



# SCUOLA MEDICA OSPEDALIERA

BOLLETTINO DELLA SCUOLA MEDICA OSPEDALIERA DI ROMA E DELLA REGIONE LAZIO

## SOMMARIO

### EDITORIALE

- 1** Attività istituzionale ed amministrativa della Scuola nel corso del 1998  
• di Marino Luminari

### ATTUALITÀ SCIENTIFICA

- 6** L'impiego dei farmaci antireumatici nella insufficienza renale cronica ed in corso di emodialisi  
• di Eugenio Totti e Angela Antenucci
- 10** La diagnosi di laboratorio della toxoplasmosi oggi  
• di Henny Pentimalli

### APPUNTAMENTI

- 15** Corso per coordinatori di formazione in Sanità  
• di Antonietta Centra
- 16** Resoconto delle "Giornate Mediche Viterbesi"  
• di Domenico Leone

## ATTIVITÀ ISTITUZIONALE ED AMMINISTRATIVA DELLA SCUOLA NEL CORSO DEL 1998

■ *Dalla relazione del Presidente al Bilancio chiuso al 31/12/98*

**C**arissimi colleghi e amici lettori del Bollettino, a termine mandato del Consiglio Direttivo, a nome del quale vi parlo, desidero rivolgere a voi tutti il mio cordiale saluto nella speranza che i risultati conseguiti l'ultimo anno in carica e del quale mi accingo a riferirvi raccolgano la vostra piena approvazione. Grazie al grande impegno profuso e ad una attenta gestione amministrativa, una buona quota degli obiettivi che ci eravamo prefissi è stata raggiunta.

In particolare, negli ultimi mesi i nostri sforzi si sono rivolti ad accrescere la visibilità della Scuola che evidentemente soffre dello scarso interesse verso l'aggiornamento e la formazione che il Sistema Sanitario stenta ad attuare per l'incapacità ad utilizzare nel giusto modo la didattica ospedaliera.

Il Consiglio Direttivo si è prodigato per il rilancio della Scuola sia dal punto di vista politico, sia da quello della promozione dell'immagine, sia infine da quello di un miglioramento dell'offerta formativa che rimane il suo peculiare

campo d'azione, quello cioè sul quale può operare in proprio e con più determinazione, nell'interesse comune della Scuola e dei discenti.

### ■ Didattica

Sulla base di tali motivazioni, è stata portata avanti ed approfondita la politica iniziata lo scorso Anno Accademico di verifica della qualità dei corsi, nell'intento di rafforzarne e controllarne la serietà ed il valore. In linea con quanto deliberato dal Consiglio Direttivo e con il programma elaborato dalla Commissione competente, è stato condotto un sondaggio statistico mediante interviste telefoniche su un campione di iscritti ai corsi trimestrali e semestrali, per evidenziare l'effettivo svolgimento dei corsi attivati e la regolare frequenza alle lezioni. Lo studio è tuttora in corso e l'elaborazione dei dati verrà tempestivamente comunicata attraverso il Bollettino.

In ordine allo sfoltimento e al risanamento dei corsi minori, anche per quest'anno è stato confermato

il numero minimo di 3 iscritti per l'autorizzazione all'effettuazione degli insegnamenti. L'attività della Scuola nel 1998 si sintetizza nei 310 corsi trimestrali e semestrali attivati, con 2.449 iscritti ed un corpo insegnante composto da 763 docenti, in 84 presidi ospedalieri della Regione.

Rispetto all'anno precedente si è dunque verificato un leggero calo degli iscritti e del numero dei corsi, ma è aumentato ad 8 il numero medio di iscritti per corso.

Quanto ai dati relativi ai Biennali, nel 1998 sono stati proposti ed accettati 16 corsi dei quali 11 regolarmente attivati e 5 annullati per mancanza del quorum (meno di 5 adesioni). Il numero complessivo degli iscritti ai corsi biennali è stato di 310 partecipanti.

Un corso biennale di particolare interesse, quello di Management Sanitario, ha riscosso un grande successo sia per la partecipazione numerica dei discenti (36) sia per l'intervento, fra gli altri docenti, di grandi esperti quali il Prof. Elio Guzzanti, ex Ministro della Sanità e Direttore dell'Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali, e del Prof. Mario Zanetti, ex Direttore Sanitario dell'Ospedale S. Orsola di Bologna e titolare della Cattedra in Organizzazione sanitaria di quella Università. Scopo del corso è stato di inserire la Scuola negli itinerari didattici e professionalizzanti previsti dalle nuove leggi.

Com'è noto, queste richiedono ai medici una conoscenza teorica ed applicativa delle problematiche gestionali, tanto che, per l'accesso alla direzione sanitaria aziendale ed al secondo livello dirigenziale, è richiesto oggi anche l'attestato di formazione manageriale.

### ■ Presenza della Scuola nei centri periferici.

Di rilievo è stata l'opera di avvicinamento della Scuola alla vita didattica e culturale delle provincie: nel 1998 è proseguito con ottimi risultati il dialogo, già avviato l'anno precedente, con l'Ordine dei Medici e l'Azienda Sanitaria di Latina. Con queste due istituzioni è stato elaborato un programma didattico comune sulla formazione dei docenti e la Scuola si è fatta carico dell'aspetto metodologico e delle verifiche di qualità degli insegnamenti.

Il Direttivo, consapevole dell'importanza di tale iniziativa, si è quindi adoperato per trasferire tale esperienza anche ad altre provincie. Negli ultimi mesi del 1998, il Coordinatore dell'Ospedale di Viterbo ha richiesto la collaborazione della Scuola per realizzare un programma di aggiornamento, con incontri multidisciplinari a cadenza quindicinale o mensile, presso l'ospedale di Viterbo.

Queste iniziative che hanno trovato la piena disponibilità della Scuola e la pronta realizzazione del primo ciclo di manifestazioni, dovrebbero portare ad un programma più consistente di collaborazione della SMORRL con le Istituzioni viterbesi, in analogia con quanto avvenuto a Latina.

### ■ Attività promozionali

Il Gruppo di lavoro per la promozione della SMORRL, istituito nel 1997, ha presentato al Consiglio Direttivo di marzo un nuovo testo programmatico suddiviso in due filoni principali: 1) promozione interna della Scuola mediante l'e-

ditoria, la verifica dell'attività didattica, il collegamento in Internet; 2) promozione esterna mediante la Federazione con le altre Scuole Mediche ospedaliere, i mass media, i rapporti con le Istituzioni.

Tali obiettivi sono stati suddivisi in immediati e a medio termine.

Per la promozione esterna, è stato realizzato in collaborazione con l'Ordine dei Medici di Roma, un ciclo di quattro conferenze televisive, trasmesse in diretta presso l'emittente Telesalute, dal 30 giugno al 3 luglio, nella fascia oraria dalle 13,15 alle 14,15.

Il ciclo si è aperto con la presentazione del Prof. Luminari che ha illustrato i profondi cambiamenti dell'attuale organizzazione sanitaria con l'introduzione del rivoluzionario concetto di management medico ospedaliero.

Nei giorni successivi il Dott. Meledandri, Presidente dell'Ordine dei Medici di Roma, ha dedicato il suo intervento al cittadino di fronte all'emergenza sanitaria; il Prof. Perrone Donnorso, Presidente dell'Associazione Nazionale dei Primari Ospedalieri, ha moderato un tema di grande attualità, la lenta ma incisiva trasformazione della chirurgia moderna da gravemente demolitiva a sempre più conservativa e poco traumatizzante: la cosiddetta chirurgia gentile.

La giornata conclusiva è stata dedicata alle Scuole Mediche Ospedaliere ed è stata curata, oltre che dal Presidente della SMORRL, dai Professori Adriano Ramello e Antonio Ambrosio, Presidenti rispettivamente delle Scuole Mediche di Piemonte e Campania.

Quelle stesse che alla fine del 1997 hanno costituito la FE.S.M.O., ossia la Federazione delle Scuole Mediche Ospedaliere, al fine di raccogliere l'adesione delle Scuole Ospedaliere esistenti e di fondarne altre nelle Regioni che ne sono prive.

Nel corso del 1998 sono stati portati a termine i lavori preparatori per il 1° Congresso Nazionale della FE.S.M.O. che si è tenuto presso l'Università Urbaniana di Roma, alla fine di gennaio di quest'anno.

Scopo dei lavori è stato quello di porre l'accento sulle finalità della Federazione, partendo dalla presentazione delle Scuole, dalla loro organizzazione e dal carattere particolare dell'insegnamento in ospedale che deve correlarsi in maniera unitaria in tutto il territorio ed adeguarsi al mutamento dell'assistenza ospedaliera.

Nel programma della manifestazione sono state inserite anche tematiche clinico-sociali: l'Ipertensione arteriosa, in omaggio al centenario della nascita di Riva Rocci ideatore dello sfigmomanometro, e le Cure caritatevoli, quest'ultimo tema per richiamare alla coscienza dei medici anche gli aspetti umanitari ed etici della professione che risultano purtroppo sempre più trascurati nell'ambito dell'assistenza sanitaria pubblica.

Tutti i partecipanti hanno dato grande rilievo allo strumento federativo: secondo un'opinione largamente condivisa esso conferirà alle Scuole oltre che una base unitaria anche quella consistenza di credibilità e affidabilità per un dialogo, a livello nazionale, con le Istituzioni ed il Ministero della Sanità.

