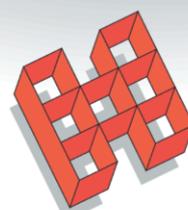


IMPEGNO OSPEDALIERO

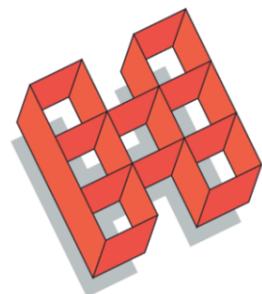
sezione scientifica

Anno XLI n. 1 Gennaio-Giugno 2021

• Tanscatheter aortic valve implantation (TAVI) • Cortinarius: un genere di funghi nefrotossici e probabilmente antitumorali • ¹²³I-MET Aiodobenzylguanidine • Tako-Tsubo cardiomyopathy: an underdiagnosed disease? • Trauma care: approccio al paziente traumatizzato adulto •



A.N.M.I.R.S.
ASSOCIAZIONE NAZIONALE MEDICI
ISTITUTI RELIGIOSI SPEDALIERI



A.N.M.I.R.S.
ASSOCIAZIONE NAZIONALE MEDICI
ISTITUTI RELIGIOSI SPEDALIERI

Indice

• **Editoriale.**

Tanscatheter aortic valve implantation (TAVI) pag. 3

**Cortinarius: un genere di funghi nefrotossici
e probabilmente antitumorali pag. 4**

123-I-MET AIODOBENZYLGUANIDINE pag. 16

**Tako-Tsubo cardiomyopathy: an
underdiagnosed disease? pag. 18**

**Trauma care: approccio al paziente
traumatizzato adulto pag. 23**



editoriale
di Aldo Russo

Tanscatheter aortic valve implantation (TAVI)

In pazienti con stenosi valvolare aortica severa sintomatica, la sostituzione valvolare aortica è l'unica opzione terapeutica per una buona prognosi a lungo termine.

Per molto decenni la sostituzione valvolare aortica richiedeva un'operazione a cuore aperto. Tuttavia, circa un terzo dei pazienti sono inelleggibili per questo tipo di intervento a causa dell'età avanzata, di multiple comorbidità o per alto rischio chirurgico. Lo sviluppo dell'impianto transcatetere della valvola aortica (TAVI) ha, per la prima volta, reso possibile offrire a questo gruppo di pazienti un trattamento efficace.

Nel frattempo, la TAVI è diventata una comprovata e affermata opzione terapeutica che è sempre più utilizzata in pazienti ad alto rischio chirurgico e più recentemente anche in pazienti con rischio chirurgico intermedio.

La stenosi valvolare aortica è causata principalmente da cambiamenti degenerativi della valvola ed è perciò un problema che si riscontra nei pazienti anziani. Interessa il 2% della popolazione al di sopra dei 65 anni e il 4% della popolazione al di sopra dei 75 anni. E' dovuta allo sviluppo demografico della nostra società e dobbiamo presumere che la prevalenza della stenosi valvolare aortica aumenterà ulteriormente in futuro. Senza sostituzione valvolare aortica, la prognosi dei pazienti con questa patologia sarebbe infausta.

La TAVI è stata inclusa nel 2012 nelle linee guida ESC/EACTS (European Society of Cardiology & the European Association for Cardio-Thoracic Surgery) per la prima volta. Queste linee guida raccomandano specificamente la TAVI per i pazienti inoperabili con stenosi valvolare aortica severa sintomatica.

Nei pazienti che non sono operabili in quanto hanno un rischio chirurgico molto alto, la TAVI può essere considerata una alternativa alla sostituzione valvolare aortica chirurgica in accordo con la decisione dell'heart team.

Da allora, la sostituzione valvolare aortica mediante TAVI è in costante aumento. Questo è anche dovuto al fatto che ulteriori studi hanno dimostrato che la TAVI è di altrettanto successo anche in pazienti con rischio intermedio.

Inoltre, la tecnica è stata continuamente migliorata, in maniera che molti problemi iniziali come aumentata incidenza di rigurgito paravalvolare, sono stati ormai completamente risolti.

Le linee guida Europee sono state aggiornate nell'estate del 2017. Le nuove evidenze supportano l'impiego della TAVI in pazienti sia ad alto che ad intermedio rischio chirurgico.

Aldo Russo

Cortinarius: un genere di funghi nefrotossici e probabilmente antitumorali

Cortinarius: a nephrotoxic and probably anticancer mushroom genus

Guido VALLE, (1)
prof.gvalle@gmail.com

Michele LAURIOLA (2)
michelelauriola00@gmail.com

Ilaria LUONGO (3)
ilaria.l3@yahoo.com

Giulio RUSSO (4)
giuliorusso.md@gmail.com

Aldo SCARPATO (5)
aldoscar90@gmail.com

Michele Pio Romano SCARALE (1)
scaralemichele@libero.it

Walter Massimo LAMBIASE (6)
walterlambiasi@tin.it

Mario STANISLAO (1)
mstani@alice.it

- (1) Unità di Medicina Nucleare, IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza", San Giovanni Rotondo (FG), Italy
(2) Accademia Aeronautica, Pozzuoli (NA), Italy
(3) Università degli Studi di Genova, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Genova (GE), Italy
(4) Istituto di Cardiologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Policlinico A. Gemelli, Roma (RM), Italy
(5) Facoltà di Farmacia, Università degli Studi di Napoli "Federico II", Napoli (NA), Italy
(6) USSD Organizzazione e Gestione Area Critica intra ed extra ospedaliera e 118, IRCCS "Casa Sollievo della sofferenza", San Giovanni Rotondo (FG), Italy

Corrispondenza:
Dott. Prof. Guido Valle
Unità di Medicina Nucleare
IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza V.le Cappuccini
71013 San Giovanni Rotondo, ITALY e-mail: prof.gvalle@gmail.com
tel. +39 0882 410 907
fax +39 0882 410492

Riassunto

Scopo di questo lavoro è una sintesi delle conoscenze su due funghi, il *Cortinarius orellanus* Fries, 1838 e il *Cortinarius speciosissimus* Kühner & Romagn. 1953. Il primo ritenuto edibile fino agli scorsi anni '50 è in realtà estremamente e subdolamente velenoso, il secondo, un suo congenero pure velenoso, è noto anche come *Cortinarius rubellus* Cooke, 1887. Dopo aver richiamato le caratteristiche botaniche delle due specie fungine vengono esaminati gli aspetti tossicologici e clinici che spesso esitano in insufficienza renale cronica una volta fatale e ora trattata con emodialisi e trapianto renale. La diagnosi di avvelenamento da *C. orellanus* e da *C. speciosissimus* e, più in generale da altre specie del genere *Cortinarius*, non è facile a causa del relativamente lungo intervallo tra l'assunzione dei carpofori e l'insorgenza dei sintomi.

E' poi di particolare rilievo la recente proposta di impiego dell'orellanina, principio tossico di *C. orellanus* e di *C. speciosissimus* e di altri funghi del genere *Cortinarius*, nella terapia del carcinoma renale metastatizzato in soggetti sottoposti a terapia dialitica. Per la selettiva capacità di distruggere le cellule di derivazione dal tubulo renale, senza indurre danni di rilievo in altri organi, l'orellanina potrebbe rappresentare il "proiettile magico" per la cura del carcinoma a cellule renali che rappresenta circa l'85% di tutte le neoplasie di origine renale e che, in fase avanzata, risulta non facilmente controllabile dalle terapie in uso.

