup>.

## 9. Conclusioni

La precarietà della situazione clinica di una persona anziana in presenza di un evento infiammatorio, al quale è maggiormente suscettibile, dipende dal

declino funzionale degli organi e dei sistemi omeostatici, dalle ridotte riserve e dalla presenza di più patologie. Ciò mette in evidenza una volta di più l'importanza delle misure preventive per evitare le infezioni, spesso occasionali o da interventi iatrogeni; nell'ambiente ospedaliero sono presenti germi non solo in grado di causare gravi infezioni nosocomiali, ma anche resistenti agli antibiotici. La gestione dell'anziano con sepsi e MOF richiede un lavoro di equipe che non può prescindere dalla collaborazione dell'infermiere, che per primo dovrebbe conoscere l'importanza della valutazione dei parametri vitali, dello stato di coscienza e della diuresi.

Da tempo si cerca di enfatizzare l'importanza delle Divisioni di Geriatria nell'ospedale per acuti (si veda a questo proposito il Bollettino SIGG, n°8, 2004)<sup>56</sup>, con il quesito "cosa può offrire un geriatra ad un anziano rispetto a ciò che può offrire un reparto di medicina interna?". Oltre alle già proposte *Stroke Units* e *Delirium Units*, potrebbe essere utile pensare con maggiore attenzione alle infezioni a varia partenza (tratto urinario, cute, apparato respiratorio): la loro evoluzione sfavorevole attraverso la fase iniziale della SIRS deve essere temuta. Il problema dell'appropriatezza delle cure dei pazienti fragili e critici con pneumopatie è accresciuto dall'invecchiamento della popolazione; l'aumento delle persone anziane e vulnerabili fa ritenere indispensabile un diverso approccio organizzativo alle cure intensive<sup>57</sup>. Lo studio SUPPORT (*Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatment*)<sup>58</sup> ha evidenziato che nei gruppi di età più avanzata non sempre sono utilizzate le procedure curative e tecnologiche più avanzate, come l'uso della ventilazione meccanica o della dialisi. Non è inverosimile che la stessa conclusione si possa trarre se si considerassero oggettivamente le procedure diagnostiche e il loro uso tempestivo di fronte alla SIRS. Si ribadisce che l'incidenza della sepsi aumenta di almeno 100 volte nel vecchio<sup>57</sup>, con una prognosi molto più severa; l'importanza dell'"early goal directed therapy" è fondamentale<sup>59</sup>.

La mortalità nei reparti di geriatria è notoriamente elevata e ci si può chiedere se le procedure impiegate siano veramente adeguate e se la batteriemia, la sepsi e lo scompenso d'organo siano diagnosticati tempestivamente. Si può fare meglio o di più? Molte delle grandi sindromi geriatriche, come le ulcere da decubito o l'incontinenza, sono frequentemente complicate da batteriemia e sepsi, che nell'anziano sono più gravi. Come descritto, la SIRS precede la MOF; ma con quale attenzione si ricer-

ca la SIRS? La divulgazione di appropriate informazioni è fondamentale: chi cura gli anziani più vulnerabili (RSA, strutture protette, ADI, ecc.) deve saper affrontare il problema illustrato nella figura "storia" e considerare l'impatto che può avere il

corretto comportamento preventivo, diagnostico e terapeutico. Infine, chi opera negli ospedali deve riconoscere il quadro clinico e ricordarlo adeguatamente nelle diagnosi accanto alle patologie più tradizionali.

**La presenza di Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) nell'anziano, affetto frequentemente da polipatologia, rappresenta un problema rilevante, ma non sempre valutato tempestivamente ed affrontato con appropriatezza. La causa più frequente di SIRS nell'anziano è la sepsi, che non è altro che una SIRS causata da un agente infettivo.**

**La diagnosi si basa sulla presenza di sintomi molto semplici; l'identificazione precoce di fattori di rischio e della corretta terapia consente il miglioramento della prognosi anche in una popolazione fragile come quella geriatrica.**

**Parole chiave:** Anziano • Infiammazione • Sepsis

## BIBLIOGRAFIA

- 1 Balk RA, Bone RC. *The septic syndrome: definition and clinical implications*. Crit Care Clin 1989;5:1-8.
- 2 Friedman GSE, Vincent JL. *Has the mortality of septic shock changed with time?* Crit Care Med 1998;26:2078-86.
- 3 Yoshikawa TT, Norman DC. *Approach to fever and infection in the nursing home*. J Am Geriatr Soc 1996;44:74-82.
- 4 Senior K. *Sepsis poses an increased threat*. Lancet 2002;2:386.
- 5 <http://www.kcom.edu/faculty/chamberlain/Website/lectures/lecture/sepsis.htm>
- 6 Lizioli A, Privitera G, Alliata E, Banfi EM, Boselli L, Pancer ML, et al. *Prevalence of nosocomial infections in Italy: results from Lombardy survey in 2000*. J Hosp Infect 2003;54:141-8.
- 7 Panceri ML, Vegni FE, Goglio A, Manisco A, Tambini R, Lizioli A, et al. *Aetiology and prognosis of bacteremia in Italy*. Epidemiol Infect 2004;132:647-54.
- 8 Levy MM, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, et al. *International Sepsis Definitions Conference. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference*. Intensive Care Med 2003;29:530-8.
- 9 Rangel-Frausto M, Pttet D, Costigan M. *The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS)*. JAMA 1995;273:117-23.
- 10 ACCP/SCCM Consensus Conference. *Definitions for sepsis and organ failure*. <http://www.chestnet.org/consstate/chest.101.1644.html>.
- 11 Reiner PA, Diehr P, Browner WS, Humphries SE, Jenny NS, Cushman M, et al. *Common promoter polymorphisms of inflammation and thrombosis genes and longevity in older adults: the Cardiovascular Health Study*. Atherosclerosis 2005; in press.
- 12 Rassias AJ, Holzberger PT, Givan AL, Fahrner SL, Yeager MP. *Decreased physiologic variability as a generalized response to human endotoxemia*. Crit Care Med 2005;33:512-9.
- 13 Cohen J, Cristofaro P, Carlet J, Opal S. *New method of classifying infections in critically ill patients*. Crit Care Med 2004;32:1510-26.
- 14 López-Bojórquez LN, Zentella Dehesa A, Reyes-Terán G. *Molecular mechanisms involved in the pathogenesis of septic shock*. Arch Med Res 2004;35:465-79.
- 15 Mitaka C. *Clinical laboratory differentiation of infectious versus non-infectious systemic inflammatory response syndrome*. Clin Chim Acta 2005;351:17-29.
- 16 Zhu B, Ishikawa T, Michiue T, Quan L, Maeda H. *Postmortem serum endotoxin level in relation to the causes of death*. JJM Legal Med 2005;7:103-9.
- 17 Eriksson E, Karlof E, Lundmark K, Rotzius P, Hedin U, Xie X. *Powerful inflammatory properties of large vein endothelium in vivo*. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005;25:723-8.
- 18 Sharma S. *Multisystem organ failure of sepsis*. <http://www.emedicine.com/med/topic3372.htm>.
- 19 Ho LW, Kam PCA, Thong CL. *Disseminated intravascular coagulation*. Curr Anaest Crit Care 2005, in press.
- 20 Krabbe KS, Pedersen M, Bruunsgaard H. *Inflammatory mediators in the elderly*. Exp Gerontol 2004;39:687-99.
- 21 Cesari M, Penninx BW, Pahor M, Lauretani F, Corsi AM, Rhys-Williams G, et al. *Inflammatory markers and physical performance in older persons: the InCHIANTI Study*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2004;59:242-8.
- 22 Visser M, Pahor M, Taaffe DR, Goodpaster BH, Simonsick EM, Newman AB, et al. *Relationship of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha with muscle mass and muscle strength in elderly men and women: the Health ABC Study*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2002;57:M326-332.
- 23 Ferrucci L, Harris TB, Guralnik JM, Tracy RP, Corti MC, Cohen HJ, et al. *Serum IL-6 level and the development of disability in older persons*. J Am Geriatr Soc 1999;47:639-646.
- 24 Kritchevsky SB, Cesari M, Pahor M. *Inflammatory markers and cardiovascular health in older adults*. Cardiovasc Res 2005;66:265-75.
- 25 Khayr W, CarMichael M, Dubanowich C, Latif R, Waiters L. *Bacteremia in veterans administration nursing home patients*. Am J Ther 2004;11:251-7.
- 26 Chassagne P, Perol MB, Doucet J, Trivalle C, Menard JF, Manchon ND, et al. *Is presentation of bacteremia in the elderly the same as in young patients?* Am J Med 1996;100:65-70.

