

TOSCANA MEDICA

MENSILE DI INFORMAZIONE E DIBATTITO A CURA DELL'ORDINE DEI MEDICI CHIRURGHI E DEGLI ODONTOIATRI DELLA PROVINCIA DI FIRENZE

Mensile - Anno XXXVIII n. 9 novembre 2020 - Spedizione in Abbonamento Postale - Stampe Periodiche in Regime Libero - FIRENZE n. MBPA/CN/FI/0002/2018 - Aut. Trib. Fi. n. 3138 del 26/05/1983

NOVEMBRE **9**



Il tabagismo



La calcolosi urinaria



La fragilità degli anziani nell'area fiorentina



L'amiloidosi da transtiretina

ORDINE DEI MEDICI CHIRURGHI
E DEGLI ODONTOIATRI
DELLA PROVINCIA DI FIRENZE







Anno XXXVIII - n. 9 novembre 2020
ISSN 2611-9412 (print) – ISSN 2612-2901 (online)

Direttore Responsabile
Teresita Mazzei

Capo Redattore
Simone Pancani

Segretaria di Redazione
Antonella Barresi

Direzione e Redazione
Ordine Provinciale dei Medici Chirurghi
e degli Odontoiatri
Via G.C. Vanini, 15 - 50129 Firenze
tel. 055 0750625
telefax 055 481045
a.barresi@omceofi.it
www.ordine-medici-firenze.it

Copyright by Ordine dei Medici Chirurghi
e degli Odontoiatri della Provincia di Firenze

Editore

Pacini Editore Srl- via Gherardesca 1 - 56121 Pisa
www.pacinieditore.it

Advertising and New Media Manager: Manuela Mori
Tel. 050 3130217 • mmori@pacineditore.it

Responsabile Editoriale: Lucia Castelli
Tel. 050 3130224 • lcastelli@pacineditore.it

Redazione: Margherita Cianchi
Tel. 050 3130232 • mcianchi@pacineditore.it

Grafica e Impaginazione: Massimo Arcidiacono
Tel. 050 3130231 • marcidiacono@pacineditore.it

Stampa

Industrie Grafiche Pacini
via Gherardesca 1 - 56121 Pisa
www.grafichepacini.com

Finito di stampare dicembre 2020 presso la IGP - Pisa
L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è
stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni.

La informiamo che secondo quanto disposto dall'art.
13, comma 1, legge 675/96 sulla "Tutela dei dati per-
sonali", Lei ha diritto, in qualsiasi momento e del tutto
gratuitamente, di consultare, far modificare o cancel-
lare i Suoi dati o semplicemente opporsi al loro tratta-
mento per l'invio della presente rivista. Tale Suo diritto
potrà essere esercitato semplicemente scrivendo a:
a.barresi@omceofi.it



Fondato da
Giovanni Turziani

In copertina
Concetto Pozzati
*A che punto siamo
con i fiori*
Tecnica mista
su cartone,
cm 10x15
Collezione privata,
Firenze



Teresita Mazzei



Simone Pancani



Antonella Barresi

EDITORIALE

- 4 Anche quest'anno verrà Natale. Nonostante tutto
T. Mazzei

LE COPERTINE DI TOSCANA MEDICA

- 5 Dalla zana alla lettiga. I primi mezzi di trasporto della Misericordia
B.M. Affolter

OPINIONI A CONFRONTO

- 7 Amiloidosi ereditaria da transtiretina
A. Barilaro, C. Berni, F. Giannini, S. Giustini, F. Peretto, G. Siciliano

QUALITÀ E PROFESSIONE

- 18 Il tabagismo: quali pazienti, quanti trattamenti e i risultati.
L'esperienza del Centro Antifumo (CAF) di Prato
A. Manfredi e coll.
- 20 *Audit & Feedback* sui percorsi di cura per la cronicità.
Il ruolo del "Programma Osservazione del Territorio"
dell'Agenzia Regionale di Sanità
M. Bega e coll.
- 23 Analisi sulla fragilità nella popolazione anziana di Firenze
e comprensori limitrofi. Può un'attività di volontariato sociale
costituire un modello di ricerca medica?
F. Pizzarelli e coll.
- 26 I calcoli urinari: il ruolo del Laboratorio
S. Rapi e coll.

LETTERE AL DIRETTORE

- 29 La buona pratica e l'imprudenza esibita in pubblico
S. Peli

29 - VITA DELL'ORDINE

COME INVIARE GLI ARTICOLI A TOSCANA MEDICA

- Inviare gli articoli a: **a.barresi@omceofi.it**, con un abstract di 400 battute spazi inclusi e 5 parole chiave
- Lunghezza max articoli: 9.000 battute spazi inclusi, più iconografia, max 3-4 immagini
- Lunghezza max Lettere al Direttore: 3.000 battute spazi inclusi
- Taglio divulgativo e non classicamente scientifico
- No Bibliografia ma solo un indirizzo e-mail a cui richiederla
- Non utilizzare acronimi
- Primo Autore: inviare una foto e un curriculum di 400 battute spazi inclusi da inserire nel testo e per motivi redazionali un numero telefonico e un indirizzo postale se non iscritto all'Ordine di Firenze
- Autori: indicare per esteso nome, cognome, qualifica, provincia di appartenenza



OPEN ACCESS

La rivista è open access e divulgata sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribution - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). Il fascicolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

Anche quest'anno verrà Natale. Nonostante tutto

di *Teresita Mazzei*

Il “nonostante” di cui sopra (preposizione di valore avversativo con il significato di “malgrado” o “a dispetto di”) introduce l'attesa per un Natale che quest'anno sarà forzatamente e globalmente differente da tutti quelli che abbiamo vissuto fino a ora.

La scorsa primavera e nei giorni del grande *lockdown* era forse soltanto un'ipotesi pensare che saremmo potuti arrivare a dicembre ancora immersi in un *non tempo* di incertezza e angoscia universali, anche se qualche visionario aveva già espresso dubbi e perplessità in merito.

La grande e a posteriori sciagurata euforia dell'estate, quando sembrava che COVID-19 si fosse finalmente avviato a diventare solo un bruttissimo ricordo, è stata ben presto spazzata via dalla ripresa cattiva della seconda ondata pandemica, ancora oggi presente come nostra sgradita compagna di viaggio e di vita.

Tra raffiche di DPCM, sbalzi cromatici a senso alternato imposti alle Regioni, città rese spettrali dalle chiusure e desertificate dal coprifuoco notturno, tentativi di Governo e Autorità locali di spargere qualche piccola quantità di ottimismo e buone notizie a dispetto dei numeri della malattia, siamo arrivati in prossimità delle Festività forse, da sempre, più importanti dell'anno.

Ecco quindi anche in questo triste 2020 in dirittura di arrivo il periodo di struggente attesa per chi crede e di sfrenato consumismo per chi magari non gode in pieno

del dono della fede. Tutto comunque filtrato attraverso il mortorio di un'atmosfera che di festivo ha veramente molto poco.

Eppure, nonostante tutto, anche stavolta si parla di cenoni e di riunioni conviviali di familiari e amici con occhi e orecchie tesi alle ultime disposizioni di legge e si ragiona sulla chiusura, detestata da molti, degli impianti sciistici sperando di rimediare al problema recandosi sulle piste di Paesi più “comprensivi” del nostro.

Il virus però è ben lontano dall'essere messo definitivamente sotto controllo e gli ospedali e il territorio sono ancora in aperta lotta con la malattia e le sue diffuse complicanze.

La sciagura dei temuti assembramenti natalizi dovrebbe invitare a calma e buon senso e a gioire solo a distanza delle decorazioni che, ancora una volta nonostante tutto, stanno comparando su terrazze e balconi insieme alle luminarie che in qualche strada con ostinata presenza illuminano gli scarsi passanti. Probabilmente per i medici e gli altri operatori della Sanità le cose in questo periodo non cambieranno più di tanto, come tutti i giorni vediamo dai post sui social e dalla quasi completa monotematicità di argomenti di giornali e televisioni.

Semmai quello che colpisce è il cambiato atteggiamento di tante persone nei confronti di chi si occupa della salute della gente, non più eroi come una volta, ma talvolta considerati addirittura una sorta di untori in lotta contro un presunto

nemico del quale si vuole negare ostinatamente e contro qualsiasi evidenza la forza distruttrice. Bisogna però riconoscere che, accanto alla gente comune, anche i medici qualche volta si trovano disorientati di fronte a una situazione sotto scarso controllo.

Il caos dei tamponi, il tracciamento dei contagi non sempre ottimale, la mancanza di dispositivi di protezione, i carichi di lavoro assurdi negli ospedali, il balletto quotidiano delle percentuali di efficacia dei vaccini in corso di studio in una gara dai risvolti economici impressionanti, l'ingombrante presenza degli “esperti” da video ormai capaci di dividere con una sola frase ben azzeccata schiere di ascoltatori in seguaci o antagonisti, la ricomparsa di gente accalcata al passaggio di una Regione da una classe di colore a un'altra a rischio più basso onestamente non fanno presagire niente di nuovo per i giorni a venire.

E ancora medici e infermieri continuano a morire insieme a centinaia di pazienti di ogni età in ogni parte d'Italia.

Pensare ai Natali passati, alle luci, ai riti sacri e profani della festa, alle consuetudini rimaste invariate per anni nella memoria forse può aiutare a esorcizzare il presente, a placare ansie e delusioni per un futuro che al momento non sembra poi essere così differente dall'oggi. Riservarci un briciolo di ottimismo rimane pertanto di fondamentale importanza perché anche quest'anno sarà Natale. Nonostante tutto.

Dalla zana alla lettiga. I primi mezzi di trasporto della Misericordia

di Barbara Maria Affolter



BARBARA MARIA AFFOLTER
Laureata in Archivistica all'Università degli Studi di Firenze, lavora da anni su incarico della Soprintendenza archivistica e bibliografica della Toscana; attualmente cura l'Archivio storico della Venerabile Arciconfraternita della Misericordia di Firenze

Uno dei servizi più antichi e noti della *Confraternita della Misericordia di Firenze* riguarda il servizio di trasporto sanitario. I primi “mezzi” utilizzati allo scopo furono le cosiddette “zane”, vale a dire ceste dotate di apposite cinghie e portate a mo' di zaino sulle spalle. Dette zane, chiamate anche “gerle”, erano fatte da vari materiali e potevano assumere forme e misure molto diverse fra loro. La parte più bassa consisteva in genere in una base di legno ovale per conferire alla cesta una certa robustezza alla quale, nella maggior parte dei casi, venivano applicati quattro “piedini” per renderla stabile nel momento del suo appoggio in terra. Alcune zane al loro interno contenevano “un sedile dove sedeva il malato” per una sua maggiore comodità; altre erano provviste di una copertura, una sorta di coperchio o “arcuccio”, specialmente quando erano usate per trasportare corpi ormai senza vita, in particolare degli annegati, per celarli agli sguardi dei passanti. Anche l'allestimento interno poteva cambiare notevolmente da zana a zana; molte erano foderate di tessuto, spesso “incerato” e quindi impermeabile, altre ancora risultavano “foderate di fuori di pelle nera”. Le zane in generale, ma soprattutto quelle più ampie e allestite di tutto punto (copertura, materasso, guanciali), erano molto pesanti anche senza “carico” tanto che spesso il servizio doveva essere affidato a “uomini di fatica” di professione, i cosiddetti “porta”. Tuttavia, quando il peso risultava eccessivo anche per i più robusti, veniva

usata una zana speciale dotata, nel suo fondo, di “una traversa di legno sorretta da due fratelli, uno a destra e l'altro a sinistra”.

L'uso della zana è documentato attraverso le carte d'archivio storico della *Misericordia* dal Medioevo fino alla prima metà XIX secolo, quando altri mezzi presero definitivamente il sopravvento, anche perché nel frattempo la città era cresciuta notevolmente e con lei erano aumentate le distanze da dover affrontare con il bisognoso sul dorso. I primi divieti dell'uso della zana in ambito cittadino risalgono al 1810 quando, in una lettera indirizzata al Provveditore della *Misericordia*, la Direzione dell'Ospedale di S. Maria Nuova comunicava alla Confraternita che “l'uso della zana per recare i malati” all'Ospedale non era più consentito. Tuttavia, questo avvenne non per



Zana.

preservare la salute del “lavoratore”, ma per motivi di sicurezza e controllo sociale da parte della struttura sanitaria, cioè “per essere troppo facile l'accesso dei molti individui senza essere realmente malati” (!), essendo il trasportato nella zana non visibile – e quindi non controllabile – dagli addetti di turno.

L'uso della zana venne abolito definitivamente soltanto intorno alla metà del XIX secolo.

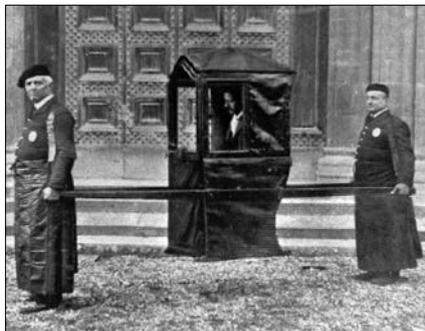
Contemporaneamente alla zana, in epoche remote, i trasporti venivano effettuati anche con l'ausilio di rettangolari “tavole” di legno dotate di maniglie e apposite cinghie per fermare la persona trasportata. Con l'andare del tempo le semplici tavole vennero perfezionate; alle stanghe laterali, più o meno imbottite, per il trasporto “a mano” o “a spalla”, si aggiunsero materassi e guanciali per il malato, arcucci coperti da tessuti di vario genere e colore (nero, turchino, violaceo), staffe per l'appoggio a terra e altro ancora. Alcune avevano anche dei cassetti contenenti preparati erboristici vari, quali le “pasticche di San Tobia” o l'acqua antisterica, bicchieri con beccuccio, ausili di legno per steccare arti rotti e/o tutto il necessario per praticare salassi. Per quanto riguarda le modalità di trasporto era previsto che i fratelli si recassero a casa del bisognoso con il cataletto “a coppia con passo uniforme”.

In epoche più recenti alla *Misericordia* venne introdotto anche l'uso di "bussole" dette "a stanga" o "a ruote". Si trattava di portantine lignee formate da una sorta di cassa allestita a mo' di carrozza con un sedile interno al quale si accedeva da una apposita porta, il tutto supportato o da due lunghe stanghe laterali oppure montato su ruote. In entrambi i casi le bussole venivano movimentate, portate o trainate, "a mano". Il vantaggio per il malato o ferito era indubbio vista la comoda posizione da seduto, però continuava la grande fatica per chi era in servizio!

Un altro mezzo messo in campo per il trasporto di malati, feriti e defunti fu il carro. Questo poteva essere a due o quattro ruote e trainato da uomini oppure, in periodi di grande necessità, anche da muli o cavalli. Tuttavia, l'uso del carro – che in *Misericordia* veniva considerato poco "rispettoso" – entrava in gioco soltanto in momenti di estrema necessità come nei periodi della terribile epidemia di peste degli anni 1630-33. In tale occasione i corpi da trasportare verso i lazzaretti o, più tristemente, verso i luoghi di sepoltura erano così tanti, che risultava



Bussola a spalla.



Bussola a mano.

del tutto impensabile continuare il servizio di carità soltanto con zane e cataletti. Nella seconda metà dell'Ottocento, invece, a qualche anno di distanza dalla nefasta epidemia di colera che nel 1855 aveva messo in ginocchio l'intera città, un gruppo di "fratelli" propose alla dirigenza l'acquisto di un carro a traino, da allestire di tutto punto e tenere pronto per eventuali ulteriori epidemie. La proposta venne accolta, il carro attrezzato ma, a quanto ci è dato sapere, mai usato.

L'uso di carri-lettiga trainati "a mano", anche per il soccorso ordinario, venne istituito soltanto agli inizi del XXI secolo dopo una serie di lunghi e vivaci dibattiti fra i vari componenti della *Misericordia*, cioè fra chi continuava a considerare l'uso del carro qualcosa di "disdicevole" e chi, di contro, percepiva che i tempi erano definitivamente cambiati e che la *Misericordia*, qualora intendesse continuare a rispondere con prontezza alle quotidiane richieste di aiuto, doveva necessariamente introdurre nei suoi sistemi di servizio delle "novità".

baffolter@misericordia.firenze.it

ORDINE DEI MEDICI CHIRURGHI E DEGLI ODONTOIATRI DELLA PROVINCIA DI FIRENZE

E-mail e PEC: protocollo@omceofi.it • segreteria.fi@pec.omceo.it

Toscana Medica: a.barresi@omceofi.it

Nella pagina del sito ordinistico "ORDINE" - "UFFICI: SEDE E CONTATTI" sono riportati orari di apertura e contatti

Newsletter: inviata per e-mail agli utenti registrati sul sito Internet dell'Ordine

Info: Via Giulio Cesare Vanini 15 - 50129 Firenze - Tel. 055 496 522 - Fax 055 481 045

Siti: www.ordine-medici-firenze.it - www.toscanamedica.org

Amiloidosi ereditaria da transtiretina

a cura di Simone Pancani



ALESSANDRO BARILARO
Dirigente medico SOD Neurologia 2,
AOU Careggi, Firenze



CECILIA BERNI
Responsabile Organizzativo Rete Malattie Rare,
Regione Toscana



FABIO GIANNINI
Professore Associato di Neurologia,
Centro Sclerosi Laterale Amiotrofica
e Malattie Neuromuscolari, AOU Senese

TOSCANA MEDICA - In termini di assistenza e cura per le persone affette da una malattia rara qual è oggi la realtà nella Regione Toscana?

BERNI - Il sistema regionale toscano per le malattie rare si è articolato a seguito dell'approvazione a livello nazionale del DM n. 279/2001 che ha dato impulso alla costituzione delle reti regionali dei presidi dedicati all'assistenza delle malattie rare e allo sviluppo di registri dedicati. Il decreto infatti ha istituito la Rete Nazionale per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi e la terapia delle malattie rare, costituita da presidi accreditati, appositamente individuati dalle regioni, tra quelli in possesso di documentata esperienza in attività diagnostica o terapeutica specifica per le malattie o per i gruppi di malattie rare, nonché di idonee strutture di supporto e servizi complementari. Il decreto riporta l'elenco delle malattie per le quali è riconosciuto il diritto all'esenzione dalla partecipazione al costo e stabilisce che l'assistito riconosciuto esente ha diritto alle prestazioni di assistenza sanitaria incluse nei livelli essenziali di assistenza (LEA), efficaci e appropriate per la diagnosi, il trattamento e il monitoraggio della malattia dalla quale è affetto e per la preven-

zione degli ulteriori aggravamenti. Successivamente, nel 2009, la Regione Toscana ha ampliato l'elenco delle patologie riconosciute esenti anticipando di fatto quanto a livello nazionale sarebbe stato approvato con il DPCM che nel 2017 ha esteso i LEA.