Abstract

The paper is aimed at briefly reviewing knowledge about two mushrooms, the first one thought to be edible up to the last '50s but that on the contrary, is very and sneakily poisonous: *Cortinarius orellanus* and its congeneric *C. speciosissimus*. After having summarized the botanical characteristics of this fungal species, their clinical and toxicological pattern are described that often lead to chronic renal failure, once fatal, and nowadays treated with hemodialysis and kidney transplantation. The diagnosis of poisoning by *Cortinarius* genus fungi is not easy due to the long time span between the ingestion of the mushroom and the onset of the symptoms.

Most interestingly, in the last years orellanine, the main toxic moiety of *C. orellanus* and of its congeneric, has been proposed for the therapy of metastatic kidney cancer in patients already on dialysis. In fact orellanine, due to its very selective ability to heavily affect not only the proximal tubule kidney cells but also the cancer cells that originate from the

renal tubule could possibly be regarded, in patients on dialysis, as the "magic bullet" for the treatment of disseminated renal cell cancer, the histotype that accounts for about 85% of all renal cancers and that, in late stages of the disease, escape the control of actually employed therapies.

Introduzione

Nei mesi di settembre ed ottobre del 1952 nella regione polacca di Poznań si verificò una epidemia che coinvolse 102 soggetti e che fu, sulle prime, sospettata di essere una malattia di carattere infettivo. La "nuova" patologia, caratterizzata all'esordio da secchezza e sensazione di bruciore della cavità orale con intensa sensazione di sete era seguita dopo un intervallo variabile di alcune ore dall'insorgenza di intensa diuresi. Dopo un'apparente remissione di alcuni giorni o settimane, si presentavano insufficienza renale ed anuria. L'indagine anamnestica dimostrò che la maggior parte dei soggetti interessati, alcuni dei quali morirono, aveva partecipato ad un pranzo di nozze nel quale era stato servito *Cortinarius orellanus*, fino ad allora erroneamente ritenuto edibile. Si trattava quindi di una importante intossicazione collettiva caratterizzata da grave danno renale con esito spesso fatale. Dopo l'iniziale osservazione di Grzymała (1957) ci si rese conto che anche *C. speciosissimus* ed altre specie di *Cortinarius*, per es. *C. splendens* (Gérault A., 1981) e *C. orellanoides* Hry (Pats et al., 1988) mostravano tossicità analoga, ancorché meno intensa rispetto a *C. orellanus*.

Intossicazioni fatali da *Cortinarius orellanoides* sono state descritte per confusione, da parte dei raccoglitori, con le specie edibili *Cantharellus tubaeformis* e *Cantharellus cibarius*. Anche la raccolta ed il consumo di funghi "magici", cioè allucinogeni, da parte di raccoglitori inesperti può portare all'ingestione di *Cortinarius* spp, per confusione con funghi del genere *Psilocybe* (Raff et al., 1992; Calvino et al., 1997; Franz et al., 1996; Frank & Zilker, 2009; Frank et al. 2009). *Cortinarius speciosissimus* è stato talora confuso con funghi appartenenti al genere *Chroogomphus*, al volgo noti come "chiodelli" (A.M.I.N.T.)

Scopo di questo articolo è offrire una sintesi aggiornata sulle attuali conoscenze di carattere tossicologico relative al genere *Cortinarius* e discutere la recente proposta di impiego dell'orellanina, principio tossico di *Cortinarius* spp., nella terapia delle metastasi da carcinoma a cellule renali. L'orellanina infatti ha una azione tossica estremamente selettiva sulle cellule del tubulo renale prossimale e sui tessuti neoplastici da esse originati e non mostra tossicità di rilievo su altri organi o apparati. Ciò ne lascia ipotizzare l'impiego nelle forme metastatiche di carcinoma a cellule renali nei soggetti già in dialisi.

Cortinarius orellanus

Cortinarius orellanus Fries, (figg.1 e 2) insieme a *C. speciosissimus* (fig. 3), a *C. orellanoides* ed ad altri congeneri è il principale responsabile delle intossicazioni a spiccato carattere nefrotossico note come sindrome orellanica. Il termine *Cortinarius* deriva dalla "cortina", una membrana simile a una ragnatela, presente negli esemplari giovani che, dal margine esterno del cappello, va a inserirsi sul gambo; invece il termine *orellanus* deriverebbe secondo alcuni dal greco *oros* (= monte) significando quindi "di montagna" mentre anche a nostro parere pare più verosimile la derivazione da *Bixa orellana*, una pianta comune in Brasile da cui si estrae l'annatto, un colorante giallo-bruno rossiccio che richiama fortemente il colore di *C. orellanus*. A sua volta la *Bixa orellana* deriverebbe il suo nome da Francisco de Orellana, luogotenente di Pizarro che scoprì il Rio delle Amazzoni. *Cortinarius orellanus* cresce in terreni silicei, alla fine dell'estate e in autunno, in boschi di latifoglie (faggi, betulle, querce, castagni, etc.) e talora di pini.

Cappello: negli individui adulti ha diametro di 3-8 cm. Negli esemplari giovani appare convesso con tendenza ad appiattirsi col trascorrere del tempo. È di colore da fulvo-bruno a fulvo-rossastro. La cuticola che lo ricopre è finemente fibrillosa per la presenza di piccolissime squamette dello stesso colore, ma talora di tonalità più intensa, della superficie. Negli esemplari maturi compaiono spesso profonde fissurazioni del margine. Le lamelle sono poco fitte, intercalate da lamellule che da giallo-arancio col tempo diventano di colore fulvo-ocraceo e che sono rese opache dalla presenza delle spore mature.

Spore: di colore bruno-ruggine hanno aspetto amigdaloidale e dimensioni comprese tra 9-13 µm (asse lungo) e i 5-7,5 µm (asse corto). Esaminate singolarmente al microscopio hanno colore giallastro.

Gambo: può raggiungere 10 cm di altezza e 1,5 cm di diametro ed è generalmente assottigliato alla base. Di colore fulvo-giallastro, tendente al rossastro alla base, è percorso verticalmente da fibrille bruno rossastre e, negli individui giovani, è coperto dalla cortina, estremamente fugace, di color giallognolo.

Carne: di colore giallo-rossastro-fulvo-brunastro ha lieve odore di ravanello e sapore tenue, lievemente acidulo.



CORTINARIUS ORELLANUS

Fig. 1 - Carpori (sporofori /corpi fruttiferi) di *Cortinarius orellanus* Fries.
Si noti il colore fulvo rossastro più marcato a livello del cappello, la disposizione delle lamelle con presenza di lamellule, il gambo pieno ed assottigliato alla base. Si rilevi altresì la presenza al suolo di foglie larghe ad indicare la preferenziale crescita del fungo nei boschi di latifoglie.
Immagine tratta da G. Bresadola: *Funghi mangerecci e velenosi* (V Edizione a cura di A. Ceruti), Casa Editrice G.B. Monanni, Trento, 1965



Cortinarius orellanus Fr.