- <sup>27</sup> Blum A, Miller H. *Role of cytochines in heart failure*. Am Heart J 1998;135:181-186.
- <sup>28</sup> Mari D, Berardino FD, Cugno M. *Chronic heart failure and the immune system*. Clin Rev Allergy Immunol, 2002;23:325-40.
- <sup>29</sup> Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. *Prognosis in acute organ- system failure*. Ann Surg 1985;202:685-93.
- <sup>30</sup> Richardson D. *Effects of age on cutaneous circulatory response*. J Gerontol Med Sci 1989;44:M189-M194.
- <sup>31</sup> McMillan DE. *The effects of diabetes on blood flow properties*. Diabetes 1983;32:56-63.
- <sup>32</sup> Kamat V. *Gastric tonometry*. IJCCM 2003;7:26-33.
- <sup>33</sup> Karnik AM, Bashir R, Khan FA, Carvounis CP. *Renal involvement in the systemic inflammatory reaction syndrome*. Ren Fail 1998;20:103-16.
- <sup>34</sup> Kramer MR, Vandijk J, Rosin J. *Mortality in elderly patients with thermoregulatory failure*. Arch Intern Med 1989;149:1521-3.
- <sup>35</sup> Wong CH, Wang YS. *The diagnosis of necrotizing fasciitis*. Curr Opin Dis 2005;18:101-6.
- <sup>36</sup> Harris RL, Musher DM, Bloom K, Gathe J, Rice L, Sugarman B, Williams TW, Young EJ. *Manifestations of sepsis*. Arch Intern Med 1987;147:1895-903.
- <sup>37</sup> Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmermann JE. *APACHE II: a severity of disease classification system*. Crit Care Med 1985;13:818-29.
- <sup>38</sup> Cook R, Cook D, Tilley J, Lee K, Marshall J, for the Canadian Critical Care Trias Group. *Multiple organ dysfunction: baseline and serial component scores*. Crit Care Med 2001;29:2046-50.
- <sup>39</sup> Kagansky N, Levy S, Rimon E, Cojocar L, Fridman A, Ozer Z, et al. *Hypoglycemia as a predictor of mortality in hospitalized elderly patients*. Arch Intern Med 2003;163:1825-9.
- <sup>40</sup> Fox IH, Palella TD, Kelley WN. *Hyperuricemia: a marker for cell energy crisis*. N Engl J Med 1987;317:111-2.
- <sup>41</sup> Ahrens T, Tucker K. *Pulse oximetry*. Crit Care Nurs Clin North Am 1999;11:87-97.
- <sup>42</sup> Mussi C. *Raccomandazioni per un uso corretto dell'ossigenoterapia in ambiente geriatrico*. G Gerontol 2001;49:867-70.
- <sup>43</sup> Lautenbach E, Localio R, Nachamkin I. *Clinicians required very high sensitivity of a bacteremia prediction rule*. J Clin Epidemiol 2004;57:1104-6.
- <sup>44</sup> Bowman B, Jones SR. *Toxic shock syndrome in a frail elderly nursing home resident*. J Am Geriatr Soc 1992;40:274-6.
- <sup>45</sup> Eykyn SJ. *Staphylococcal sepsis. The changing pattern of disease and therapy*. Lancet (ed. it.) 1988;5:53-60.
- <sup>46</sup> *Clondiag Chip Technologies: ArrayTube System*. [www.clondiag.com/products/sys/atssystem/application.php?print=1](http://www.clondiag.com/products/sys/atssystem/application.php?print=1)
- <sup>47</sup> Sylvestsky N, Raveh D, Shlesinger Y, Rudensky B, Yinnon AM. *Bacteremia due to beta-hemolytic Streptococcus group G: increasing incidence and clinical characteristics of patients*. Am J Med 2002;112:622-6.
- <sup>48</sup> Potter J, Klipstein K, Reilly JJ, Roberts M. *The nutritional status and clinical course of acute admission to a geriatric unit*. Age Ageing 1995;24:131-6.
- <sup>49</sup> Yu T, Black E, Sands KE, Schwartz JS, Hibberd PL, Graman PS, et al, for the Academic Medical Center Consortium Sepsis Project Working Group. *Severe sepsis: variation in resource and therapeutic modality use among academic centers*. Critical Care 2003;7:R24-R34.
- <sup>50</sup> Yoshikawa TT. *Antimicrobial resistance and aging: beginning of the end of the antibiotic era?* J Am Geriatr Soc 2002;50:S226-S229.
- <sup>51</sup> Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, La Rosa JF, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, et al. *Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis*. N Engl J Med 2001;344:699-709.
- <sup>52</sup> Yakai S, Kuriyama T, Yanagisawa M, Nakagawa K, Karasawa T. *Incidence and bacteriology of bacteremia associated with various oral and maxillofacial surgical procedures*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2005;99:292-8.
- <sup>53</sup> Mukamel DB, Gold HT, Bennet NM. *Cost utility of public clinics to increase pneumococcal vaccines in the elderly*. Am J Prev Med 2001;21:29-34.
- <sup>54</sup> Beutz MA, Abraham E. *Community-acquired pneumonia and sepsis*. Clin Chest Med 2005;26:19-28.
- <sup>55</sup> Hollenberg SM, Ahrens TS, Annane D, Astiz ME, Chalfin DB, Dasta JF, et al. *Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update*. Crit Care Med 2004;32:1928-48.
- <sup>56</sup> Trabucchi M. *The future of geriatric wards in general hospitals*. Bollettino SIGG, suppl. 8, agosto 2004.
- <sup>57</sup> Angus DC, Kelley MA, Schmitz RJ, White A, Popovich J. *Current and projected workforce requirements for care of the critically ill and patients with pulmonary disease. Can we meet the requirements of an aging population?* JAMA 2000;284:2762-70.
- <sup>58</sup> Hamel MB, Teno JM, Goldman L, Lynn J, Davis RB, Galanos AN, et al, for the SUPPORT Investigators. *Patient age and decisions to withhold life-sustaining treatments from seriously ill, hospitalized adults*. Ann Intern Med 1999;130:116-25.
- <sup>59</sup> Wood K, Ely EW. *What does it mean to be critically ill and elderly?* Curr Opin Crit Care 2003;9:316-20.



ARTICOLO ORIGINALE

ORIGINAL ARTICLE

## Ruolo diagnostico dell'elettrocardiogramma dinamico (Holter) nella diagnosi di sincope nei pazienti anziani

### Diagnostic role of 24 hours ECG monitoring (Holter) in the diagnosis of syncope in the elderly

R. ZULLI, F. NICOSIA, M. DE VECCHI, P. DONATI, P. PROMETTI, B. COSSU, G. ROMANELLI, V. GRASSI

Cattedra di Clinica Medica - Geriatria, Università degli Studi di Brescia

**Objective.** Syncope is very common in the elderly and is associated with increased morbidity and mortality. Arrhythmic causes have a greater incidence in the elderly. The diagnostic role of ECG monitoring (Holter) is still matter of debate.

**Materials and Methods.** Therefore, we retrospectively studied 672 patients discharged with diagnosis of syncope from the Department of Internal Medicine of the University of Brescia along 46 months (01.01.2001 – 31.10.2004).

**Results.** 505 patients underwent 24 hours ECG monitoring (75% of whole) of whom 152 aged less than 65 years and 353 more than 65 years. In the former group in only 4 subjects a significant bradyarrhythmia was found, potentially related to syncope and implying the implantation of permanent pace-maker; in the elderly group as many as 38 patients (10,8%) underwent the implantation of the device. Further, significantly greater was the number of episodes of Non Sustained Ventricular Tachycardia and Supraventricular Tachycardia in the elderly group.

**Conclusions.** Our study shows a still extensive (75%) use of ECG monitoring in the diagnostic iter of syncope in an Internal Medicine Department, even if the European Guidelines are more restrictive. Notwithstanding this large and extensive use of the method, in the elderly group only, we found a significant incidence of arrhythmias satisfying the criteria for pace-maker implantation. These findings suggest that, in the elderly patients, a too restrictive strategy regarding the ECG monitoring indications might be associated with a loss of a significant number of arrhythmic events of potentially relevant clinical implications. Clearly, the problem is complex and deserves further evaluation.

**Key words:** Syncope • Arrhythmias • ECG monitoring • Elderly

## Introduzione

La sincope costituisce un argomento di spiccato interesse clinico e dottrinario cui negli ultimi anni è stata rivolta crescente attenzione da parte dei clinici e dei ricercatori. Evidenze recenti hanno fornito ampi spunti di riflessione teorica ed hanno contribuito ad una profonda rivalutazione critica della stessa nosografia, anche e soprattutto con riferimento ad esigenze gestionali ed operative. Forse unica tra le condizioni cliniche, la sincope è, contemporaneamente e singolarmente, un sintomo ed un complesso quadro morboso. Quest'ultimo aspetto, lungi dall'essere semplificato, rimanda, viceversa, ad una singolare complessità del problema, soprattutto in termini diagnostici. Come è noto, i pazienti sono per lo più asintomatici al momento della valutazione clinica e la possibilità di osservare un evento spontaneo durante i test diagnostici è bassa. Stretto e significativo è il rapporto tra sincope ed anziano. Una rigorosa valutazione epidemiologica della sincope nell'anziano non è compito facile; la maggiore limitazione in tal senso è costituita dalla confusione diagnostica riguardante la distinzione tra sincope e cadute (*falls*) che comporta una sottostima dell'incidenza reale di sincope negli anziani. Nell'anziano è, altresì, più frequente e significativa l'amnesia dell'evento. L'incidenza e la prevalenza della sincope aumentano all'aumentare dell'età<sup>1,2</sup>. L'incidenza di sincope nell'età superiore ai 70 anni è stimata almeno del 6% per anno con un tasso di recidiva del 30% entro 2 anni<sup>3</sup>. Le alterazioni età-correlate del controllo della frequenza cardiaca, della pressione arteriosa sistemica, del flusso cerebrale, in associazione con la frequente comorbidità e la concomitante politerapia giustificano l'aumentata suscettibilità di molti anziani alla sincope. La sensibilità barorecettoriale è alterata; vi è una predisposizione alla deplezione di volume, alla riduzione del pre-load ed alla disfunzione diastolica, fattori che predispongono ad una ridotta gettata cardiaca che aggrava la già presente tendenza all'ipotensione ortostatica ed alla sincope neuromediata. L'autoregolazione del flusso cerebrale può essere alterata nell'anziano, ciò che lo rende vulnerabile alle conseguenze delle alterazioni fisiopatologiche già citate. Nell'anziano è maggiore il ruolo svolto dalle cause aritmiche di sincope, anche per l'aumentata prevalenza di cardiopatie strutturali. Si stima che almeno il 20% degli episodi sincopali nell'anziano sia causato da aritmie cardiache; si stima inoltre che la sindrome senocarotidea di tipo cardioinibitorio (nella quale l'evento correlato alla sincope è comunque costi-

tuito dalla comparsa di un'aritmia ipocinetica) sia responsabile di un ulteriore 20% circa dei casi di sincope nei pazienti anziani. Osservazioni assai recenti confermano tale evenienza e ciò può fornire una ulteriore spiegazione del perché il trattamento con impianto di pace-maker sia risultato inaspettatamente così efficace in numerosi casi nella prevenzione delle recidive sincopali<sup>4,7</sup>. Anche nella stratificazione prognostica della sincope l'età svolge un ruolo predittivo indipendente. L'importanza di identificare le cause cardiache ed aritmiche di sincope deriva anche dal fatto che molte delle patologie strutturali e delle aritmie cardiache oggi possono essere trattate con specifiche terapie farmacologiche o strumentali. Oltre a confermare appieno il ruolo diagnostico nell'anziano del massaggio del seno carotideo per l'identificazione delle forme cardioinibitorie, queste osservazioni fanno sorgere il problema del ruolo diagnostico, in clinica, delle metodiche idonee all'identificazione delle aritmie. Le recenti Linee-Guida Europee<sup>8</sup>, nel tentativo di razionalizzare ed armonizzare l'iter diagnostico della sincope, hanno attribuito un ruolo importante al monitoraggio elettrocardiografico secondo Holter, ma, certo, non ne suggeriscono un impiego particolarmente estensivo. Si ha tuttavia l'impressione che, per varie e molteplici ragioni, negli anni recenti ed ancor oggi, le indicazioni e i suggerimenti delle linee guida abbiano difficoltà a tradursi in comportamenti ad esse coerenti da parte dei clinici. Gli studi finora eseguiti per valutare l'apporto diagnostico dell'ECG dinamico sono assai eterogenei, riferendosi a contesti sperimentali od osservazionali non confrontabili con risultati non trasferibili a quanto, per lo più, avviene nelle corsie internistiche<sup>9-12</sup>. Per queste ragioni abbiamo inteso condurre uno studio per analizzare quale sia, di fatto e nella concretezza della pratica clinica ospedaliera corrente, l'effettivo ruolo diagnostico del monitoraggio elettrocardiografico (Holter) e quale contributo esso fornisca in ambito internistico, indipendentemente dal tipo di algoritmo diagnostico nel quale esso fosse inserito ed indipendentemente dall'esito finale dell'iter diagnostico effettuato nei singoli pazienti. Abbiamo altresì voluto osservare se esistessero differenze significative nei risultati ottenuti con tale metodica tra gruppi di pazienti, in relazione all'età.