Fin dal 2001 la Regione Toscana si è attivata firmando un protocollo di intesa con il Forum delle Associazioni Toscane Malattie Rare al fine di iniziare un confronto sistematico per avviare iniziative tese a strutturare la rete e i percorsi dedicati alle malattie rare.

Il Protocollo è stato rinnovato nel 2020 (DGR 570/2020) e in questo ventennio la collaborazione con le rappresentanze dei pazienti si è rafforzata e consolidata all'interno dello stesso gruppo regionale di coordinamento delle malattie rare. In attuazione del decreto ministeriale la Regione Toscana ha provveduto, infatti, a istituire la rete dei presidi selezionati per l'assistenza delle malattie rare e le strutture di coordinamento di rete per ambiti clinici di patologia con progressivi aggiornamenti che hanno modellato la rete stessa consolidando le funzioni del gruppo di Coordinamento Regionale Malattie Rare, dove sono stati riuniti le strutture specialistiche di coordinamento, il Forum delle Associazioni Toscane, il Registro Toscano



SAFFI GIUSTINI
Medico di Medicina Generale,
Montale (Pistoia)



FEDERICO PERFETTO
Dipartimento Medicina Sperimentale
e Clinica, Università degli Studi di Firenze.
Referente Centro Riferimento Regione
Toscana per lo studio delle amiloidosi
sistemiche, AOU Careggi, Firenze



GABRIELE SICILIANO
Professore Ordinario di Neurologia presso
la Scuola di Medicina dell'Università degli Studi
di Pisa Centro. Esperto di Coordinamento
Nazionale Rete Europea ERN Euro-NMD
per le Malattie Neuromuscolari,
Ospedale Santa Chiara, AOU Pisana

MALATTIE RARE CON CASI REGISTRATI	645 MR ESENTI DPCM: 617	
PAZIENTI DIAGNOSTICATI	60.889 MR ESENTI DPCM: 57.362 DI CUI VIVI AL 2018: 52.471	
TOTALI DIAGNOSTICATI RESIDENTI	39.390 (64,7%) MR ESENTI DPCM: 37.240 DI CUI VIVI AL 2018: 32.626	
TOTALI DIAGNOSTICATI NON RESIDENTI	21.558 (35,3%) MR ESENTI DPCM: 20.179	
TOTALI DIAGNOSTICATI IN ETA' PEDIATRICA	Diagnosi entro 18 anni	Diagnosi entro 16 anni
	18.024 ESENTI DPCM: 16.276 ESENTI RESIDENTI: 9.198 DI CUI VIVI AL 2018: 8.896	17.028 ESENTI DPCM: 15.321 ESENTI RESIDENTI: 8.677 ESENTI VIVI AL 2018: 8.388
PRESIDI ATTIVI	CENSITI: 277 CON CASI REGISTRATI: 225	
PAZIENTI PER CUI E' STATO EMESSE IL CERTIFICATO ELETTRONICO (dal 27/5/17)	15.137 461 MEDICI CERTIFICATORI, 153 PRESIDI CERTIFICATORI	
PAZIENTI CON PIANO TERAP. ELETTRONICO ATTIVATO (dal 27/5/17)	10.153 399 MEDICI PRESCRITTORI, 126 PRESIDI PRESCRITTORI	

(Da tutti i calcoli sono escluse le diagnosi sulle patologie rare che sono state passate nell'elenco delle patologie croniche secondo il DPCM sui nuovi LEA del 12/1/2017)

Dati statistici - Fonte: Registro Toscano Malattie Rare 02/12/2020.

Malattie Rare e il Centro di Ascolto Malattie Rare. È stato inoltre assicurato il raccordo con la Rete Pediatrica Regionale di cui alla DGR n. 707/2016 e con l'Istituto per lo Studio, la Prevenzione e la Rete Oncologica (ISPRO) di cui alla LR n. 74/2017 con riferimento alle patologie rare pediatriche e alle patologie oncologiche rare. Nell'ambito del coordinamento regionale sono state condivise le attività di programmazione, divulgazione e progettazione per il miglioramento dell'assistenza per le malattie rare in Toscana.

Il Registro Toscano delle Malattie Rare, gestito insieme al Registro Toscano Difetti Congeniti dalla Fondazione Toscana Gabriele Monasterio, si è configurato sempre più non solo come uno strumento di rilevazione epidemiologica, ma anche come necessario supporto alla programmazione sanitaria e al funzionamento della rete. È uno dei registri più attivi a livello nazionale con una casistica testimone di una forte attrattiva dei nostri presidi nei confronti di utenti fuori Regione.

Anche il sito regionale dedicato e gestito insieme al Registro (www.malattierare.toscana.it) è stato negli anni arricchito di dati a supporto di una tra-

sparente e corretta informazione e di un adeguato orientamento per pazienti e operatori sanitari.

Il ruolo del Centro di Ascolto Malattie Rare Regionale, che già da alcuni anni si occupava di fornire sostegno ai malati di patologie rare e alle loro famiglie e informazioni sui servizi di diagnosi/cura della Rete Regionale per le Malattie Rare, sulle tutele in ambito socio-sanitario dei malati di patologia rara nonché sulla fornitura di farmaci e ausili e sulle associazioni di riferimento, è stato rafforzato nel 2018 nell'ambito della Costituzione della Rete Regionale di Ascolto, Informazione e Orientamento dei cittadini sui percorsi socio-sanitari (rete CARE) (DGR 910/2018).

Il Centro di Ascolto Malattie Rare è un servizio telefonico a cui possono rivolgersi pazienti, familiari, operatori sanitari. Offre orientamento nel percorso di cura e supporto per superare difficoltà di tipo assistenziale oppure anche psicologico o sociale. Fornisce informazioni sui servizi di diagnosi e cura della Rete Regionale per le Malattie Rare. È contattabile al numero verde regionale gratuito 800 880101, attivo dal lunedì al venerdì dalle 9.00 alle 18.00, oppure inviando una e-mail al seguente indiriz-

zo: ascolto.rare@regione.toscana.it. Il Centro dispone di operatori e psicologi selezionati e formati che operano in raccordo con la Rete Regionale per le Malattie Rare.

Negli anni la Regione Toscana ha predisposto diverse progettualità dedicate all'ambito delle malattie rare e ad ambiti trasversali come quello dei percorsi per la disabilità e ha investito su programmi di diagnosi precoce e in particolare di *screening* neonatale. La Toscana è stata infatti la prima Regione in Italia ad avviare, nel 1983, lo *screening* per patologie come la fenilchetonuria, l'ipotiroidismo congenito e la fibrosi cistica, *screening* che a livello nazionale sarebbe stato approvato solo nel 1992. Nel 2004 ha approvato lo *screening* esteso a oltre 30 malattie metaboliche che a livello nazionale è stato approvato nel 2016. Grazie a questi programmi di *screening* oggi abbiamo pazienti toscani adolescenti e adulti per i quali dedicare percorsi di transizione nella presa in carico. Nel 2019 con la DGR n. 839 è stato pertanto approvato un modello di *transitional care* destinato alla gestione dei pazienti adulti con malattie metaboliche. Il progetto vede coinvolti l'AOU

Meyer e l'AOU Careggi con il supporto dell'Associazione pazienti AM-MEC. Attualmente la Regione Toscana è la prima Regione in Italia ad aver ampliato ulteriormente lo *screening* ad alcune patologie lisosomiali e alle immunodeficienze severe combinate e nel corso del 2020 ha avviato, di intesa con la Regione Lazio, un progetto pilota di *screening* neonatale sulla Atrofia Muscolare Spinale.

Negli ultimi anni l'assistenza alle malattie rare ha subito un forte impulso grazie alla Direttiva UE 2011/24 (recepita con D.Lgs 4 marzo 2014, n. 38) con lo scopo di chiarire i diritti dei pazienti relativamente al loro accesso all'assistenza sanitaria transfrontaliera nonché di promuovere la cooperazione in materia di assistenza sanitaria tra gli stati membri. La Direttiva, inoltre, ha declinato le caratteristiche e gli obiettivi delle Reti di Riferimento Europee (ERN, *European Reference Networks*) e dei *Centres of expertise*, detti "Centri di competenza" degli stati membri, soprattutto per quanto riguarda le malattie rare. La Toscana è attualmente la Regione con il numero maggiore di centri presenti nelle reti ERNs.

A livello nazionale nel 2014 con l'Accordo Stato-Regioni del 16 ottobre è stato approvato il primo Piano Nazionale Malattie Rare (recepito con DGR 665/2015) che raccomanda di perseguire l'identificazione delle strutture e dei presidi della Rete Malattie Rare, nel rispetto dei requisiti previsti dalle raccomandazioni europee affinché essi possano svolgere i compiti previsti per i Centri di *expertise* europei potendosi così candidare a far parte delle ERNs. Il Piano non stanziava fondi a supporto ma sicuramente è importante perché ha delineato una serie di obiettivi e indicatori come utile riferimento nell'organizzazione delle reti assistenziali per le malattie rare in Italia.

Sulla base di questa evoluzione, pertanto, con una serie di atti la Regione Toscana ha prefigurato un rimodellamento dell'organizzazione della rete con l'istituzione di "Centri di *expertise*", al fine di assicurare la presa in carico del paziente e il completamento dell'*iter* diagnostico e terapeutico.

Obiettivi prioritari costanti del siste-

ma sono la definizione e la formalizzazione dei percorsi di rete attraverso la definizione dei ruoli e delle responsabilità, al fine di chiarire i livelli di presa in carico del paziente affetto da malattia rara e della sua famiglia.

Nel 2020 la Giunta Regionale ha approvato la DGR n. 133 che, sulla base delle linee di indirizzo per le reti cliniche regionali di cui alla DGR n. 958/2018 e delle nuove esigenze di una rete sempre più rivolta all'Europa, ridisegna le modalità di *governance* della rete regionale delle malattie rare. Sono stati previsti dalla delibera un Responsabile organizzativo e un Responsabile clinico della rete, un Comitato Strategico, un Comitato Tecnico-organizzativo, un *Advisory Board* e la costituzione di Centri di Coordinamento Regionale per le Malattie Rare declinati con riferimento agli ambiti clinici definiti nelle reti ERNs.

L'emergenza da COVID-19 ha comportato nel frattempo una rimodulazione delle priorità di intervento anche nell'ambito delle malattie rare, pertanto si è proceduto ad approvare, attraverso la DGR n. 510/2020, alcune indicazioni operative formulate sulla base dell'evolversi della situazione epidemiologica, volte ad assicurare l'adozione di comportamenti omogenei nei confronti di gruppi di pazienti con condizioni di particolare vulnerabilità (nello specifico pazienti con malattie rare, con disabilità, pazienti oncologici, in gravidanza e parto, pazienti pediatrici) e a garantire la continuità delle cure indifferibili e la massima sicurezza per i pazienti e gli operatori sanitari in relazione al COVID-19. Oltre a raccomandazioni e indicazioni operative sono stati previsti interventi concreti come la proroga della validità dei piani terapeutici, l'attivazione delle prestazioni in telemedicina e teleconsulto (DGR 464/2020), la somministrazione di terapie farmacologiche a livello domiciliare, il rafforzamento del ruolo del Centro di Ascolto Malattie Rare, l'istituzione della figura del *nurse coach* per l'orientamento nell'ambito dei percorsi sanitari per le persone con disabilità, attivabile attraverso un numero verde regionale.

Nel 2020 sono stati anche approvati i primi 20 di 60 PDTA dedicati ad altrettante malattie rare in seguito a un progetto regionale avviato nel 2018 che ha visto il coinvolgimento di tutte le Aziende sanitarie e le Associazioni dei pazienti. L'amiloidosi rientra tra i PDTA in programma.

Il sistema regionale toscano si è quindi configurato negli anni come un sistema ricco di competenze e dinamiche organizzative che si sono evolute e si stanno evolvendo in risposta alle esigenze assistenziali ma anche ai cambiamenti e agli impulsi del contesto nazionale e internazionale.

PERFETTO - L'adeguata assistenza e cura di un paziente affetto da malattia rara è sicuramente un banco di prova per un Sistema Sanitario Regionale e ne qualifica e misura il livello di efficienza.

Sicuramente la Toscana assieme a poche altre regioni italiane è oggi in grado di fornire prestazioni di alto livello sia per i propri abitanti che per un discreto numero di pazienti provenienti da regioni limitrofe. La persona affetta da malattia rara e la sua famiglia hanno la possibilità di usufruire di percorsi diagnostici assistenziali standardizzati condivisi in tutta la Regione anche grazie alla presenza di molti Centri di Riferimento per specifiche patologie distribuiti in maniera uniforme a livello delle tre grandi AOU e dell'Azienda Meyer per l'età pediatrica. Inoltre l'individuazione di presidi di rete distribuiti sul territorio permette di garantire gran parte del percorso diagnostico-terapeutico a livello della residenza/domicilio del paziente.

Nella Regione Toscana, come è stato detto, è stato attivato inoltre un Registro delle Malattie Rare che, oltre a ottemperare a una funzione epidemiologica di raccolta dati di incidenza, prevalenza e sorveglianza per ciascuna malattia, fornisce importanti informazioni ai pazienti, alle associazioni e agli operatori sanitari sulla natura della patologia e sulla presenza di presidi capaci della presa in carico di quel paziente con quella patologia.

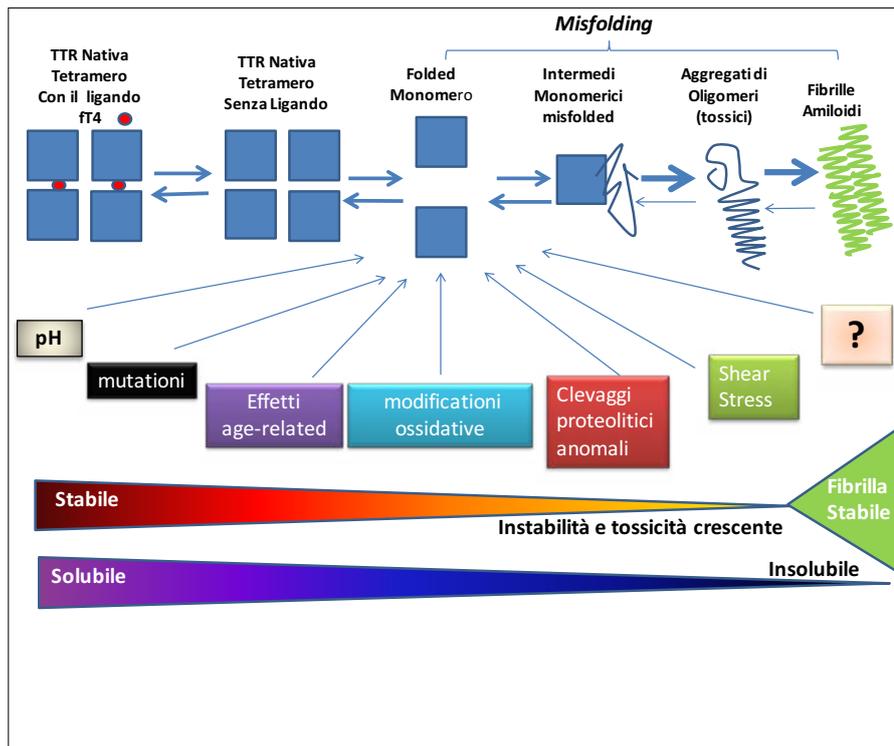


Figura 1 – Transtiretina: processo di amiloidogenesi.

In circolo la molecola di TTR è per circa il 20% legata alla fT4 ed è in equilibrio con la forma non legata. Si ritiene che la TTR sia di per sé una proteina instabile e che in presenza di alcune mutazioni o altre alterazioni biofisiche o emodinamiche la sua instabilità aumenti provocando la perdita del normale *folding* proteico e l'acquisizione di alterazioni strutturali che la portano progressivamente e irreversibilmente a depositarsi come fibrilla amiloide nei tessuti. In questo processo la molecola di TTR da solubile diviene insolubile e difficilmente aggredibile dai sistemi di *clearance* tissutali. Infine la fibrilla amiloide con la sua struttura *Beta* a foglietto pieghettato dimostra una notevole stabilità tanto che il processo di fibrillogenesi è pressoché irreversibile.

TOSCANA MEDICA - *Nello specifico della nostra discussione, che cos'è l'amiloidosi ereditaria da transtiretina e qual è l'inquadramento del paziente dal punto di vista internistico?*

PERFETTO - L'amiloidosi da transtiretina (ATTR) ereditaria (ATTRv) è una forma di amiloidosi sistemica caratterizzata dalla deposizione tissutale in sede extracellulare di fibrille amiloidi.

La transtiretina (TTR) è una proteina sintetizzata principalmente dal fegato (90%) e in misura minore dai plessi corioidei e dalla retina che trasporta nel sangue e nel liquido cerebrospinale l'ormone tiroideo e la proteina legante il retinolo (quest'ultimo solo nel sangue). È una piccola proteina formata da 4 monomeri identici che

legano lo specifico trasportatore attraverso siti dedicati.

Nella ATTRv si ritiene che alcune mutazioni genetiche puntiformi siano capaci di indurre un alterato *folding* proteico creando un'instabilità termodinamica della proteina seguita dalla perdita della struttura quaternaria e dalla formazione di monomeri instabili che precipitano nei tessuti sotto forma di fibrille amiloidi. Questa struttura è alla base dell'affinità tintoriale dell'amiloide per il colorante Rosso Congo che mostra birifrangenza verde brillante se osservato al microscopio ottico con polarizzatore.

Una volta formati i primi nuclei tissutali di amiloide il processo di precipitazione subisce una notevole accelerazione e di conseguenza anche il danno d'organo. Quest'ultimo è il

frutto non solo di una distorsione della normale citoarchitettura tissutale ma anche di un danno tossico da parte degli intermedi instabili e delle fibrille sul tessuto bersaglio.