Fig. 2 - Carpori e spore di *Cortinarius orellanus* Fries.
Si notino, nell'esemplare maturo più alto le fissurazioni del cappello. Si osservi, altresì, la presenza di lamellule, l'assottigliamento del gambo alla base e l'aspetto amigdaloidale delle spore.
Immagine tratta da *Iconographia mycologica* dell'abate dottor Giacomo Bresadola (n.1847-m.1929), stampata a Milano nel 1930 da Arti Grafiche Pizzi & Pizio -tavola 649 vol. XIII- per conto della Società Botanica Italiana - Sezione Lombarda

Cortinarius speciosissimus

Il *Cortinarius speciosissimus*, noto anche come *Cortinarius rubellus*, prende il nome dall'aspetto: *speciosissimus* = bellissimo e *rubellus* = rossastro; è detto in lingua inglese *deadly webcap*.

È presente soprattutto in Scandinavia e nelle altre regioni dell'Europa settentrionale. In Italia è diffuso essenzialmente sull'arco alpino, è invece rarissimo sull'appennino.

Questo basidiomicete cresce in estate e fino ad autunno inoltrato nelle foreste subalpine prediligendo quelle di abete rosso.

Cappello: largo da 3 a 7 cm ha aspetto conico-campanulato e presenta lamelle piuttosto rade dello stesso colore del cappello.

Spore: di forma subglobosa con diametri che oscillano tra 8-11 µm e 6,5-8,5 µm (Amint).

Gambo: alto dai 5 ai 14 cm e largo 0,5 -2 cm è pieno, di forma cilindrica e di colore bruno rossastro o ocre. Caratteristica peculiare è la presenza di residui del velo di colore giallo chiaro disposti a formare bande anulari a zig-zag talora visibili solo inclinando il gambo rispetto al fascio di luce incidente.



Fig. 3 - *Cortinarius speciosissimus*, noto anche come *Cortinarius rubellus* Cooke e sue spore. Si osservino, a livello del gambo, le bande anulari che permettono la facile identificazione del fungo.
L'immagine è la riproduzione della tavola n. 835 di M.C. Cooke's *Illustrations of British Fungi* pubblicata da Williams and Norgate a Londra nel 1886.

ORELLANINA: CARATTERISTICHE CHIMICHE E TOSSICOLOGICHE

L'orellanina (figura 4) è una biperidina estremamente nefrotossica la cui struttura molecolare è stata definita dai chimici polacchi Antkowiak e Gessner (Antkowiak & Gessner, 1975, 1979, 1985) ottenibile anche per sintesi chimica (Dehmlow & Schulz, 1985). Oltre che in *C. orellanus*, *C. speciosissimus* e *C. splendens* l'orellanina è stata identificata anche in *C. henrici*, *C. rainierensis*, *C. fluorescens* e *C. bruneofulvus* (Oubrahim et al. 1997, Rapior et al., 1988).

Il suo meccanismo d'azione non è ancora stato definito con certezza tuttavia la sua struttura molecolare, analoga a quella di alcuni erbicidi biperidinici quali il diquat ed il paraquat, ha fatto ipotizzare che essa possa agire, in maniera analoga a questi, mediante un meccanismo di alterazione dei fisiologici meccanismi di ossido-riduzione attraverso la formazione di perossidi e superossidi altamente citotossici (Dinis-Oliveira et al, 2016; Schumacher & Hoiland, 1983). In particolare l'orellanina inibisce in maniera non competitiva la fosfatasi alcalina delle cellule epiteliali dell'orletto a spazzola del tubulo contorto prossimale renale con conseguente necrosi cellulare (Ruedl et al. 1989). E' stato anche ipotizzato che l'orellanina induca il danno renale attraverso la produzione di radicali che inducono deplezione del glutatione (Nilsson et al., 2008; Cantin-Esnault et al., 1998).

Pur essendo state riportate sporadiche segnalazioni di danno epatico il rene è di fatto l'unico organo danneggiato dall'orellanina (Hedman et al., 2017).

A seguito di somministrazione orale, nel topo è stata riportata un valore di DL50 di 33 mg/kg di peso corporeo, corrispondenti ad un peso di 2,20 g di *Cortinarius orellanus* secco e di 3,12 grammi di *Cortinarius speciosissimus* secco. La concentrazione di orellanina è infatti maggiore nel *Cortinarius orellanus* (14 mg/g di peso secco) che nel *Cortinarius speciosissimus* (9 mg/g di peso secco). Nell'uomo la DL50 di *C. orellanus* corrisponde a 40-50 g di fungo fresco ma, per indurre danno renale, sono sufficienti dosi minori (Crocé, 2013).

E' da considerare che l'essiccamento non riduce la tossicità del fungo: campioni essiccati hanno mantenuto la loro tossicità anche per 60 anni! (Crocé, 2013)

L'assunzione di 1-3 carpofori è considerata sufficiente a indurre grave insufficienza renale (Hedman et al., 2017).

I dati relativi alla farmacocinetica dell'orellanina non sono pienamente concordanti: mentre tutti gli autori sottolineano la rapida captazione della molecola da parte del parenchima renale vi sono dati discordanti circa la persistenza dell'orellanina in circolo dopo la assunzione. La questione non sarebbe, almeno dal punto di vista teorico, priva di interesse perché la permanenza in circolo della orellanina giustificerebbe i tentativi di trattamento precoce con emodialisi e plasmferesi volti a ridurre il carico tossico a livello renale prevenendo, almeno parzialmente l'accumulo dell'orellanina in corrispondenza dei tubuli. L'orellanina è dializzabile anche per via peritoneale (Najar et al. 2018). Quantità apprezzabili di orellanina sono state riscontrate nelle urine solo nelle prime 24 ore dall'ingestione (Prast & Pfaller, 1988).

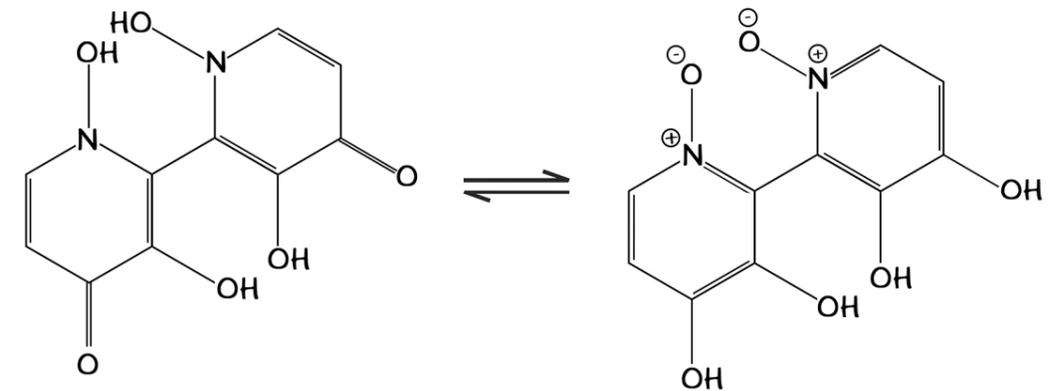


Fig. 4 - Orellanina. Formula di struttura.

Chimicamente si tratta di una biperidina N-ossido. Caratterizzata da formula di struttura $C_{10}H_8O_6N_2$ ha massa molecolare di 252,17 u.