## Materiali e metodi

Abbiamo studiato in maniera retrospettiva tutti i casi clinici di pazienti ricoverati con diagnosi di

**Tab. I.** Principali dati relativi alla popolazione studiata in 46 mesi di osservazione.

Numero pazienti ricoverati		12.048
Numero pazienti dimessi con diagnosi di sincope		672
	maschi	306
	femmine	366
Pazienti, dimessi con diagnosi di sincope, sottoposti a monitoraggio ECG nelle 24 ore		505
	< 65 anni	152 (30%)
	≥ 65 anni	353 (70%)

sincope presso l'Istituto di Clinica Medica - Geriatria dell'Università degli Studi di Brescia dall'1 Gennaio 2001 al 31 Ottobre 2004 (Tab. I). Sono state pertanto scrupolosamente valutate le cartelle cliniche e rivalutati i referti dell'ECG dinamico secondo Holter eseguiti. Per una maggiore garanzia di accuratezza e completezza è stata effettuata contemporaneamente da due medici esperti di analisi elettrocardiografiche una re-analisi di tutte le registrazioni Holter effettuate (mediante apparecchiatura DEL MAR Avionics; mod.Accuplus 363); ciò è stato reso possibile poiché tali registrazioni vengono sistematicamente archiviate su supporto informatico a scopo di ricerca. Sono state altresì valutate, tra

**Tab. II.** Prevalenza delle principali condizioni morbose associate nella popolazione studiata (672 pazienti).

Iperensione arteriosa	50%
Cardiopatía ischemica cronica	19%
BPCO	12%
Diabete mellito	11%
Insufficienza renale cronica	10%
Malattia cerebrovascolare progressiva	10%
Scompenso cardiaco	6%
Demenza	5%

l'altro, le condizioni morbose associate e le cause di sincope come classificate al termine della degenza. Le condizioni morbose associate riscontrate in questi pazienti sono riportate nella Tabella II. Si tratta di condizioni morbose di rilevante prevalenza in età geriatrica e di grande significato clinico; i casi di insufficienza renale cronica erano rappresentati, in larghissima prevalenza, da forme lievi. In tutti i pazienti esaminati la diagnosi di sincope costituiva la diagnosi principale di dimissione.

## Risultati

Nel periodo considerato (46 mesi) il totale dei pazienti ricoverati presso il nostro Istituto è stato pari a 12048. I pazienti dimessi con diagnosi di sincope sono risultati ben 672 (5,6% del totale dei ricoverati), di cui 306 maschi e 366 femmine, con età media pari a  $66 \pm 18$  anni, range 18-92 anni (Tab. I). Nell'ambito dell'iter diagnostico della sincope ben 505 pazienti (su 672), pari al 75% del totale, sono stati sottoposti, su specifica richiesta da parte dei clinici, ad elettrocardiogramma dinamico nelle 24 ore. Dei 505 pazienti, 152 (30%) presentavano un'età inferiore a 65 anni, mentre 353 (70%) un'età superiore a 65 anni. Come mostrato nella Tabella III, nei pazienti di età inferiore a 65 anni, in 4 soli casi (pari al 2,6%) è stata riscontrata la presenza di un'aritmia potenzialmente implicata nell'eziologia della sincope ed il cui riscontro ha, comunque, avuto quale implicazione clinica l'impianto di pace-maker permanente. In 3 pazienti (numero totale di episodi: 7) è stato osservato arresto sinusale con pausa risultante superiore a 3 secondi, la maggiore pari a 4,2 secondi. In un paziente è stata riscontrata bradicardia sinusale "spiccata" (con frequenza cardiaca significativamente inferiore a 40 battiti al minuto; episodi osservati: 4). Durante la registrazione in nessuno dei 4 pazienti era stata osservata correlazione con sintomi anche solo presincopali. Nessuno dei 4 pazienti di questo gruppo si è rivelato essere affetto da cardiopatía strutturale; in un caso è stata ipotizzata la condizione di ipersensibilità del seno carotideo. Nel gruppo dei soggetti di età superiore a 65 anni in ben 38 pazienti (10,8% del totale), sono stati osservati episodi aritmici tali da provocare, quale implicazione clinica operativa, l'impianto di pace-maker: in 10 pazienti (numero di episodi: 42) per arresto sinusale (pausa maggiore osservata 5,6 secondi); in 10 pazienti per blocco atrio-ventricolare di II grado Mobitz II (numero di episodi: 86); in 3

**Tab. III.** Eventi bradiaritmici maggiori, implicanti indicazione all'impianto di pace-maker, osservati nei due gruppi di pazienti sottoposti a monitoraggio elettrocardiografico nelle 24 ore sec. Holter.

Pazienti con età < 65 anni	N° di pazienti	N° di episodi aritmici osservati	Pazienti con età ≥ 65 anni	N° di pazienti	N° di episodi aritmici osservati
Arresto sinusale	3	7	Arresto sinusale	10	32
Bradycardia sinusale spiccata	1	3	Blocco atrio-ventricolare di II grado Mobitz II	10	76
			Bradycardia sinusale spiccata	6	19
			Blocco atrio-ventricolare "avanzato"	3	7
			Blocco seno-atriale di II grado Mobitz II	3	12
			Pause asistoliche in corso di F.A.	6	20

pazienti per blocco atrio-ventricolare "avanzato" (numero di episodi: 8); nessun caso di blocco atrio-ventricolare totale è stato rilevato. In 6 pazienti è stata riscontrata bradycardia sinusale spiccata (numero di episodi: 29); in 3 pazienti blocco seno-atriale di II grado Mobitz II (numero di episodi: 12); in 6 pazienti pause asistoliche di durata superiore a 3 secondi in corso di fibrillazione atriale (numero di episodi: 28). Per completezza vengono riportati i dati riguardanti il riscontro di episodi tachiaritmici ventricolari e sopraventricolari, anche se tutti gli episodi da noi osservati, di breve durata, sono da ritenere poco verosimilmente correlabili alla genesi di episodi sincopali anche solo su base inferenziale. In particolare, nei soggetti di età più giovane, in 3 pazienti (2% del totale) sono stati osservati episodi di tachycardia ventricolare non sostenuta (TVNS; numero di episodi: 6), mentre negli anziani essi sono stati rilevati in 28 soggetti (8% del totale dei pazienti; numero episodi: 102; Tab. IV). La Tabella V mostra le aritmie sopraventricolari osservate (483 episodi complessivi di cui 60 nei giovani e 423 negli anziani). Fibrillazione atriale "perma-

nente", secondo la classificazione di Murgatroyd, era presente in 2 soggetti del gruppo di età inferiore a 65 anni ed in 14 pazienti del gruppo di anziani, confermando nuovamente la rilevante prevalenza di questa aritmia nella popolazione geriatrica. La fibrillazione atriale è risultata la tachycardia sopraventricolare più frequentemente osservata anche nella forma di brevi episodi parossistici autolimitantesi. Non irrilevante è stato anche il numero di episodi di flutter atriale riscontrati. È stato osservato un solo caso di sincope in un paziente di 72 anni insorta durante l'indagine Holter risultato associato a significativo rallentamento della frequenza ventricolare media durante fibrillazione atriale con pausa asistolica maggiore pari a 4.4 secondi. Due episodi pre-sincopali sono risultati associati in 2 pazienti di 74 e 79 anni rispettivamente ad arresto sinusale di 3.7 secondi e a bradycardia sinusale spiccata nelle ore diurne. In 9 casi sintomi pre-sincopali significativi sono risultati associati a normale ritmo sinusale, consentendo così di escludere una causa aritmica di tali episodi.

**Tab. IV.** Episodi di Tachycardia Ventricolare non sostenuta (TVNS) osservati nella registrazione Holter.

	Numero pazienti	Numero episodi aritmici osservati
Pazienti di età < 65 anni (n° 152)	3 (2%)	6
Pazienti di età ≥ 65 anni (n° 353)	28 (7.9%)	102



**Tab. V.** Episodi di Tachiaritmie Sopraventricolari parossistiche, osservati nei due gruppi di pazienti sottoposti a monitoraggio elettrocardiografico nelle 24 ore sec. Holter, suddivisi per tipi.

	Pazienti < 65 anni (n° 152)		Pazienti ≥ 65 anni (n° 353)	
	n° pazienti	n° episodi	n° pazienti	n° episodi
Fibrillazione atriale parossistica	4	27	26	158
Flutter atriale tipo I di Waldo	2	12	18	94
Tachicardia atriale extrasistolica (sec. Schamroth)	1	8	12	71
Tachicardia reciprocante nodale	1	4	6	31
Tachicardia atriale "focale" e Tachicardia atriale triggerata con o senza blocco	1	4	5	30
Tachicardia reciprocante atriale	0	0	3	12
Tachicardia reciprocante atro-ventricolare in Wolff-Parkinson-White	0	0	1	2
Tachicardia giunzionale "focale"	0	0	1	2
Tachicardia atriale multifocale	0	0	1	5
Tachicardie sopraventricolari non classificabili	1	5	5	18
Totale	10	60	78	423

## Discussione

Il nostro studio riporta l'esperienza clinica recente di un Istituto di Medicina Interna nella gestione del paziente ricoverato per sincope, facendo oggetto di specifica valutazione il ruolo diagnostico effettivo del monitoraggio elettrocardiografico nelle 24 ore, quale emerge dal suo impiego reale, nella pratica ospedaliera. I dati si riferiscono a 46 mesi di osservazione retrospettiva. Le recenti Linee-Guida europee<sup>8</sup> sulla sincope suggeriscono che il monitoraggio elettrocardiografico sec. Holter risulta indicato quando vi sia un'elevata probabilità pre-test che un'aritmia sia responsabile della sincope, come in presenza di una cardiopatia strutturale documentata, in caso di sincope insorta durante sforzo o in posizione supina o preceduta da palpitazioni oppure in presenza di una storia familiare positiva per morte improvvisa; esso viene altresì ritenuto indicato in presenza di un ECG basale con anomalie quali: blocchi bifascicolari, durata del QRS ≥120 msec., blocco atrio-ventricolare di II grado Mobitz I-II, bradicardia sinusale con frequenza cardiaca < 50 battiti al minuto, blocco seno-atriale o pausa sinusale > 3 sec. in assenza di farmaci ad effetto cronotropo negativo, complessi QRS pre-eccitati, prolungamento dell'intervallo QT, pattern compatibile con sindrome di Brugada, reperti compatibili con displasia aritmogena del

ventricolo destro, onde Q sospette per infarto del miocardio. Il nostro studio conferma, in coerenza con l'esperienza comune di molti internisti e cardiologi e con dati di studi statunitensi, l'assai elevata richiesta di monitoraggio elettrocardiografico nelle 24 ore (ben nel 75% dei casi nella nostra casistica) nell'ambito dell'iter diagnostico della sincope. Tale elevato tasso di richieste di indagine è senz'altro non coerente con quello che ci si aspetterebbe qualora fossero osservati i suggerimenti delle Linee-guida europee, chiaramente più restrittivi circa le indicazioni a tale indagine. Tuttavia, ed è questo l'aspetto saliente che intendiamo sottolineare, l'impiego pur estensivo (e quindi penalizzante per la metodica in termini di sensibilità diagnostica) non ha impedito di rivelare, in una frazione tutt'altro che disprezzabile di soggetti anziani, riscontri di eventi aritmici tali da presentare una rilevante implicazione clinica quale l'impianto di pace-maker permanente. A questo riguardo netta è emersa la differenziazione tra i due gruppi di pazienti nei quali è stata suddivisa la popolazione studiata: quelli di età inferiore a 65 anni nei quali sostanzialmente modesto è risultato il contributo diagnostico della metodica e quelli di età superiore a 65 anni nei quali, viceversa, il contributo si è dimostrato, a nostro avviso, significativo. Negli anziani l'aumentata prevalenza delle aritmie è in parte correlata all'aumentata prevalenza sia delle alte-