L'amiloidosi ereditaria da TTR è una malattia rara con prevalenza non nota e variabile anche all'interno della stessa Nazione. Si ritiene, da studi eseguiti in Sicilia, che la prevalenza sia di 8-9 casi x 1.000.000 di abitanti con circa 600 casi di ATTRv nel territorio italiano. È una malattia a trasmissione autosomica dominante a penetranza incompleta ed esordio variabile a seconda della mutazione. A oggi esistono oltre 130 mutazioni patogenetiche nelle quali è talvolta individuabile un rapporto genotipo-fenotipo.

A seconda delle mutazioni si definiscono 3 fenotipi clinici dominanti: uno neurologico esemplificato soprattutto dalla mutazione Val30Met endemica nel Nord del Portogallo e in alcune regioni del Giappone e della Svezia; un fenotipo cardiologico di cui la mutazione Val122Ile è il prototipo, molto frequente nella popolazione afroamericana degli Stati Uniti (circa il 3-4% di questa popolazione ne è portatrice) e forme miste neuro-cardiologiche. Altri possibili fenotipi sono quelli oculare, meningeale e renale che di solito si associano o complicano il fenotipo misto o neurologico.

In Italia la situazione è variegata. Oltre a molte mutazioni private e sporadiche, è possibile riconoscere almeno 5 *clusters* regionali. In Piemonte e in alcune zone del basso Lazio la mutazione prevalente è la Val30Met con fenotipo clinico misto, nella regione subappenninica toscana ed emiliano-romagnola è prevalente la mutazione Ile68Leu con fenotipo esclusivamente cardiaco mentre nell'Italia del Sud soprattutto in Sicilia sono presenti tre mutazioni, Glu89Gln, Phe64Leu e Thr49Ala, con fenotipo misto o prevalentemente neurologico. La sintomatologia della ATTRv chiaramente dipende dal prevalente deposito tissutale. Là dove, come nelle forme Val30met e Phe68Leu, l'interessamento è neurologico i sintomi sono quelli di una polineuropatia inizialmente sensitiva con interessamento distale,

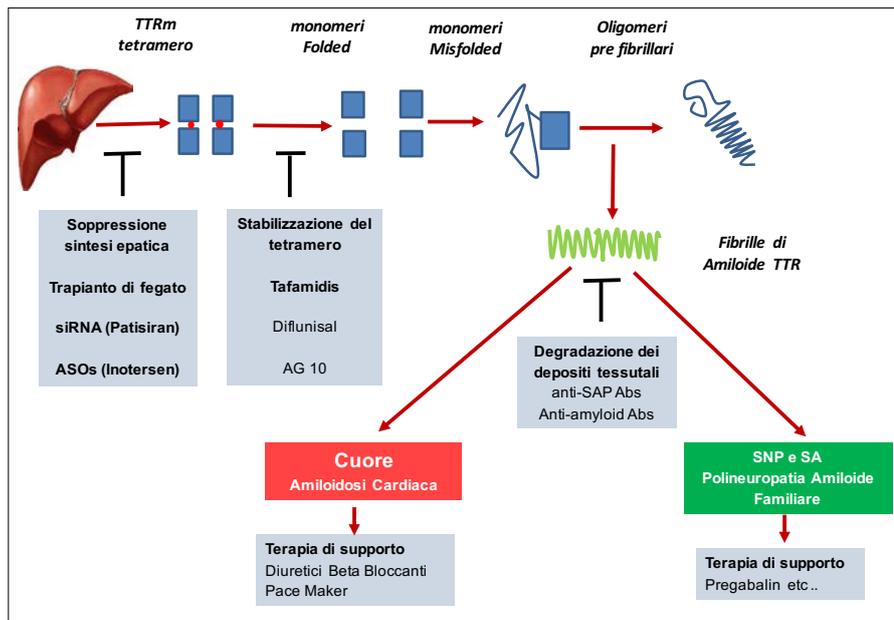


Figura 2 – Terapia amiloidosi TTRv in base ai meccanismi fisiopatologici di malattia.

In grassetto sono evidenziate le terapie già utilizzabili o disponibili a breve. Altri e più potenti stabilizzatori della TTR come l'AG10 sono al momento oggetto di protocolli di studio così come farmaci, solitamente anticorpi, capaci di promuovere la *clearance* dell'amiloide dai tessuti. Il Diflunisal è un FANS che è stato utilizzato inizialmente come stabilizzante la TTR e che attualmente ha in Italia un uso *off-label* e necessita di approvvigionamento all'estero. Probabilmente la migliore terapia per questi pazienti quando tutti gli studi saranno conclusi sarà una terapia di combinazione con farmaci che riducono la produzione di TTR mutata a livello epatico, farmaci stabilizzanti la quota residua prodotta e farmaci capaci di liberare i tessuti dall'amiloide residua.

prevalente agli arti inferiori con precoce coinvolgimento delle piccole fibre amieliniche e successivamente di fibre di medio-grande calibro determinante un deficit termodorifico (dolore urente ai piedi, sensibilità al calore poi al freddo), batiestesia, cinestesia e perdita della sensibilità tattile e discriminativa. Nelle fasi più avanzate compaiono deficit motori. A questi si associano segni e sintomi del coinvolgimento del sistema nervoso autonomo con ipotensione ortostatica, impotenza, diarrea, malassorbimento, stipsi, disturbi urinari e deficit di sudorazione.

Il fenotipo cardiologico si manifesta con il tipico quadro dello scompenso cardiaco a frazione di eiezione conservata caratterizzato da sintomi e segni di scompenso destro con dispnea, bendopnea (per esempio comparsa di dispnea nell'allacciarsi le scarpe), edemi periferici, ascite, epatomegalia e reflusso epatogiugulare, con all'ecocardiogramma spessori parietali dei

ventricoli palesemente aumentati con disfunzione prevalentemente diastolica, minimo versamento pericardico e all'ECG riduzione dei voltaggi QRS nelle derivazioni periferiche o comparsa di onde Q da pseudonecrosi. Talvolta l'interessamento del sistema di conduzione può indurre blocchi AV avanzati o blocchi seno atriali con comparsa di sincope. Nelle forme miste i due fenotipi possono coesistere contemporaneamente o più frequentemente il cardiaco può presentarsi poco dopo quello neurologico.

Un particolare coinvolgimento è quello dei tendini a livello del canale del carpo che determina una compressione del nervo mediano con comparsa di una sindrome del tunnel carpale bilaterale che porta in breve all'intervento chirurgico. Raro ma possibile e a carico di alcune particolari mutazioni è l'interessamento oculare (determinante alterazione del vitreo fino al distacco di retina, alterazioni pupillari e glaucoma)

e leptomenigeale con manifestazioni simil-stroke, crisi epilettiche, atassia e demenza vascolare progressiva. In ambedue le manifestazioni la sintomatologia è legata alla produzione locale (epitelio retinico e plessi corioidei) di TTR mutata.

TOSCANA MEDICA - *Quale può essere il contributo del medico di medicina generale nel favorire una diagnosi precoce di queste situazioni di patologia?*

GIUSTINI - Le amiloidosi, come già detto, rappresentano un gruppo di malattie caratterizzate dall'accumulo patologico in sede extracellulare di materiale proteico insolubile, denominato amiloide o sostanza amiloide. Si tratta, in genere, di malattie multisistemiche che compromettono la funzionalità di vari organi vitali, in particolare di reni, cuore, apparato gastrointestinale, fegato, cute, nervi periferici e occhi e delle quali esistono circa trenta tipologie.

La rapida progressione della malattia porta al deterioramento della qualità di vita e alla disfunzione d'organo, con una sopravvivenza media di circa 4,7 anni dopo la diagnosi.

Il compito principale del medico di medicina generale è sospettare che un paziente abbia una ATTRv, sapendo che l'esordio della malattia ha un *range* molto ampio (tra i 40 e gli 80 anni) e che questo dipende dal tipo di mutazione presente, avendo ognuna un fenotipo più o meno differente dalle altre.

È risaputo che i pazienti hanno un interessamento anche di altri organi, tipo il cuore, gli occhi o i reni, e quindi che, oltre alla neurofisiologia, è necessario eseguire delle valutazioni oculistiche e cardiologiche.

Pertanto il medico di medicina generale deve valutare sintomi a volte aspecifici ma che riuniti insieme devono far sorgere un sospetto diagnostico e cioè: debolezza, significativa perdita di peso, ritenzione di liquidi con edema (conseguenza di insufficienza cardiaca o di sindrome nefrosica), anomalie del ritmo cardiaco, vertigini, dispnea, parestesie delle dita delle mani e dei piedi, alterazione della sudorazione. Deve inoltre verificare se esistono macroglossia, disturbi della motilità

gastrointestinale, scarso assorbimento dei nutrienti e ostruzione intestinale. I sintomi reumatologici comprendono la sindrome del tunnel carpale e il dolore cronico di spalla, polso e dita.

Possono verificarsi fratture patologiche, particolarmente dell'omero e del femore e lesioni cutanee, quali porpora ed ecchimosi. L'amiloidosi della tiroide, invece, può dar luogo a un gozzo.

Le forme sistemiche di amiloidosi possono causare una grave insufficienza multiorgano.

A livello di medicina generale è possibile porre precocemente il sospetto diagnostico di amiloidosi ereditaria da transtiretina soprattutto monitorando con attenzione i parenti dei pazienti affetti, in particolare i figli ancora asintomatici e che magari inizieranno a manifestare la sintomatologia in un tempo anche molto lungo. Dobbiamo seguire con cura queste persone e iniziare la terapia non appena i sintomi si manifestano: questa è la terapia più precoce che la medicina di base può mettere in atto.

Un grosso problema nell'amiloidosi ATTRv, come in moltissime altre situazioni, è il ritardo diagnostico (fino a 4 anni dall'esordio della malattia in alcuni casi), proprio perché non esistono dei biomarcatori univoci.

Quindi arrivare a una diagnosi precoce ci permetterebbe di intercettare quanto prima quei pazienti che non hanno avuto un avanzamento della neuropatia e che sono in una condizione di minore gravità clinica.

PERFETTO - Sicuramente la rarità della malattia (pochi casi per milione di abitanti) rende complicato porre diagnosi di amiloidosi in generale e di forma ereditaria da TTR in particolare. Quasi invariabilmente i pazienti che giungono al nostro ambulatorio (in media 4-5 pazienti per anno) hanno una storia clinica di alcuni anni di diagnosi errate e sono stati visitati da molti specialisti prima di approdare a una diagnosi corretta.

Tuttavia la tempestività diagnostica di questa patologia è oggi fondamentale alla luce dei nuovi trattamenti disponibili che mostrano la loro maggiore efficacia nei primi stadi di malattia.

Il medico di famiglia ha l'indubbio vantaggio di conoscere meglio di chiunque altro il paziente e la sua storia familiare e questo gli dovrebbe permettere di svolgere un ruolo di sentinella territoriale. Se il paziente ha una storia familiare positiva di amiloidosi da TTR o comunque di una neuropatia/cardiopatia rapidamente progressiva, la comparsa della sintomatologia neurologica e/o cardiologica deve portare al sospetto di una ATTRv soprattutto se il rapporto di parentela del probando è compatibile con una trasmissione autosomica dominante. Anche la comparsa di una sindrome del tunnel carpale bilaterale non spiegabile da altra patologia (diabete, artrite reumatoide, ipotiroidismo) o malattia occupazionale/traumi, soprattutto in un familiare di un paziente con ATTRv, deve indurre al sospetto di tale patologia e far richiedere, qualora l'intervento di sbrigliamento del nervo mediano sia necessario, l'analisi istologica dei frammenti asportati alla ricerca di amiloide.

Diverso è il caso, purtroppo frequente, di pazienti con storia familiare muta o comunque molto incerta. Indubbiamente la provenienza territoriale del paziente può far nascere qualche sospetto: per esempio in Toscana la zona del Mugello mostra un cluster di diverse famiglie (circa 30) con ATTRv Ile68Leu a fenotipo cardiologico mentre la provenienza siciliana o pugliese è più indicativa per le forme polineuropatiche anche se la presentazione clinica aspecifica e la rarità della malattia non fanno pensare d'*emblée* a questa patologia.

Tuttavia soprattutto per le forme neurologiche il medico di famiglia può concorrere con lo specialista alla formulazione di una nuova diagnosi qualora la terapia in atto non ottenga i miglioramenti sperati. Questo è il caso soprattutto delle forme infiammatorie croniche demielinizzanti (CIDP) là dove la terapia con immunoglobuline endovena non determini alcun miglioramento durante i primi mesi di trattamento e/o quando compaiano segni e sintomi di coinvolgimento del sistema nervoso autonomo.

Inoltre il medico di medicina generale ha un ruolo importante nella gestione

della famiglia in cui si è verificato un caso di ATTRv. La presenza della malattia ereditaria in un nucleo familiare è capace di indurre meccanismi psicologici diversi sia nel probando (senso di colpa verso i figli) che nei discendenti/collaterali, i quali possono andare incontro all'ansia di sapere se essi stessi siano portatori del gene alterato (e a loro volta in grado di trasmetterlo ai propri figli) fino alla completa rimozione del rischio di malattia e al rifiuto di sottoporsi al test genetico quando necessario. Il medico di famiglia è quindi di notevole supporto ai medici specialisti che si occupano della malattia conoscendo le dinamiche familiari e indirizzando verso i centri di riferimento o gli specialisti appropriati i familiari più prossimi all'età di esordio della malattia per la corretta esecuzione del test genetico e fornendo al soggetto a rischio le prime informazioni riguardo al tipo di test, il tipo di eredità e il suo significato sulla persona e la sua discendenza. In conclusione si può affermare che dopo la formulazione della diagnosi il medico di medicina generale è certamente la figura centrale per la presa in carico di questi pazienti (e del nucleo familiare) che necessitano di un'assistenza (spesso anche socio-sanitaria) notevole vista la progressiva disabilità che in lassi di tempi variabili li porta verso la non autosufficienza.

TOSCANA MEDICA - Quali sono i principi di una diagnosi differenziale per la polineuropatia amiloide familiare da transtiretina?

GIANNINI - La polineuropatia familiare da ATTRv (FAP) può essere una diagnosi difficile specialmente in aree geografiche a diffusione non endemica come la maggior parte delle regioni italiane, Toscana compresa. Nei paesi con diffusione endemica come in Portogallo nella forma associata a mutazione V30M, la polineuropatia è caratterizzata da familiarità positiva, esordio < 45 anni, fenotipo clinico ed elettrofisiologico pressoché costante e tipico (impegno primariamente sensitivo delle piccole fibre con ipoestesia termo-dolorifica, disautonomia anche severa e dolore neuropatico), reper-

Presentazione più frequente	Polineuropatia assonale progressiva, sensitivo-motoria, lunghezza-dipendente
Altre presentazioni	Polineuropatia demielinizzante (criteri EFNS/PNS per CIDP soddisfatti)
	Polineuropatia assonale non lunghezza-dipendente o asimmetrica
	Sindrome del tunnel carpale bilaterale
	Polineuropatia sensitiva pura
	Neuropatia delle piccole fibre
	Multi-radiculopatia lombosacrale in stenosi del canale
	Disautonomia periferica pura
	Sindrome del tunnel carpale associata a polineuropatia
	Multineuropatia motoria pura (SLA-like)
Multineuropatia subacuta mista simil-vasculitica	

Tabella I – Tipologia di presentazione clinica (fenotipi) di FAP.

ti elettrofisiologici di danno assonale prevalentemente sensitivo e lunghezza-dipendente, decorso lentamente progressivo accompagnato da segni e sintomi delle altre localizzazioni d'organo della malattia.

Diversamente, in aree a diffusione non-endemica, la polineuropatia associata alla stessa mutazione V30M, ma anche ad altre, si presenta molto più raramente, nell'età di mezzo, con modalità spesso apparentemente sporadica a causa di una penetranza bassa e variabile e soprattutto con un'estrema eterogeneità clinica ed elettrofisiologica comprensiva di quasi tutte le modalità di presentazione possibili di neuropatia periferica. Inoltre, i sintomi sensitivi coinvolgono spesso tutti i tipi di sensibilità e sono più frequentemente associati a quelli motori. L'insieme di queste caratteristiche pone pertanto seri problemi di diagnosi differenziale con molte altre neuropatie, acquisite o genetiche, meno rare o addirittura comuni, della stessa fascia di età.

L'iter diagnostico è oggi facilitato dalla disponibilità del test genetico che ha un'accuratezza di conferma praticamente assoluta. La rarità della malattia e il costo di questa analisi impongono tuttavia un attento esame clinico, laboratoristico ed elettrofisiologico per individuare le alterazioni suggestive o almeno compatibili con il sospetto di neuropatia da ATTRv.

Come in tutti i protocolli diagnostici per neuropatia periferica, occorre che

lo specialista neurologo ne confermi la presenza non solo con anamnesi ed esame obiettivo ma anche attraverso un'accurata indagine elettrofisiologica che, insieme ai dati clinici, ne caratterizzi adeguatamente il fenotipo: il profilo temporale (acuto, subacuto, cronico), la diffusione topografica (mono-, multi- o poli-neuropatia, multiradiculopatia ecc.), il tipo di fibre nervose coinvolte (sensitive e/o motorie, di piccolo o grande diametro) e la tipologia del danno prevalente, assonale o mielinico. La Tabella I riporta tutte le tipologie di neuropatia periferica da amiloidosi descritte, sia nelle forme ATTRv sia nelle forme wtTTR o AL, pur con frequenze diverse. A queste potrebbero essere aggiunte una rarissima forma acuta Guillain Barré-like e un'altrettanto rara miopatia amiloidotica, isolata o associata a neuropatia.

I sintomi disautonomici (ipotensione ortostatica, ritenzione urinaria, disfunzioni sessuali, alterazioni della sudorazione ecc.), le anomalie della *Sympathetic Skin Response* (SSR) all'esame elettromiografico o le alterazioni di altri meno comuni test strumentali per il sistema nervoso vegetativo sono più frequenti in associazione al fenotipo polineuropatico, misto o sensitivo puro.

Il sospetto di ATTRv, può insorgere precocemente in presenza di una qualunque di queste neuropatie quando siano presenti altre localizzazioni d'organo tipiche di malattia la cui ricerca attraverso un approc-

cio diagnostico multidisciplinare sarà sempre da perseguire.

La recente letteratura ha attribuito il valore di vere e proprie *red flags* diagnostiche, sebbene aspecifiche e condivise con tutti i tipi di neuropatia amiloide, ad alcune condizioni patologiche: la sindrome del tunnel carpale bilaterale senza specifico rischio professionale o dismetabolico, che può precedere anche di 10 anni qualunque altra espressione clinica della malattia, la multiradiculopatia in stenosi del canale lombo-sacrale e il distacco spontaneo del tendine prossimale del bicipite brachiale. Tuttavia i dati a oggi disponibili non stabiliscono un sicuro valore predittivo a queste condizioni, peraltro molto comuni nella popolazione generale e non autorizzano un approfondimento diagnostico per amiloidosi quando non sono associate a polineuropatia.