L'orellanina, 2,2'-biperidin-3,3',4,4'-tetraol-1,1'-diossido o 3,3',4,4'-tetraidrossi-2,2'-biperidin-N,N'-diossido, ha una struttura cristallina visivamente simile allo zucchero, è inodore e sostanzialmente termostabile. Viene infatti trasformata in orellina (priva di tossicità) solo a temperature elevate (> 150 °C). Analoga azione di trasformazione dell'orellanina in orellina è prodotta dalla luce ultravioletta.

Najar e coll. in studi sperimentali eseguiti sul ratto a seguito di iniezione di orellanina per via endovenosa hanno osservato un rapido allontanamento della molecola dal plasma con dimezzamento della sua concentrazione entro la prima ora e con sostanziale eliminazione della molecola dal circolo al termine delle prime sei ore. Poiché nel loro modello sperimentale la clearance della orellanina è risultata essere circa la metà del filtrato glomerulare si è ipotizzato che la molecola possa essere riassorbita dalle cellule del tubulo prossimale e reimessa nel plasma (Najar et al. 2018). In una giovane donna che aveva ingerito a scopo suicidario due carpofori di *C. orellanus*, complessivamente pari a circa 20 grammi di fungo fresco, i livelli plasmatici di orellanina a 10 giorni dall'assunzione risultarono essere di 6,12 mg/litro, pari quindi ad una quantità importante di principio tossico ancora in circolo (Delpech et al., 1991; Rapior et al., 1989). Rohrmoser et al., invece riportano che, già in seconda/terza giornata dall'ingestione l'orellanina non è più dosabile in circolo (Rohrmoser et al., 1997).

Certo è che l'orellanina si fissa molto precocemente al parenchima renale (Nieminen & Pyy, 1976) e questo rende conto dell'incapacità, almeno parziale, di prevenire il danno renale con procedure di emodialisi e di plasmferesi anche se effettuate precocemente. Biopsie renali effettuate sulla medesima paziente studiata dal gruppo di Delpech e di Rapior dimostrarono concentrazioni di orellanina pari 7 mg/25 mm³ a 13 giorni dall'intossicazione (= 0,28 mg/mm³). Una ulteriore biopsia renale effettuata sei mesi dopo l'intossicazione dimostrò la sola presenza di orellina a una concentrazione equivalente di orellanina di 24 mg per 8 mm³ (= 3 mg/mm³) di tessuto renale (Delpech et al., 1991; Rapior et al., 1989).

Aspetti Clinici

In accordo con la non recentissima ma accurata revisione della casistica clinica effettuata da Danel e coll. (2001) e con le osservazioni successive (Andrade Luz et al., 2019) si può affermare che i soggetti intossicati da funghi del genere *Cortinarius* presentano una sintomatologia clinica tipicamente bifasica:

La prima fase, prerenale o gastrointestinale, compare da 4 ore a qualche giorno dopo l'assunzione del fungo ed è caratterizzata da sintomi specifici quali vomito, nausea e diarrea, dolori addominali e anoressia. Più caratteristici sono la sensazione di bruciore orale, la polidipsia e la poliuria. Nei casi lievi il quadro si attenua fino a scomparire in un paio di giorni. Negli altri soggetti possono comparire cefalea, sudorazione notturna, sensazione di freddo e brividi. Non vi è significativo incremento della temperatura corporea e l'interessamento epatico (epatomegalia, epatalgia, aumento delle transaminasi e della bilirubinemia) che talora compare non è quasi mai di rilievo. Sintomi di carattere neuromuscolare (parestesia degli arti crampi muscolari e mialgia) sono stati riportati in circa il 20% dei casi. Il lungo intervallo temporale di apparente benessere tra l'assunzione di *C. orellanus* e l'esordio della patologia renale rende possibili ripetute assunzioni del fungo.

La seconda fase, renale, può rappresentare la continuazione diretta della fase pre-renale o essere separata temporalmente da essa da un intervallo libero da sintomi. È caratterizzata da dolore lombare e ai fianchi, oliguria o, più raramente poliuria, Possono comparire leucocituria, ematuria, albuminuria e leucocitosi. Gli esami bioptici dimostrano la presenza di nefropatia tubulo-interstiziale, con edema interstiziale, infiltrati infiammatori e iniziale fibrosi. Non sono state quasi mai osservate lesioni glomerulari. In oltre due terzi dei casi l'intossicazione evolve verso l'insufficienza renale con necessità di ricorrere alla dialisi in circa la metà degli intossicati. Il trattamento emodialitico si dimostra efficace nel prevenire i casi fatali che, nelle casistiche di Grzymała riferite agli anni '50 e in assenza di emodialisi, furono pari a circa il 15% degli intossicati (Grzymała, 1965).

L'incidenza di insufficienza renale acuta varia dal 30% al 46% dipendendo dalla sensibilità individuale, dalla presenza di nefropatie pre-esistenti e dalla dose cumulativa di tossina ingerita (Duvic et al., 2003).

Terapia

Non esistono antidoti all'orellanina. La relativa lunga latenza tra l'assunzione e l'insorgenza dei sintomi compromette la possibilità di successo di trattamenti di carattere generale quali gastrolusi e impiego di carbone vegetale. Inoltre il modesto numero di casi riportati, la variabilità individuale, l'applicazione tardiva e verosimilmente la loro scarsa efficacia rendono difficile trarre conclusioni sulla validità dei diversi trattamenti adottati nei singoli casi. Nella prevenzione dell'insufficienza renale cronica la plasmateresi non si è dimostrata utile (Delpech et al., 1990, 1991) nemmeno quando effettuata entro la seconda giornata dall'intossicazione (Montoli et al., 1999). Neppure l'emodialisi precoce è in grado di prevenire il danno renale (Holmdahl & Blohmé, 1995). Tali insuccessi vanno probabilmente spiegati con la rapida fissazione dell'orellanina al parenchima renale.

11

Sia i corticosteroidi (Bouget et al. 1990, Kilner et al., 1999) che la N-acetilcisteina sono stati impiegati per la prevenzione del danno renale tuttavia il limitatissimo numero di soggetti trattati non permette di trarre conclusioni definitive anche se i risultati non risultano incoraggianti (Grebe et al., 2013). In due casi trattati con selenio e acetilcisteina è stata riportata un'evoluzione relativamente meno sfavorevole (Wörnle et al. 2004). La somministrazione di furosemide aggrava il danno renale da orellanina (Nieminen et al., 1976).

Di fatto, una volta instauratosi un danno renale grave, le uniche possibilità di cura del paziente sono rappresentate dal trattamento emodialitico e dal trapianto renale (Holmdahl & Blohmé, 1995; Hedman et al., 2017). La prognosi a lungo termine dei pazienti in insufficienza renale cronica a seguito di intossicazione da *Cortinarius* spp. è sovrapponibile a quella dei pazienti in uremia per altre cause, come verificato sia nei soggetti in trattamento dialitico che in quelli sottoposti a trapianto renale (Hedman et al., 2017).

A causa del prolungato accumulo di orellanina a livello renale taluno ha sconsigliato di ricorrere al trapianto di rene nei primi sei mesi dall'intossicazione (Crocè, 2013): l'orellanina ancora presente nell'organismo ed eventualmente rilasciata dai reni nativi potrebbe infatti, almeno teoricamente, danneggiare il graft. Tuttavia, tale evenienza nei casi di intossicazione che hanno richiesto il trapianto renale non risulta verificata (Esposito et al., 2015).