razioni morfo-funzionali cardiache che dell'ipersensibilità patologica del seno carotideo di tipo cardioinibitorio. Il ruolo sempre più rilevante, rispetto a quanto osservato in passato, delle aritmie nella genesi della sincope nell'anziano è documentato con sempre maggiore nettezza dall'impiego recente dell'Implantable loop recorder<sup>13-20</sup> e dalla documentazione in alcuni studi di risultati straordinariamente positivi sulla riduzione di cadute (a genesi in realtà sincopale) dopo impianto di pace-maker<sup>6-7</sup>. Nel nostro studio il numero di pazienti con storia clinica di episodi sincopali o pre-sincopali recidivanti era assai modesto e la popolazione studiata era complessivamente rappresentata quindi da soggetti a basso tasso di recidiva degli episodi sincopali o di sintomi ad essi correlati. È evidente che il monitoraggio elettrocardiografico nelle 24 ore presenta la maggiore utilità clinica nei casi con frequenti recidive degli episodi sincopali o dei sintomi ad essi correlati. La nostra casistica, al contrario, era appunto rappresentata da soggetti ad assai bassa incidenza di recidiva, ciò che rende ancor più significativi i riscontri osservati nei pazienti anziani. Nel nostro studio è stato osservato un solo caso di sincope insorta durante l'indagine (associata a rallentamento della frequenza ventricolare media durante fibrillazione atriale, con pausa sistolica maggiore pari a 4.4 sec.) in un soggetto di 72 anni ed 11 episodi pre-sincopali di cui 2 associati ad aritmie ipocinetiche maggiori in 2 anziani tra i 38 cui è stato successivamente posizionato il pace-maker. Il nostro studio non ha potuto confermare il ruolo dell'ECG dinamico nell'escludere le aritmie quale causa di sincope poiché, come già citato, in soli 9 casi sono stati osservati sintomi risultati associati alla presenza di concomitante ritmo sinusale; in letteratura sono riferite percentuali di contributo diagnostico positivo in tal senso attorno al 15%. Recenti studi in ampie popolazioni hanno potuto documentare il ruolo prognostico negativo del riscontro di episodi di Tachicardia ventricolare non sostenuta all'ECG dinamico nelle 24 ore anche in contesti clinici diversi da quello della cardiopatia ischemica o dello scompenso cardiaco<sup>21-24</sup>; ciò è stato osservato anche in popolazioni di soggetti anziani<sup>25</sup>; i nostri dati mostrano un incidenza assai significativa di TVNS negli anziani con sincope (8% dei pazienti), largamente superiore a quanto osservato nei pazienti con età inferiore ai 65 anni (2%); è significativo che oltre la metà dei soggetti anziani con riscontro di TVNS non presentasse in realtà una cardiopatia strutturale documentabile. I dati osservati nel nostro studio sem-

brano suggerire che una strategia troppo "restrittiva" nelle indicazioni all'esecuzione di monitoraggio elettrocardiografico nelle 24 ore nei pazienti anziani potrebbe far perdere, in un numero non insignificante di casi, anche in soggetti paucisintomatici, reperti di tipo aritmico rilevanti (particolarmente aritmie ipocinetiche) e con importanti implicazioni cliniche, sovente del tutto inattese, in quanto frequentemente non associati alla presenza di concomitanti alterazioni strutturali cardiache documentabili con la valutazione clinica e le più comuni metodiche strumentali. Chiaramente, il problema è complesso e merita certo un approfondimento ulteriore. Per quanto ci riguarda è nostra intenzione effettuare una valutazione prospettica relativa ai pazienti studiati nei quali è stato posizionato il pace-maker permanente, con lo scopo di valutare gli aspetti prognostici ed, in particolare, il tasso di eventuali recidive sincopali. Infine, in accordo con altre ricerche, il nostro studio documenta l'elevata incidenza di ricoveri per sincope in un Istituto di Medicina Interna, particolarmente in età geriatrica.

## Conclusioni

Un uso estensivo del monitoraggio elettrocardiografico nelle 24 ore è risultato associato nel nostro studio ad un riscontro a nostro avviso significativo, nella sola popolazione anziana, di aritmie ipocinetiche tali da costituire di per sé indicazione all'impianto di pace-maker permanente, anche se assai raramente è risultato possibile stabilire una correlazione sintomo-aritmia. Questi dati sembrano suggerire come, nell'anziano, un uso troppo restrittivo delle indicazioni all'impiego di tale metodica possa implicare il rischio di misconoscere un numero non indifferente di pazienti che potrebbero beneficiare di significativi provvedimenti profilattici. Certamente il significato di queste osservazioni è complesso e problematico e le eventuali implicazioni cliniche da approfondire.

Il lavoro è stato presentato come comunicazione al 2° Congresso multidisciplinare sulla Sincope, svoltosi a Bologna il 3-4 Marzo 2005 ed accettato come poster.

Lo stesso lavoro, con una casistica preliminare, era stato accettato e presentato come Comunicazione orale al 48° Congresso della Società Italiana di Geriatria e Gerontologia, svoltosi a Firenze il 27-31 Ottobre 2003.

**Obiettivo.** Nell'anziano la sincope è particolarmente frequente ed è associata ad incrementata morbilità e mortalità. Le cause aritmiche di sincope sono più comuni in età geriatrica. Il ruolo diagnostico del monitoraggio ECG nelle 24 ore (Holter) è ancora oggetto di discussione.

**Materiali e Metodi.** Abbiamo pertanto studiato retrospettivamente 672 pazienti dimessi con diagnosi di sincope (su 12048 ricoverati) presso la Clinica Medica dell'Università di Brescia dall'01.01.2001 al 31.10.2004.

**Risultati.** 505 pazienti sono stati sottoposti ad ECG dinamico (75% del totale) di cui 152 di età inferiore a 65 anni, 353 di età superiore a 65 anni. Nei pazienti di età inferiore a 65 anni, in 4 soli casi (2,6%) è stata riscontrata un'aritmia ipocinetica potenzialmente causata di sincope e tale da implicare il posizionamento di pace-maker permanente mentre nei pazienti di età maggiore a 65 anni ben 38 soggetti (10,8%) sono stati sottoposti al posizionamento del device. Significativamente maggiore è stato anche il numero di episodi di

Tachicardia Ventricolare Non Sostenuta e di Tachiaritmie Sopraventricolari riscontrate negli anziani.

**Conclusioni.** Lo studio mostra l'impiego tuttora assai estensivo (75% dei pazienti) dell'ECG dinamico nella diagnostica della sincope in una Divisione di Medicina Interna, sebbene le indicazioni delle Linee-guida europee siano più restrittive. Nonostante ciò, nel gruppo di soggetti anziani è stata riscontrata un'incidenza tutt'altro che disprezzabile di eventi aritmici tali da presentare una rilevante implicazione clinica quale l'impianto di pace-maker permanente. Questi dati sembrano suggerire che una strategia troppo restrittiva nelle indicazioni al monitoraggio ECG negli anziani potrebbe far perdere reperti aritmici di assoluto rilievo clinico in un numero significativo di casi. Chiaramente il problema è complesso e meritevole di ulteriore approfondimento.

**Parole chiave:** Sincope • Aritmie • Monitoraggio elettrocardiografico • Anziano

## BIBLIOGRAFIA

- Savage DD, Corwin L, McGee DL, Kannel WB, Wolf PA. *Epidemiologic features of isolated syncope: the Framingham Study.* Stroke 1985;16:626-30.
- Kapoor WN. *Syncope in older persons.* J Am Geriatr Soc 1994;42:426-36.
- Lipsitz LA, Wey JY, Rowe JW. *Syncope in an elderly institutionalized population: Prevalence, Incidence and associated risk.* QJM 1985;55:45-54.
- Menozi C, Bottoni N, Lolli G, Tomasi C, Iotti R, Donato P, et al. *Nuove tecniche nella diagnostica della sincope.* G Gerontol 2002;50:395-400.
- Sutton R, Brignole M, Menozzi C, Ravieri A, Alboni A, Gianni P, et al. *Dual-chamber pacing is efficacious in treatment of neurally-mediated tilt-positive cardioinhibitory syncope. Pacemaker versus no therapy: a multicentre randomized study.* Circulation 2000; 102:294-9.
- Kenny RA, Richardson DA, Steen N, Bexton RS, Shaw FE, Bond J. *Carotid sinus syndrome: a modifiable risk factor for nonaccidental falls in older adults (SAFE PACE).* J Am Coll Cardiol 2001;38:1491-6.
- Kenny RA. *Falls in the Elderly.* G Gerontol 2002; 50:410-414.
- The Task Force on Syncope, European Society of Cardiology. *Guidelines on Management (Diagnosis and Treatment) of Syncope - Update 2004.* Europace 2004; 6:467-537.
- Kapoor WN. *Evaluation and management of the patient with syncope.* JAMA 1992; 268:2553-60.
- Gibson TC, Heitzman MR. *Diagnostic efficacy of 24 hours electrocardiographic monitoring for syncope.* Am J Cardiol 1984; 53:1013-7.
- DiMarco JP, Philbrick JT. *Use of electrocardiographic (Holter) monitoring.* Ann Intern Med 1990; 113:53-68.
- Bass EB, Curtiss EJ, Arena VC, Hanusa BH, Cecchetti A, Karpf M. *The duration of Holter monitoring in patients with syncope: is 24 hours enough?* Arch Intern Med 1990; 150:1073-8.
- Moya A, Brignole M, Menozzi C, Garcia-Civera R, Tognarini S, Mont L, et al. *Mechanism of syncope in patients with isolated syncope and in patients tilt-positive syncope.* Circulation 2000; 104:1261-7.
- Schuchert A, Maas C, Kretzschmar C, Behrens G, Kratzmann I, Meinertz T. *Diagnostic yield of external loop recorders in patients with recurrent syncope and negative tilt table test.* Pacing Clin Electrophysiol 2003;26:1837-40.
- Krahn A, Klein GJ, Norris C, Yee R. *The etiology of syncope in patients with negative tilt table and electrophysiologic testing.* Circulation 1995;92:1819-26.
- Krahn A, Klein GJ, Yee R, Takle-Newhouse T, Norris C; for the Reveal Investigators. *Use of an extended monitoring strategy in patients with problematic syncope.* Reveal Investigators. Circulation 1999;26:406-10.
- Krahn A, Klein GJ, Yee R, Skanes AC. *Randomized Assessment of Syncope Trial. Conventional diagnostic testing versus a prolonged monitoring strategy.* Circulation 2001;104:46-51.
- Nierop P, Vam Mechelen R, Elsacker A, Luijten RH, Elhendy A. *Heart rhythm during syncope and presyncope: results of implantable loop recorders.* Pacing Clin Electrophysiol 2000;23:1532-8.
- Brignole M, Menozzi C, Moya A, Garcia-Civera R, Mont L, Alvarez M, et al. *The mechanism of syncope in patients with bundle branch block and negative electrophysiologic test.* Circulation 2001; 104:2045-50.
- Menozi C, Brignole M, Garcia-Civera R, Moya A, Botto G, Tercedor L, et al. *Mechanism of syncope in patients with heart disease and negative electrophysiologic test.* Circulation 2002;105:2741-5.