La causa maggiormente frequente di polineuropatia cronica assonale prevalentemente sensitiva e lunghezza-dipendente è il diabete mellito, che dovrà essere escluso, o comunque ritenuto non del tutto responsabile se presente, in caso di progressione rapida (entro 3-6 mesi) del danno nervoso, condizione insolita per la neuropatia diabetica anche in un diabete scarsamente compensato.

Un'altra condizione ancor meno progressiva è la polineuropatia assonale cronica idiopatica (CIAP), condizione in realtà dismetabolica multifattoriale non rara nei soggetti maschi in terza età.

Una patologia da escludere nei casi con familiarità è la neuropatia di Charcot-Marie-Tooth (CMT) che ha evoluzione temporale estremamente lenta e specifiche alterazioni genetiche.

La polineuropatia infiammatoria demielinizzante cronica (CIDP) è la prima diagnosi differenziale da porre con la forma mielinica di FAP. Poiché la CIDP è generalmente responsiva alle terapie immunoattive, la mancanza di risposta terapeutica deve generare il sospetto di ATTRv.

Le neuropatie sensitive pure acquisite sono più frequentemente di origine paraneoplastica o secondarie a malattie disimmuni sistemiche (per esem-

pio la sindrome di Sjogren) e quindi queste condizioni dovranno essere escluse con accertamenti specifici.

Infine, nei rari casi a presentazione multineuropatica motoria pura la diagnosi differenziale sarà con una malattia degenerativa del motoneurone come la sclerosi laterale amiotrofica. Orienterà verso quest'ultima la coesistenza di segni neurologici centrali (piramidali) o il coinvolgimento successivo di distretti muscolari generalmente risparmiati nella ATTRv come i muscoli bulbari, respiratori e paraspinali.

In conclusione la diagnosi di FAP può essere complessa e richiedere un impegno multidisciplinare. La gestione dell'iter diagnostico è compito dello specialista neurologo esperto in malattie neuromuscolari, a cui i pazienti con neuropatia periferica dovrebbero essere indirizzati per una precoce definizione eziologica.

TOSCANA MEDICA - Quali sono le nuove prospettive terapeutiche per l'amiloidosi ereditaria da transtiretina?

BARILARO - Le riassumo brevemente e in maniera schematica per fornire un quadro il più esauriente possibile delle differenti opzioni di cura a oggi disponibili.

1. Trapianto di fegato

Il trapianto ortotopico di fegato rappresentava fino a pochi anni fa l'unica opzione terapeutica specifica per la FAP TTR.

Il razionale consiste nel rimuovere la fonte principale di produzione di TTR mutata sostituendola in circolo con la TTR *wild type* del donatore.

L'efficacia del trapianto di fegato è stata dimostrata da numerosi studi che hanno documentato sia un miglioramento clinico della neuropatia sia un incremento della sopravvivenza globale a lungo termine.

Il trattamento presenta tuttavia anche degli importanti limiti.

La procedura non arresta l'ulteriore deposizione di amiloide in quanto i depositi già presenti possono esercitare un effetto attrattivo verso la TTRwt, specialmente a livello cardiologico.

Spesso si osserva quindi una graduale progressione di malattia.

Il trapianto inoltre non ha alcun effetto sugli eventuali depositi oculari e meningeali supportati dalla produzione extraepatica di TTR mutata. Altri aspetti che rendono difficoltosa la procedura riguardano la disponibilità d'organo, la necessità di immunosoppressione a lungo termine e le complicanze post-trapianto.

L'outcome è strettamente dipendente dalla tipologia di mutazione con risultati migliori nel caso dei pazienti con Val30Met, diagnosi precoce, giovane età, basso indice di massa corporea e assenza di coinvolgimento extraneurologico.

2. Stabilizzatori della transtiretina

Questi agenti determinano una stabilizzazione della forma tetrameric della TTR, prevenendo la sua dissociazione a monomero, condizione necessaria per il successivo *misfolding* alla base della formazione delle fibrille amiloidi.

Nell'ATTRv, si ritiene che le mutazioni indeboliscano le interazioni tra la TTR normalmente tetrameric, causando la dissociazione in TTR monomeric, una specie soggetta a *misfolding* e aggregazione. Stabilizzare i tetrameri di TTR e impedire la formazione di fibrille amiloidi è il meccanismo d'azione degli stabilizzanti TTR tafamidis e diflunisal.

• 2.1. Tafamidis

Tafamidis si lega ai siti di legame della tiroxina presenti nella forma tetrameric della TTR, impedendone la dissociazione a monomeri e prevenendo così la successiva cascata amiloidogenica. È approvato in Europa per il trattamento dell'amiloidosi ATTR negli adulti con polineuropatia sintomatica allo stadio 1 (classificata su una scala da 1 a 3) al dosaggio di 20 mg/die. L'efficacia e la sicurezza di tafamidis sono state dimostrate in pazienti con FAP in stadio precoce e, più recentemente, in pazienti con cardiomiopatia ATTR; tuttavia, l'efficacia del farmaco nell'ATTRv è controversa e varia a seconda dei diversi genotipi. Un primo studio multicentrico randomizzato (farmaco *vs* placebo) ha dimostrato un rallentamento del deterioramento neurologico nei

pazienti con FAP da mutazione Val30Met in stadio 1. Dati controversi sono invece stati riportati nei pazienti con mutazioni non Val30Met e nei pazienti con la forma Val30Met a esordio tardivo.

• 2.2. Diflunisal

Diflunisal è un farmaco antinfiammatorio non steroideo (FANS) in grado di legarsi al tetramero di TTR con conseguenti proprietà stabilizzanti, non ufficialmente autorizzato ma utilizzato *off-label*, per lo più in passato.

Uno studio randomizzato, controllato *vs* placebo, ha riportato un'efficacia del farmaco al dosaggio di 250 mg nel ridurre la velocità di progressione della neuropatia. Nonostante l'efficacia del diflunisal, gli eventi avversi associati ai FANS (in particolare eventi gastrointestinali, renali, cardiaci e legati al sangue) ne limitano l'utilizzo.

Collettivamente, tafamidis e diflunisal hanno dimostrato una capacità di rallentare il quadro neurologico dell'ATTRv, ma i loro benefici sono limitati da un'efficacia variabile in specifiche popolazioni di pazienti e da un aumentato potenziale di eventi avversi (diflunisal).

3. Agenti che favoriscono la rimozione dei depositi di amiloide

Modelli animali hanno dimostrato la capacità dell'antibiotico doxiciclina di destrutturare le fibrille di amiloide facilitandone la rimozione e l'effetto benefico dell'acido taurodesossicolico nel ridurre la tossicità degli aggregati prefibrillari (senza tuttavia effetti sugli aggregati consolidati). L'azione dei due farmaci sembra essere sinergica. Uno studio di fase 2 della durata di 12 mesi ha evidenziato in meno della metà dei pazienti l'assenza di progressione del quadro neurologico associato a un profilo di tossicità accettabile.

4. Agenti di riduzione della proteina transtiretina (silenziamiento genico)

Questa classe di farmaci blocca la sintesi della TTR a livello epatico interferendo con il processo di trascrizione. Diverse molecole sono attualmente in corso di studio mentre due di esse, inotersen e patisiran, hanno recentemente ricevuto l'autorizzazione all'immissione

in commercio per il trattamento della FAP. Inotersen e patisiran hanno dimostrato efficacia in pazienti con patologie neurologiche in fase iniziale e tardiva; tuttavia i due farmaci differiscono in termini di formulazione, dosaggio, requisiti di premedicazione e monitoraggio della sicurezza.

• 4.1. Inotersen

Inotersen è un oligonucleotide antisense ovvero una specifica, breve sequenza di nucleotidi a singolo filamento complementare a una sequenza di mRNA della TTR che, legandosi al substrato, determina la sua degradazione tramite attivazione dell'enzima RNaseH1. Esso impedisce quindi la traduzione sia della TTR mutata sia di quella *wild type* riducendo, come dimostrato da studi preclinici e clinici, i valori di TTR circolante.

Uno studio randomizzato controllato farmaco *vs* placebo (NEURO-TTR) condotto in pazienti con FAP in diverso stadio ha dimostrato una riduzione sostenuta dei livelli circolanti di TTR del 75-79% nei soggetti trattati con un rallentamento statisticamente significativo della progressione del quadro neurologico rispetto ai soggetti ricevuti placebo.

La somministrazione di inotersen, per via sottocutanea una volta alla settimana è approvata negli Stati Uniti per il trattamento della polineuropatia di ATTRv e in Europa e Canada per il trattamento della polineuropatia di stadio 1 o 2 in pazienti adulti con ATTRv e recentemente anche in Italia.

Lo studio ha tuttavia evidenziato una maggiore incidenza di eventi avversi nei pazienti trattati con inotersen di maggior rilievo come glomerulonefrite e trombocitopenia. Una riduzione della funzionalità renale è insorta nel 3% dei soggetti trattati mentre il 54% ha presentato nel corso dello studio una riduzione della conta piastrinica, con valori sotto i 25.000 nel 3% dei casi e un caso di decesso per emorragia intracranica conseguente alla trombocitopenia. Un ulteriore evento avverso, sviluppato nel 3% dei pazienti dello studio, è rappresentato dalla glomerulonefrite.

A seguito dell'implementazione del monitoraggio piastrinico e renale del conseguente aggiustamento della dose come da scheda tecnica, le complicanze di questi eventi avversi si sono ridotte drasticamente.

Il beneficio e la tollerabilità di inotersen nel lungo termine sono stati dimostrati nello studio di estensione in aperto, nel quale i pazienti continuano a registrare miglioramenti degli indici di neuropatia e qualità di vita, con effetti più marcati osservati quando il trattamento viene instaurato precocemente.

Tale studio ha documentato un'efficacia prolungata nel rallentare la progressione del quadro neurologico e una possibile stabilizzazione di malattia anche in caso di inizio del trattamento in una fase più tardiva. L'inizio di inotersen nei pazienti che avevano precedentemente ricevuto placebo ha determinato infatti un rallentamento della progressione della neuropatia con entità tuttavia minore rispetto al gruppo trattato precocemente. Nel loro insieme questi dati confermano l'urgenza di trattare i pazienti il prima possibile.

È importante sottolineare che non sono stati identificati nuovi problemi di sicurezza e non vi sono state prove di un incremento del rischio di trombocitopenia o glomerulonefrite di grado 4 con aumento della durata dell'esposizione a inotersen.

• 4.2. Patisiran

Patisiran appartiene alla famiglia dei cosiddetti RNA di interferenza. Consiste in un RNA a doppio filamento di piccole dimensioni che, legandosi a una specifica sequenza di mRNA della TTR, è in grado di attivare un enzima chiamato Dicer, che ne provoca la degradazione in piccoli frammenti (siRNA), con conseguente inibizione quasi totale della sintesi della proteina.

Questo meccanismo d'azione ha comportato un'importante "innovazione" nella ricerca medica tanto che nel 2006 è stato riconosciuto il premio Nobel per l'RNA *interference* e nel 2019 il premio Galeno ad Alnylam per patisiran. Patisiran è approvato negli Stati Uniti per il trattamento

della polineuropatia dell'ATTRv negli adulti e in Europa per il trattamento dell'ATTRv negli adulti con polineuropatia di stadio 1 o 2. È formulato come un complesso lipidico per garantire un adeguato *targeting* per il fegato. Ciò comporta tuttavia un incremento dell'immunogenicità della molecola con conseguente rischio di sviluppo di anticorpi specifici diretti verso il componente lipidico del farmaco, riportati nel 3,6% dei pazienti. Nonostante l'assenza di evidenze di effetti di tali anticorpi sull'efficacia clinica o il profilo di sicurezza, esiste la possibilità che si verifichino reazioni correlate all'infusione.

Uno studio randomizzato controllato farmaco *vs* placebo (APOLLO) condotto in pazienti con FAP in diverso stadio ha dimostrato un'efficacia statisticamente significativa sul quadro neurologico a 18 mesi rispetto ai soggetti ricevuti placebo determinando non solo un rallentamento della progressione ma anche un miglioramento delle scale di valutazione rispetto al basale.

Lo studio ha evidenziato una maggiore incidenza di eventi avversi nei pazienti trattati con patisiran tra i quali l'edema periferico, le infezioni del tratto respiratorio superiore e le reazioni correlate all'infusione. La percentuale di eventi avversi gravi non differiva tra gruppo placebo e gruppo trattati.

Il beneficio e la tollerabilità di patisiran nel lungo termine sono stati riportati nello studio di estensione in aperto ancora in corso. Il trattamento con patisiran fino a 29 mesi ha dimostrato il mantenimento dell'efficacia nella stabilizzazione della malattia, osservata anche nei pazienti che avevano precedentemente ricevuto placebo dopo somministrazione di patisiran. Non sono stati identificati nuovi problemi di sicurezza nello studio di estensione.

5. Terapie emergenti/sperimentali

Diverse terapie sperimentali sono in fase di valutazione per il trattamento dell'amiloidosi da ATTRv. Gli agenti in corso di sperimentazione agiscono sulle diverse tappe già analizzate della

cascata amiloidegenica ma sono volti a implementare l'efficacia e/o il profilo di tollerabilità dei farmaci attualmente esistenti.

Diversi nuovi stabilizzatori della TTR sono in fase di studio, tra cui epigallocatechina-3-gallato (EGCG), AG-10 e CHF 5074.

L'EGCG, una catechina del tè verde, ha dimostrato una maggiore capacità di stabilizzazione dei tetrameri TTR con una conseguente riduzione della deposizione di TTR mutata. In un modello murino di amiloidosi ATTRv con coinvolgimento del sistema nervoso periferico, EGCG ha determinato una riduzione significativa della deposizione di TTR nei gangli della radice dorsale e nel nervo sciatico.

AG-10 è uno stabilizzatore cinetico che si lega con alta affinità e cooperatività negativa al tetramero di TTR. Rispetto a tafamidis, in grado di stabilizzare maggiormente la versione mutata della TTR, questo agente sembrerebbe stabilizzare in maniera eguale i tetrameri composti da TTR *wild type* e mutata. Si attendono i dati derivanti dallo studio randomizzato controllato, attualmente in corso, volto ad analizzare l'efficacia e la tollerabilità di AG-10 *vs* placebo o tafamidis nei pazienti con neuropatia amiloidotica familiare.

CHF 5074, un derivato dei FANS senza proprietà inibitrici della cicloossigenasi, è un'altra molecola che ha dimostrato la stabilizzazione dei tetrameri della TTR sia *wild type* che mutata. L'assenza di attività inibitoria sulla cicloossigenasi offre il vantaggio di prevenire effetti collaterali indesiderati associati ai FANS.

Un altro approccio volto a favorire la rimozione della sostanza amiloide in corso di studio è quello basato su anticorpi monoclonali diretti contro la SAP, una glicoproteina plasmatica che stabilizza i depositi di amiloide ritardandone la loro degradazione.

PRX004 è un anticorpo in fase di sperimentazione in fase di valutazione in uno studio di fase 1, in aperto, di dosaggio-escalation.

Infine, stanno emergendo anche agenti di *knockdown* del gene TTR di seconda generazione. AKCEA-TTR-LRx, un oligonucleotide antisense sottocu-

taneo con *targeting* epatico migliorato con il potenziale per dosi di farmaco meno frequenti, è in fase di pianificazione 3 e vutrisiran, RNA-*interference* terapeutico a somministrazione sottocutanea di dosi di farmaco meno frequenti, sarà valutato nello studio di fase 3 HELIOS-A.

In conclusione possiamo affermare che fino a poco tempo fa c'erano poche opzioni di trattamento per i pazienti con ATTRv. Recenti risultati di studi clinici per tafamidis, inotersen e patisiran rappresentano pertanto un progresso significativo nel campo dell'amiloidosi. I meccanismi d'azione unici di inotersen e patisiran superano molti limiti delle precedenti terapie per i pazienti con ATTRv. Entrambi gli agenti sono infatti efficaci nei pazienti con malattia in fase iniziale e tardiva e migliorano, arrestano o rallentano la progressione della neuropatia. In assenza di studi testa a testa e con tutti i limiti dei confronti indiretti un lavoro recente suggerisce che patisiran potrebbe avere un miglior effetto sulla neuropatia e sulla qualità della vita rispetto a inotersen. Sono tuttavia necessarie ulteriori ricerche per determinare il trattamento ottimale per un dato paziente con ATTR. È possibile che la terapia di silenziamento genico in combinazione con la terapia stabilizzante il TTR o un agente che rimuova la deposizione di fibrilla possa essere utile. Con l'aumentare delle prove aggiuntive per le terapie attuali ed emergenti le prospettive per i pazienti con ATTR stanno diventando più promettenti, offrendo la speranza tanto necessaria per una malattia debilitante e pericolosa per la vita.

TOSCANA MEDICA - *Qual è il percorso del paziente affetto da polineuropatia amiloide familiare da transtiretina in Regione Toscana?*

SICILIANO - Nella nostra Regione, nel campo delle malattie rare, esiste un'ormai consolidata rete di strutture ospedaliere che fanno capo al Sistema Sanitario Regionale e che negli anni hanno mirato a sviluppare interazioni operative con il fine di migliorare percorsi diagnostici e terapeutici in tali patologie. In una cornice di questo tipo l'esempio

dell'amiloidosi, in particolare la FAP, non rappresenta certo l'unico caso di patologia che necessita di una attività integrata tra Centri. L'integrazione a livello regionale di competenze ed esperienze significative si è negli anni concretizzata in numerose iniziative a riguardo che vedono, anche nell'ambito di malattie neurologiche e neuromuscolari, un sempre più crescente impegno di tale rete collaborativa. Esempi di attività svolta in tal senso sono rappresentati dai PDTA, documenti programmatici condivisi anche con le Associazioni dei pazienti, già licenziati, come per esempio le linee di indirizzo clinico-organizzative per la sclerosi laterale amiotrofica, o in corso di formalizzazione, come ad esempio i PDTA regionali relativi a distrofie muscolari di Duchenne e Becker, atrofia muscolare spinale e malattia di Pompe.