Nell'ambito di tale dialogo, possiamo senz'altro considerare un importante risultato la Convenzione stipulata il 1 giugno 1998 dalla Scuola con l'Azienda Ospedaliera San Giovanni-Addolorata di Roma, che auspichiamo venga assunta a modello per la regolamentazione dei rapporti con le altre Aziende ospedaliere.

#### ■ Attività delle Commissioni

Per quanto riguarda l'opera svolta dalle Commissioni, create sin dal precedente Direttivo per rendere più incisiva e più snella l'attività della Scuola, va detto che i risultati ottenuti non sono stati omogenei e del tutto soddisfacenti tranne alcune eccezioni.

La Commissione per i rapporti con gli Ospedali ed i loro Coordinatori, dopo l'Assemblea del 27 aprile 1998, ha considerato la necessità di verificare tutto l'organigramma e di procedere ad un'opera di rinnovamento, destituendo i coordinatori assenteisti e poco attenti alle esigenze della Scuola e sostituendoli con nuovi fiduciari.

L'operazione è ancora in corso per difficoltà facilmente immaginabili se si pensa alla situazione attuale degli ospedali.

La Commissione per le attività editoriali, sempre diligente nell'assolvere i propri impegni, ha curato la pubblicazione degli ultimi numeri del Bollettino e del quarto numero dei Quaderni della SMORRL con la raccolta di alcune lezioni più rappresentative dell'8° biennio di Gastroenterologia; in corso di avanzato allestimento sono i due quaderni di Endocrinologia e di Ortognatodonzia.

La Commissione per gli ausili didattici, che con la sua attenta opera di rinnovamento e di riorganizzazione ha da anni impresso una svolta decisiva all'attività della Scuola in questo settore, ha proseguito con i collaudati criteri di disponibilità e nello stesso tempo di rigore la sua apprezzata opera di assegnazione dei mezzi didattici e di controllo della loro utilizzazione e conservazione.

La Commissione per l'organizzazione e programmazione dei Corsi ha svolto come ogni anno la scrupolosa opera di supervisione e coordinamento delle proposte didattiche presentate, seguendo i parametri e le disposizioni indicate nell'apposito regolamento, sempre applicato con rigore ma anche con la opportuna equanimità nelle non poche situazioni controverse che purtroppo negli ultimi tempi sono andate aumentando per la sempre maggiore complessità dell'assistenza sanitaria pubblica. Per motivi assolutamente indipendenti dalla buona volontà e dalla competenza del responsabile e dei componenti della Commissione per la verifica delle attività didattiche, ma a causa della complessità cui si è fatto riferimento e della persistente incompiutezza della normativa di merito, la Commissione si è trovata nelle condizioni di poter solo presentare un piano di lavoro contenente le modalità operative per procedere poi ad una più appropriata verifica della qualità dei corsi, basata sul loro effettivo svolgimento e sulla regolare frequenza dei discenti.

### ■ **Accreditamenti.**

Siamo seriamente impegnati in questo settore della nostra attività perché da essa scaturiranno sia la qualificazione per un inserimento della Scuola a pieno titolo tra le società scientifiche destinate alla didattica medica, sia gli indispensabili incentivi per l'incremento della popolazione dei discenti.

In attesa che si definisca in maniera chiara la questione del riconoscimento dei titoli che la Scuola può erogare, al di là di quanto è sancito in ambito locale dalle due delibere regionali n. 3210 del 5/06/81 e n. 12581 del 27/12/89, ho il piacere di comunicare che nel corso del 1998 è stata accolta dall'Ordine dei Medici di Roma la richiesta avanzata dalla Scuola di inserire agli atti dei fascicoli personali dei medici, accanto a quelli universitari, anche gli attestati e i diplomi rilasciati dalla SMORRL.

### ■ **Organizzazione interna.**

In base alle nuove disposizioni emanate per il conferimento degli incarichi quinquennali di dirigente medico di II livello, è stato necessario dare mano ad una revisione dei verbali di esame e dei libretti delle presenze degli allievi nell'arco compreso fra gli anni 1986/87 e 1995/96, per inserire il numero delle ore di lezione tenute da ogni docente, così come richiesto dalla normativa, nonché il numero delle lezioni seguite dai discenti.

Per il rilascio dei diplomi e dei certificati, grazie anche al supporto informatico, la Segreteria ha potuto procedere alla stampa di

tutti i diplomi dei corsi semestrali e biennali sino al 1996/97.

### ■ **Sede.**

Resta l'annoso problema della mancanza di una sede presidenziale e della necessità di un ampliamento degli uffici di segreteria, che è motivo di grande disagio e di non poche difficoltà, emerse soprattutto negli ultimi anni, per l'intensificarsi degli impegni che la Scuola deve assolvere in tempi più rapidi e a dispetto dei ristretti spazi di lavoro a disposizione.

Il Direttore Generale dell'ASL RM E ha da tempo promesso di concedere alla SMORRL l'utilizzo di locali attualmente occupati da un servizio non sanitario dell'Azienda, ma i termini della concessione, le modalità ed i tempi della consegna dei locali hanno subito continui ritardi per il protrarsi dei lavori di ristrutturazione e di restauro del Santo Spirito.

Non è escluso che questa meta ambita da lunghi anni venga raggiunta proprio allo scadere di questo Consiglio Direttivo.

### ■ **Bilancio.**

Il Bilancio, sottoposto alla attenzione dei Soci lo scorso aprile per l'approvazione, viene riportato pressoché alla lettera.

Esso al 31/12/1998 si è chiuso con un disavanzo di gestione di £. 424.197.

Tale risultato trae origine dal comparto economico in cui il totale proventi è di £. 500.327.698 ed il totale spese è di £. 500.751.895.

La valutazione delle voci di bilancio è stata fatta ispirandosi a criteri generali di prudenza e competenza, nella prospettiva della continuazione dell'attività ed in conformità a quanto disposto dall'art. 2426 c.c.

Le immobilizzazioni materiali sono rilevate al costo d'acquisto e sistematicamente ammortizzate in relazione alla loro residua possibilità di utilizzazione.

Il valore delle immobilizzazioni materiali non è comprensivo delle spese sostenute per mantenerle in efficienza onde garantirne la vita utile prevista, la capacità e la produttività originaria; tali spese vengono infatti considerate a carico del conto economico nell'esercizio in cui sono state effettuate.

Per il calcolo della quota di ammortamento, si è tenuto conto della residua possibilità di utilizzazione applicando le norme di cui al D.P.R. del 9/07/1986 ed i coefficienti stabiliti con D.M. 31/12/1988 ritenuti sufficientemente rappresentativi del normale periodo di deperimento e consumo.

I cespiti di valore unitario inferiore al milione, sono stati integralmente ammortizzati nell'esercizio.

Le immobilizzazioni finanziarie sono valutate al valore nominale e sono costituite da obbligazioni della Banca di Roma.

I crediti sono iscritti secondo il valore presumibile di realizzazione. I debiti sono rilevati al loro valore nominale.

I ratei ed i risconti passivi sono stati iscritti con il consenso del Collegio dei Revisori dei Conti e si riferiscono in massima parte alle quote di iscrizione ai corsi, incas-

sate nel 1998, ma di competenza dell'anno 1999. Il fondo T.F.R. è stato determinato in misura corrispondente a quella prevista dalle vigenti disposizioni di legge e contrattuali che regolano il rapporto di lavoro.

I costi del personale comprendono l'intera spesa per il personale dipendente ivi compresi gli scatti di contingenza e gli accantonamenti di legge.

Tra le spese per prestazioni di servizi appaiono i compensi per la consulenza amministrativa e del lavoro, oltre che il costo per l'assicurazione dei discenti contro gli infortuni e la responsabilità civile verso terzi.

Troviamo inoltre la voce impaginazione grafica, ideazione e composizione che comprende la spesa sostenuta per la campagna pubblicitaria dei corsi, l'attività redazionale, la progettazione ed acquisizione dei testi (2 numeri del Bollettino ed uno dei Quaderni, inviti e materiale tipografico vario), degli impianti definitivi delle composizioni e fotocomposizioni e la fornitura delle pellicole.

Le spese per prestazioni occasionali derivano dal personale occorso oltre che per tutti i lavori di straordinaria amministrazione, per il periodo delle iscrizioni, per le varie spedizioni (lettere di convocazione per l'Assemblea dei Soci, per la riunione dei Coordinatori di Ospedale), per il conteggio del numero delle ore di lezione dei docenti e delle presenze dei discenti degli anni accademici fino al 1995-96.

Nel comparto delle spese generali vi sono le spese per valori bollati sostenute per la convocazione dell'Assemblea del Soci per l'ap-

provazione del bilancio oltre che per il sollecito della consegna dei verbali dei precedenti anni accademici, l'invio delle locandine di iscrizione ai corsi semestrali e biennali e della varia corrispondenza intercorsa con i docenti, i coordinatori di ospedale e i direttori dei corsi biennali.

Un'attenzione a parte meritano le spese per stampati e manifesti.

Tale conto è costituito dalle spese di stampa di un numero dei Quaderni, di 2 numeri del Bollettino, oltre che dell'ordinario materiale di stampa (programma corsi, locandine varie, buste, carta intestata, etc.).