- <sup>21</sup> Galinier M, Balanescu S, Fourcade J, Dorobantu M, Boveda S, Bounhoure JP. *Prognostic value of ventricular arrhythmias in systemic hypertension.* J of Hypertension 1997;15:1779-83.
- <sup>22</sup> Saadeh AM, Jones JV. *Predictors of sudden cardiac death in never previously treated patients with essential hypertension: long-term follow-up.* J Human Hypertension 2001;15:677-80.
- <sup>23</sup> Bikkina M, Larson MG, Levy D. *Asymptomatic ventricular arrhythmias and mortality risks in subjects with left ventricular hypertrophy.* J Am Coll Cardiol 1993;22:1111-6.
- <sup>24</sup> Aronow WS, Epstein S, Koenigsberg M, Schwartz KS. *Usefulness of echocardiographic left ventricular hypertrophy, ventricular tachycardia and complex ventricular arrhythmias in predicting ventricular fibrillation or sudden cardiac death in elderly patients.* Am J Cardiol 1988;62.
- <sup>25</sup> Frishman WH, Heiman M, Karpenos A, Ooi WL, Mitzner A, Goldkorn R, et al. *Twenty-four-hour ambulatory electrocardiography in elderly subjects: prevalence of various arrhythmias and prognostic implications (report from the Bronx Longitudinal Aging Study).* Am Heart J 1996;132:297-302.



CASO CLINICO  
CASE REPORT

## Critical illness myopathy and neuropathy (CRI.MY.NE.): un caso clinico in un paziente anziano

### Critical illness myopathy and neuropathy (CRI.MY.NE.) in the elderly: a case report

E. DELALIO<sup>\*\*\*</sup>, M.K. GHISLA<sup>\*</sup>, G. SPASSINI<sup>\*</sup>, R. LEONARDI<sup>\*\*</sup>, V. GRASSI<sup>\*\*</sup>

<sup>\*</sup> Fondazione "Ospedale e Casa di Riposo-Nobile Paolo Richiedei" Gussago, Brescia; <sup>\*\*</sup> 1a Divisione di Medicina Generale Azienda Ospedaliera Spedali Civili di Brescia; <sup>\*\*\*</sup> Università di Brescia, Cattedra di Medicina Interna II, Scuola di Specializzazione in Geriatrics

**A case of 83-year-old woman with generalized flaccid limb weakness following sepsis and no benefit from physical therapy is reported. Symptoms have been attributed to an acute axonal polyneuropathy with muscular involvement, the so called critical illness myopathy and neuropathy (CRI.MY.NE.). CRI.MY.NE. is often a complication of sepsis and multiorgan failure, occurring in 70% of such patients. This clinical entity deserves a particular attention in geriatric rehabilitation units where it is often misdiagnosed as simple hypokinetic syndrome after prolonged bed rest due to acute illnesses.**

**Key words:** CRI.MY.NE. • Rehabilitation • Elderly

#### Caso clinico

La signora T.C. di 83 anni, nubile, nullipara, totalmente autosufficiente a domicilio dove viveva sola, è stata ricoverata presso la Divisione di Cardiologia di una casa di cura per scompenso cardiaco, nausea, vomito ed iperpiressia. Al quindicesimo giorno di degenza, per il peggioramento delle condizioni generali (stato settico, insufficienza renale acuta, ipersodiemia e piastrinopenia) con alterazione dello stato di coscienza (coma di I-II grado e TC encefalo negativa per lesioni focali recenti), è stata trasferita presso il Reparto di Medicina dello stesso nosocomio: una radiografia del torace ha evidenziato una polmonite basale sinistra. A seguito della terapia reidratante endovenosa nonché antibiotica ad ampio spettro si sono verificati progressiva ripresa dello stato di coscienza, miglioramento degli indici di funzione renale e normalizzazione del quadro elettrolitico. Al trentacinquesimo giorno di degenza è stata dimessa [diagnosi di uscita: "Sindrome da allettamento. Sepsis secondaria a polmonite basale sinistra complicata da insufficienza respiratoria acuta ipoossiemica. Coma iperosmolare secondario a grave disidratazione con insufficienza renale acuta. Cirrosi epatica HCV-correlata. Transitoria grave piastrinopenia iatrogena (eparina). Colelitiasi. Pseudocisti epatica. Ipertensione arteriosa sistemica (grado 3 WHO). Decadimento cognitivo di grado lieve-moderato in atrofia cerebrale"] e trasferita presso la nostra Unità di Valutazione e Riabilitazione Geriatrica.

■ Corrispondenza: dott.ssa E. Delalio, Fondazione "Ospedale e Casa di Riposo-Nobile Paolo Richiedei", via Richiedei 16, 25064 Gussago (Brescia) - Tel. 030 2528400/405 - E-mail: elena.delalio@tin.it



tria (UVRG) per riabilitazione motoria. All'ingresso la valutazione multidimensionale geriatrica permetteva di evidenziare: *Mini Mental State Examination* (MMSE) pari a 12/25 manifestante un decadimento cognitivo moderato (punteggio verosimilmente inficiato anche dai deficit motori); perdita di tutte le sei funzioni di base della vita quotidiana (*Basic Activities of Daily Living* - BADL) con conseguente completa dipendenza; non autonomia nelle funzioni strumentali della vita quotidiana (*Instrumental Activities of Daily Living* - IADL) con 8 funzioni perse su 8; dipendenza totale secondo l'indice di Barthel (2/100). La valutazione fisioterapica evidenziava un punteggio alla Scala di Tinetti pari a 0/28 che indicava l'incapacità di controllare il tronco persino da seduta; il *Physical Performance Test* all'ingresso non era valutabile. La paziente aveva indici laboratoristici di malnutrizione: colesterolemia totale di 102 mg/dL e albuminemia di 2,79 g/dL. All'esame obiettivo emergevano: condizioni generali scadute, decubito indifferente passivo, ulcera da decubito sacrale al III stadio, catetere vescicale a permanenza e catetere venoso centrale. L'esame neurologico mostrava tetraparesi flaccida con iporefflessia degli arti superiori e completa assenza del riflesso patellare bilateralmente. Dopo una settimana di degenza il quadro clinico neurologico persisteva nonostante il trattamento fisiochinesiterapico intensivo instaurato e la mobilitazione in poltrona. Un consulente neurologo confermava la severa ipostenia muscolare prevalentemente prossimale ai quattro arti. L'elettromiografia degli arti superiori e inferiori evidenziava una neuropatia sensitivo-motoria di tipo assonale associata a segni di sofferenza miogena orientando

la diagnosi differenziale fra una sindrome di Guillain-Barré e quella di "neuropatia e miopatia da malattia critica" (dall'acronimo inglese CRI.MY.NE.) verso quest'ultima entità clinica. Alla dimissione la paziente era in grado di controllare il tronco da seduta, raggiungeva con la mano sinistra il viso e sollevava la gamba omolaterale. La valutazione multidimensionale mostrava un notevole miglioramento del MMSE (score di 26/28 attestante il completo recupero delle performances cognitive nonostante il persistere dei deficit motori) con un punteggio alla Scala Geriatrica della Depressione (GDS) entro il cut-off di normalità. Dopo una degenza di 27 giorni è stata trasferita presso una Residenza Socio-Assistenziale (RSA). Alla visita di controllo ambulatoriale dopo 2 mesi dalla dimissione aveva riacquisito la capacità di alimentarsi autonomamente anche se non era ancora in grado di deambulare.

## Discussione

La diagnosi di neuropatia periferica può risultare frustrante e dispendiosa in termini economici e di tempo. Un esame clinico accurato ed un assessment elettrodiagnostico attento ad indagare il tipo di fibre nervose coinvolte possono condurre ad una corretta diagnosi differenziale. L'esatta incidenza delle neuropatie periferiche non è nota ma è caratteristica comune di molte patologie sistemiche (Tab. I). Il diabete e l'alcolismo sono le più frequenti cause di neuropatia periferica negli Stati Uniti. Vi sono poi numerose altre cause tra le quali vanno inclusi fattori ereditari, tossici, infettivi (compresa l'HIV), metabolici, infiammatori, ische-

Tab. I. Neuropatie periferiche e patologie sistemiche.

Malattia sistemica	Incidenza	Assonale			Demielinizzante		
		acuta	subacuta	cronica	acuta	subacuta	cronica
Diabete mellito comune	-	+/-	+	-	+/-	+	-
Uremia	saltuaria	+/-	+	+	-	-	-
Porfiria	rara	+	+/-	-	-	-	-
Ipglicemia	rara	+/-	+	+/-	-	-	-
Deficit vitamina B12	saltuaria	-	+/-	+	-	-	-
Sepsi	comune	-	+	+/-	-	-	-
Malattia cronica epatica	saltuaria	-	-	-	-	-	+
Cirrosi biliare primitiva	rara	-	+/-	+	-	-	-
Amiloidosi sistemica primaria	rara	-	+/-	+	-	-	-
Ipotiroidismo	rara	-	-	-	-	+/-	+
Malattia cronica ostruttiva del polmone	rara	-	+/-	+	-	-	-
Acromegalia	rara	-	-	+	-	-	-
Malassorbimento	rara	-	+/-	+	-	-	-

mici e paraneoplastici. Le malattie settiche sono, tra le malattie sistemiche, le cause più comuni di polineuropatia ad esordio subacuto.

Le neuropatie periferiche da eziologia sconosciuta variano in un range compreso tra il 13 e il 22%.

Le neuropatie periferiche possono essere classificate in simmetriche o asimmetriche, distali o prossimali, a seconda del distretto corporeo interessato. Analizzando la tipologia di fibre nervose coinvolte le neuropatie possono essere divise in sensitive, motorie o sensitivo-motorie (Tab. II).

È inoltre importante poter distinguere la natura assonale, demielinizzante o mista della neuropatia. L'elettro-neuromiografia gioca quindi un ruolo principe nella diagnosi differenziale delle neuropatie (Fig. 1).

La "neuropatia e miopatia da malattia critica" (dall'acronimo inglese CRI.MY.NE.) è una condizione clinica ancora poco conosciuta anche se non così rara. Rappresenta una problematica relativamente comune in ambito rianimatorio e intensivo che ha anche interesse riabilitativo: in ambito geriatrico può venir misconosciuta dopo un evento acuto ed erroneamente interpretata come sindrome da allettamento.