La costruzione di un'interconnessione funzionale tra le varie strutture operative interessate è importante nell'assicurare, con i dovuti livelli di competenze riconducibili alle diverse tipologie delle strutture coinvolte, interventi che facilitino e accelerino la diagnosi, assicurino scelte terapeutiche e coordinino la presa in carico del paziente. Il contributo delle diverse strutture coinvolte è stratificato sulla base del differente ruolo istituzionale che ciascuna di essa ricopre, laddove le aziende ospedaliere-universitarie di riferimento possono rappresentare lo snodo principale in considerazione degli aspetti di elevata complessità che procedure diagnostiche e interventi terapeutici implicano in queste malattie. In tali realtà si concentrano competenze professionali che, sulla base di strumentazioni, attrezzature e organizzazione di risorse umane dedicate, rendono possibili i necessari interventi in grado di rispondere nella maniera migliore alle istanze implicate alla presa in carico delle malattie rare. Nondimeno, la finalizzazione dell'intervento assistenziale integrato si realizza anche attraverso il fondamentale coinvolgimento delle strutture territoriali tra i cui ruoli ricade un primo livello di allerta ed esplorazione di condizioni a rischio per queste malattie. In Toscana esistono tre Centri di riferimento, corrispondenti alle aziende

ospedaliero-universitarie di Pisa, Firenze e Siena, per la diagnosi e la cura della FAP-ATTRv, oltre che di altre numerose malattie rare.

Una corretta gestione dei pazienti affetti da FAP, dalla diagnosi alla terapia, è prima di tutto basata sulla padronanza degli elementi discriminanti la patologia stessa e sulla consapevolezza che tali elementi devono essere alla base di una corretta, diretta ed esaustiva condivisione culturale. Ciò è in grado di evitare il processo di dispersione dei casi che possono non arrivare mai a una corretta diagnosi o possono arrivarci solo dopo percorsi molto lunghi e farraginosi. Al momento non esiste un percorso ufficialmente codificato.

Spesso i pazienti si rivolgono al medico curante nel contesto di un iter diagnostico che, pur correttamente intrapreso, si interrompe per vari motivi, primo fra tutti la non facile accessibilità dei test discriminanti di patologia. Altre volte i pazienti, per propria iniziativa, si rivolgono direttamente allo specialista, condizione che può essere alla base di una non funzionale interazione tra le diverse figure sanitarie coinvolte nella presa in carico della malattia. Da qui la necessità di un coordinamento in ambito specialistico tra i tre Centri di riferimento della Regione che, interagendo tra loro, possono rappresentare dei punti cardine di un sistema operativo condiviso, aperto anche alle realtà distrettuali neurologiche ospedaliere, ai neurologi operanti sul territorio e ai medici di base. Lo scopo è realizzare un sistema operativo in cui ognuno apporti le proprie specifiche compe-

tenze creando un modello di appropriatezza di diagnosi e cura che porti a un'ottimizzazione dei risultati con guadagno sia per la salute dei pazienti che per la gestione di risorse sanitarie. In Toscana esiste già, in un ambito più generale di terapie delle malattie neuromuscolari, un progetto di operatività condivisa nato nel 2017 che integra le esperienze in campo clinico e di ricerca dei Centri universitari riconosciuti come riferimento (Pisa, Firenze, Siena) e i Centri territoriali ospedalieri che si occupano appunto di tali malattie: *INSTANT – INtegrated System in Tuscany for Approaching Neuromuscular Treatments*). INSTANT rappresenta una piattaforma interattiva che raggruppa competenze regionali al riguardo, favorendo algoritmi operativi condivisi e basati sulla complementarità tra i Centri specialistici di riferimento corrispondenti alle AOU e i Centri ospedalieri di territorio. Da tale sinergia scaturisce la partecipazione attiva ai processi di diagnosi e cura, demandando ai poli principali la richiesta di una risposta più complessa e il coordinamento di attività scientifiche correlate.

PERFETTO - Una volta posto il sospetto diagnostico di possibile polineuropatia amiloide familiare da transtiretina occorre procedere alla sua conferma diagnostica. In Toscana esiste ormai da circa 20 anni il Centro di Riferimento Regionale per lo studio e cura delle amiloidosi sistemiche che ha sede a Careggi e offre consulenze non solo all'interno della AOU ma a tutta la Regione anche per tramite di un Ambulatorio

dedicato e facilmente accessibile ai medici di Medicina Generale e ai vari specialisti del territorio o ospedalieri. Il Centro, tra l'altro, è in grado di effettuare biopsie mirate (del grasso periorbicolare, delle ghiandole salivari, endomiocardiche ecc.) necessarie per la dimostrazione della sostanza amiloide nell'organismo; può effettuare la colorazione e lettura di preparati biopatici eseguiti in altri Centri, è in grado di eseguire il test genetico necessario alla conferma della presenza di mutazioni amiloidogeniche (di tutte le forme di amiloidosi ereditarie oltre alla ATTR) e di eseguire la conseguente consulenza genetica del paziente con presa in carico della famiglia. Al Centro afferiscono vari specialisti (internisti, neurologi, cardiologi, nefrologi, medici nucleari, anatomopatologi, laboratoristi, genetisti) in grado di confermare il sospetto diagnostico, quantificare il danno d'organo escludendo o evidenziando un possibile danno cardiaco, individuare la mutazione sottostante, se possibile iniziare la terapia specifica più idonea da associare alla terapia di supporto neurologica, cardiologica, nutrizionale e infine discutere con il paziente le implicazioni familiari.

BERNI - Come adesso ricordato, esistono sul nostro territorio competenze ed esperienze significative, tracciate anche dal Registro Toscano Malattie Rare. Tali esperienze potranno essere maggiormente strutturate e condivise attraverso il PDTA regionale per l'amiloidosi che rientra tra i prossimi PDTA in programma nell'ambito del progetto regionale PDTA*.

Si ringrazia Alnylam Italia per aver contribuito alla realizzazione dell'elaborato

* Gli autori Cecilia Berni, Fabio Giannini e Saffi Giustini hanno dichiarato di non avere relazioni di tipo economico o personale che possano influenzare le proprie dichiarazioni.

Hanno inoltre dichiarato di aver ricevuto speaker onorari dalle seguenti Aziende: Alessandro Barilaro - Alnylam; Federico Perfetto - Pfizer, Alnylam Pharmaceuticals e Akcea; Gabriele Siciliano - Alnylam, Biogen, Sanofi, Sparks, Roche.

Il tabagismo: quali pazienti, quanti trattamenti e i risultati

L'esperienza del Centro Antifumo (CAF) di Prato

di Antonella Manfredi, Patrizia Gai, Valentina Galli

I fumatori di tabacco in Italia sono 11,6 milioni (dati Istituto Superiore di Sanità) e rappresentano il 22% della popolazione. Il tabagismo è classificato come una patologia in ICD-10, e spesso il fumatore è affetto da altre malattie fumo-correlate. In caso di infezione da SARS-CoV-2, i dati disponibili ci segnalano che un tabagista ha un maggiore rischio di decorso severo.

Parole Chiave:

tabagismo, dipendenza, nicotina, fumo di tabacco e comorbidità

Introduzione

In Italia i fumatori sono 11,6 milioni, pari al 22% della popolazione. Nonostante sia considerato, talora anche dal personale sanitario, un vizio, un fattore di rischio, un'abitudine, il tabagismo è una patologia classificata in ICD-10 ed è codificata insieme alle dipendenze da altre sostanze. Il Centro Antifumo (CAF) di Prato, ASL Toscana-Centro, è parte integrante del Servizio delle Dipendenze (Ser.D) ed è attivo dal 2002. I pazienti tabagisti condividono spazi e orari con i pazienti che afferi-

scono al Ser.D. per altre dipendenze. Questo da una parte contribuisce ad abbattere lo stigma che spesso segna le dipendenze da sostanze illegali, dall'altra aiuta il tabagista a comprendere che il fumo è una dipendenza che ha molti aspetti in comune con le dipendenze da sostanze illegali. I pazienti fumatori che si rivolgono al servizio sono progressivamente aumentati negli anni, fino a raggiungere circa 300 nuovi accessi nel 2019.

Pazienti e metodi

Abbiamo valutato un campione di 354 nuovi accessi afferenti al CAF nel periodo compreso dal 1° gennaio 2018 al 30 giugno 2019.

Ciascun paziente ha effettuato una prima visita medica specialistica con misurazione del monossido di carbonio (CO) nell'espriato e valutazione del grado di dipendenza da nicotina mediante *test* di Fargestrom. Durante la prima visita vengono proposti, se indicati, una terapia farmacologica e un programma di *counselling* individuale e/o di gruppo. I farmaci prescritti sono scelti tra quelli indicati da Linee Guida della Società Italiana di Tabaccologia. Successivamente, sulla base dell'andamento clinico, vengono programmate visite mediche di controllo per almeno 3 mesi. A distanza di 6 e 12 mesi dal primo accesso, i pazienti sono rivalutati in ambulatorio o ricontattati telefonicamente.

Risultati

Nell'arco dei 18 mesi di osservazione, abbiamo valutato a prima visita un totale di 354 pazienti: 194 uomini (55%) e 160 donne (45%). Età media: 54 anni. In Tabella I sono mostrate le caratteristiche del campione nel totale. Il consumo medio di sigarette è di 21



ANTONELLA MANFREDI
Medico Specialista in Psichiatria e Psicoterapia. Direttore Area Dipendenze ASL Toscana-Centro. Direttore U.F.C. Servizio per le Dipendenze Prato

PATRIZIA GAI
Medico Specialista in Tossicologia Medica, U.F.C. Dipendenze Prato, ASL Toscana-Centro

VALENTINA GALLI
Medico Specialista in Tossicologia Medica, U.F.C. Dipendenze Prato, ASL Toscana-Centro

al giorno a persona. La maggioranza dei pazienti ha una dipendenza forte e molto forte da nicotina al *test* di Fargestrom. Il 77% sul totale dei pazienti presenta almeno un'altra patologia (cardiovascolare, pneumologica, psichiatrica, neoplastica). Di questi, il 42% presenta più patologie (Figura 1). Il percorso ambulatoriale è stato portato a termine da 232 pazienti, il 66% del totale. È stato valutato il valore indice "astinenza da tabacco" rispettivamente a 1, 3, 6, e 12 mesi dal primo accesso al nostro servizio. I risultati sono riportati in Tabella II e Figura 2 a seguire. La percentuale di astinenti a un mese è del 64%, ed è del 43% a un anno. In Tabella III a seguire è mostrato il numero dei pazienti astinenti che hanno assunto terapia farmacologica. Come è possibile vedere, 148 pazienti sul totale dei 149 astinenti hanno assunto una terapia prescritta dal nostro servizio. Un unico paziente ha raggiunto l'astensione da tabacco senza la terapia.

Discussione

Dall'osservazione dei pazienti del nostro campione, abbiamo rilevato che maschi e femmine si rivolgono al CAF nella stessa percentuale, mentre la percentuale di fumatrici a livello nazionale è del 38% di tutti i fumatori. Ciò suggerisce che nella donna si rileva una maggiore difficoltà a interrompere il fumo, come riportano anche studi di

Periodo osservazione 1.1.2018/30.06.2019	N.	Età media	Numero sigarette fumate/die	Maschi	%	Femmine	%	Gravidanza	Fagerström	%
Totale pazienti	354	54	21	194	55	160	45	6	Lieve n. 33	9
									Medio n. 47	13
									Forte n. 115	33
									Molto Forte n. 159	45

Tabella I – Campione totale dei nuovi accessi al Centro Antifumo nell’arco di 18 mesi, dallo 01.01.2018 al 30.06.2019. Caratteristiche demografiche dei pazienti e valutazione della dipendenza da fumo con test di Fagerström.

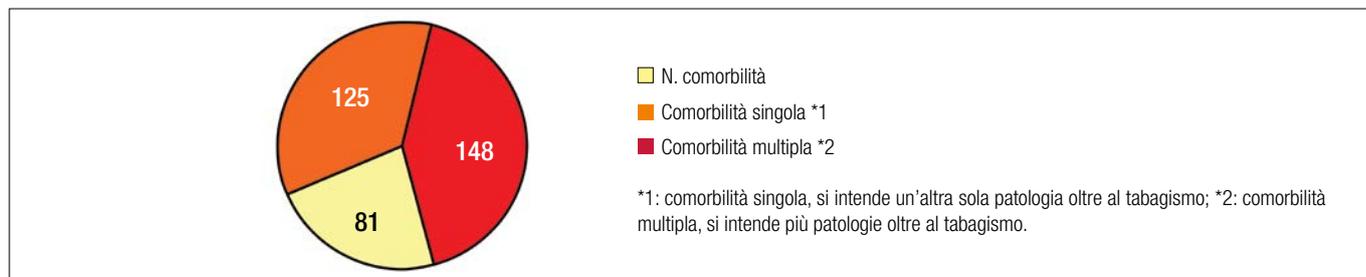


Figura 1 – Analisi della presenza o meno di comorbidità ad anamnesi oltre al tabagismo sul totale dei 354 pazienti del campione.

Periodo osservazione 1.1.2018/30.06.2019	N.	N. valori follow-up disponibili	%
Astinenti da fumo di tabacco a 1 mese	149	232	64
Astinenti da fumo di tabacco a 3 mesi	110	195	56
Astinenti da fumo di tabacco a 6 mesi	71	130	55
Astinenti da fumo di tabacco a 12 mesi	42	97	43

Tabella II – Analisi dei pazienti astinenti da fumo di sigaretta rispettivamente a 1, 3, 6 e 12 mesi dalla prima visita. Sono riportati i numeri reali di coloro che hanno raggiunto l’astinenza e la rispettiva percentuale.

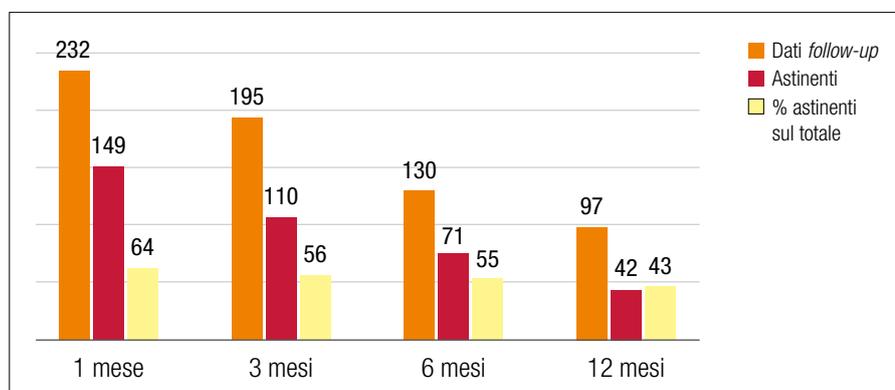


Figura 2 – Analisi dei pazienti astinenti da fumo di sigaretta rispettivamente a 1, 3, 6 e 12 mesi dalla prima visita. Sono riportati i numeri reali di coloro che hanno raggiunto l’astinenza e la rispettiva percentuale.

Periodo osservazione 1.1.2018/30.06.2019	Terapia farmacologica (citisina, NRT, vareniclina)	N. farmaci	Totale astinenti
Astinenti da fumo di tabacco a 1 mese	148	1	149
Astinenti da fumo di tabacco a 3 mesi	109	1	110
Astinenti da fumo di tabacco a 6 mesi	70	1	71
Astinenti da fumo di tabacco a 12 mesi	41	1	42

Tabella III – Analisi dei pazienti che hanno raggiunto l’astinenza da fumo di tabacco con il supporto della terapia farmacologica antiastinenziale (148 pazienti su 149 totali) o senza (1 caso) a 1, 3, 6 e 12 mesi.

letteratura scientifica. Principalmente le richieste di aiuto ci giungono da pazienti con un punteggio pari o superiore a 5 al test di Fagerstrom, indice di una dipendenza da nicotina forte (33%) e molto forte (45%). Notiamo quindi che una forte dipendenza fisica da nicotina e l’appartenenza al sesso femminile sono due fattori che spingono a rivolgersi al CAF. In generale possiamo dire che circa 2 pazienti su 3 portano avanti il percorso. Inoltre, 3 pazienti su 4 hanno almeno un’altra patologia fumo-correlata. Più della metà dei pazienti raggiunge l’astinenza a un mese (64%) e il 43% la mantiene a un anno. Nella nostra esperienza clinica, praticamente, tutti i pazienti che hanno raggiunto l’astinenza a un mese hanno assunto terapia farmacologica (148 casi su 149 totali).

Conclusioni

Sia la nostra esperienza clinica che i dati di letteratura scientifica indicano che il paziente tabagista richiede un percorso dedicato, che comprenda la proposta di una terapia farmacologica necessaria a raggiungere l’astinenza e incontri di rivalutazione nel tempo. Per quanto riguarda il sesso femminile, è auspicabile l’attivazione di percorsi genere-specifici. Infine, vista l’elevata percentuale di pazienti con comorbidità che accedono al servizio, è auspicabile la condivisione di percorsi con altre specialità.

patrizia.gai@uslcentro.toscana.it

Audit & Feedback sui percorsi di cura per la cronicità. Il ruolo del “Programma Osservazione del Territorio” dell’Agenzia Regionale di Sanità

di Manjola Bega, Federica Furlan, Benedetta Bellini, Elisa Guldani, Paolo Francesconi

L’*audit* e il *feedback* sono spesso alla base di strategie di miglioramento implementate per garantire servizi di buona qualità, efficaci e sostenibili, soprattutto nella gestione delle cronicità. Il “Programma Osservazione del Territorio” dell’Agenzia Regionale di Sanità è un utile strumento a supporto di queste attività a livello sia di AFT che del singolo medico di medicina generale.