Per quanto riguarda gli ammortamenti si precisa che gli stessi sono stati calcolati sulla base della durata utile dei cespiti.

Le altre spese sono rappresentate in maniera abbastanza analitica e non necessitano quindi di particolari delucidazioni.

I proventi per prestazioni sono costituiti da quote di iscrizione ai corsi semestrali e biennali oltre che dai diritti di segreteria per il rilascio dei certificati.

Fra i proventi finanziari vi sono interessi maturati sui c/c bancari nonché su i titoli posseduti.

Tali proventi conseguiti hanno contribuito a far fronte alle ordinarie spese di gestione nonché all'assegnazione di ausili didattici pur in presenza di un calo delle iscrizioni ai corsi, evitando così un assottigliamento delle risorse con conseguente depauperamento del patrimonio della Scuola.

Ai sensi di legge si fa presente che tutti i Consiglieri elettivi nonché i Soci docenti hanno prestato la loro opera gratuitamente in conformità alle norme statutarie.

In merito alle risultanze di gestione viene proposto all'Assemblea degli Associati di coprire il disavanzo di gestione con il patrimonio netto.

All'invito ad approvare il bilancio consuntivo '98 base per il preventivo '99, l'Assemblea ha risposto favorevolmente all'unanimità.

### ■ Conclusioni.

L'anno che precede la nuova tornata elettorale per le cariche del periodo 1999-2002, non ostante i brividi sismici della impalcatura sanitaria del nostro paese, conclude piuttosto positivamente il triennio e, questo non perché viene affermato dal Presidente della Scuola, ma perché in realtà lo si può evincere da un'attenta ed obiettiva valutazione di cifre e di dati di fatto.

Per i risultati più strettamente etici e culturali potrebbe essere molto utile e significativo mettere a confronto quelli da noi conseguiti con quelli che si registrano in altre istituzioni operanti nello stesso settore in cui opera la Scuola Medica romana.

Infine non possiamo ignorare i riflessi che si proiettano in tutte le istituzioni, compresa la nostra, dalla situazione civile e sociale ed in particolare sanitaria che caratterizza il nostro paese nel difficile momento attuale. ■

*Prof. Marino Luminari*  
Presidente del Consiglio Direttivo della SMORRL

# L'IMPIEGO DEI FARMACI ANTIREUMATICI NELLA INSUFFICIENZA RENALE CRONICA ED IN CORSO DI EMODIALISI

■ di Eugenio Totti\* e Angela Antenucci

\* U.o.d. Nefrologia - Azienda Ospedaliera San Giovanni Addolorata, Roma

## ■ Introduzione

Nella pratica clinica quotidiana non è infrequente che il medico internista si trovi di fronte a un paziente sottoposto a dialisi periodica per insufficienza renale cronica terminale e contemporaneamente colpito da affezioni reumatiche. Ciò è tanto più vero qualora si consideri come spesso causa di nefropatie siano proprio processi morbosi di pertinenza reumatologica e come viceversa pazienti in trattamento emodialitico cronico con l'andar del tempo evidenzino l'insorgenza di affezioni ossee e articolari. Si pone quindi frequentemente il problema dell'uso di farmaci antireumatici che nel paziente dializzato presentano cinetiche modificate a causa dell'alterata eliminazione renale e dell'alterato legame proteico, ma ancor più per effetto della maggiore o minore dializzabilità.

La dializzabilità di un farmaco, ovvero la proprietà specifica di ogni singolo farmaco di essere rimosso dal plasma durante il trattamento emodialitico, dipende soprattutto da fenomeni di diffusione dal plasma al bagno di dialisi. I fenomeni diffusivi sono principalmente influenzati da due caratteristiche dei farmaci: il legame proteico e il peso molecolare, ma anche la permeabilità della membrana del dializzatore ed il volume di distribuzione dei farmaci stessi influenzano il loro il tasso di rimozione. La permeabilità della membrana è funzione delle dimensioni dei suoi pori, delle sue caratteristiche elettro-

che, dello sviluppo della sua superficie e della durata del trattamento. Un farmaco con un peso molecolare di 500 daltons è parzialmente dializzato con membrane convenzionali, mentre, per esempio, la vancomicina, il cui peso molecolare è di 1400 daltons, viene rimossa solo con membrane più permeabili quali si usano ad esempio in emodialisi continua. Allorché il peso molecolare dei farmaci aumenta, l'entità dei loro processi diffusivi progressivamente diminuisce cosicché la loro rimozione diviene sempre più dipendente dai fenomeni di ultrafiltrazione.

Anche il legame proteico dei farmaci risulta modificato nell'insufficienza renale in quanto in questa condizione patologica aumentano le concentrazioni plasmatiche di numerosi composti acidi che competono per i siti di legame dell'albumina e di altre proteine presenti nel plasma. Allorché coesista una sindrome nefrosica, il tasso di albumina plasmatica è per di più ridotto, ciò che comporta un aumento del rapporto tra la concentrazione dei farmaci liberi e di quelli legati; fenomeno, questo, da cui deriva una maggiore elevazione del tasso di farmaco libero dopo l'assunzione di ogni singola dose. Un altro peculiare fenomeno connesso all'uso dei farmaci antireumatici nel paziente uremico, in specie se giunto alla insufficienza renale terminale, consiste nel fatto che alcuni effetti collaterali di tali farmaci, diventano più temibili.

Ad esempio i Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei (FANS) inibiscono la produzione di prostaglandine e con questo meccanismo possono dar luogo ad una ulteriore riduzione della funzione renale residua, nonché ad una più accentuata ritenzione salina ed anche ad iperkaliemia.

Inoltre i FANS possono causare danni a carico del tratto gastroduodenale, per cui possono accrescere il rischio di sanguinamento da tale sede in pazienti che, come gli uremici, a questo rischio sono già esposti per loro conto.

I farmaci usati in campo reumatologico sono gli antinfiammatori non steroidei, i sali d'oro, gli antimalarici di sintesi, i farmaci corticosteroidi, la d-penicillamina, gli immunosoppressori, l'allopurinolo. Tra tali farmaci verranno presi in considerazione quelli di più comune impiego nella pratica clinica; saranno altresì illustrati gli aggiustamenti posologici che essi richiedono nei nefropatici e le accortezze da adottare qualora vengano usati in questi pazienti.

## ■ Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)

La maggior parte di essi sono in larga misura metabolizzati dal fegato, si legano in gran parte alle proteine plasmatiche, hanno uno scarso volume di distribuzione e vengono di poco rimossi dalla dialisi. Nell'uremia e nelle condizioni di ipoalbuminemia il loro legame proteico si riduce mentre aumenta il

loro volume di distribuzione. Inoltre come ogni altro farmaco caratterizzato da un forte legame proteico, i FANS possono spiazzare altri agenti farmacologici legati alle proteine, provocandone un transitorio aumento della quota libera nel siero.

È importante infine sottolineare che tutti i FANS inibiscono la sintesi delle Prostaglandine, le quali in una serie di affezioni come lo scompenso cardiaco congestizio, le malattie epatiche, le malattie emorragiche, il Lupus Eritematoso Sistemico con interessamento renale e l'insufficienza renale cronica, svolgono invece un ruolo importante nel mantenimento del flusso plasmatico dei reni. La funzione di questi ultimi, perciò, in tali circostanze, può peggiorare ad opera dei FANS.

- **IBUPROFEN (Brufen)**: metabolizzato dal fegato, il 45-60% viene eliminato per via renale sia immodificato (1%) che come metabolita. È legato per il 99% alle proteine plasmatiche. Non è necessario alcun aggiustamento posologico fino a che il GFR è <20 ml/min. Per valori di filtrato inferiori, si consiglia, invece, un dosaggio ridotto (200-400 mg ogni 6-10 ore). È solo in piccola parte dializzato (clearance dialitica di circa 26 ml/min) e non è necessario somministrarne una dose supplementare postdialitica.

- **INDOMETACINA (Indoxen)**: è il farmaco di elezione per il trattamento della pericardite nei pazienti dializzati cronici. Trasformato dal fegato in metaboliti inattivi, meno del 15% viene eliminato immodificato dal rene; ha un peso molecolare di 357 daltons ed è caratterizzato da un legame proteico di circa il 95% che resta invariato nell'insufficienza renale. Non è necessario alcun aggiustamento posologico nell'uremico e, dal momento che non sembra che la dialisi rimuova l'indometacina in modo significativo, non è neces-

saria alcuna dose supplementare alla fine del trattamento dialitico.

- **NAPROXENE (Naprosyn)**: legato per il 99% alle proteine plasmatiche, viene metabolizzato dal fegato in metaboliti inattivi e meno dell'1% viene eliminato per via renale immodificato. L'aggiustamento posologico non è richiesto nell'insufficienza renale ed inoltre non viene dializzato.

- **SALICILATI (Aspirina)**: trasformati a livello periferico in acido salicilico che viene poi metabolizzato dal fegato ed escreto, immodificato per il 5% in caso di urine acide, per l'80% in caso di urine alcaline. La concentrazione plasmatica dei salicilati, a parità di dose somministrata, è maggiore in caso di ridotto GFR o di ridotta secrezione da parte del tubulo prossimale. Inoltre la quota legata alle proteine si riduce allorché ci si trovi in presenza di una elevata concentrazione plasmatica di salicilati, di ipoprotidemia o di grave insufficienza renale. Per valori di GF >50 ml/min si può somministrare la normale dose di 0.5-1.0 g ad intervalli di 4 ore; l'intervallo di somministrazione deve essere portato ad almeno 6 ore quando il GFR è tra 10-50 ml/min in quanto si verifica una riduzione del suo legame proteico. Al di sotto di 10 ml/min devono essere usati con cautela. I salicilati sono eliminati con la emodialisi e pertanto necessitano di una dose supplementare di 0.5-1.0 g post-trattamento.