Come inizialmente descritto da Bolton et al. <sup>1</sup> nel 1984, CRI.MY.NE. è una miopatia e polineuropatia assonale sensitivo-motoria che complica il 70% dei casi di sepsi e disfunzione multiorganica (*Multiple Organ Dysfunction Syndrome* - MODS). La CRI.MY.NE. può presentarsi in un continuum clinico da una situazione asintomatica e rilevabile solo con studi elettrofisiologici (elettromiografia ed elettro-neurografia) a situazioni di debolezza muscolare che possono arrivare alla paralisi completa <sup>2</sup>. Tutti i gruppi muscolari possono essere colpiti, compresi quelli respiratori, cosicché il quadro clinico è estremamente polimorfo <sup>3</sup>. L'esatta eziopatogenesi di tale condizione non è ancora conosciuta. Wijdicks e Fulgham per primi hanno ipotizzato nel 1994 <sup>4</sup> un'origine autoimmunitaria della CRI.MY.NE.: basandosi sulle analogie con la sindrome di Guillain-Barré hanno trattato alcuni pazienti con immunoglobuline ad alte dosi ma i risultati si sono dimostrati talmente deludenti da scoraggiare ulteriori studi clinici. La polineuropatia sembra coinvolgere prevalentemente le fibre motorie degli arti inferiori, più lunghe e quindi più distanti dal centro trofico, il corpo cellulare <sup>5</sup>. I nervi cranici, e in particolare quelli che presiedono ai movimenti oculari, sono generalmente risparmiati <sup>3</sup>. Istologicamente si osserva degenerazione assonale ma con guaina mielinica normale delle fibre

**Tab. II.** Polineuropatie sensitivo-motorie distali simmetriche.

#### Malattie endocrine

- diabete mellito
- ipotiroidismo
- acromegalia

#### Deficit nutrizionali

- alcolismo
- deficit di vitamina B12
- deficit di tiamina
- deficit di folato
- morbo di Whipple
- sindrome post-gastrectomia
- chirurgia dell'obesità
- ipofosfatemia

#### Polineuropatia da malattia critica

#### Polineuropatia assonale sensitivo-motoria carcinomatosa

#### Polineuropatia assonale sensitivo-motoria linfomatosa

#### Malattie infettive

- sindrome da immunodeficienza acquisita
- malattia di Lyme

#### Sarcoidosi

#### Neuropatie tossiche

- acrilamide
- monossido di carbonio

#### Malattie del tessuto connettivo

- artrite reumatoide
- poliarterite nodosa
- lupus eritematoso sistemico
- vasculite di Churg-Strauss
- crioglobulinemia

#### Amiloidosi

#### Neuropatia gottosa

#### Inalazione di collanti

#### Neuropatia da metalli

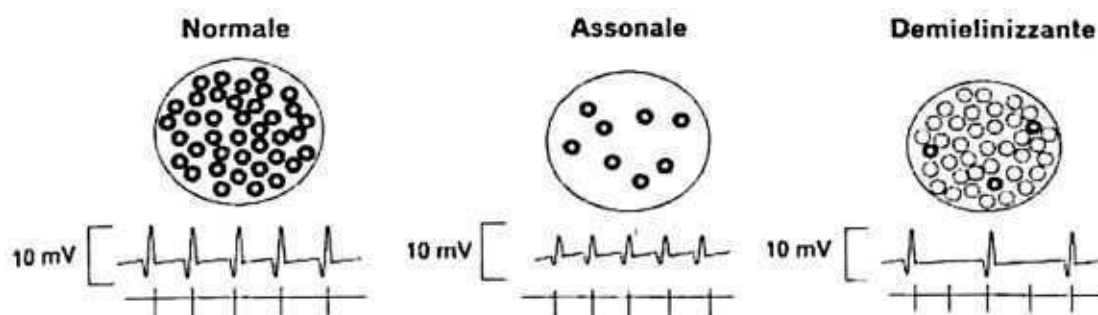
- intossicazione cronica da arsenico
- mercurio
- oro
- tallio

#### Farmaci

Neuropatia assonale: vincristina, colchicina, isoniazide, etambutolo, piridossina, idralazina, metronidazolo, litio, interferone alfa, cimetidina, cloroquina, amitriptilina.

Neuropatia demielinizzante: amiodarone, cloroquina.

**Fig. 1.** Quadri istologici ed elettrofisiologici. Nella neuropatia assonale il numero di fibre e l'ampiezza del potenziale sono ridotti, mentre la guaina mielinica e la velocità di conduzione sono normali. Nella neuropatia demielinizzante il numero di fibre e l'ampiezza del potenziale sono normali, le fibre hanno però perso la guaina mielinica e quindi la velocità di conduzione è ridotta.



nervose residue; sono presenti anche cellule con attività macrofagica senza infiltrati infiammatori<sup>6</sup>. I dati istologici rendono ragione dei rilievi elettrofisiologici: il potenziale d'azione registrato, che è la somma dei potenziali d'azione delle singole fibre nervose che costituiscono il nervo, avrà un'ampiezza ridotta; la velocità di conduzione dell'impulso sarà normale, dato che la mielinizzazione è mantenuta<sup>7,12</sup>.

La miopatia è acuta con atrofia e necrosi e colpisce sia i muscoli degli arti prossimali che distali, mentre i muscoli facciali ed in particolare quelli che presiedono ai movimenti oculari estrinseci vengono solitamente risparmiati<sup>7</sup>.

La diagnosi differenziale della CRI.MY.NE. comprende la sindrome di Guillain-Barré, la porfiria acuta, il botulismo, la crisi miastenica, la neuropatia da utilizzo di agenti che bloccano la placca neuromuscolare.

Le condizioni predisponenti più frequenti alla miopatia sono: la sindrome da distress respiratorio acuto, la polmonite, l'asma severo trattato con alte dosi endovenose di steroidi, la somministrazione di aminoglicosidi. Altri fattori includono il trapianto di fegato e di polmone, l'insufficienza epatica, l'acidosi. A dispetto dell'interesse emergente nella

neurologia geriatrica, la letteratura non separa queste patologie per età.

La neuropatia si risolve spontaneamente con la risoluzione delle sottostanti patologie ma il recupero può essere limitato o assente quando la neuropatia è severa.

La prognosi è direttamente correlata all'età del paziente ed alla severità della malattia sottostante.

La riabilitazione è la sola terapia efficace attuabile. Nonostante nella letteratura geriatrica non esistano studi riguardanti la patologia descritta (la maggior parte dei lavori scientifici riguardano infatti pazienti giovani-adulti in condizioni critiche presso reparti di rianimazione), in un buon numero delle sindromi d'allettamento o ipocinetiche dell'anziano (insorte dopo una patologia infettiva) nelle quali il trattamento riabilitativo ordinario tardi inspiegabilmente a raggiungere le *performances* presenti prima dell'evento acuto, il Medico dovrebbe insospettirsi e richiedere una ENG al fine di porre una corretta diagnosi e di instaurare un approccio riabilitativo intensivo.

*Si ringrazia il Prof. Nicola Latronico (cattedra di Anestesia e Rianimazione, Università degli Studi di Brescia) per il prezioso contributo apportato.*

**Viene descritto il caso di una donna 83 enne con paralisi flaccida agli arti secondaria a sepsi e con scarsa risposta alla fisioterapia. I sintomi sono stati attribuiti ad una polineuropatia acuta assonale con interessamento muscolare, la cosiddetta neuropatia e miopatia da malattia critica (CRI.MY.NE.). CRI.MY.NE. complica frequentemente la sepsi e la disfunzione multiorganica, presentandosi nel 70%**

**di tali pazienti. Tale entità clinica riveste una particolare attenzione nelle unità di riabilitazione geriatrica dove spesso viene erroneamente diagnosticata come semplice sindrome ipocinetica secondaria ad allettamento post-acuzie.**

**Parole chiave:** CRI.MY.NE. • Riabilitazione • Anziano



**BIBLIOGRAFIA**

- <sup>1</sup> Dyck PJ, Oviatt KF, Lambert EH. *Intensive evaluation of referred unclassified neuropathies yields improved diagnosis.* Ann Neurol 1981;10:222-6.
- <sup>2</sup> McLeod JG, Tuck RR, Pollard JD, Cameron J, Walsh JC. *Chronic polyneuropathy of undetermined cause.* J Neurol Neurosurg Psychiatry 1984;47:530-5.
- <sup>3</sup> Bolton CF, Gilbert JJ, Hahn AF, Sibbald WJ. *Polyneuropathy in critically ill patients.* J Neurol Neurosurg Psychiatry 1984;47:1223-31.
- <sup>4</sup> Leijten FSS. *Neuromuscular complications of prolonged critical care.* In: JL Vincent, ed. *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine.* Berlin: Springer-Verlag 1997:774-86.
- <sup>5</sup> Witt NJ, Zochodne DW, Bolton CF, et al. *Peripheral nerve function in sepsis and multiple organ failure.* Chest 1991;99:176-84.
- <sup>6</sup> Berek K, Margreiter J, Willeit J, Berek A, Smutzhard E, Mutz NJ. *Polyneuropathies in critically ill patients: a prospective evaluation.* Intensive Care Med 1996;22:849-54.
- <sup>7</sup> Latronico N, Fenzi F, Recupero D, et al. *Critical illness myopathy and neuropathy.* Lancet 1996;347:1579-82.
- <sup>8</sup> Bolton CF, Yong GB, Zochodne DW. *The neurological complications of sepsis.* Ann Neurol 1993;33:94-100.
- <sup>9</sup> Latronico N, Guarneri B, Alongi S, Bussi G, Candiani A. *Acute neuromuscular respiratory failure after ICU discharge. Report of five patients.* Intensive Care Med 1999;25:1302-6.
- <sup>10</sup> Wijdicks EFM, Fulgham JR. *Failure of high IgG dose intravenous immunoglobulins to alter the clinical course of critical illness polyneuropathy.* Muscle Nerve 1994;17:1494-5.
- <sup>11</sup> Zochodne DW, Bolton CF, Wells GA, et al. *Critical illness polyneuropathy. A complication of sepsis and multiple organ failure.* Brain 1987;110:819-42.
- <sup>12</sup> Adams RD, Victor M. *Laboratory aids in the diagnosis of neuromuscular disease.* In *Principles of Neurology.* 4th ed. New York: McGraw-Hill Co 1989:1009-27.
- <sup>13</sup> Gutmann LU, Gutmann LA. *Critical Illness Neuropathy and Myopathy.* Arch Neurol 1999;56:527-8.
- <sup>14</sup> Sher JH, Shafiq SA, Schutta HS. *Acute myopathy with selective lysis of myosin filaments.* Neurology 1979;29:100-6.
- <sup>15</sup> Barohn RJ, Jackson CE, Rogers SJ, Ridings LW, McVey AL. *Prolonged paralysis due to nondepolarizing neuromuscular blocking agents and corticosteroids.* Muscle Nerve. 1994;17:647-54.
- <sup>16</sup> Gutmann LA, Blumenthal D, Gutmann LU, Schochet SS. *Acute type II myofiber atrophy in critical illness.* Neurology. 1996;46:819-21.
- <sup>17</sup> Campellone JV, Lacomis D, Kramer DJ, Van Cott AC, Giuliani MJ. *Acute myopathy after liver transplantation.* Neurology 1998;50:46-53.
- <sup>18</sup> Al-Lozi MT, Pestronk A, Yee WC, Flaris N, Cooper J. *Rapidly evolving myopathy with myosin-deficient muscle fibers.* Ann Neurol 1994;35:273-9.
- <sup>19</sup> D Lacomis, DA Chad, TW Smith. *Myopathy in the elderly: evaluation of the histopathologic spectrum and the accuracy of clinical diagnosis.* Neurology 1993; 43:825-8.
- <sup>20</sup> Bolton CF, Young GB, Zochodne DW. *The neurological complications of sepsis.* Ann Neurol 1993;33:94-100.