Parole chiave:

audit & feedback, portale PrOTer, Agenzia Regionale di Sanità, Aggregazioni Funzionali Territoriali, malattie non trasmissibili

Le malattie non trasmissibili, come le malattie cardiovascolari, l’ictus, le malattie respiratorie croniche, il diabete e il cancro, sono fra le prin-

cipali cause di disabilità e morte precoce e, sulla base delle proiezioni dell’Organizzazione Mondiale della Sanità, entro il 2040 le stesse rappresenteranno più del 67% di *Years of Life Lost* a livello globale, con conseguente notevole impatto in termini sia economici che sociali (Figura 1). L’assistenza primaria prestata dai medici di medicina generale è fondamentale nella gestione delle malattie croniche sul territorio, con una spesa sanitaria per le cronicità non indifferente. Nonostante le raccomandazioni e le linee guida basate sulle migliori evidenze scientifiche, rese sempre più disponibili per i clinici di oggi, rimane ancora un ampio divario tra l’assistenza ideale e quella effettiva fornita ai pazienti con malattie croniche. Una delle strategie più largamente utilizzate per migliorare la gestione delle cronicità e ridurre la variabilità nell’assistenza offerta è l’attività di *audit & feedback*, che verifica il livello di adesione alle raccomandazioni, gli esiti di salute ottenuti e i costi sostenuti. L’*audit* clinico è uno degli strumenti espressamente citati anche dalla normativa che regola le Aggregazioni Funzionali Territoriali (AFT) della medicina generale: ne facilita infatti il governo clinico, omogeneizzando le pratiche cliniche dei medici che la compongono. In un processo di *audit & feedback*, l’assistenza offerta da un professionista viene misurata e confrontata con *standard* di *best-practice* con-



MANJOLA BEGA

Laurea in Medicina e Chirurgia nel 2014, Master di II Livello in Pneumologia Interventistica nel 2015. Da gennaio 2019 collaboratore libero professionista presso l’Osservatorio di Epidemiologia, Settore Sanitario, dell’Agenzia Regionale di Sanità della Toscana

FEDERICA FURLAN

Medico in formazione specialistica presso la Scuola di Specializzazione in Igiene e Medicina Preventiva, Università degli Studi di Firenze

BENEDETTA BELLINI, ELISA GULDANI

Statistiche presso l’Osservatorio di Epidemiologia, ARS Toscana

PAOLO FRANCESCONI

Dirigente Osservatorio di Epidemiologia, ARS Toscana

divisi. I risultati di questo confronto vengono poi restituiti agli operatori sanitari, con lo scopo di incoraggiare i singoli professionisti a perseguire un miglioramento nella loro pratica clinica nel momento in cui si verifici un *gap* tra il loro operato e lo *standard* desiderato.

Per svolgere quindi un *audit* clinico e dare un *feedback* sui risultati ottenuti e sull’impatto degli interventi svolti nella prevenzione e nel controllo delle malattie croniche, nasce la necessità di monitorare la qualità delle cure e dell’assistenza erogate al singolo paziente. È in questo ambito che interviene il “Programma Osservazione del Territorio” dell’Agenzia Regionale di Sanità per le Aggregazioni Funzionali Territoriali. Un modello di *audit* e restituzione dei risultati ottenuti nella pratica clinica, in termini di indicatori di processo, esito e spesa, costantemente aggiornati, che monitorano i processi assistenziali sia a livello aggregato di AFT che a livello di singolo medico. A oggi sono ventuno le malattie

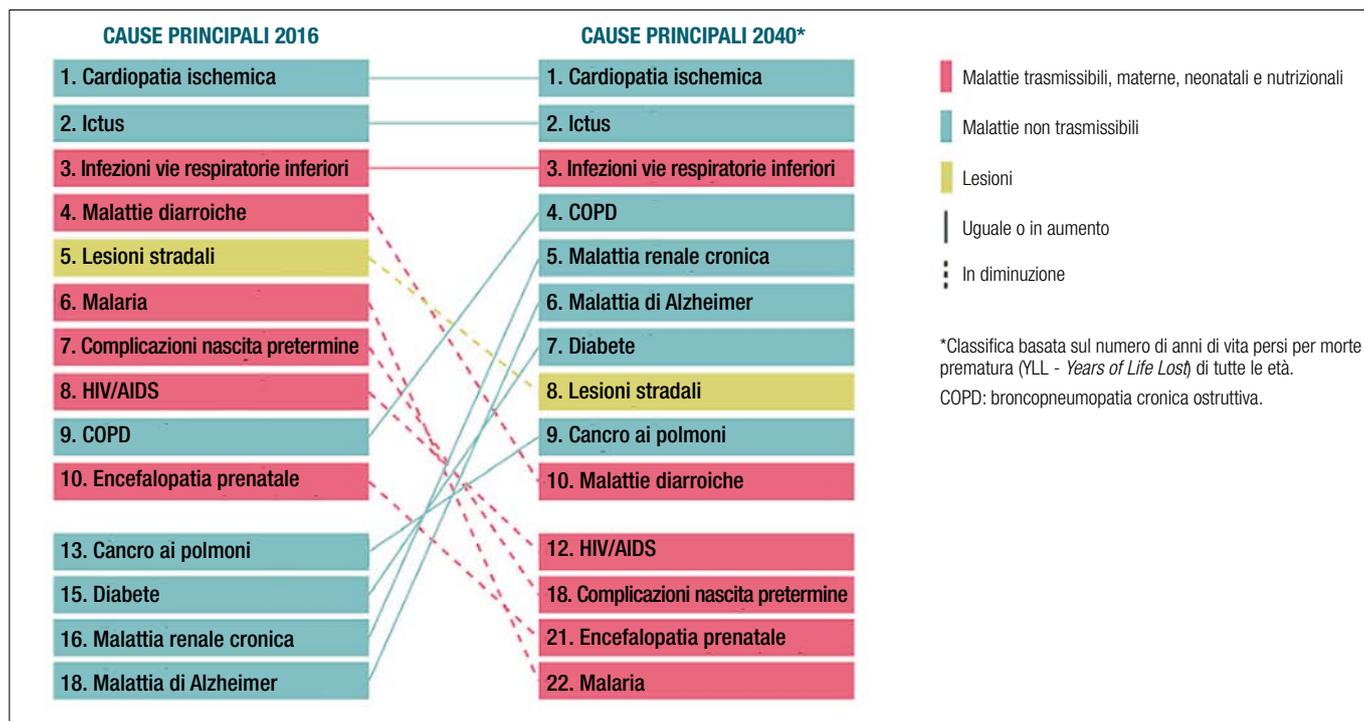


Figura 1 – Principali cause di morte prematura, 2016 e 2040.

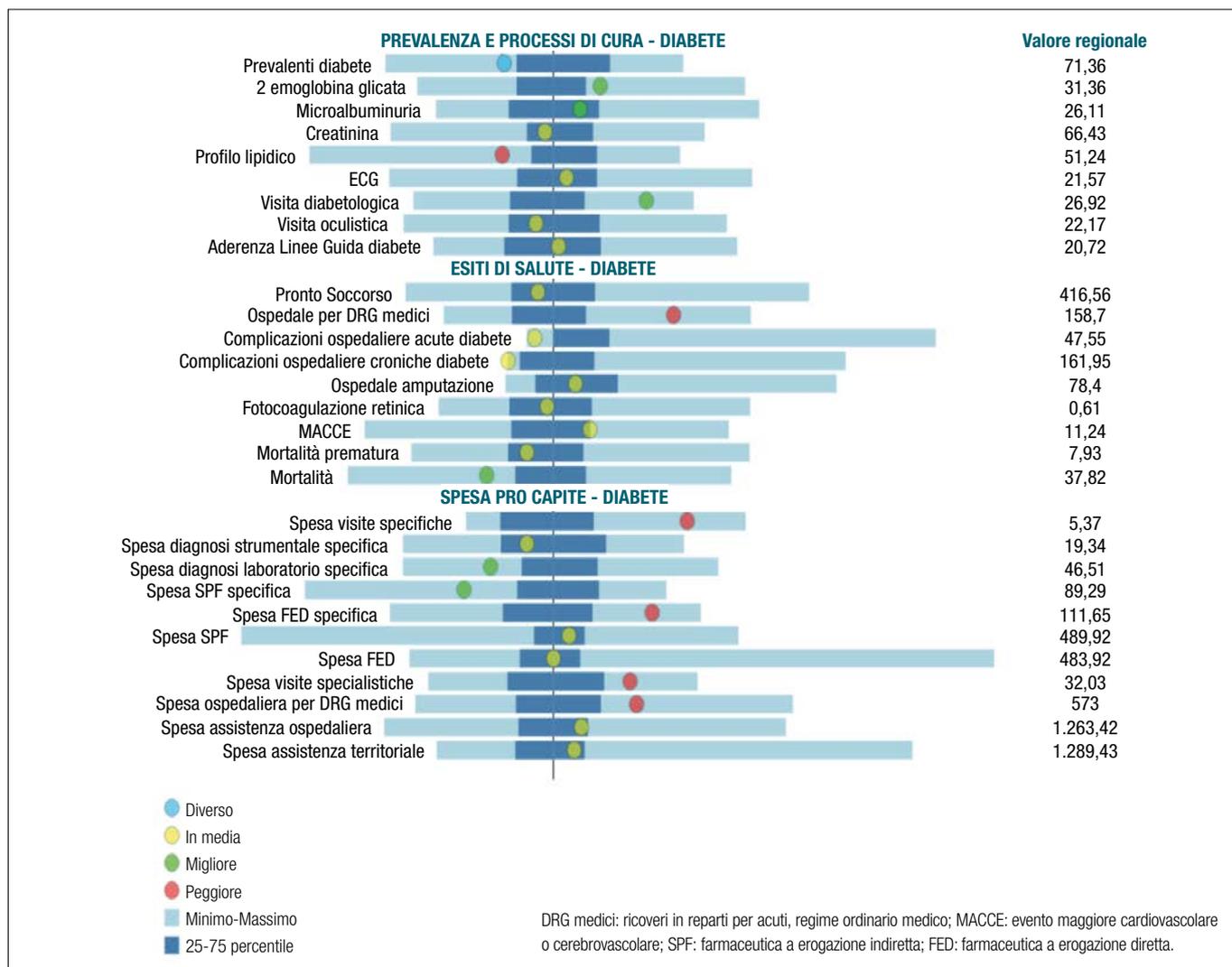


Figura 2 – Scheda di sintesi del diabete.

croniche monitorate dal programma con un *set* di 465 indicatori calcolati su dati sanitari estrapolati dai flussi amministrativi (*link* al portale http://visual.ars.toscana.it/proter_macro). Il portale *web* del programma è a libero accesso e qualunque cittadino può visualizzare i dati di tutte le AFT della Regione, in forma aggregata. Ai coordinatori e ai medici di comunità referenti per le cure primarie è consentito l'accesso al *report* completo dei dati sulla propria aggregazione e la visualizzazione degli indicatori suddivisi per singolo medico. Nell'ottica del *nudging*, ARS invia via e-mail agli stessi specifiche schede di sintesi che forniscono il quadro riassuntivo dell'intero *set* di indicatori, relative alle singole condizioni croniche monitorate dal programma. La scheda di sintesi è stata ideata per cogliere a "colpo d'occhio" la situazione dell'AFT in termini di processi di cura, esiti di salute e spese e per facilitare l'individuazione di eventuali ambiti dove la pratica si scosta in modo significativo dalla media delle altre AFT e sui quali poter eventualmente attivare approfondimenti e azioni di miglioramento. Si riporta in Figura 2 l'esempio della scheda di sintesi del diabete.

Anche il singolo medico di medicina generale può usufruire del *feedback* individuale, visualizzando i propri dati relativi a ciascun indicatore e confrontandoli con quelli degli altri colleghi della propria AFT, questi ultimi visualizzati in forma anonima sul portale *web* di ProTer. L'obiettivo è anche incoraggiare le attività di *self-audit* a livello del singolo medico, integrando eventualmente i dati dei nostri *report* di *feedback* con i loro dati registrati, mediante appositi strumenti ormai presenti su tutti i più diffusi gestionali ambulatoriali. Per valutare l'importanza degli indicatori come strumento di valutazione delle proprie *performance* e dei *report* restituiti, a marzo 2019 e febbraio 2020, è stato inviato un questionario relativo all'utilità delle schede di sintesi e del programma ProTer. Dai risultati emerge che l'81% dei *responders* ha trovato i *report* di *feedback* molto utili nella propria attività e il 74% ha organizzato un ulteriore ciclo di *audit* clinico interno con i colleghi della AFT sui punti critici rilevati. Considerando che la gestione del paziente cronico è multiprofessionale e multidisciplinare, è opportuno che queste attività di *audit* ester-

ni siano estese a tutti gli specialisti che concorrono alla presa in carico degli assistiti con condizioni croniche e alla Zona-Distretto, responsabile ultima dell'organizzazione dei Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali. A questo scopo, i prossimi sviluppi del programma prevedono l'ampliamento delle attività di *auditing & feedback* anche ai direttori di Struttura Organizzativa Specialistica dei Presidi Ospedalieri di Zona-Distretto, dove ogni professionista partecipante potrà guadagnare crediti di Educazione Continua in Medicina. È importante evidenziare che questo strumento informativo si delinea come supporto all'auto-valutazione da parte delle AFT e del singolo medico di medicina generale ed è stato pensato appositamente a sostegno della *governance* delle cure territoriali per la cronicità a livello di AFT. Il supporto alle attività di *auditing* clinico e *governance* delle cure territoriali per malati cronici a livello di AFT è previsto anche dal programma di attività anno 2021 dell'ARS, in continuità con quanto già presente nel programma degli anni precedenti.

manjola.bega@ars.toscana.it

Partecipanti al Comitato Tecnico Scientifico PROTER-AFT

Paolo Francesconi

Dirigente Osservatorio di Epidemiologia, ARS Toscana

Lorenzo Roti

Direttore Sanitario ASL Nord-Ovest

Franca Biglioli

Coordinatore AFT, ASL Centro

Paola Bonini

UOC Attività Sanitarie di Comunità, ASL Sud-Est

Ugo Faralli

Coordinatore AFT, ASL Sud-Est

Marco Farnè

UF Cure Primarie, ASL Nord-Ovest

Dario Grisillo

Direttore Dipartimento Medicina Generale, ASL Sud-Est

Guglielmo Menchetti

Direttore Dipartimento Medicina Generale, ASL Nord-Ovest

Emanuele Croppi

Direttore Dipartimento Medicina Generale, ASL Centro

Renato Tulino

Coordinatore AFT, ASL Sud-Est

Gianni Parenti

Coordinatore AFT, ASL Nord-Ovest

Alessandro Bussotti

Dipartimento Territoriale, ASL Centro

Alessandro Pecchioli

UF Cure Primarie, ASL Centro

Anna Canaccini

Direttore Dipartimento Territoriale, ASL Sud-Est

Antonella Tomei

F.f Direttore Dipartimento Territoriale, ASL Nord-Ovest

Simona Dei

Direttore Sanitario, ASL Sud-Est

Paola Mantellini

ISPRO

Milena Vainieri

Laboratorio MeS

Mauro Maccari

RT

Sandra Gostinicchi

RT

Claudio Marinai

RT

Analisi sulla fragilità nella popolazione anziana di Firenze e comprensori limitrofi

Può un'attività di volontariato sociale costituire un modello di ricerca medica?

di Francesco Pizzarelli, Giuseppe Curatola

Nell'ambito di un'attività di volontariato sociale, gli autori hanno indagato con metodologia tipica della ricerca medica la presenza di fragilità in una popolazione anziana della città metropolitana di Firenze. Utilizzare strumenti oggettivi di valutazione migliora la resa degli interventi del volontariato.

Parole chiave:
anziani, fragilità, stili di vita, attività fisica, volontariato

La fragilità è una sindrome geriatrica multidimensionale conseguente ai cambiamenti fisici, di salute, psicologici e sociali che tendono a verificarsi con l'avanzare dell'età. È un forte predittore di eventi avversi quali declino funzionale, cadute, ri-

dotta qualità di vita, ospedalizzazioni e mortalità. Corretti stili di vita, segnatamente attività fisica e abitudini alimentari, possono rallentare la comparsa della fragilità o migliorarla se già conclamata. Quest'ultima è una connotazione importante in quanto gli stili di vita sono potenzialmente modificabili con adeguata informazione e sensibilizzazione.

Avendo ben chiare queste premesse, l'Auser (Autogestione Servizi) Volontariato Firenze ha costruito il progetto *Ho cura di me e della comunità in cui vivo*, che ha ottenuto un finanziamento dalla Regione Toscana.

L'Auser è un'associazione di volontariato fondata 30 anni fa e capillarmente diffusa in Italia con oltre 1.500 sedi, 45.000 volontari e 300.000 soci. A Firenze è presente in tutti i quartieri cittadini e svolge molteplici attività di aiuto alla persona (<https://www.auserfirenze.com>). Il progetto si è sviluppato nel biennio 2018-2019 e si è articolato in incontri con cittadini anziani di Firenze città e aree del Mugello e del Chianti fiorentino. Nel corso degli incontri sono state fornite informazioni sull'importanza di una corretta alimentazione e attività fisica coinvolgendo i partecipanti in modo interattivo. Si è quindi proceduto alla presentazione e somministrazione di un questionario validato scientificamente idoneo a identificare la fragilità.



FRANCESCO PIZZARELLI

Volontario Auser Firenze e componente dei probiviri della Società Italiana di Nefrologia, di cui è stato segretario. Ha diretto la SOC Nefrologia Ospedale SM Annunziata e insegnato alla Scuola di Specializzazione di Nefrologia dell'Università degli Studi di Firenze. Già componente del Comitato Etico di Area Vasta Toscana-Centro. Ha partecipato alla stesura di linee guida nazionali e internazionali

GIUSEPPE CURATOLA

Nefrologo, volontario Auser

Il questionario è stato anche distribuito a tutti i partecipanti al programma delle vacanze estive anziani del 2018, organizzate dal Comune di Firenze e gestite dall'Auser. In questo caso, i partecipanti hanno compilato il questionario avvalendosi di dettagliate informazioni scritte. Va infatti sottolineato che il questionario è stato ideato e testato come strumento da spedire per posta, con analisi a posteriori delle risposte pervenute.

Le 10 domande del questionario sono volte a individuare la presenza di fragilità in vari ambiti, da quelli strettamente sanitari (ricoveri ospedalieri, numero di farmaci assunti giornalmente, dimagrimento non voluto) a quelli specificamente sociali (vivere da soli, poter contare o meno su aiuto in caso di bisogno). Alcune domande infine sono volte a rintracciare problemi di vista, memoria, facile stancabilità e tendenza alle cadute. La fragilità è stata identificata da quattro o più risposte probanti su dieci.

Oltre al questionario, tutti i partecipanti hanno risposto al quesito aggiuntivo di quante volte la settimana effettuavano abitualmente passeggiate di almeno un'ora.

Un gruppo più ristretto, infine, si

è sottoposto al test *Timed Up and Go* (TUG). Il TUG è un semplice test per misurare il livello di mobilità di una persona e richiede abilità di bilanciamento statico e dinamico. Misura il tempo che una persona impiega per alzarsi da una sedia, camminare per tre metri, girarsi, tornare alla sedia e sedersi di nuovo.