- **TENOXICA-I (Rexalgan)**: è metabolizzato dal fegato e si rinviene immodificato in percentuale trascurabile nelle urine, senza che vi si riscontrino metaboliti attivi. Ha un legame proteico del 99.3% che nell'insufficienza renale si riduce al 98.7 mentre la sua emivita passa da 64 ore a 50 ore: pertanto, anche allorché il GFR è assai ridotto, è possibile somministrarlo alla dose normale di 10-20 mg ogni 24 ore.

In letteratura mancano dati sulla sua dializzabilità.

- **SULINDAC (Clinoril)**: caratterizzato dal fatto che è l'unico FANS che sembra non inibire la produzione di prostaglandine a livello renale, è l'antiinfiammatorio di elezione nei nefropatici. Ha un legame proteico del 95% e viene metabolizzato in molti tessuti, incluso il fegato, in metaboliti attivi e inattivi. Circa il 50% della dose somministrata è eliminata nelle urine come metabolita inattivo, mentre meno dell'1% come metabolita attivo. Circa il 25% della dose viene rinvenuta nelle feci, e solo il 7% si rinviene immodificata nelle urine. La sua posologia deve essere ridotta a 100 mg/die soltanto per livelli molto bassi di filtrato glomerulare renale (GFR <20 ml/min), in quanto nell'uremia la sua conversione a metabolita attivo si riduce. Non è noto se il Sulindac sia dializzabile e quindi non ci sono dati sulla necessità di somministrarne una dose supplementare al termine di ogni seduta dialitica.

- **NIMESULIDE (Aulin)**: il suo legame con le proteine plasmatiche è del 96-99.3%, viene escreto soltanto per l'1-3% immodificato con le urine e non abbisogna di alcun aggiustamento posologico nell'insufficienza renale. Non ci sono dati sulla sua dializzabilità.

- **FENILBUTAZONE (Butazolidina)**: escreto immodificato per meno dell'1%, è caratterizzato da un legame proteico del 98-99%. È eliminato lentamente per metabolizzazione epatica. Nell'insufficienza renale il suo legame proteico diminuisce e l'emivita, normalmente di 70 ore, diminuisce di poco. Fino ad un GFR > di 10 ml/min non vi è necessità di variarne la posologia, mentre in pazienti con GFR < 10 ml/min ed in corso di dialisi se ne sconsiglia l'uso.

- **KETOPROFENE (Orudis), DICLOFENAC (Voltaren), PIROXI-**

**CAM (Feldene):** vengono escreti immo­dificati dal rene per meno dell'1%, e nel plasma sono veicolati dalle proteine per il 98-99%. Nell'insufficienza renale possono essere somministrati con i normali dosaggi quotidiani. In letteratura non ci sono dati sulla loro dializzabilità.

- **KETOROLAC (Lixidol, Toradol):** questo FANS viene escreto immo­dificato con le urine per il 5-10%, mentre la maggior parte del farmaco viene eliminato nelle urine sotto forma di coniugato acilglicuronide. Un suo metabolita attivo, il P-idrossi-ketorolac ha un'attività antiinfiammatoria pari al 20% del ketorolac e probabilmente contribuisce in maniera trascurabile all'effetto farmacologico complessivo. La diminuita clearance e l'aumentata emivita che si riscontrano nel paziente anziano e in quello nefropatico probabilmente derivano dall'accumulo del metabolita acilglicuronide che per idrolisi si riconverte in ketorolac. Per questo motivo si deve usare cautela nel suo impiego in caso di insufficienza renale o, addirittura da taluni autori ne è sconsigliato l'impiego. In letteratura non sono riportati dati sulla sua dializzabilità.

- **DIFLUNISAL (Diflusan):** è legato alle proteine plasmatiche per il 99% e, sebbene solo una piccola parte del farmaco assunta venga eliminata immo­dificata nelle urine (< 8%), nell'insufficienza renale tende ad accumularsi in modo considerevole ed il suo legame proteico si riduce fino al 54%. In caso di ridotta escrezione renale si riscontra accumulo di metaboliti acilglicuronati che per idrolisi si ritrasformano nel farmaco attivo. Per questa ragione i pazienti con  $GF < 50$  ml/min devono essere trattati con dosi ridotte anche del 50% (250 mg ogni 12-24 ore). Il Diflunisal non è dializzabile.

- **ACETAMINOFENE o PARACE-**

**TAMOLO (Tachipirina):** pur essendo metabolizzato per coniugazione epatica, il 3% della dose assunta viene escreta per via renale immo­dificata. Legato per il 10-20% alle proteine plasmatiche, in caso di iperdosaggio risulta nefrotossico a causa di un suo metabolita alchilante. Nell'insufficienza renale non è necessario alcun aggiustamento posologico fino ad un GFR di 10 ml/min (0.5-1.0 g ogni 4-6 ore), mentre per valori più rilevanti di insufficienza renale si consiglia di somministrare la stessa dose ad intervalli di almeno otto ore. Con la dialisi viene in parte eliminato e può essere quindi necessario un supplemento post dialitico di 0.5 g.

- **ALLOPURINOLO (Zyloric):** legato alle proteine plasmatiche in percentuale trascurabile (<5%), viene trasformato al livello epatico nel metabolita attivo ossipurinolo che viene eliminato dal rene e che in caso di accumulo può provocare rash cutaneo e miopatia. Pertanto la posologia dell'allopurinolo deve essere aggiustata in base al grado di insufficienza renale: per valori di  $GFR > 50$  ml/min si può mantenere il dosaggio di 300 mg/die, con GFR tra 10 e 50 ml/min si consiglia di non superare 200 mg al giorno, mentre con  $GFR < 10$  ml/min il dosaggio deve essere ridotto a 100 mg al giorno. Il trattamento standard di 4 ore di emodialisi riduce le concentrazioni sieriche di ossipurinolo di circa il 40%, pertanto è opportuno somministrare una dose supplementare alla fine della dialisi di 100 mg. In corso di insufficienza renale il trattamento con allopurinolo può determinare una sindrome tossica simil-vasculitica.

- **URATO-OSSIDASI (Uricozyme):** alternativo all'Allopurinolo, è spesso usato nei pazienti uremici o nei dializzati nei quali è frequentemente meglio tollerato. È un enzima in grado di trasformare l'acido urico in allantoina.

Il suo dosaggio è di 1000 Unità per via parenterale una o due volte al giorno in caso di insufficienza renale anche avanzata. Nel paziente uremico in fase dialitica si consiglia somministrarne 1000-2000 Unità solo al termine di ogni seduta dialitica.

- **PROBENECID (Benemid):** è un farmaco uricosurico caratterizzato da un legame proteico del 85-95 % e viene eliminato dal rene immo­dificato per l'1-5%. È legato per l'80% alle proteine plasmatiche e la sua emivita è tra 6 e 12 ore. Se ne sconsiglia l'uso per valori di  $GFR < 10$  ml/min, in quanto può provocare urolitiasi. Non ci sono dati sulla sua dializzabilità.

- **METHOTREXATE (Methotrexate):** legato alle proteine plasmatiche per il 20-57%, viene metabolizzato a livello epatico ma escreto immo­dificato per l'80-90% per via urinaria. Il suo metabolita attivo 7-OH methotrexate è caratterizzato da un'attività circa 200 volte inferiore. Il pH urinario alcalino ne aumenta la solubilità e ciò diminuisce il rischio di precipitazioni intratubulari o caliceali; inoltre l'alcalinizzazione delle urine ne aumenta la clearance renale. L'aggiustamento del dosaggio in corso di insufficienza renale è in funzione delle concentrazioni ematiche, tuttavia il suo uso deve essere sconsigliato in questi pazienti. Viene poco eliminato con la emodialisi (37 ml/min), e ancor meno con la dialisi peritoneale (clearance 5ml/min).

- **PREDNISONONE (Deltacortene):** è attivato a livello epatico in prednisolone che viene eliminato per via renale immo­dificato nella misura del 34%. Sebbene la cinetica del prednisone cambi in pazienti uremici, le implicazioni cliniche che ne derivano sono sconosciute. Nessun aggiustamento posologico è comunque richiesto nella insufficienza renale. Viene rimosso dalla dialisi ma, a causa del legame proteico



dose-dipendente, la velocità di rimozione è complessa e concentrazione-dipendente. In ogni caso la quantità rimossa con la dialisi non è tale da dover comportare un aggiustamento della dose.

- **AZATHIOPRINA (Azatioprina):** caratterizzata da un legame proteico del 30%, viene trasformata primariamente nel metabolita attivo 6-mercaptopurina legato per il 20 % alle proteine plasmatiche. Alte dosi plasmatiche di 6-mercaptopurina possono provocare cristalluria ed ematuria. L'insufficienza renale diminuisce il tasso di eliminazione dei metaboliti della azatioprina ma non ne modifica l'attività biologica, probabilmente perché la molto rapida inattivazione metabolica dei metaboliti biologicamente attivi ne limita la durata di attività. Per questo motivo, fino a un GFR > 10 ml/min non è necessario alcun aggiustamento posologico. Il dosaggio va moderatamente ridotto solo se il GFR è < 10 ml/min. È solo in piccola parte eliminata dal trattamento dialitico. È sconsigliato somministrarla in associazione con l'allopurinolo in quanto ne viene incrementata l'attività farmacologica.