ORELLANINA E SUO IPOTETICO RUOLO NELLA TERAPIA DEL CARCINOMA A CELLULE RENALI IN STADIO AVANZATO

Il carcinoma a cellule renali (noto altresì come tumore renale a cellule chiare o ipernefoma maligno) rappresenta circa il 75%-85% di tutti i tumori renali. Dati relativi al 2018 indicano, a livello mondiale, oltre 403.000 nuove diagnosi annue di neoplasia renale con oltre 175.000 decessi (Bray et al., 2018). La prevalenza complessiva di neoplasia renale (tutti gli istotipi) è in Italia di circa 125.000 soggetti con una incidenza di circa 11.500 nuovi casi annui. La presenza di sintomi è spesso associata ad una malattia in fase avanzata che viene riscontrata, alla diagnosi, in circa il 30% dei casi (Ionta M.T. et al. 2017). La prognosi è influenzata dall'età, dalle presenza di comorbidità e ovviamente dallo stadio clinico al momento della diagnosi. La terapia medica si avvale di un ampio spettro di farmaci e di protocolli di associazione e consegue discreti risultati con aumento della sopravvivenza (Yang & Chen, 2020; Monteiro et al., 2020). Ciò malgrado la prognosi dei pazienti con carcinoma a cellule renali in fase avanzata è infausta (Capitanio & Montorsi, 2015). In Italia si registrano annualmente circa 3400 decessi per tumore del rene (Ionta M.T. et al. 2017).

L'altissima affinità e selettività della orellanina per le cellule del tubulo contorto prossimale ne ha fatto ipotizzare l'uso nel trattamento del cancro renale metastatico (Buvall et al., 2017; Najar et al., 2018). L'orellanina infatti risulta citotossica anche per il carcinoma a cellule renali che, come è noto, deriva dalle cellule del tubulo contorto prossimale. Tale istotipo corrisponde a circa l'85% di tutti i tumori renali. La specifica azione citotossica dell'orellanina sulle cellule tumorali derivate dal tubulo contorto prossimale è stata dimostrata sia su cellule di ipernefoma maligno primitivo che metastatico e la somministrazione di orellanina a ratti con xenograft di cellule di carcinoma a cellule renali umano metastatico ha indotto una riduzione della massa tumorale di oltre il 90% rispetto ai controlli (Buvall et al., 2017). Queste premesse candidano l'orellanina, la cui procedura di sintesi è stata messa a punto fin dal 1985 (Dehmlow & Schultz, 1985) al ruolo di "proiettile magico", per la terapia dei soggetti in trattamento dialitico affetti da carcinoma renale in fase avanzata.

Conclusioni

Come tutti gli avvelenamenti da consumo di funghi l'intossicazione da miceti del genere *Cortinarius* rappresenta una patologia di nicchia, per il minimo numero di intossicazioni, ancorché di gravità rilevante. Il lungo tempo di latenza che intercorre tra l'assunzione del fungo e la comparsa dei sintomi renali e la rapida deposizione dell'orellanina nei reni vanificano, di fatto, l'efficacia dei trattamenti volti alla prevenzione del danno renale. Nei casi gravi, analogamente a quanto avviene per gli altri pazienti con insufficienza renale severa la sopravvivenza e la qualità di vita rimangono dipendenti dal trattamento emodialitico e dal trapianto renale.

La marcata nefrotossicità dell'orellanina sulle cellule del tubulo prossimale renale e sui carcinomi che da esso prendono origine potrebbe però trovare un'utile applicazione nella terapia nei soggetti con carcinoma a cellule renali in stato avanzato e già in dialisi. Sarà, speriamo, l'eventuale sperimentazione clinica a valutare presto le reali possibilità terapeutiche dell'orellanina: non sarebbe certo la prima volta che una pianta velenosa offre alla scienza medica un principio di rilevante interesse farmacologico.

Bibliografia e sitografia

A.M.I.N.T.

Cortinarius rubellus Cooke 1887

<https://www.funghiitaliani.it/topic/15775-cortinarius-rubellus-cooke-1887/>

consultato il 08 maggio 2020

Andrade Luz I., Querido S., Lopes K., Carvalho F., Weigert A., Adragão T., Vila Lobos A.:
Orellanus syndrome – an unusual case of mushroom poisoning with acute kidney injury in Portugal
Clin. Nephrol. 92: 162-164, 2019

Antkowiak W.Z., Gessner W.P.:

Isolation and characteristics of toxic components of *Cortinarius orellanus* Fries

Bull. Acad. Polon. Sci. Ser. Chim. 23: 729-733, 1975

Antkowiak W.Z., Gessner W.P.:

The structures of orellanine and orelline

Tetrahedron Lett. 20: 1931-1934, 1979

Antkowiak W.Z., Gessner W.P.:

Photodecomposition of orellanine and orelline, the fungal toxins of *Cortinarius orellanus* Fries and

Cortinarius speciosissimus

Cell Mol. Life Sci 41, 769-771, 1985

Bouget J., Bousser J., Pats B., Ramee M.P., Chevet D., Rifle G., Giudicelli C.P., Thomas R.:

Acute renal failure following collective intoxication by *Cortinarius orellanus*

Intensive Care Med. 16: 506-510, 1990

Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A.:

Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36

cancers in 185 countries

CA Cancer J. Clin. 68: 394-424, 2018

Buval L., Hedman H., Khramova A., Najar D., Bergwall L., Ebefors K., Sihlbom C., Lundstam S.,
Herrmann A., Wallentin H., Roos E., Nilsson U.A., Johansson M., Törnell J., B. Haraldsson, Nyström J.:

Orellanine specifically targets renal clear cell carcinoma

Oncotarget 8: 91085-91098, 2017

Calvino J., Romero R., Pintos E., Novoa D., Guimil D., Cordal T., Mardaras J., Arcocha V., Lens X.,
Sanchez-Guisande D.:

Voluntary ingestion of *Cortinarius* mushrooms leading to chronic interstitial nephritis

Am J. Nephrol. 18: 565-569, 1988

Capitano U., Montorsi F.:

Renal cancer

Lancet 387: 894-906, 2016

Cantin-Esnault D., Richard J.M., Jeunet A., :

Generation of oxygen radicals from iron complex of orellanine, a mushroom nephrotoxin;

preliminary ESR and spin-trapping studies

Free Radic Res. 24: 45-58, 1998

Crocè G.:

Micotossicologia: syndrome orellanica (2013)

<https://www.funghidaspromonte.it/2013/02/28/micotossicologia-sindrome-orellanica/>

sito consultato il 29 aprile 2020

Danel V.C., Saviuc P.F., Garon D.:

Main features of *Cortinarius* spp. Poisoning: a literature review

Toxicol. 39: 1053-1060, 2001

Dinis-Oliveira R.J., Soares M., Rocha-Pereira C., Carvalho F.:

Human and experimental toxicology of orellanine

Human and Experimental Toxicology 35 (9): 1016-1029, 2015

Dehmlow E.V., Schulz H.J.:

Synthesis of orellanine, the lethal poison of a toadstool

Tetrahedron Lett. 26: 4903-4906, 1985

Delpech N., Rapior S., Cozette A.P., Ortiz J.P., Donnadiou P., Andary C., Huchard G.:

Évolution d'une insuffisance rénale aiguë par ingestion volontaire de *Cortinarius orellanus*

Presse Med 19 (3): 122-124, 1990

Delpech N., Rapior S., Donnadiou P., Cozette A.P., Ortiz J.P., Huchard G.:

Intoxication volontaire par *Cortinarius orellanus*: intérêt d'un traitement précoce original après

dosage de l'orellanine dans les milieux biologiques et tissulaires

Néphrologie 12: 63-66, 1991

Dehmlow E.V., Schulz H.J.:

Synthesis of orellanine the lethal poison of a toadstool

Tetrahedron Lett 26: 4903-4906, 1985

Duvic C., Hertig A., Hérody M., Dot J.M., Didelot F., Giudicelli C.P., Nédélec G.:

Insuffisance rénale aiguë après ingestion de *Cortinarius orellanus* chez 12 patients

Presse Med. 32 (6): 249-253, 2003

Frank H., Zilker

Acute renal failure

Case reports 71 (5): 557-562, 2009

Esposito P., La Porta E., Calatroni M., Bianzina S., Libetta C., Gregorini M., Rampino T., Dal Canton A.:

Renal involvement in mushroom poisoning: the case of orellanus syndrome

Hemodialysis International 19: E1-E5, 2015

Frank H., Zilker T., Kirchmair M., Eyer F., Haberl B., Tuerkoglu-Raach G., Wessely M., Gröne H.J., Heemann U.:

Acute renal failure by ingestion of *Cortinarius* species confounded with psychoactive mushrooms:

a case series and literature survey

Clin. Nephrol. 2009

Franz M., Regele H., Kircmair M., Kletzmayer J., Sunder-Plasmann G., Hörl W.H., Pohanka E.:

Magic mushrooms: hope for a "chip-high" resulting in end-stage renal failure

Nephrol. Dial. Transplant 11: 2324-2327, 1996

Gérault A.:

Intoxication collective de type orellanien provoquée par *Cortinarius splendens*

R. Hy. Bull. Soc. Mycol France 97: 67-72, 1981

Grebe S.O., Langenbek M., Schaper A., Berndt S., Aresmouk D., Herget-Rosenthal S.:

Antioxidant treatment and outcome of *Cortinarius orellanus* poisoning: a case series Ren.

Failure 35:1436-1439, 2013

<http://informahealthcare.com/rnf>

ISSN: 0886-022X (print), 1525-6049 (electronic)

Grzymała S.:
Massenvergiftungen durch den orangefuchsigem hautkopf
Z. Pilzkd 23:139-142, 1957

Hedman H., Holmdahl J., Mölne J., Ebefors K., Haraldsson B., Nyström J.:
Long-term clinical outcome for patients poisoned by the fungal nephrotoxin orellanine
BMC Nephrology 18: 121 (7 pagine), 2017

Holmdahl J., Blohmé I.:
Renal transplantation after Cortinarius speciosissimus poisoning
Nephrol. Dial. Transplant. 10: 1920-1922, 1995

Horn S., Horina J.H., Krejs G., Holzer H., Ratschek M.:
End-stage renal failure from mushroom poisoning with Cortinarius orellanus: report of four cases
and review of the literature
Am. J. Kidney Dis. 30: 282-286, 1997

Ionta M.T., Vitale M.G., AIRTUM working group
in: I numeri del cancro in Italia
Il Pensiero scientifico Editore, Roma, 2017 (pagg.189-199)

Kilner R.G., D'Souza R.J., Oliveira D.B., MacPhee A., Turner D.R., Eastwood J.B.:
Acute renal failure from intoxication by Cortinarius orellanus: recovery using anti-oxidant therapy
and steroids
Nephrol. Dial. Transplant 14 (11), 2779-2780, 1999

Monteiro F.S.M., Soares A., DeBiasi M., Schutz F.A., Maluf F.C., Bastos D.A., Sasse A. Cauduro C.G.S.,
Mendes G.O., Ziegelmann P.K., Fay A.P.:
First-line treatment of metastatic renal cell carcinoma in the immune-oncology era: systematic
review and network meta-analysis Clin.
Genitourin. Cancer 2020 epub ahead of print doi: 10.1016/j.clgc.2020.02.012

Montoli A., Confalonieri R., Colombo V.:
Lack of efficacy of early plasma exchange in renal toxicity from Cortinarius orellanus
Nephron 81: 248, 1999

Najar D., Haraldsson B., Thorsell A., Sihlbom C., Nyström J., Ebefors K.:
Pharmacokinetic properties of the nephrotoxin orellanine in rats
Toxins 2018, 10, 333; doi: 10.3390/toxins100080333

Nieminen L., Pyy K.:
Sex differences in renal damage induced in rat by the Finnish mushroom Cortinarius speciosissimus
Acta path Microbiol Scand 84: 222-224, 1976 sect A.

Nieminen L., Pyy K., Hirsimäki Y.:
The effect of furosemide on the renal damage induced by toxic mushroom Cortinarius speciosissimus in the rat
Br. J. exp. Path 57: 400-403, 1976

Nilsson U.A., Nyström J., Buvall L., Ebefors K., Björnson-Granqvist A., Holmdahl J., Haraldsson B.:
The fungal nephrotoxin orellanine simultaneously increases oxidative stress and down-regulates
cellular defenses
Free Radic. Biol. Med. 44: 1562-1569, 2008

Oubrahim H., Richard J.M., Cantin-Esnault D., Seigle-Murandi f., Trécourt F.:
Peroxidase-mediated oxidation, a possible pathway for activation of the fungal nephrotoxin
orellanine and related compounds. ESR and spin-trapping studies
Free Radic. Res. 28: 497-505, 1998

Pats B., Durand G., Bousser J., Beauche A., Nicand E., Galliez M., Thomas R., Giudicelli C.P.:
Toxicologie automnale lors d'un exercice de survie – A propos d'une intoxication collective par
champignons de type Cortinarius orellanoides
Médecine et armées 16: 231-233, 1988

Prast H., Werner E.R., Pfaller W., Moser M.:
Toxic properties of the mushroom Cortinarius orellanus. I. Chemical characterization of the main
toxin of Cortinarius orellanus (Fries) and Cortinarius speciosissimus (Kuhn & Romagn) and acute
toxicity in mice
Arch. Toxicol. 62 (1): 81-88, 1988

Prast H., Pfaller W.:
Toxic properties of the mushroom Cortinarius orellanus (Fries). II. Impairment of renal function in rats.
Arch. Toxicol. 62 (1): 89-96, 1988

Raff E., Halloran P.F., Kjellstrand C.M.:
Renal failure after eating "magic" mushrooms
Can. Med. Assoc. J. 147 (9): 1339-1341, 1992

Rapier S., Andary C., Privat G.:
Chemotaxonomic study of orellanine in species of Cortinarius and Dermocybe
Mycologia 80: 741-747, 1988

Rapier S., Delpech N., Andary C., Huchard G.:
Intoxication by Cortinarius orellanus: detection and assay of orellanine in biological fluids and renal biopsies
Mycopathologia 108 (3): 155-161, 1989

Rohrmoser M., Kirchmair M., Feifel E., Valli A., Corradini R., Pohanka E., Rosenkrane A., Pöder R.:
Orellanine poisoning: rapid detection of the fungal toxin in renal biopsy material
J. Toxicol. Clin. Toxicol 35: 63-66, 1997

Ruedl C., Gstraunthaler G., Moser M.:
Differential inhibitory action of the fungal toxin orellanine on alkaline phosphatase isoenzymes
Biochim Biophys Acta 991: 280-283, 1989