È un test di largo utilizzo perché semplice e facilmente portato a termine dagli anziani. In letteratura valori fino a 10-15 secondi sono considerati normali e noi abbiamo pertanto utilizzato come *cut-off* il valore di 12,5 secondi.

Hanno compilato il questionario sulla fragilità 1.055 cittadini, 138 dei quali hanno anche eseguito il TUG. Tutti hanno risposto alla domanda sul numero di passeggiate settimanali.

Le caratteristiche del campione sono riportate in Tabella I.

Si tratta di soggetti di età avanzata, il 44% ultraottantenni. Il genere femminile costituisce circa i $\frac{3}{4}$ del campione. Globalmente, solo $\frac{1}{4}$ del campione è definibile fragile, con maggior prevalenza nelle donne rispetto agli uomini (Tabella I). Il dato è costante in ogni decade di età analizzata (Figura 1).

È interessante osservare che il dato percentuale della fragilità, 25%, corrisponde alla percentuale dei soggetti con valori di

TUG > 12,5 secondi e questo vale in entrambi i generi (Tabella I). La concordanza fra i due test è più palese nel caso di assenza di fragilità e TUG normale (concordanza 83-90%) che non nel caso di presenza di fragilità e TUG patologico (concordanza 56-60%). L'assenza di un *gold standard* non consente di esprimere un giudizio su quale delle due metodiche (questionario e TUG) sia più accurata nel rilevare lo stato di fragilità. Infine, abbiamo trovato una discreta correlazione fra età e valori del TUG (Figura 2). Gli ambiti dove la presenza di fragilità ha interessato oltre 1/3 del campione di 1.055 soggetti sono la sensazione di stanchezza nello svolgere le attività quotidiane, il nume-

ro di farmaci assunti giornalmente e il vivere da soli (Tabella II).

La risposta sul numero di farmaci non fa che confermare il ruolo significativo, ma non esclusivo, dello stato di salute nel determinare fragilità. Più interessante è la risposta al vivere da soli, soprattutto se confrontata con la domanda 9 sul sapere a chi rivolgersi in caso di bisogno. A fronte di una larga parte di cittadine/i che dichiarano di vivere da sole/i (44%), solo una minima parte (16%) dichiara di non avere nessuno cui rivolgersi in caso di necessità.

Come atteso, la fragilità progredisce con l'età (Figura 3). Di particolare rilevanza le risposte alla domanda sul numero di passeggiate

	Totale	Donne	Uomini
N (%)	1.055	759 (73)	284 (27)
Età (anni)	77,3 ± 7,8	77,1 ± 7,8	77,6 ± 7,8
Decadi di età %			
• < 60	1,6	1,7	1,5
• 60-69	13,0	12,7	13,9
• 70-79	41,5	42,3	39,3
• 80-89	40,5	39,9	42,3
• ≥ 90	3,4	3,5	3,0
Fragilità %	24,1	26,0	19,4
TUG (secondi)	11,3 ± 2,7	11,4 ± 3,0	10,9 ± 1,9
TUG > 12,5 secondi %	24,6	26,5	17,1

Tabella I – Caratteristiche demografiche e prevalenza fragilità.

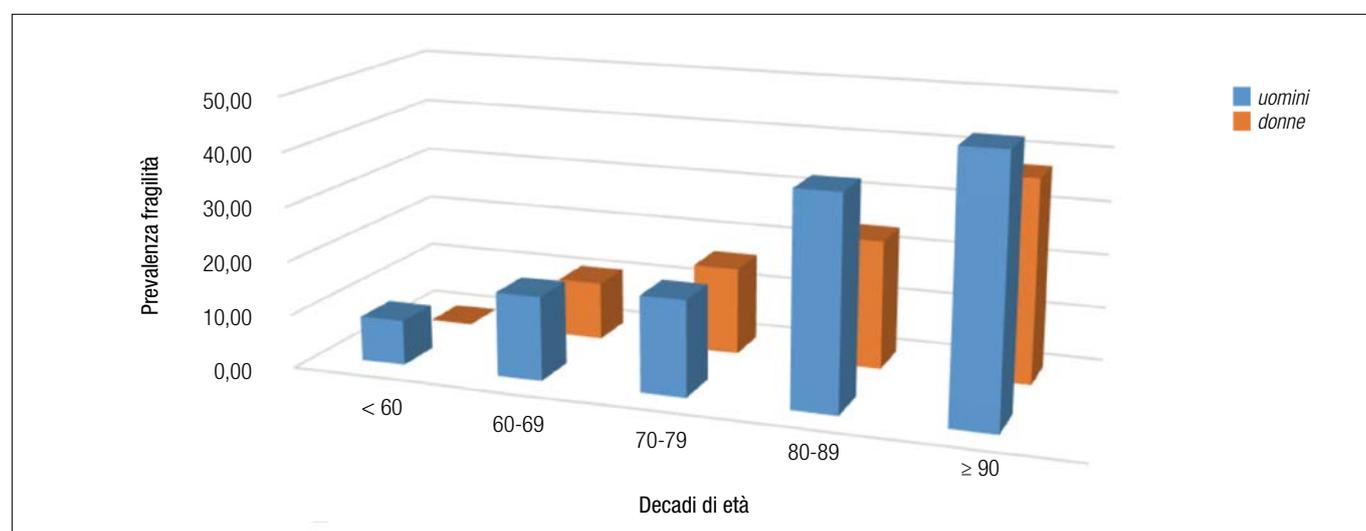


Figura 1 – Prevalenza fragilità per decadi di età e genere.

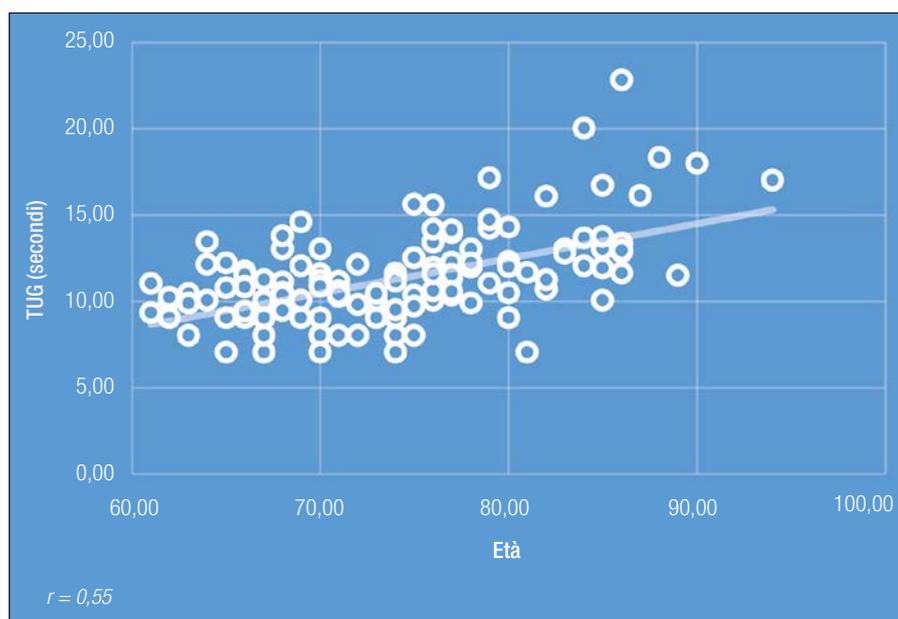


Figura 2 – Correlazione fra età e TUG.

	Fragilità %
Ci vede abbastanza bene da leggere i titoli dei giornali? (anche senza occhiali)	10,2
Si stanca <u>molto</u> nel fare le cose di tutti i giorni?	33,1
Ha problemi di memoria?	25,4
È caduto a terra negli ultimi 12 mesi?	15,6
È stato ricoverato in ospedale o si è recato al Pronto Soccorso negli ultimi 6 mesi?	16,3
Ha difficoltà a camminare per 400 metri in pianura?	21,0
Assume regolarmente (tutti i giorni) <u>5</u> o più farmaci?	41,0
È dimagrito più di 3 kg nell'ultimo anno senza volerlo?	15,3
Può facilmente contare sull'aiuto di una persona in caso di bisogno?	15,2
Vive da sola/o?	42,8

Tabella II – Prevalenza percentuale di fragilità per le 10 domande del questionario.

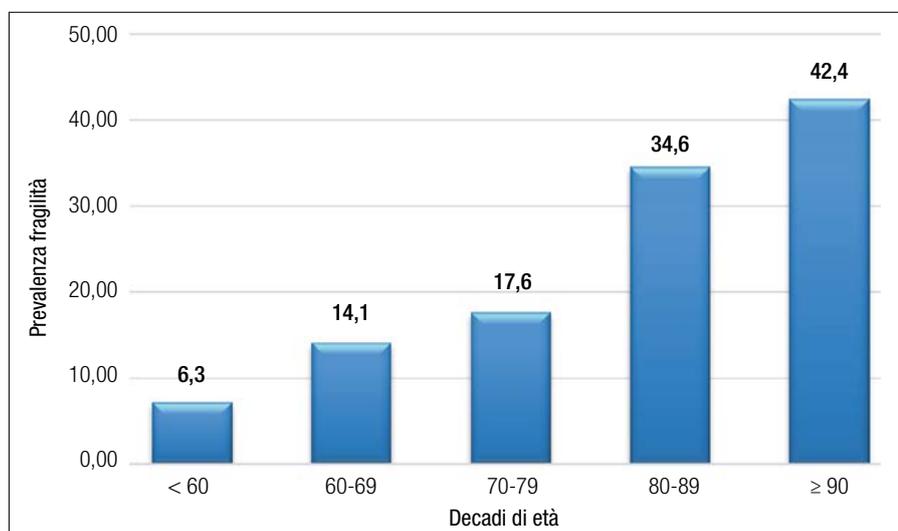


Figura 3 – Prevalenza di fragilità per decenni di età.

settimanali di almeno un'ora, la cui frequenza si mantiene identica nelle classi di età a partire dagli over 60 fino agli over 90 (Figura 4).

Con l'avanzare degli anni, quindi, non si modifica la propensione a compiere passeggiate e tale dato sembra discostarsi dai risultati dell'indagine effettuata nel 2015 dall'Agenzia Regionale di Sanità sulla popolazione toscana di tutte le fasce di età, quindi comprensiva anche dei giovani, che mostrava un'elevata prevalenza di sedentarietà nei maschi, 28%, e ancor più nelle femmine, 35%.

Riepilogando, dall'analisi di oltre 1.000 soggetti residenti nell'area fiorentina, 1 anziano su 4 può essere definito "fragile". Si sale a 1 su 3 negli ultraottantenni e a poco meno di 1 su 2 negli ultranovantenni.

Pur in presenza di elementi di fragilità, neanche chi ha ottanta anni o più rinuncia al movimento.

E infine, un dato sociale di grande rilevanza: se è vero che quasi la metà degli anziani vive da sola, è pur vero che in caso di bisogno la stragrande maggioranza ha dei solidi punti di riferimento familiari, di vicinato o di supporto da parte del volontariato sociale.

Lo sbilanciamento del campione a favore del genere femminile, se da una parte testimonia la maggior propensione delle donne anziane a partecipare a momenti associativi, dall'altra ben evidenzia i limiti della nostra indagine.

Abbiamo intercettato la popolazione non secondo i criteri della rappresentatività campionaria, ma in base a criteri di opportunità sociale privilegiando i luoghi e le situazioni favorevoli.

I dati da noi ottenuti sono in linea con quanto riportato nella letteratura medica e ci confortano nel ritenere importante programmare interventi di volontariato sociale introducendovi elementi che rispondano al rigore scientifico.

Utilizzare strumenti oggettivi di valutazione può aiutare il mondo del volontariato non solo a meglio costruire e tarare i propri interven-

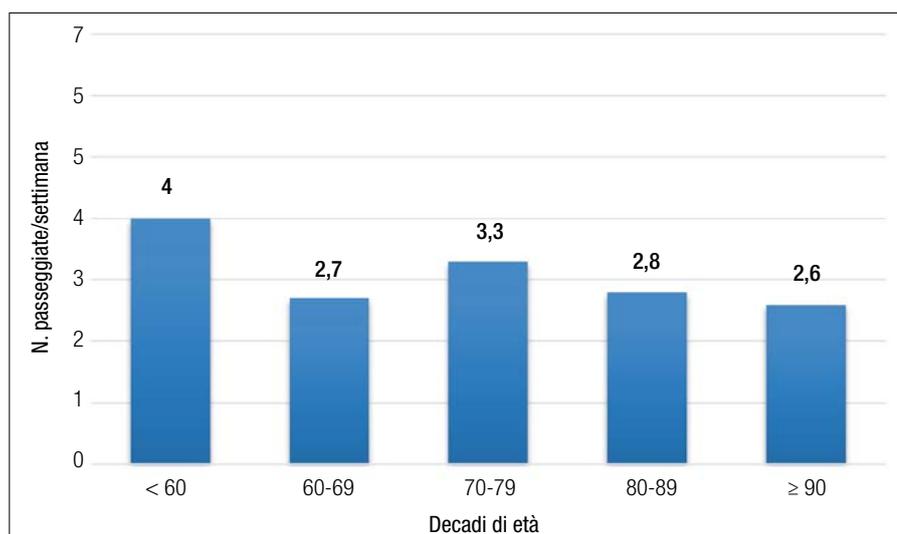


Figura 4 – Numero di passeggiate settimanali per decadi di età.

ti, ma anche, e soprattutto, a valutarne le reali ricadute in termini di *empowerment* delle persone intercettate e guadagno sociale per la popolazione.

Gli autori esprimono un sincero ringraziamento a Stefania Bandinelli, geriatra e responsabile del progetto inCHIANTI.

Senza la sua competenza e disponibilità questo lavoro non sarebbe stato possibile.

fpizzarelli@yahoo.com

I calcoli urinari: il ruolo del Laboratorio

di Stefano Rapi, Alessandro Bonari, Eva Milletti, Ilenia Pompilio, Stefano Dugheri, Giovanni Cappelli, Nicola Mucci, Giulio Arcangeli, Alessandra Fanelli



STEFANO RAPI

Nato a Firenze il 5.11.1956. Laurea in Chimica. Specializzazione in Biochimica Clinica. Chimico Dirigente presso SODc Laboratorio Generale AOU Careggi. ASN Prof. II fascia Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica. Membro del Consiglio Direttivo del Gruppo Italiano Screening Colorettrale (GISCoR). Membro del WG-IFCC (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) FIT-Hb

ALESSANDRO BONARI, EVA MILLETTI, ILENIA POMPILIO, ALESSANDRA FANELLI
SOD Laboratorio Generale, AOU Careggi, Firenze

STEFANO DUGHERI, GIOVANNI CAPPELLI, NICOLA MUCCI, GIULIO ARCANGELI
Laboratorio di Igiene e Tossicologia Ambientale e Occupazionale - UO Medicina del Lavoro, AOU Careggi, Firenze

Nella *routine* di laboratorio, la composizione dei calcoli urinari è determinata con metodi chimico-colorimetrici o mediante spettroscopia infrarossa-trasformata di Fourier a trasmittanza totale attenuata (ATR/FT-IR), quest'ultima sempre più impiegata in virtù della sua praticità e robustezza analitica.

Parole chiave:
calcoli urinari, litiasi, metodo chimico-colorimetrico, ATR/FT-IR, apparato urinario

I calcoli urinari sono delle formazioni solide derivate dalla precipitazione e aggregazione di sostanze disciolte nelle urine.

Perché alcune sostanze precipitano e si aggregano?

La riduzione del volume urinario, l'aumento della concentrazione urinaria di alcuni componenti come calcio, ossalati e acido urico, la riduzione di sostanze come citrati, magnesio e mucoproteine, oppure la variazione del pH delle urine sono le principali cause di formazione dei calcoli.

I più noti sono quelli composti da ossalato di calcio, ma in realtà sono più di 100 i composti che possono costituire i calcoli urinari.

La calcolosi urinaria, o nefrolitiasi, è la patologia associata alla formazione dei calcoli urinari in un tempo che

varia da 2 a 5 anni. È molto diffusa nel mondo occidentale e in Italia colpisce circa il 10% della popolazione. La notizia allarmante è che questa patologia è in costante aumento a causa dello stile di vita sedentario e delle abitudini alimentari non ottimali nel nostro Paese.

Oltre allo stile di vita e all'alimentazione, esistono molte altre cause in grado di portare allo sviluppo di questa patologia, fra cui fattori ereditari e metabolici, le infezioni e l'utilizzo scorretto di alcuni farmaci. Inoltre, dopo il primo episodio, nella maggior parte dei casi la patologia tende a recidivare; questo è un motivo in più per cercare di contrastare la sua insorgenza.

Come prevenire questa problematica? Un aiuto può arrivare dalla tavola. Dal momento che la composizione dell'urina dipende anche da quello che mangiamo, le variazioni dietetiche si sono mostrate efficaci nel prevenire la recidiva di calcolosi nell'80% dei casi. Per questo, la conoscenza della composizione chimica del calcolo è di fondamentale importanza perché consente di seguire una dieta mirata, sotto consiglio medico. In tal modo, la precipitazione di alcune sostanze sarà ridotta al minimo, mentre gli elementi nutritivi che prevengono la precipitazione saranno più presenti nell'organismo. Il Laboratorio Generale dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Careggi di Firenze sta investendo nel miglioramento delle analisi di routine diagnostica ed ha riposto particolare attenzione alla determinazione della composizione chimica dei calcoli urinari.

Il metodo chimico-colorimetrico per la caratterizzazione chimica dei calcoli è il più adottato dai laboratori di routine, in quanto è particolarmente economico e non necessita di alcuna strumentazione per l'analisi. Il campione di calcolo urinario viene frantumato con pestello in un mortaio di agata e mediante un saggio effettuato con reagenti liquidi si sviluppa una reazione colorimetrica. La scala di riferimento che viene fornita dal produttore determina l'identificazione della sostanza.



Figura 1 – Pestello e mortaio di agata per la frantumazione dei calcoli e kit chimico-colorimetrico corredato di regolo e scala cromatica per interpretare il viraggio di colore e determinare le specie chimiche presenti.