- **CICLOFOSFAMIDE (Endoxan):** legata per il 17% alle proteine plasmatiche, viene trasformata dal fegato in metaboliti attivi e inattivi. Il 5-10% della dose assunta viene rinvenuta immutata nelle urine. Un aggiustamento posologico è richiesto nell'insufficienza renale grave, ovvero con GFR < 20 ml/min ed in questo caso si consiglia di somministrarla al dosaggio normale ma ad intervalli di 18-24 ore. Alcuni autori consigliano di ridurre la dose iniziale di ciclofosfamide già con valori di creatinemia di 2 mg/dl: in questo caso si deve somministrare 0.75-1 mg/kg/die monitorizzando accuratamente la conta dei leucociti e la creatinemia al fine di successivi aggiustamenti posologici. Viene moderatamen-

te dializzata per cui si consiglia di somministrare metà dose dopo il trattamento dialitico. Può provocare un'inappropriata secrezione di ADH.

- **PENICILLAMINA (Pemine):** legata alle proteine plasmatiche per l'80%, viene escreta immutata per via renale per il 40%. Il suo uso deve essere evitato allorché il GFR è < 50 ml/min a causa della sua nefrotossicità. L'emodialisi ne diminuisce la concentrazione sierica di circa un terzo.

- **SALI D'ORO (Ridaura):** farmaci nefrotossici, sono legati per il 60% alle proteine plasmatiche. Dal 60 al 90 % dell'oro somministrato per via parenterale e fino al 50% dell'oro assunto per via orale viene eliminato per via renale per un prolungato periodo di tempo (l'emivita è di circa 250 giorni per l'oro somministrato per via parenterale e di 70-80 giorni per l'oro assunto per os); per questo motivo devono essere somministrati con cautela allorché il GFR risulti < 50 ml/min. Sono in piccola parte rimossi con la dialisi.

- **COLCHICINA (Colchicina):** veicolata dalle proteine plasmatiche in percentuale trascurabile, viene escreta dal rene immutata per il 10%. La emivita che è di 2 ore, non si modifica nell'insufficienza renale.

Nel paziente dializzato e nel nefropatico con GFR < 10 ml/min deve essere usato il 50% del dosaggio usuale. Non viene eliminata con l'emodialisi.

- **CICLOSPORINA (Sandimmun):** è un farmaco nefrotossico in quanto può determinare una diffusa fibrosi dell'interstizio renale. Nel plasma è legato per il 90-95% alle proteine e viene eliminato immutato con le urine per meno del 2%. Viene metabolizzato per il 99% dando luogo ad almeno 15 metaboliti. Non vi è un'unica via metabolica principale. L'eliminazione avviene principalmente per via biliare attraverso il sistema enzimatico microsomiale epa-

tico del citocromo P-450. Non si richiede alcuna modifica posologica anche in caso di GFR < 10 ml/min. Tuttavia poiché la ciclosporina può alterare la funzione renale, è necessario determinare accuratamente il valore pre-trattamento della creatinemia; se durante il trattamento tale parametro supera del 30% i valori basali è necessario ridurre il dosaggio di ciclosporina. Se la creatinemia aumenta oltre il 50% del valore basale è obbligatorio ridurre la dose del 50%. Se la riduzione del dosaggio non è sufficiente a diminuire i valori di creatinemia entro un mese, è necessario interrompere il trattamento. Non viene eliminato con la emodialisi (< 1%), né con la dialisi peritoneale. Sebbene inattivi, i suoi metaboliti cross reagiscono con gli anticorpi usati per determinazioni radioimmunologiche della ciclosporinemia, facendo pertanto registrare valori falsamente elevati del farmaco, ciò che peraltro non accade con i più evoluti metodi cromatografici. ■

## BIBLIOGRAFIA



- 1) BRATER DC., *Manual of Drug Use in Clinical Medicine*, 7<sup>th</sup> ed., Improved Therapeutics, Indianapolis, 1996.
- 2) SCHRIER RW, GAMBETOGGIO JG, *Handbook of Drug Therapy in Liver and Kidney Disease*, Little, Brown and Company, Boston/Toronto/London, 1991.
- 3) BAKRIS GL., TALBERT R., *Drug dosing in patients with renal insufficiency*. Postgraduate Medicine 1993; 94 (8): 153-164.
- 4) BROUARD A., BROUARD R., SERRURIER S., CONORT O., OLIARY J., *Posologie des antalgiques chez l'insuffisant rénal*. Therapie 1993; 48: 109-14.
- 5) BENNETT WH., ARONOFF GR., GOLPER TA. ET AL., *Drug Prescribing in Renal Failure: Dosing Guidelines for Adults*, 3rd ed. American College of Physicians, Philadelphia, 1994.

# LA DIAGNOSI DI LABORATORIO DELLA TOXOPLASMOSI OGGI

■ di Henny Pentimalli

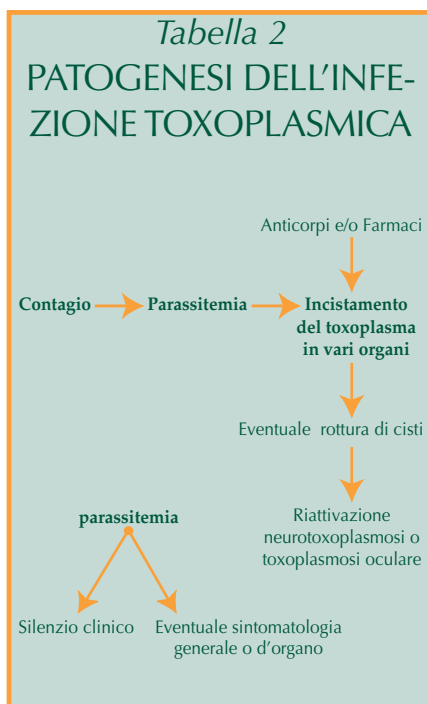
Centro "G. Lelli" per lo studio della toxoplasmosi - U.o.d. Anatomia e Istologia Patologica (Primario: Dott. M. Amini) - Azienda Ospedaliera San Giovanni Addolorata, Roma

Il rapporto infezione-malattia nella toxoplasmosi è di 10:1. È tuttavia importante sia riconoscere l'avvenuta infezione, cioè lo stato immunitario del soggetto, sia disporre di tecniche appropriate alla diagnosi di malattia. Infatti il polimorfismo sintomatologico con cui la toxoplasmosi può presentarsi necessita di una conferma di laboratorio. Nella *Tabella 1* sono rappresentate le forme cliniche della toxoplasmosi acquisita:

**Tabella 1**  
**FORME CLINICHE DELLA TOXOPLASMOSI ACQUISITA**

- 1) Forma generalizzata-simultifosa
- 2) Linfoadenopatia
- 3) Neurotoxoplasmosi
- 4) Toxoplasmosi oculare

Come in altre malattie infettive, la reattività immunitaria dell'ospite, oltre alla virulenza del parassita, condiziona l'espressione della malattia. Inoltre la localizzazione nervosa od oculare della toxoplasmosi, a causa delle particolari condizioni di circolo (barriera ematoencefalica o ematooculare) può non influenzare la reazione immunitaria dell'organismo: in questi casi sarà necessario dimostrare "in loco" l'esistenza del parassita o la produzione locale di anticorpi.



La *Tabella 2* illustra la patogenesi dell'infezione toxoplasmica. In tutti questi casi il laboratorio può concorrere a definire se si tratti di:

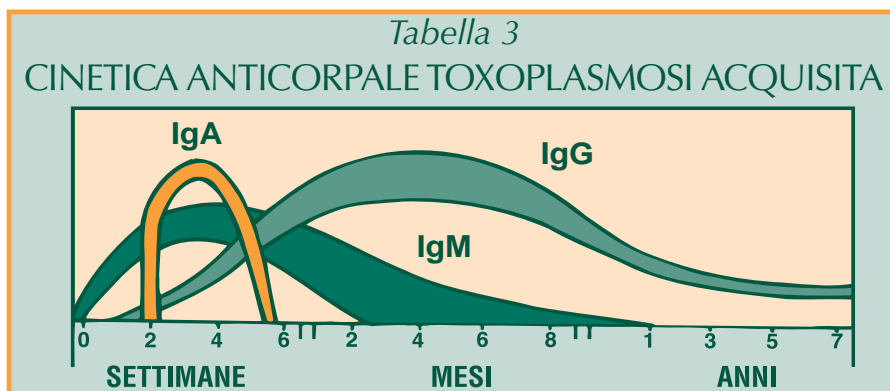
- A) Infezione primaria in fase acuta;
  - B) Infezione progressa;
  - C) Riattivazione;
- sulla base della valutazione della

tipologia della risposta immune o dell'isolamento del toxoplasma da vari liquidi biologici o tessuti. La cinetica anticorpale della toxoplasmosi acquisita è espressa nella *Tabella 3*:

Le forme cliniche della toxoplasmosi congenita sono così suddivise (Thalhammer) (1):

- 1) Toxoplasmosi viscerale o generalizzata.
- 2) Forma cerebrale o encefalite florida.
- 3) Stadio delle lesioni postencefalitiche.