Schumacher T., Hoiland K.:
Mushroom poisoning caused by species of the genus Cortinarius Fries
Arch. Toxicol. 53:87-106, 1983

Wörnle M., Angstwurm M.W., Sitter T.:
Treatment of intoxication with Cortinarius speciosissimus using an antioxidant therapy
Am. J. Kidney Dis. 2004

Yang D.C., Chen C.-H.:
Potential new therapeutic approaches for renal cell carcinoma
Seminars in nephrology 40: 86-97, 2020

123-I-MET AIODOBENZYL Guanidine (123-I-MIBG) STUDES BEFORE AND AFTER TRANSCATHETER AORTIC VALVE IMPLANTATION (TAVI) IN SEVERE AORTIC VALVE STENOSIS. INITIAL EXPERIENCE

Guido VALLE, (1)
prof.gvalle@gmail.com

Mario STANISLAO (1)
mstani@alice.it

Antonio FACCIORUSSO (2)
facciorusso@libero.it

Giovanni DE LUCA (2)
ggddluka@libero.it

Giulio RUSSO (3)
giuliorusso.md@gmail.com

Carlo VIGNA (2)
cvigna57@gmail.com

(1) Nuclear Medicine and (2) Cardiology Units of the Scientific Institute "Casa Sollievo della Sofferenza" San Giovanni Rotondo (FG), Italy – (3) Cardiology Unit, Università Cattolica del Sacro Cuore, Policlinico A. Gemelli, Roma (RM), Italy

Corresponding author:

Prof. Guido Valle, MD
Nuclear Medicine Unit
Scientific Institute "Casa Sollievo della Sofferenza"
V.le Cappuccini
71013 San Giovanni Rotondo, ITALY
e-mail: prof.gvalle@gmail.com
tel. +390882410907
fax +390882410492

Background: Little interest has been paid in Literature to the study of the effects of transcatheter aortic valve implantation (TAVI) on heart sympathetic innervation using 123-I- metaiodobenzylguanidine (123-I-MIBG) studies in the medium term after TAVI. In fact, at present, the only available comparison of pre- and post-TAVI 123-I-MIBG heart studies refers to a group of 31 consecutive patients studied at baseline and two weeks after TAVI (Sobajima et al.2018). Comparisons between baseline and more tardive 123-I-MIBG heart studies in TAVI patients are lacking.

Purpose: To address this issue we performed a retrospective analysis of our limited series of five consecutive patients with severe aortic valve stenosis that had a heart 123-I-MIBG scintigraphy both before (< 1 month) and in the medium term i.e. 8-11 months after TAVI.

Patients and methods: Five patients (2M, 3F, age range 67-90 y, mean 81y) underwent 123-I- MIBG heart scintigraphy before (< 2 weeks) and after (8-11 months, mean 9 months) severe aortic stenosis correction by TAVI. 123-I-MIBG studies were performed according to usual procedures with determination of the heart/mediastinum (H/M) ratio on planar scintigraphic images both at 15' and 4 hours after intravenous injection of 200-300 MBq of 123-I-MIBG. The 123-I-MIBG heart wash rate (WR) was also determined in each study according to common procedures. The statistical Wilcoxon test for paired data was applied to assess the significance of pre- and post-TAVI differences in H/R ratios and in WR.

Results: No significant differences were observed between pre- and post TAVI H/M ratios, nor at 15' neither at 4 h. Likewise no significant differences were found between the pre- and post-TAVI WR values (see table).

Patient Age/gender	15' H/R pre TAVI	15' H/R post TAVI	4h H/R pre TAVI	4 h H/R post TAVI	Pre TAVI WR	Post TAVI WR
88/F	2.00	1.85	1.84	1.68	29.0%	35%
81/F	1.61	1.47	1.48	1.40	28.0%	35%
83/M	1.84	1.95	1.75	1.74	29.7%	33%
67/M	1.69	1.60	1.63	1.58	36.6	35%
90/F	1.48	1.69	1.25	1.32	62.2	62%

Conclusions: The very small number of patients included in our series does not allow definitive conclusions. However the lack of important and univocal impairments of post-TAVI 123-I-MIBG heart scintigraphy pattern, of the H/R ratios and of the WR values seem to suggest that TAVI, although not improving the 123-I-MIBG myocardial pattern in the medium term, does seem to have a somewhat effect in preventing further important derangements of the 123-I-MIBG heart pattern in the studied time interval. Larger, multicentric studies are needed to confirm and to extend our initial experience.

Reference

Sobajima M., Ueno H., Onoda H., Kuwahara H., Tanaka S., Ushijima R., Fukuda N., Yokoyama S., Nagura S., Doi T., Yamashita A., Fukahara K., Ito H., Kinugawa K.: Transcatheter aortic valve implantation improves cardiac sympathetic nerve activity on 123 I-metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in severe aortic valve stenosis. Circ. J.82 (2): 579-585, 2018

Tako-Tsubo cardiomyopathy: an underdiagnosed disease?

Antonio FACCIORUSSO (1)
facciorusso@libero.it

Mario STANISLAO (2)
mstani@alice.it

Cesare Maria M. AMICO (1)
c.amico@operapadrepio.it

Carlo VIGNA (1)
cvigna57@gmail.com

Guido VALLE, (2)
prof.gvalle@gmail.com

(1) Department of Cardiology, IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza", San Giovanni Rotondo (FG), Italy

(2) Department of Nuclear Medicine, IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza", San Giovanni Rotondo (FG), Italy

Corresponding author:

Prof. Guido Valle, MD
Nuclear Medicine Unit
Scientific Institute "Casa Sollievo della Sofferenza"
V.le Cappuccini
71013 San Giovanni Rotondo, ITALY
e-mail: prof.gvalle@gmail.com
tel. +390882410907
fax +390882410492

Abstract

Introduction and aim: Tako-Tsubo Cardiomyopathy (TTC) is characterized by a clinical onset mimicking an Acute Coronary Syndrome (ACS) with transient apical Left Ventricular dysfunction in absence of significant coronary artery disease. In the patients admitted with the suspicion of ACS, the prevalence of TTC largely varies according to different Authors. The present investigation has been aimed to assess the real prevalence of TTC in our centre and to ascertain the reasons for the higher prevalence we observed compared to other Authors.

Patients, methods and results: Among the 379

patients admitted with suspicion of ACS, 20 patients fulfilled TTC Mayo Clinic criteria with a resulting prevalence of 5.28%. A triggering stress was, almost always, identifiable: it was emotional (n: 16, 80%) or physical (n: 2, 10%). No fatalities were recorded during the stay in hospital. No heart related mortality was observed in 47 ±13 months follow up. Only one patient died because of ovarian cancer (n: 1, 5%). In the considered follow up time, the overall TTC recurrence rate was low (n: 2, 10%).

Conclusions: The high prevalence of TTC observed in our previous study has been confirmed on a wider basis by the present research. Our higher sensitivity in diagnosing TTC compared to Literature data is probably the result of a careful interrogation of patients that are carefully investigated also for emotional mild stresses in the days before admission especially in the cases in which a significant coronary involvement is not demonstrated at angiography. Clinical history recording thus appears very important in the correct identification of TTC.