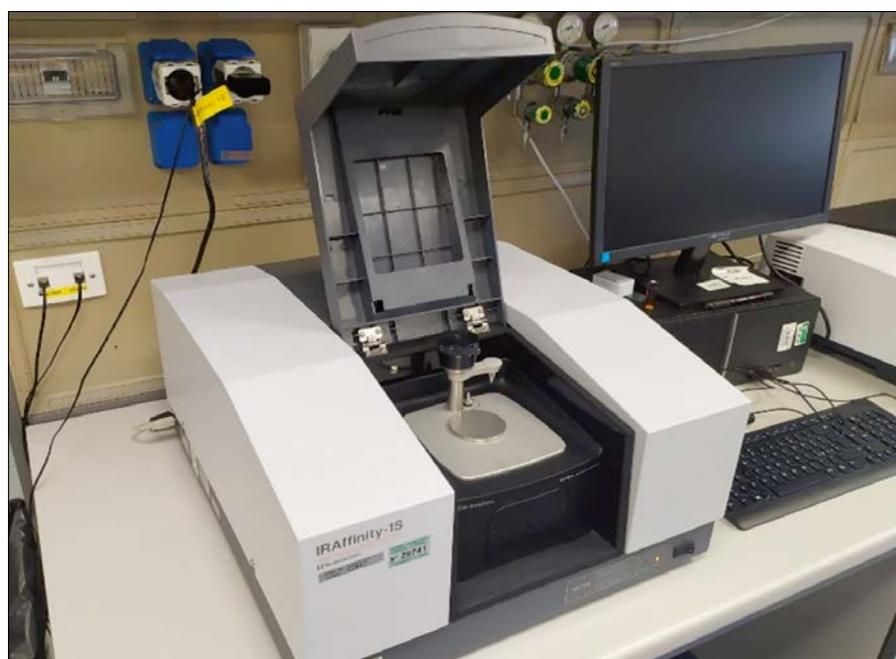


Figura 2 – Strumento ATR/FT-IR.

Il metodo risulta gravato da tempi analitici piuttosto prolungati e da una certa interpretazione soggettiva dell'operatore. Inoltre non sono rilevabili i calcoli di purine né quelli derivati da disturbi genetici o da farmaci. Da qualche anno i centri specializzati di tutto il mondo utilizzano una

metodica che risulta più sensibile e specifica per la determinazione della composizione chimica dei calcoli: la spettroscopia ATR/FT-IR (Figura 1). Dal 2019 anche il Laboratorio Generale dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Careggi ha iniziato a utilizzare tale tecnica per migliorare le

prestazioni analitiche nella valutazione quali-quantitativa delle molecole organiche e inorganiche relative ai calcoli, di concerto e in collaborazione con l'Unità Operativa complessa di Medicina del Lavoro. I campioni vengono analizzati direttamente allo stato solido e senza preparazione del campione, permettendo tempi di refertazione più brevi. Il principio di questa tecnica si basa sull'effetto dell'energia ceduta da un fascio di radiazione infrarossa alle molecole intercettate nel campione, che viene convertita in moti rotazionali e vibrazionali. I gruppi chimici funzionali (aldeidi, chetoni, alcoli ecc.) assorbono energia a frequenze ben determinate, per cui le varie frequenze vibrazionali identificate in un campione costituiscono una traccia univoca degli atomi e dei legami presenti nelle molecole studiate. In sostanza la "sequenza di picchi" costituisce lo spettro caratteristico di ogni composto.

Lo spettro ottenuto analizzando il campione viene poi confrontato con una libreria digitale che contiene gli spettri relativi ai costituenti di ogni tipologia di calcolo urinario. La concordanza tra gli spettri viene espressa in percentuale e la quantificazione dei composti si ottiene grazie all'intensità del segnale.

La libreria che viene utilizzata nel Laboratorio Generale dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Careggi contiene più di 4.000 spettri e viene aggiornata e implementata con gli spettri caratteristici ottenuti dai campioni.

In confronto alle altre tecniche proposte nella diagnostica dei calcoli

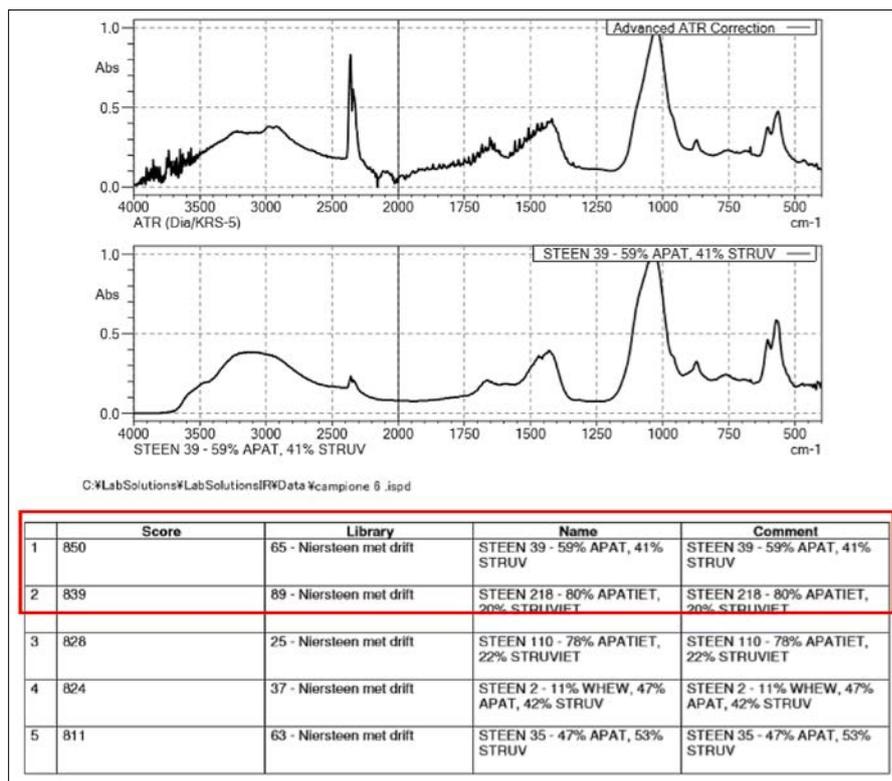


Figura 3 – Report di analisi ATR/FT-IR di un campione. Il risultato “59% apatite, 41% struvite” si ottiene dal confronto fra lo spettro ottenuto dall’analisi effettuata sul calcolo urinario (in alto) e quello corrispondente contenuto nella libreria digitale specifica per i calcoli urinari (in basso).

urinari, i vantaggi della spettroscopia ATR/FT-IR (spettroscopia infrarossa in riflettanza totale attenuata) riguardano la possibilità di differenziare e quantificare i composti in stato cristallino, anche partendo da piccole quantità di campione, tanto da consentire la discriminazione di acido urico e di purine dal calcio fosfato e la differenziazione del carbonato da cristalli di struvite o della cistina nella *whevellite*, risolvendo l’eventuale sovrapposizione degli spettri (Figura 3).

Grazie al costante impegno nella formazione e nell’aggiornamento del personale, nonché agli investimenti nelle risorse strumentali specialistiche, il Laboratorio Generale dell’Azienda Ospedaliero-Universitaria di Careggi riveste un ruolo di riferimento per i laboratori territoriali nella determinazione della componente minerale e organica dei calcoli urinari, utile sia nella diagnosi differenziale clinica che nelle decisioni terapeutiche.

fanellia@aou-careggi.toscana.it

SITO INTERNET DEDICATO A “TOSCANA MEDICA”

È attivo e *online* il sito *internet* che l’Ordine di Firenze dedica interamente a “Toscana Medica”, la prestigiosa rivista fondata nel 1983 da Giovanni Turziani, che adesso si presenta ai lettori anche con questa nuova “veste”: un sito tematico che raccoglie gli articoli pubblicati su ogni numero della rivista, organizzati in rubriche e facilmente consultabili, stampabili, linkabili e ricercabili per diverse chiavi di ricerca. Ovviamente non manca l’offerta della rivista “per intero”, in formato PDF o sfogliabile, con la veste grafica identica all’originale cartaceo, che può essere consultata a video, salvata in locale o stampata. Tutti i nostri lettori sono invitati a consultare il sito www.toscanamedica.org del quale si auspica verranno apprezzate la facile fruibilità (è ottimizzato anche per *tablet* e *smartphone*) e la chiarezza della struttura e dei contenuti. Naturalmente in attesa di suggerimenti e idee migliorative, che saranno i benvenuti!

Info: a.barresi@omceofi.it

La buona pratica e l'imprudenza esibita in pubblico

“Quanti contagi si sarebbero evitati se all'inizio non si fosse parlato d'influenza?” si chiede Oscar di Montigny in un articolo del 30 ottobre, qui a fondo pagina, sull'uso inadeguato delle parole nella gestione della pandemia.

È la stessa domanda che mi pongo, da mesi, pensando al messaggio “stonato” sul virus clinicamente morto. Zangrillo si è poi ripetuto quando, ad agosto in un programma tv su La7, ha dichiarato che “il contagiato non è un malato, non ha alcun interesse dal punto di vista clinico-sanitario”. Pensavo di aver capito male, ho dovuto rileggerlo, aveva proprio detto così, il contagiato non ha interesse dal punto di vista sanitario.

Oggi ne abbiamo la controprova ma fin da subito era evidente quanto potessero essere incaute e potenzialmente fuorvianti queste dichiarazioni pubbliche per chi le ascoltava. Difficile valutare il danno ma, a mio parere, c'è un filo che lega l'influenza un po' più grave e la morte clinica del virus allo scetticismo e ai dubbi di molti verso la gravità e la presenza stessa del Covid, alle follie estive del dopo lockdown e al “non ce n'è Covidi” della signora

sulla spiaggia di Palermo. In sostanza fin da subito era sembrata palese l'imprudenza di chi le aveva rilasciate.

Già, l'imprudenza: uno dei tre pilastri che configurano la colpa, che individuano la nostra responsabilità penale. Loro e i loro contrari sono la cruna dell'ago, il passaggio obbligato, la strettoia che la nostra pratica attraversa giorno dopo giorno, anno dopo anno dal primo all'ultimo giorno di lavoro. Nell'attraversarla inevitabilmente si deforma, si adatta fino a strutturarsi in posizione perennemente difensiva, fino a convivere, per sopravvivere, con quell'aberrazione mortificante che appunto è la medicina difensiva.

È facile sbatterci contro, a questi pilastri, e farsi male. Basta un niente. Non mi spiego quindi perché certe esternazioni pubbliche non abbiano avuto l'attenzione critica che avrebbero meritato, visto che i messaggi stonati oggi sono concessi a molti ma di sicuro non al medico e tanto meno in situazioni di calamità come questa. Non capisco, soprattutto, perché in quel momento e in quella situazione la FNOMCeO per quanto ci riguarda o il Ministero della

Salute per altri aspetti più generali non si siano sentiti in dovere di farsi sentire, in una parola di schierarsi. Il silenzio nella pratica amministrativa è un assenso che sveltisce la burocrazia e semplifica la vita del cittadino, ma in altri settori è fonte di equivoci, può significare inadeguatezza, sudditanza, tutto quello che vi pare ma mai dissociazione.

E allora alla domanda iniziale si aggiunge un'altra domanda: quanti contagi si sarebbero evitati se fin dall'inizio gli Ordini, le varie associazioni di categoria fossero intervenuti per precisare, puntualizzare e invitare ufficialmente tutti gli iscritti alla cautela, alla prudenza, a ragionare solo sull'evidenza dei pochi dati via via disponibili senza straparlare a casaccio, a fare insomma tutto quello che di solito fanno i medici per evitare di finire sul giornale e dal giornale in tribunale?

Sandro Peli,

già anestesista-rianimatore presso l'OSMA

<https://www.linkiesta.it/2020/10/linguaggio-uso-delle-parole-lessico-utilizzo-delle-parole-nel-corso-della-pandemia-corretta-informazione-parola-come-forma-vivente-comunicazione-e-gestione-della-pandemia>

a cura di Simone Pancani

Vita dell'Ordine

PENSIONAMENTO ENPAM FONDO GENERALE QUOTA A MEDICI NATI NEL 1956

Si ricorda che a seguito dell'entrata in vigore del Regolamento ENPAM conseguente alla Riforma Fornero, già dal 2013 il **requisito minimo dell'età per il pensionamento di vecchiaia del Fondo Generale Quota A e Quota B** si è progressivamente innalzato, fino ad arrivare a 68 anni. Tuttavia il Regolamento prevede una clausola di salvaguardia in virtù della quale ai medici della **classe 1956** è permesso di ottenere la pensione della **Quota A nel 2021** (e cioè al compimento dei 65 anni) senza dover attendere il raggiungimento dei 68 anni. Per esercitare tale diritto il medico deve inviare all'ENPAM – con raccomandata A/R o tramite PEC – il modulo di opzione **entro il 31/12/2020** o, comunque, a pena di decadenza, **entro il mese del compimento dei 65 anni di età**. Al raggiungimento dei 65 anni sarà necessario inviare all'ENPAM la domanda di pensione vera e propria. **L'invio del modulo comporta l'accettazione delle condizioni descritte ai punti 4) e 5) del modulo**. Questo è il link per scaricare il modulo:

<https://www.enpam.it/wp-content/uploads/Modulo-per-l'esercizio-del-diritto-di-opzione-per-il-calcolo-della-pensione-di-quota-A-1.pdf>

Si ricorda che per poter valutare quale sia la soluzione più confacente alle proprie aspettative (se cioè chiedere la pensione ai 65 anni oppure attendere i 68, continuando a pagare i relativi contributi minimi), l'ENPAM mette a disposizione nell'area riservata del proprio sito internet **www.enpam.it** uno strumento per la simulazione del calcolo.

Si ricorda infine che quanto sopra vale per la Quota A. Per quanto riguarda la Quota B, questa dovrà continuare a essere versata e la relativa domanda di pensione (anticipata o ordinaria) potrà essere presentata secondo le modalità e con i requisiti consultabili sempre sul sito **www.enpam.it** nella sezione **“Come fare per”**.

ELEZIONI OMCeO FIRENZE

Elezioni all'Ordine - risultati delle votazioni

A seguito delle elezioni che si sono svolte nei giorni dal 16 al 19 ottobre 2020, sono risultati eletti per il quadriennio 2021-2024 (voti ottenuti):

Componenti medici del Consiglio Direttivo		
1 Mazzei Teresita (565)	6 Ungar Andrea (532)	11 Altì Elisabetta (509)
2 Pata Maria Antonia Rosaria (555)	7 Toscani Lucia (530)	12 Blaszczyk Silvia (509)
3 Ucci Mauro (550)	8 Mori Maria Grazia (527)	13 Tosi Pierluigi (509)
4 Baglioni Sergio (549)	9 Fontanari Paolo (518)	14 Gabbani Luciano (499)
5 Dattolo Pietro Claudio Giovanni (537)	10 Martelloni Massimo (515)	15 Masi Stefano (484)
Hanno altresì conseguito voti (non eletti): 16 Pescitelli Alessandro (287); 17 Flori Valdo (197)		
Commissione Odontoiatri		
1 Peirano Alexander (79)	3 Giachetti Luca (64)	5 Ciabattini Gabriella (48)
2 Fancelli Valerio (66)	4 Bonanni Silvio (57)	
Collegio dei revisori dei conti		
1 Baldini Barbara (effettivo) (787)	2 Iorno Maria Loredana Chiara (effettivo) (703)	3 Barzagli Luca (supplente) (685)
Il Consiglio dell'Ordine neo-eletto per il quadriennio 2021-2024 si è riunito il 26 ottobre 2020 per la distribuzione delle cariche designando:		
Presidente: Dottor Pietro Claudio Giovanni Dattolo		Segretario: Dottor Sergio Baglioni
Vice Presidente: Dottoressa Elisabetta Altì		Tesoriere: Dottoressa Maria Antonia Rosaria Pata
Per la Commissione degli iscritti all'albo degli Odontoiatri:		
Presidente: Dottor Alexander Peirano		Segretario: Professor Luca Giachetti
Vice Presidente: Dottor Silvio Bonanni		

I nuovi Organi entreranno in funzione il 1° gennaio 2021.

L'ORDINE AVEVA RAGIONE: RESPINTO IL RICORSO AVANZATO DA UN COLLEGA

Il 10 novembre scorso è arrivata a conclusione una vicenda iniziata tanto tempo fa che ha visto protagonisti su fronti opposti il nostro Ordine e un collega ad esso iscritto. In quella data infatti è stata depositata la notifica della decisione della Commissione Centrale per gli esercenti le Professioni Sanitarie presso il Ministero della Salute alla quale il collega aveva presentato ricorso contro la decisione dell'Ordine che gli aveva comminato la sanzione della sospensione dall'attività professionale per la durata di sei mesi.

La storia di cui parliamo è iniziata addirittura nel 2014 in seguito ad una segnalazione arrivata all'Ordine nella quale si indicava la presenza sul web di alcuni articoli il cui autore si definiva, tra l'altro, esperto di autismo con nomina dell'Istituto Superiore della Sanità, titolo peraltro contestato dallo stesso Istituto. Negli anni successivi la vicenda si è ulteriormente complicata e altri aspetti di varia natura deontologica e professionale sono venuti alla luce in relazione ai comportamenti messi in atto dal collega, da una dubbia attribuzione del titolo di "Professore" a esternazioni pubbliche circa la presunta correlazione tra vaccinazioni e autismo, dalla prescrizione di prodotti omotossicologici in assenza dell'iscrizione nell'elenco speciale degli esercenti le medicine complementari all'inserimento "a sua insaputa" nel corpo docente di alcune università italiane, risultate estranee alla vicenda e all'attività in qualità di "Professore" presso una non meglio precisata istituzione "di formazione e ricerca" priva di qualsiasi riconoscimento ufficiale da parte del competente Ministero e di altri Atenei italiani. A fronte di una tale mole di istanze (solo in parte qui riportate) e dopo un complesso e articolato processo disciplinare l'Ordine riteneva congruo sanzionare il comportamento del medico con la misura disciplinare della sospensione dall'esercizio della professione per sei mesi, decisione contro la quale il collega presentava ricorso.

A oggi la questione si ferma qui con un risultato completamente favorevole all'operato dell'Ordine che, senza alcun intento persecutorio, si è mosso solo a tutela della professione e della salute dei cittadini, a salvaguardia esclusiva dei principi fondanti della sua istituzione e del suo agire. Il collega, secondo quanto previsto dalla Legge, ha ora la facoltà di proporre ricorso alla Suprema Corte di Cassazione.





**PROF. MANFREDO
FANFANI**
RICERCHE CLINICHE

Piazza della Indipendenza 18/b - 50129 Firenze
Telefono 055 49701 - Fax 055 4970284
info@istitutofanfani.it - www.istitutofanfani.it