Queste ultime rappresentano la maggioranza dei casi di toxoplasmosi congenita e sono inquadrabili o nella classica tetraide di Sabin: idrocefalo, corioretinite, calcificazioni endocraniche, convulsioni o più spesso in forme oligosintomatiche. (2) I 2/3 delle toxoplasmosi congenite è asintomatica alla nascita ma può dar luogo a sequele tardive (soprattutto oculari e neurologiche): solo il monitoraggio sierologico del nato da madre con infezione accertata o sospetta in gravidanza può confer-



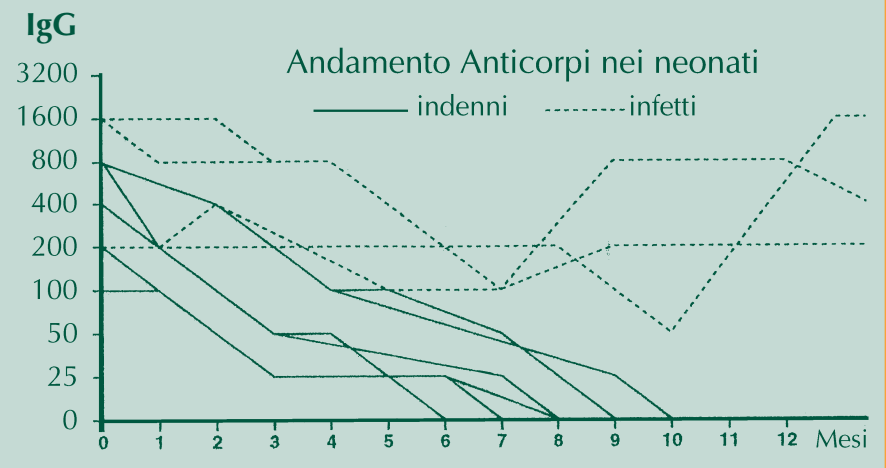
mare o escludere la diagnosi di infezione congenita, per attuare prontamente le opportune misure terapeutiche. Per quanto riguarda la sierologia della forma congenita (essa occorre nel 40% delle infezioni primarie in gravidanza) vi è da segnalare come solo gli anticorpi materni di tipo IgG superano la barriera placentare e che il feto risponde ad una stimolazione antigenica con la produzione (a partire dal 4° mese di vita intrauterina) di IgM e IgA. Le IgG materne - dopo la nascita - vengono progressivamente eliminate, mentre in caso di infezione congenita, alla risposta IgM IgA, seguirà la produzione di IgG autoctone.

Nella *Tabella 4* è illustrata la cinetica anticorpale del neonato. Infine è da notare come la complessità antigenica del toxoplasma (antigeni di membrana, citoplasmatici, precoci, tardivi) rappresenti un mosaico che dà luogo ad un reclutamento di cloni anticorpali diversi, sia in senso qualitativo che in senso di affinità di legame, progressivamente crescente. Le metodiche di laboratorio per la diagnosi di toxoplasmosi possono essere classicamente distinte in metodi diretti e indiretti. I metodi indiretti consistono nel registrare, attraverso la ricerca degli anticorpi specifici, la reazione dell'ospite al parassita. I metodi diretti sono volti all'isolamento del toxoplasma dai vari liquidi biologici o da tessuti, tenendo presente che il toxoplasma è un parassita endocellulare obbligato e non può essere coltivato su alcun terreno.

#### ■ Metodi indiretti

1) Il primo metodo descritto per la diagnosi sierologica della toxo-

*Tabella 4*  
CINETICA ANTICORPALE TOXOPLASMOSI CONGENITA



plasmosi è il Dye Test o test di Sabin-Feldmann (3). Esso è basato sull'osservazione microscopica delle alterazioni provocate da un siero immune, ossia contenente anticorpi specifici, sulla membrana del parassita. Tali alterazioni consistono principalmente nella rottura di questa membrana con conseguente fuoriuscita di citoplasma, fenomeni che corrispondono in pratica ad una lisi batterica. Tutto ciò si traduce in perdita di tingibilità del parassita trattato con blu di metilene.

Il test svela anticorpi totali ed ha un tempo di esecuzione di circa 4 ore. Tale metodo, che rappresenta comunque un test di riferimento, è stato attualmente pressoché abbandonato a favore di tecniche altrettanto sensibili e specifiche che non richiedono toxoplasmi viventi (rischio di contagio per gli operatori, necessità di uno stabulario per mantenere il ceppo di toxoplasma nei topini).

2) Test di immunofluorescenza indiretta (IF): consiste nel porre a contatto diluizioni scalari del siero del paziente con toxoplasmi fissati su di un vetrino.

Il complesso antigene-anticorpo così formato viene rivelato mediante trattamento del preparato, dopo un opportuno tempo di incubazione a 37°, con antisiero anti-anticorpi umani coniugato con fluorescina.

Se era presente, adeso al toxoplasma, l'anticorpo specifico, il sistema rivelatore renderà il toxoplasma, esaminato al microscopio a luce U.V., omogeneamente fluorescente; tale fluorescenza si riduce progressivamente nelle diluizioni successive, proporzionalmente al decremento degli anticorpi.

Questo test può essere ritenuto per specificità e sensibilità analogo al dye test, come test di riferimento, ma richiede una particolare esperienza al microscopio dell'esaminatore.

A seconda che l'antisiero usato sia diretto verso Ig totali o IgG o IgM o IgA, verranno evidenziati solo gli anticorpi desiderati. Il test di IF volto ad evidenziare IgM prende il nome di test di Remington, dallo studioso che per primo lo mise in atto. Per anni unico test a disposizione per la determinazione delle IgM è attualmente in disuso.

Attualmente si preferiscono per la ricerca di IgM specifiche, i test immunoenzimatici.

3) Test di deviazione del complemento: per anticorpi totali; metodica indagativa nell'esecuzione e perciò poco usata.

4) Reazione di emoagglutinazione: a) emazie umane o animali possono fungere da supporto inerte per una reazione di agglutinazione indiretta: eritrociti sensibilizzati con antigene toxoplasmico agglutinano a contatto con siero immune. Test poco utilizzato.

b) L'antigene toxoplasmico può essere adeso a particelle immunologicamente inerti, quali collodio, bentonite, lattice di polistirolo, come supporto per l'antigene solubile estratto dai toxoplasmi allo scopo di aumentare la superficie di reazione. Test da sconsigliare vivamente per possibili aspecificità e mancata discriminazione fra le varie classi anticorpali.

5) Agglutinazione diretta (AD): introdotto da Fulton, questo test è uno dei più maneggevoli e utili nella diagnostica sierologica della toxoplasmosi. Consiste nel mettere a contatto diluizioni scalari del siero in esame con una quantità fissa di una sospensione di toxoplasmi fissati in formolo ed osservare l'eventuale azione agglutinante degli anticorpi sui toxoplasmi.

Il test si esegue in pozzetti di piastre di polistirene e si considera positivo quando gli anticorpi presenti, legandosi ai toxoplasmi, ne determinano l'agglutinazione in forma di reticolo finemente organizzato nei pozzetti di reazione. Tempo di esecuzione minimo: 6 ore, meglio leggere la reazione dopo una notte a temperatura ambiente.

Questa reazione mette in evidenza anticorpi totali ma può essere usato per individuare anticorpi di tipo IgM dopo trattamento dei sieri con 2 mercaptoetanolo. Questo agente distrugge i ponti disolfuro che uniscono le molecole pentamere delle IgM e quindi le elimina dal siero; la ripetizione del test dopo 2 ME potrà allora dare un risultato inferiore nel caso fossero stati presenti nel campione tali anticorpi.

6) ISAGA (Immunosorbent agglutination assay): il principio di tale metodica, che ricerca anticorpi di tipo IgM o IgA, si basa sulla cattura di tali anticorpi da parte di un antisiero adeso al pozzetto di una piastra di polistirene. Gli anticorpi eventualmente catturati vengono posti a contatto con diluizioni scalari di una sospensione di toxoplasmi fissati; se presenti, gli anticorpi determinano l'agglutinazione dei toxoplasmi in proporzione alla loro quantità. Tale metodica, di relativamente recente introduzione, può ritenersi una agglutinazione "selettiva". Nella determinazione delle IgA è ritenuta da alcuni autori più sensibile rispetto ai metodi immunoenzimatici per la rilevazione dello stesso tipo di anticorpi.(4)

Per quanto attiene alle IgM, questo test nella diagnostica di infezione congenita è considerato molto sensibile e specifico; nella forma acquisita può invece rivelarsi positivo ad alto titolo anche tardivamente rispetto all'epoca di insorgenza dell'infezione. I risultati vengono espressi in indice, laddove un indice > di 6 è positivo. Tempo di esecuzione 24 ore per l'espletamento della prova e lettura dei risultati, peraltro visivamente simili a quelli dell'AD.