Agosto 2005

## La stampa quotidiana, la Medicina e la Geriatria Newspapers, Medicine and Geriatrics

*La stampa quotidiana riporta spesso notizie che riguardano la popolazione anziana e i suoi problemi. Ne cito alcune commentandole.*

La Legge 159 del 31.7.2005 (Gazzetta Ufficiale, n° 187) istituisce la Festa Nazionale dei Nonni (*Il Sole 24 ore*, 13.8.2005): il 2 ottobre di ogni anno sarà celebrato il ruolo svolto dai nonni all'interno della famiglia e della società in generale. La legge dà spazio alle iniziative che Regioni, Province e Comuni vorranno promuovere e dedica ai dieci nonni che si siano distinti con azioni meritorie sul piano sociale il "Premio nazionale del nonno e della nonna d'Italia" conferito dal Presidente della Repubblica. Così dopo l'assegnazione del "nonno" e tante attenzioni generiche per i "nonni", ora una Festa dedicata riconosce il loro ruolo che è ben consolidato nelle tradizioni delle famiglie italiane. Il numero delle persone anziane sta aumentando; aumentano i nonni fortunati, ma anche quelli sfortunati, malati e disabili, non raramente con problemi economici: è tempo di realizzare procedure assistenziali più qualificate ed efficaci disponendo di risorse aggiuntive; queste non sembrano certo mancare in altri settori e soprattutto a chi opera nelle istituzioni e nella politica.

Si perde l'ideale dell'Europa unita: forse non c'è mai stato; l'egemonia della cultura politica è stata troppo presuntuosa e con certezze poco realistiche. Si è puntato troppo sulla laicità della società civile che invece è basata sulla tradizione, sulla famiglia, sui valori del tempo e dell'esperienza. L'armonizzazione e l'integrazione fra popoli con storia, cultura e religione tanto diverse sono conquiste difficili: i risultati lo dimostrano. Lo stesso discorso si può fare anche per gli aspetti economico-finanziari. I nazionalismi sono nettamente dominanti; gli alunni francesi dovranno imparare a memoria la marsigliese e le sue parole guerriere (alle armi cittadini/formate i vostri battaglioni/marciamo,marciamo). E gli anziani cosa faranno in questo caos ideologico?

L'Europa preoccupa: le dinamiche demografiche sul lungo periodo minano la sostenibilità dei sistemi di *Welfare*. Secondo i dati forniti da *Eurostat* l'aumento della popolazione più anziana sarà molto elevato (+ 180% fra il 2000 e il 2050). Il cambiamento demografico è una delle tre forze fondamentali che plasmeranno in un prossimo futuro l'Europa; le altre sono la globalizzazione e lo sviluppo tecnologico; la Commissione europea ha parlato per l'ennesima volta della "sfida demografica"; al numero crescente di anziani è imputato anche l'attuale carenza di competitività dell'Europa: si dimentica che gli anziani sono "pensionati" precocemente, rinunciando così al loro apporto lavorativo e di esperienza. Non si dovrebbe di-



menticare che in Italia la fascia fra 91 e 95 anni è aumentata del 1.172% fra il 1951 e il 2001, quella fra i 95 e i 100 anni del 1657%, oltre i 100 anni addirittura del 4845% (i centenari nel 2001 erano 8.160); tutto questo non ha comportato decisioni legislative incisive, soprattutto in Italia, sia a livello sociale che medico.

Per affrontare questo problema emergente, si legge, appare sempre più importante, in un quadro di sussidiarietà, il ruolo della famiglia nell'assistenza ai più vecchi; si cita la "ricetta italiana": le persone immigrate, di solito donne, impiegate come badanti nei servizi privati alla persona e anche utilizzate nelle strutture e residenze (*Il Sole 24 ore*, 15.8.2005): Il 93% degli italiani risponde sì alla domanda: "I bisognosi devono poter accedere gratuitamente al sistema sanitario?".

Le badanti non sono però figure professionalmente qualificate; non so se sia appropriato e lusinghiero parlare di "modello italiano". Non raramente l'utilizzazione di queste donne extracomunitarie pone problemi di comunicazione per la lingua diversa: certamente le badanti hanno ridotto il disagio derivante da servizi sociali poco disponibili e poco efficienti; inoltre la loro spesa è a carico del cittadino.

"Le Regioni moltiplicano gli invalidi" è la notizia riportata anche da *Il Giornale* (11.8.2005); negli ultimi 5 anni sono aumentati del 23,7% a livello nazionale, ma in alcune regioni molto di più: in Umbria gli invalidi sono il 4,63% della popolazione, in Calabria il 4,10%. Si tratta di una realtà che non ha riscontro in Europa: la pensione di invalidità è concessa in presenza di un grado elevato di riduzione delle capacità, anche mentali, di lavoro; sarebbe interessante conoscere le caratteristiche degli invalidi (età, sesso, malattie, il lavoro svolto, situazione sociale) e quali patologie abbiano indotto disabilità tanto importanti da indurre l'incapacità a svolgere un'attività lavorativa. Il costo annuale di questa sfortunata categoria di cittadini è di 11 miliardi di euro. È un aspetto che meriterebbe maggiori attenzioni anche da un punto di vista geriatrico.

Le donne italiane vivono di più degli uomini, ma sono senza potere e lontane dai compiti decisionali (*Il Sole 24 ore*, 13.8.2005): ci si chiede se ciò sia il risultato di pregiudizio o piuttosto di mancanza di rispetto per il complesso ruolo della donna nella vita di uno Stato moderno. Le pari opportunità sono soltanto declamate come si evince dagli modesti risultati numerici; la donna non è protagoni-

sta della vita pubblica e ancor meno di quella accademica e sanitaria; si pensi al gran numero di Geriatri donna e alla loro scarsa visibilità all'interno della SIGG: questa ha moduli culturali ancora poco evoluti che non privilegiano gli "anziani" e soprattutto le donne.

I 360.000 Medici hanno ricevuto un messaggio degli Ordini dei Medici che li sollecita ad individuare i soggetti "fragili" più a rischio durante le temute ondate di calore dell'estate 2005: si legge che è necessario mantenere un contatto più stretto e continuo con i pazienti "fragili" visitandoli o telefonando al loro domicilio: il problema è quindi l'individuazione dei pazienti più a rischio ed assisterli in occasione di allarme meteorologico: questo non è diffuso dai media così non è disponibile come invece dovrebbe (<http://www.epicentro.iss.it/focus/caldo/caldo-conti.asp>); si raccomandano non più interventi globali, ma mirati ai soggetti più "fragili", ancora loro, senza precisarne però le caratteristiche clinico-sociali. I morti di caldo non rappresentano soltanto un problema sociale. Poco tempo fa si parlava di elenchi dei cittadini con più di 65 anni che dovevano essere spediti dai Comuni alle ASL, senza capirne l'obiettivo (le ASL dovrebbero avere gli elenchi degli assistiti che sono anche i loro clienti). Si continua a leggere: "Anziani, boom di ricoveri negli ospedali", nonostante i modelli di risposta "a rete" attuati per arginare le richieste estive: In attesa delle unità di cure primarie attive 24 ore su 24, i Medici parlano di anziani fragili.

Colpisce che non solo siano mancate indagini giornalistiche sull'effettiva presenza di condizionatori nelle strutture per anziani, ma anche che l'organizzazione sanitaria complessiva non sia stata capace di esprimere una metodologia o un modello adeguati da applicare uniformemente in occasione di un'emergenza probabile. Intanto si enfatizzano sui giornali le carenze del servizio sanitario soprattutto nel settore pediatrico e si ricorda il problema della salubrità ambientale in Europa: all'Italia è assegnata la maglia nera (*Il Sole 24 ore*, 19.8.2005).

"Spesso le scoperte scientifiche sono (solo) statistiche" (*Corriere della Sera*, 15.7.05): molte ricerche, soprattutto quelle con risultati positivi basati su piccole differenze statistiche, non reggono alla prova del tempo anche per la possibile esistenza di inevitabili errori; così un solo studio non dà certezza; il banco di prova migliore è come sempre il tempo.

“L’omeopatia ha fallito” (*La Stampa*, 27.8.2005): i 150.000 medici e i 250 milioni di pazienti (in Italia 8 milioni) coinvolti in queste cure alternative (l’omeopatia è definita la medicina dolce) dovranno considerare attentamente i risultati di un’indagine (metanalisi su 110 pubblicazioni metodologicamente corrette) pubblicata su *The Lancet*. Questi contraddicono anche l’attenzione dell’Organizzazione Mondiale della Sanità per le cure omeopatiche: queste sarebbero più efficaci del placebo in casistiche numericamente limitate; anche i Corsi di Laurea in Medicina prevedono nel curriculum formativo lezioni su questo argomento. Si conclude che l’omeopatia non è in grado di curare; “quelli che la praticano dedicano più tempo agli ammalati; li sanno ascoltare più di quanto non facciano tanti medici” (*Corriere della Sera*, 28.8.2005).

Lo spettro della pandemia da influenza aviaria (virus H5N1) è paventato sul *Corriere della Sera* (18.8.2005); il contagio passa dai polli, uccelli selvatici, anatre, oche, arioni; casi di influenza aviaria si sono verificati recentemente in Russia. Lo sviluppo tumultuoso della Cina consente a 1,3 miliardi di persone di convivere con 13 miliardi di polli; il pollame è tradizionalmente comprato vivo aumentando così le possibilità di contagio dell’uomo; se il virus dei polli si ricombina con quello dell’influenza il contagio può diventare molto pericoloso: il rischio di una grande pandemia è reale e sicuramente mal controllabile con i vaccini: “il vaccino non basta”; per limitare la diffusione dei virus c’è la corsa a nuovi farmaci come l’*oseltamivir* (*Tamiflu*) che blocca la replicazione del virus al suo ingresso in chi viene a contatto con le persone affette da influenza aviaria. Chi avrà a disposizione farmaci di questo tipo potrà difendersi meglio da un’infezione che ha decorso sfavorevole soprattutto nelle persone in non buone condizioni generali come gli anziani. Pare che il virus H5N1 sia però resistente al *Tamiflu* per cui ulteriori ricerche sono richieste per prevenire la diffusione della temuta infezione influenzale.

Nei bilanci sanitari delle diverse Regioni le voci che provocano i disavanzi percentualmente più rilevanti non sono sempre le stesse: in Piemonte queste si identificano con le forniture (materiali di consumo), attività riabilitative convenzionate ed assistenza socio-sanitaria; la spesa farmaceutica è percentualmente stabile (*La Stampa*, luglio 2005). In tempi di committenza e di *providers* diventa rilevante nella cura e nell’assistenza agli anziani anche la funzione di *promoter* di procedure curative

ed assistenziali di buona qualità; l’accreditamento delle agenzie e anche dei servizi AUSL che operano nel settore geriatrico è troppo spesso autoreferenziale; la SIGG potrebbe svolgere in questo settore un ruolo fondamentale e meritorio sollevando il problema soprattutto dal un punto di vista tecnico; questo aspetto è invece costantemente ignorato. È considerato anche il problema delle liste d’attesa: “se non c’è posto paga la ASL”, è il titolo del *Corriere della Sera*, 6.8.2005 che confronta l’efficienza di alcune Nazioni europee da questo punto di vista. Anche se la lista d’attesa è una caratteristica di molti Paesi occidentali, per il Ministro della salute c’è molto da fare in questo settore; l’uso dello strumento dell’attività intramoenia può offrire una scorciatoia al cittadino, ma creando disuguaglianze inaccettabili: il monitoraggio con criteri adeguati dei giorni di attesa per ottenere la prestazione richiesta sembra indispensabile per valutare correttamente il problema.

Ci si chiede se più della domanda si debba regolamentare l’offerta stabilendo criteri di appropriatezza per visite ed esami; questo è un punto fondamentale e qualificante scarsamente affrontato. Le *performances* complessive delle ASL sono misurabili anche dai giorni d’attesa per ottenere una prestazione specialistica; alcune Regioni si proclamano virtuose anche se la lettura delle rispettive liste di attesa non sono encomiabili. Le liste d’attesa rappresentano il risultato della burocratizzazione del sistema sanitario nazionale che vede il Medico ultimo anello di una catena costruita senza il suo contributo diretto. La soluzione del problema richiede forse la partecipazione di s cioè di soggetti (interni o esterni all’Azienda) portatori di interesse, capaci di influenzare positivamente l’attività dell’azienda durante il suo operare. Si dice che le performance sociali e finanziarie di un’azienda non possano essere separate: quando ciò avviene si è in presenza di una distorsione cognitiva.

Per la popolazione anziana questi argomenti sono rilevanti e dovrebbero essere considerati con maggiore attenzione da parte della SIGG: si eviterebbero distorsioni anche etiche con rilevanti contenuti ageistici; indubbiamente molti avvenimenti sono intrisi di relativismo morale, frutto di pensieri troppo teorici e di conseguenza a debole penetranza; i generici e retorici appelli ai problemi degli anziani esprimono un evidente disimpegno ed indulgenza verso coloro che prendono decisioni.

“La vecchiaia è assimilabile a un tramonto invernale, quando l’ultimo spicchio di sole con una luce rosa pallido illumina città, paesi o i boschi dove è

cominciato un gran cadere di foglie ormai inutili” scrive G. Bonaviri (*Corriere della Sera*, 26.7.05); si paragona l’umore senile globale di una nazione a una delle placche geologiche sommerse dai cui urti nascono sismi e terremoti: per questo si propone un Ministero della Senilità per consentire l’utilizzazione, con vantaggio per tutti, delle potenzialità sommerse degli anziani ad ogni livello, compreso un ponte mnemonico-storico fra presente e passato, fra giovani e vecchi; così sarebbe possibile l’apporto efficace di memorie, di fiabe, di antichi affetti che non possono essere dimenticati. Il problema del prolungarsi della vita media pone problemi importanti riguardanti la spiritualità; Newsweek considera il tema “Dio è morto?": il 79% degli americani cerca esperienze spirituali e modi personali per avvicinarsi a Dio. Pochi sono coloro che aderiscono a un credo religioso; ma Benedetto XVI raccomanda a tutti di evitare la religione e la fede fai da te (*Corriere della Sera*, 22.8.2005).

La società americana *Aktins Nutritionals Inc*, acerrima nemica della dieta mediterranea, è fallita. Con essa perde un’importante voce la teoria che la dieta iperproteica sia salutare ed apportatrice di salute. Intanto su *Il Giornale* del 3.8.05, si ricordano i 10 alimenti che possono aiutare ad allungare la vita (frutti di bosco, latticini, pesce grasso, verdure, cereali integrali, legumi, frutta secca, patate dolci, pomodori e uova – se ne precisa anche la quantità giornaliera raccomandata).

Non si parla di terapia *anti-aging*, ma di possibile prolungamento della vita; si consiglia anche un programma di allenamento in quattro fasi per essere in forma fisicamente e anche mentalmente: in particolare si può “liberare la mente” con lo *yoga* e il *Tai-Chi*: si rilassa il corpo e si riduce la tensione muscolare migliorando la circolazione ematica; l’attività fisica aerobica 3-5 volte la settimana per 20-60 minuti migliora le prestazioni motorie e l’efficienza del sistema cardiocircolatorio; rafforzando la muscolatura con esercizi anaerobici di resistenza (come il sollevamento di pesi - due volte la settimana), si rendono più resistenti le ossa e si aumenta la forza muscolare riducendo il rischio di cadute; si raccomanda di osservare un preciso riposo dei muscoli che richiedono recupero per diventare più forti.

È noto che durante l’invecchiamento si riducono le prestazioni muscolari. Nel testo non si ricorda abbastanza l’importanza del peso, dell’altezza e della circonferenza addominale. È raro trovare un messaggio tanto preciso ed utile sui giornali della SIGG e delle altre innumerevoli società scientifi-

che geriatriche. A proposito di educazione alla salute si legge che macchinette a gettone distribuiranno nelle scuole frutta e verdura anziché le solite ipercaloriche merendine.

Un biologo ha misurato i tempi di rinnovamento delle cellule degli organi umani (*Corriere della Sera*, 3.8.05); si cita una ricerca pubblicata in luglio su *Cell* in cui l’età delle cellule in vari organi è stata valutata in base alla quantità di carbonio<sup>14</sup> nel DNA cellulare appartenente a vari organi; soltanto le cellule dell’occhio, della corteccia cerebrale e forse del cuore durano per tutta la vita; negli altri distretti il rinnovamento è costante permettendo a molti organi del nostro corpo di rimanere più giovani di 7-10 anni rispetto all’età cronologica. Con questa procedura sarà possibile misurare l’effettiva rigenerazione ottenuta con terapie biologiche.

Sul *Corriere della Sera* (17.8.2005) si parla di cellule staminali nervose create dall’embrione; è stata messa a punto una procedura per ottenere culture omogenee e stabili di cellule staminali del cervello partendo da cellule embrionali; si possono così produrre i diversi tipi di cellule presenti nel sistema nervoso centrale. Potrebbero essere utilizzate in futuro nel trattamento delle malattie neurodegenerative che tanto frequentemente affliggono i vecchi.

Anche nei bulbi piliferi e nella cute vi sono cellule staminali: queste possono essere riattivate da una proteina denominata *tert* (*telomerase reverse transcriptase*) normalmente non funzionante (silente) dopo la fase embrionale; è noto che la riparazione dei telomeri è fondamentale per la proliferazione cellulare. La sua riattivazione consentirebbe la funzionalità delle cellule dei follicoli con ripresa della crescita dei capelli. Si tratta di “medicina dei desideri”? È rilevante che su *Il Sole 24 ore*, 22.8.2005 un’intera pagina pubblicitaria sia riservata all’invecchiamento, ai partners per l’*anti-aging*, ai consulenti e *tutor* del benessere, all’*anti-aging medicine* proponendo procedure idonee a conservare il più a lungo possibile il benessere (naturalmente a pagamento).

Si parla molto di partiti nuovi, alleanze politiche di vario tipo, di contenuti poco illustrati, spesso retorici; si rinnovano in alcune Regioni i Direttori generali delle Aziende USL; il rinnovo dei contratti di lavoro dei Medici ospedalieri è cosa fatta, mentre si è in attesa della riforma dell’Università tanto criticata con motivazioni che non riguardano la qualità della stessa. Spesso le notizie, così come sono proposte, assomigliano a girotondi con tanta demago-

gia: “Il futuro delle Università – decentrare i poteri”: parlando della Lombardia e di Milano (aree a più alta concentrazione universitaria), il *Corriere della Sera* del 4.8.05 suggerisce il reclutamento diretto dei Docenti per migliorare la qualità complessiva delle Università. I concorsi nazionali previsti dalla futura Riforma Moratti non sembrano in grado di assicurare il salto di qualità e di eliminare il rischio di scelte “irresponsabili”. Si propone una maggior responsabilizzazione delle singole Università che devono essere in grado di reclutare i Docenti con procedure di tipo anglosassone; così si potrà competere in questo settore strategico anche a livello internazionale. Intanto il ruolo delle Facoltà di Medicina e Chirurgia nel servizio sanitario nazionale è sempre più difficile ed inadeguato; non svolge la sua funzione di *hub* culturale in molti settori della medicina. Le leggi (in particolare la 517 del 1999) che lo regolamentano sono inadeguate: recentemente il Conferenza dei Rettori (CRUD), i Presidi delle Facoltà di Medicina e gli Assessori regionali alla Sanità: hanno convenuto che “la capacità scientifica della sanità universitaria è frustrata e privata di risorse finanziarie”; vedremo, ma probabilmente non è soltanto un problema economico. La medicina accademica svolge con crescente difficoltà la sua funzione di hub nell’addestramento dei futuri medici soprattutto nel settore geriatrico dove il *training* e la comunicazione sono fondamentali.

Recentemente ho potuto leggere che all’interno del servizio sanitario nazionale “la cura della salute sembra un obiettivo marginale” (*Corriere della Sera*, 9.7.05): “le nomine dei Primari ospedalieri sa-

rebbero fonte di lottizzazioni”; il Ministro della Salute dice “restituiamo la sanità ai Medici e agli Operatori sanitari”. C’è da chiedersi perché sia proprio il Ministro a fare proclamazioni di questo tipo; ma sempre sul *Corriere della Sera* (11.8.2005) si ritiene invece motivata la discrezionalità del Direttore generale nelle scelte dei Direttori delle Unità operative; l’eventuale inappropriatezza della scelta potrà emergere dai risultati ottenuti. In un sistema sanitario che controlla soltanto la parte economica della gestione e ben poco la qualità e i risultati, non si capisce come e chi potrà mai pesare la correttezza delle scelte del *manager*. Sul versante geriatrico pare non ci siano state omissioni a giudicare dalle deboli rivendicazioni del ruolo del Geriatra all’interno del servizio sanitario: qui, sempre più frequentemente, la Geriatria è vicariata e rappresenta ancora una nicchia poco apprezzata. La Geriatria continua a proporre una particolare organizzazione sanitaria ed assistenziale in un settore sicuramente in crescita; vorrebbe essere ricordata quando si fanno scelte sanitarie e anche accademiche: ma i risultati per ora non ci sono.

L’estate finisce e con essa la mia particolare attenzione ai contenuti di più quotidiani. Gli argomenti di specifico interesse medico sono stati veramente tanti. La letteratura medica interessa il pubblico e ampi sommari sono offerti tempestivamente dai giornali. I risultati delle ricerche del settore geriatrico e medico, almeno di quelle più rilevanti, dovrebbero essere fornite tempestivamente dai giornali della SIGG; soprattutto in quel settore che considera positivamente il prolungarsi della vita dell’uomo.