7) Test Immunoenzimatici (E.L.I. S.A.) (5): di introduzione successiva ai più classici tests, hanno rapidamente invaso il mercato dei diagnostici della toxoplasmosi per una serie di motivi: maneggevolezza, economicità, possibilità di esecuzione mediante apparecchiature automatiche. Essi comprendono un insieme di metodiche in cui il complesso immune antigene (toxoplasma) - anticorpo (IgG, IgM, IgA) viene evidenziato da un sistema rivelatore costituito da un antigene o anticorpo marcato con enzimi. La quantità di enzima legato è proporzionale alla quantità di complessi immuni formati. L'enzima è poi messo a contatto con il substrato corrispondente, sviluppandosi così una reazione colorimetrica, dosabile spettrofotometricamente. I valori di densità ottica ottenuti, proporzionali alla concentrazione nel campione di anticorpi specifici vengono espressi in unità rispetto ad una curva costruita con sieri standard a concentrazione di anticorpi nota. Alla fase solida (pozzetto di piastra di polistirene) può essere adeso l'antigene toxoplasmico o un antisiero specifico per l'anticorpo (sistemi a cattura). Mediamente i risultati si ottengono in 4 ore. Nell'intento di acquisire modelli diagnostici ottimali si pone lo studio dell'interazione fra antigene e anticorpo.

Tale rapporto è definito affinità ed il rapporto tra più antigeni e più anticorpi costituisce l'avidità di un complesso di anticorpi diretto verso un antigene complesso, in questo caso il toxoplasma. (6-7) Una bassa avidità predomina nelle fasi precoci dell'infezione, mentre una elevata avidità è caratteristica delle fasi più avanzate della stessa infezione. Il principio della tecnica consiste nel

determinare la "resistenza" alla rottura dei legami fra antigeni e anticorpo specifico, in pratica: fase precoce dell'infezione = bassa avidità = bassa resistenza, fase avanzata dell'infezione = alta avidità = alta resistenza. Il "limite" relativo di questa metodica è dovuto alle modificazioni che la curva di avidità subisce nel corso del trattamento terapeutico specifico. Cioè in caso di infezione acuta l'azione dei farmaci antitoxoplasma determina, tramite la distruzione dei parassiti, un blocco della stimolazione antigenica sul sistema immunitario, interrompendo la normale evoluzione della curva in salita dell'avidità anticorpale.

Può tuttavia, una volta posta la diagnosi, rivelarsi questo "arresto" quasi significativo dell'efficacia dell'intervento. Da quanto finora esposto non è possibile, soprattutto in caso di diagnosi più difficili, pensare che esista un "test verità". È perciò con il concorso di più parametri che si può ragionevolmente evidenziare una fase dell'infezione (acuta o pregressa) e una datazione dell'infezione: aumento significativo delle IgG, associato al decremento delle IgM, aumento dell'avidità a 2 settimane dal primo esame.

### ■ Metodi diretti

Tra i metodi diretti in ordine di comparsa sulla scena diagnostica ricordiamo: 1) inoculazione di materiale biologico nel topino.

Topi albini, sieronegativi al toxoplasma, vengono inoculati per via intraperitoneale, con sangue, liquor, omogenati di placenta ... etc. Dopo 2 settimane si procede al prelievo di sangue dal topino per verificare l'eventuale sieroconversione, indice di presenza dei toxoplasmi nel materiale inoculato.

Se non interviene la morte dell'animale per toxoplasmosi acuta, dopo 6 settimane dall'inoculo si procede al sacrificio del topino, prelevandone gli organi bersaglio del toxoplasma (cervello, fegato, diaframma) per la ricerca di cisti toxoplasmiche su preparati istologici tradizionali o su preparati a fresco per apposizione. La ricerca può essere effettuata dopo fissazione e colorazione istologica tradizionale (Giemsa) delle cisti ed osservazione al microscopio ottico o condotta con anticorpi antitoxoplasma coniugati con fluorescina: reazione di immunofluorescenza diretta ed osservata al microscopio a fluorescenza. Il metodo dell'inoculazione - per definizione prova regina della presenza di toxoplasmi nei materiali in esame, ha però il difetto di richiedere tempi lunghi per l'esecuzione. Rimane però test l'"obbligatorio" di conferma di qualsiasi altro metodo di ricerca diretto più recentemente introdotto.

2) Coltura cellulare. Monostrati di fibroblasti umani vengono inseminati con il materiale biologico in esame. La presenza di toxoplasmi si evidenzia entro 48 ore con tecniche di immunofluorescenza. La sensibilità di tale metodica è inferiore alla prova biologica (53% contro 73%).

3) Tecniche di biologia molecolare. Le limitazioni insite nelle due metodiche ora descritte sottolineavano la necessità di reperire un metodo nel contempo rapido, sensibile e specifico per dimostrare la presenza del toxoplasma nel campione. È apparso dunque importante applicare nella diagnostica della toxoplasmosi le tecniche di biologia molecolare. Il DNA contenuto nel nucleo cellulare, come è

noto, conserva e trasmette l'informazione genetica specifica. Se il genoma di un agente infettante è stato identificato sia pure relativamente ad una parte limitata, ma rappresentativa, specifica dell'agente stesso, questa parte può rappresentare un target di identificazione dell'agente infettivo stesso, soprattutto se il target è più volte contenuto e ripetuto nel genoma.

La PCR (polymerase chain reaction) applicata alla diagnosi di toxoplasmosi si propone di identificare il toxoplasma mediante evidenziazione di sequenze del suo DNA in un campione, servendosi di un breve segmento di DNA, a sequenza nucleotidica nota, definita "probe" o "primer", complementare al "target" specifico. La sensibilità della PCR è tale che una singola molecola di DNA può essere evidenziata mediante tecniche di amplificazione. Le fasi operative che consentono di ottenere i risultati in 24-48 ore prevedono schematicamente: a) separazione della matrice e/o cellule su cui eseguire il test; b) estrazione del materiale genomico e verifica della purezza del medesimo; c) scelta delle sequenze del genoma target identificabili mediante l'uso dei primers adeguati; d) denaturazione del DNA ad alta temperatura (allo scopo di sdoppiare l'elica); e) appaiamento dei primers sintetici complementari; f) amplificazione, cioè aumento, replicazione del numero di target-primers ottenuti nella fase precedente per azione dell'enzima DNA polimerasi; g) evidenziazione dell'avvenuta amplificazione e controllo della specificità delle bande ottenute mediante elettroforesi su gel d'agarosio, confrontando i risultati del campione con quelli di un controllo positivo noto.

La reazione di evidenziazione può anche essere effettuata mediante marcatura del DNA ottenuto con enzimi e lettura spettrofotometrica. In tal modo la reazione diviene "semiquantitativa".

La sensibilità del metodo, pari al 100%, è di per sé un limite perché la contaminazione anche minima del campione può dar luogo a falsi positivi, pertanto l'esecuzione di metodiche di PCR richiede locali di laboratorio specificamente dedicati ed una precisa conoscenza dei fattori che influiscono sulla reazione stessa e sulle modalità per ovviare a essi.

Le tecniche di PCR sono utilmente applicate nella diagnosi prenatale in cui si ricerca il genoma del toxoplasma nel liquido amniotico o nel sangue fetale ottenuto mediante cordocentesi. A completamento della diagnosi prenatale si può ricercare nel sangue fetale una serie di parametri non specifici, ma predittivi di infezione, quali: leucocitosi, piastrinopenia, aumento IgM totali,  $\gamma$  GT, frazione C4 del complemento.

Per quanto attiene alla diagnostica delle forme di toxoplasmosi oculare, la sierologia oculare tiene conto della quantità di anticorpi contenuti nell'umor acqueo e nel siero in rapporto alla quantità di immunoglobuline totali nei due liquidi: la *Tabella 5* esprime (secondo Remky), il coefficiente delle attività anticorpali dell'umor acqueo. Significativo è il valore di  $C > 1$ .

Attualmente per la diagnosi di laboratorio della neurotoxoplasmosi (frequente nei malati da HIV) o delle forme oculari si ricorre alla tecniche di biologia molecolare prima descritte (10-11). Nella tabella 6 sono riassunti i metodi di laboratorio da usare a seconda degli obiettivi diagnostici proposti. ■

*Tabella 5*  
COEFFICIENTE DELLE ATTIVITÀ ANTICORPALI DELL'UMOR ACQUEO

$$C = \frac{\text{Titolo Ab nell'U.A.}}{\text{Titolo Ab nel siero}} \times \frac{\text{Quantità Ig nel siero}}{\text{Quantità Ig nell'U.A.}}$$

*Tabella 6*  
DIAGNOSI DI LABORATORIO TOXOPLASMOSSI

OBIETTIVI DIAGNOSTICI	ANTICORPI	TEST
● Prevalenza nella popolaz.	Ab totali o IgG	AD. e/o ELISA IgG
● Determ. stato immunitario in epoca preconcezionale	Ab totali o IgG	AD. e/o ELISA IgG
● Follow-up sieronegative in gravidanza	IgG e IgM	ELISA IgG e/o AD. ELISA IgM
● Diagnosi infez. nella gravida	IgG+avidità IgM IgA	IF; AD+AD dopo 2 ME ELISA IgM (2 metodi) ELISA IgA ELISA IgG
● Monitoraggio terapia nelle gravide	idem	idem
● Diagnosi prenatale	idem + Amniocentesi e/o Cordocentesi	idem + Prova biologica +PCR su liquido amniotico e/o sangue fetale+ segni aspecifici sangue fetale
● Diagnosi e follow-up neonatale	IgG IgM IgA	IF; AD+AD dopo 2ME, ELISA IgG, ELISA IgM (2 metod.) ELISA IgA Isaga IgM + Isolamento toxoplasma placenta PCR + prova biologica

## BIBLIOGRAFIA



- 1) THALHAMMER O., *Patologia umana prenatale Pem*, Roma 1971.
- 2) WILSON, C.B., REMINGTON, J.S., STAGNO, S. REYNOLDS, D.W., *Development of adverse sequelae in children borns with subclinical congenital toxoplasma infection*, Pediatrics, 66: 767-774, 1980 a.
- 3) SABIN A.B., FELDMAN H.A., *Dyes as microchemical indicators of a new immunity phenomenon affecting a protozoon parasite (toxoplasma)*, Science, 108: 660-63, 1948.
- 4) BESSIERES M.A., ROQUES C., BERREBI A. e Al., *IgA antibody response during acquired and congenital toxoplasmosis*, J. Clin Pathol. 45: 605-608, 1992 b.
- 5) ENGVALL E., PERLMANN P., *Enzyme-linked immunosorbent assay (E.L.I.S.A.) quantitative assay*, Immunochemistry 8: 871-874, 1971.
- 6) HOLLIMAN R.E., RAYMOND R., RENTON N. e Al., *The diagnosis of toxoplasmosis using IgG avidity*, Epidemiol Infect. 112: 399-408, 1994.
- 7) LECOLER B., PUCHEU B., *Intéret de l'étude de l'avidité des IgG pour le diagnostic de la toxoplasmose*, Pathol Biol. 41: 155-158 1993.
- 8) DUPUY-CAMET, J.; BOUGNOUX, M.E.; LAVAREDA DE SOUZA, S. e al. *Comparative value of PCR and conventional biological tests for the prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis*, Ann. Biol. Clin. 50: 315-319, 1992.
- 9) HIN J.A., FILICE C.F., *Detection of T.G. parasitemia by gene amplification, cell culture and mouse inoculation*, J. Clin. Microbiol 30 (12): 3181-84, 1992.
- 10) ANGEL S., MAERO E., BLANCO J.C. e Al., *Early diagnosis of toxoplasmic encephalitis in AIDS patients by dot blot hybridization analysis*, J. Clin;Microbiol. 30: 3286-87, 1992.
- 11) CAZENAVE J., CHEYROU A., AOUIZERATE F. e Al., *Detection of toxoplasma in aqueous humor by using the PCR* Ann, Biol. Clin. 50: 357-8, 1992 b.

## CORSO PER COORDINATORI DI FORMAZIONE IN SANITÀ

■ di Antonietta Centra

*Dirigente 1° livello - Divisione di Ematologia - Ospedale Civile di Latina*

Uno degli elementi cardini della futura legge delega è l'impegno manifestato verso la formazione permanente, che è considerata attività basilare nelle neonate Aziende sanitarie e da cui deriva la volontà di creare, nell'ambito delle aziende stesse, la figura dei "coordinatori di formazione."

Questi potranno supportare la dirigenza medica e non nella valutazione e messa in atto di processi formativi, coerenti con i bisogni dei fornitori.

Sulla base di tale presupposto la Scuola Medica Ospedaliera di Roma e della Regione Lazio (SMORRL), nella persona del suo Presidente Prof. Marino Luminari, ha collaborato con l'Ordine dei Medici di Latina, e con il suo Presidente, Dott. Giovanni Maria Righetti, alla realizzazione di un corso sperimentale per coordinatori di formazione che si è tenuto a Latina nelle giornate del 22, 23 e 24 aprile scorso.

Hanno partecipato al corso in qualità di allievi 21 dirigenti medici ospedalieri, già docenti della SMORRL, iscritti all'Ordine dei Medici di Latina, i quali hanno aderito con entusiasmo all'iniziativa.

La didattica è stata affidata al Dott. Massimo Barindelli, manager responsabile del

Servizio Scientifico della Zeneca Spa e capo struttura di un nucleo di circa 400 unità operative, che ha affrontato tematiche di estrema importanza quali:

- a) i fondamenti della comunicazione;
- b) i principi della formazione/apprendimento negli adulti;
- c) i principi organizzativi della formazione;
- d) i sistemi di controllo della efficacia/efficienza formativa.

L'incontro ha rappresentato un punto di partenza per l'Azienda Sanitaria Locale di Latina nella costituzione di un gruppo di coordinatori di Formazione.

Allo scopo di verificare il risultato raggiunto, a seguito di tale esperienza, è in fase di organizzazione un prossimo corso semestrale della SMORRL che dovrebbe esprimere le linee guida già concordate.

Quale coordinatrice della Scuola Medica presso l'Ospedale di Latina desidero ringraziare il Prof. Luminari, il Dott. Righetti, il Dott. Barindelli nonché i colleghi che hanno partecipato attivamente a questa iniziativa, per il loro prezioso contributo che ha permesso la realizzazione del primo corso nazionale per coordinatori di formazione in Sanità a Latina. ■

# RESOCONTO DELLE "GIORNATE MEDICHE VITERBESI 1999"

■ di **Domenico Leone**

*Dirigente 1° livello, Gastroenterologo - Divisione di Medicina Generale - Ospedale Civile di Viterbo*

**T**ra il 24 aprile e il 19 giugno 1999, Viterbo è stata sede prestigiosa delle "Giornate Mediche Viterbesi 1999". Scopo dell'iniziativa, promossa dalla Scuola Medica Ospedaliera di Roma e della Regione Lazio, è quello di fornire ai partecipanti un aggiornamento scientifico di alto livello, coinvolgendo anche la realtà della provincia.

Come relatori e moderatori delle giornate, sono stati invitati professionisti esperti nelle varie specialità mediche. Alle "Giornate Mediche Viterbesi" hanno aderito quattro organizzazioni sindacali mediche ed è stato concesso il patrocinio della Regione Lazio, della Provincia di Viterbo, nonché del Comune, della ASL, della Camera Di Commercio e dell'Ordine dei Medici della provincia.

La prima giornata, interamente dedicata alla gastroenterologia, si è svolta il 24 aprile presso la sala delle conferenze della C.C.I.A.A. di Viterbo, sede del Convegno per l'intera durata dei lavori.

È stata una giornata di lavori intensa per qualità e quantità degli interventi caratterizzati da altissimo spessore scientifico.

La prima giornata è stata anticipata, la sera del 23 aprile, dalla presentazione del programma alle autorità civili, religiose, amministrative e scientifiche. In una delle storiche sale dell'antico Convento

dei Padri Agostiniani della S. S. Trinità, erano infatti presenti: il Vescovo di Viterbo, Mons. Lorenzo Chiarinelli; l'europarlamentare Antonio Tajani; il direttore generale della ASL di Viterbo, Francesco Ripa di Meana; il presidente della Provincia di Viterbo, Giulio Marini, con gli assessori Gabbianelli e De Cesaris; il Dottor Vincenzo Bruni in rappresentanza del sindaco di Viterbo Meroi.

Il Professor Marino Luminari ha portato con il suo intervento il saluto della Scuola Medica Ospedaliera di Roma e della Regione Lazio, mentre i rappresentanti delle organizzazioni mediche hanno, a loro volta, portato i saluti delle rispettive associazioni.

Il Professor Giambattista Lo Monaco, presidente del convegno, e il Dottor Domenico Leone, coordinatore scientifico, hanno dettagliatamente illustrato i programmi, gli scopi e le iniziative della manifestazione. Particolarmente emozionante l'intervento del Dottor Gualtiero Fioretti, medico oncologo, che ha portato la sua personale e drammatica esperienza con una lettura su "Il Cancro tra Scienza e Umanesimo". La seconda giornata del 22 maggio, dedicata agli "Aggiornamenti in medicina interna" e la terza del 19 giugno, destinata ad un incontro a carattere multidisciplinare, hanno chiuso i lavori di questo appuntamento viterbese. ■

## SCUOLA MEDICA OSPEDALIERA DI ROMA E DELLA REGIONE LAZIO (SMORRL)

Segreteria: B.go S. Spirito, 3 - 00193 Roma Tel. 06/68802626/68352411 Fax 06/68806712

### CONSIGLIO DIRETTIVO

- Presidente: M. Luminari
- Vice-Presidente: A. De Laurenzi
- Tesoriere: R. Picardi
- Consiglieri Elettivi: L. Capurso, F. De Marinis, F. De Nuccio, G. De Simone, E. Fedele, E. Giovannini, G. B. Grassi, L. Persico, Q. Piacevoli
- Consiglieri di Diritto: M. Amadei, L. Benedettelli, T. Cuomo, A. M. Martelli, A. Panegrossi, A. Perrone, G. Visco
- Revisori dei Conti: F. Lo Iacono, L. Cardillo, F. Feliciani
- Direttore Amministrativo: S. Rijli

### BOLLETTINO DELLA SMORRL

Autorizzazione Tribunale di Roma n.86/95 del 18/02/95

- Direttore Responsabile: M. Luminari
- Direttore Scientifico: L. Persico
- Comitato di redazione: L. Cardillo, D. Manfellotto, L. Persico, V. Rulli, G. Visco
- Coordinamento redazionale: P. Colletta
- Grafica e impaginazione: Edizioni Primus
- Stampa: Nuova Tipografia Loffari