Key words: tako-tsubo, apical ballooning, prevalence,

INTRODUCTION

Tako-Tsubo Cardiomyopathy (TTC), also referred to as Left Ventricular Apical Ballooning Syndrome or Broken Heart Syndrome has been first described in Japan in 1991¹. TTC is characterized by a clinical onset mimicking an Acute Coronary Syndrome (ACS) with transient apical Left Ventricular (LV) dysfunction in absence of significant coronary artery disease¹. TTC is usually triggered by emotional or physical stresses and is most commonly observed in postmenopausal women².

Prevalence of TTC in patients admitted with suspicion of ACS has been reported to range between 0.2-2.98%^{1,3,4,5,6,7,8}

However, in a previously published study we observed a prevalence of 4.8%, nearly double than usually described⁹.

The aim of the present study is twofold: to assess the real prevalence of TTC and to evaluate the long time outcome in a relatively large series of patients.

METHODS

From our database we retrospectively reviewed all (n = 379) patients with suspicion of ACS referred to our catheterization laboratory during a follow up time mean of 47 months. TTC patients were identified according to Mayo Clinic criteria¹⁰. All the TTC subjects were assessed on the basis of clinical history (kind of stress and comorbidities), 12-lead ECG, Troponin-I and CK-mb peak value, echocardiography, coronary arteriography, LV angiogram and in-hospital complications and mortality. In order to reduce the contrast medium burden ventriculography was performed only in one half of the patients according to patients' creatinine levels and age.

No patient presented signs or symptoms suggestive for subarachnoid hemorrhage or for other remarkable neurological disease.

The follow-up focused on recurrences and mortality.

RESULTS

Among the 379 patients admitted with suspicion of ACS, 20 patients fulfilled TTC Mayo Clinic criteria with a resulting prevalence of 5.28%. All patients with TTC lived in the province of Foggia, in Southern Italy. The mean age of the TTC population was 64.6 ±12 y, with a nearly exclusive involvement of women (n: 19, 95%). Relevant cardiovascular history included hypertension (n: 10, 50%), diabetes (n: 3, 15%), dyslipidemia (n: 4, 20%), smoke (n: 3, 15%), ovarian cancer (n: 1, 5%), previous mitral valve surgery (n: 1, 5%). Only in few cases no comorbidities were recorded (n: 3, 15%).

At admission the patients complained of chest pain (n: 16, 80%), suffered from syncope (n: 2, 10%) or cardiac arrest¹¹ (n: 2, 10%). All TTC patients presented initial ECG consistent findings with ACS (ST-segment elevation). A triggering stress was, almost always, identifiable: it was emotional (n: 16, 80%) or physical (n: 2, 10%); in the former case a quarrel was the most common trigger (n: 7, 35%). Only in a small proportion of patients a stress could not be found (n: 2, 10%).

The mean peaks of plasma Troponin-I and CK-mb were, respectively, 3.5 ±2.9 ng/ml (n.v. <0.130 ng/ml), 43 ±35 U/L (n.v. 7–25 U/L). All patient demonstrated LV systolic dysfunction with severe reduction of the ejection fraction (32 ±6.2%) at Echocardiography. Regional wall motion abnormalities extending beyond a single epicardial coronary distribution area were found in all patients. Coronary arteries were found normal in three quarters of cases (n: 15, 75%). Only in few subjects coronarography demonstrated stenoses <50% (n: 5, 25%).

At admission, only two patients were hemodynamically unstable (n: 2, 10%): instability was sustained by a cardiogenic shock with severe mitralic regurgitation in one case and by an acute pulmonary edema in the other subject. These conditions were treated according to the corresponding guidelines, particularly, in subject with cardiogenic shock an intra-aortic balloon counterpulsation and inotropes were needed in the acute phase. After the demonstration of apical ballooning at echocardiography and/or ventriculography together with an unremarkable coronary artery pattern at angiography, beta-blockers were started in all the other patients. No fatalities were recorded during the stay in hospital.

At discharge, 7 to 10 days from admission, a complete recovery of left ventricular wall motion abnormalities was observed and all patients showed an echocardiographically determined Left Ventricular Ejection Fraction ≥ 50%; on average 55 ± 5%. The values did not impair in the follow-up. No patients showed ischemia related phenomena nor during the stay in hospital neither in the follow-up.

All patients were discharged on beta-blocker therapy with only exception of an hypotensive subject. Acetylsalicylic acid, 100 mg daily, if already taken by the patient was not suspended. On the opposite, clopidogrel given by first line rescuers was interrupted.

No heart related mortality was observed in 47 ±13 months follow up. Only one patient died because of ovarian cancer (n: 1, 5%).

In the considered follow up time, the overall TTC recurrence rate was low (n: 2, 10%). It is noteworthy that one of the two patients with recurrence of TTC was the subject not on beta-blocker therapy.

DISCUSSION

(1) TTC is far more frequent in women >60 y^{1,8,9} and accounts for 0.2-2.98% of all suspected ACS^{1,3,4,5,6,7,8}

(2) Clinical onset of TTC is characterized by sub-sternal chest pain, sometimes with dyspnea, usually preceded by an acute emotional or physical stress^{2,7,10}. A triggering stress may not be identified in about 30% of cases^{8,12}; therefore, the lack of an identifiable stress does not exclude TTC diagnosis.

In acute, ECG is characterized by anterior-ST-elevation and, later, by deep T-wave inversion with QT interval prolongation².

Troponin-I elevation is disproportionately low if compared to the regional wall motion abnormalities found^{5,7,9}.

Typically, ejection fraction is <40%^{8,9} and wall motion abnormalities, on imaging, extend beyond a single epicardial coronary distribution². Typical cases of TTC show normal to hyperdynamic basal contraction with mid/distal akinesis (apical ballooning)^{2,12}. However, variants of TTC have been described: mid-ventricular dysfunction (akinesis of the LV mid segments and hyperkinesis of the basal and apical segments)^{12,13}, basal dysfunction¹², akinesis of the anterior wall and normokinesis of the apical segments¹⁴. Patients who survive the acute episode typically recover a normal LV function within one to four weeks^{1,2}. Obstruction of the LV outflow tract with mitral regurgitation can be sometimes observed^{2,9}. Typically, TTC patients have normal or only mildly (\leq 50% stenoses and/or poor distal run-off) damaged coronary arteries^{2,8}.

(3) According to Mayo Clinic, diagnostic TTC criteria include¹⁰: 1) Transient hypokinesis, akinesis or dyskinesis of the LV mid segments with or without apical involvement. The regional wall motion abnormalities typically extend beyond a single epicardial coronary distribution. A stressful trigger is often (but not always) present. 2) The absence of obstructive coronary disease or angiographic evidence of acute plaque rupture. 3) New ECG abnormalities (either ST-segment elevation and/or T-wave inversion) or a modest elevation of cardiac troponin. 4) The absence of pheochromocytoma or myocarditis. All four criteria must be fulfilled for diagnosis.

(4) Usually, TTC has a favorable outcome: in-hospital mortality and two years mortality have been reported <2% (due to ventricular fibrillation, cardiogenic shock, hypoxic brain injury) and <10% (due

to cardiac arrest, pulmonary embolism, ischemic stroke, renal cell carcinoma, chronic obstructive pulmonary disease, pneumonia, sepsis), respectively^{2,8,12}.

The recurrence observed rate is also quite low: \leq 10% up to 4.4 y^{2,8,15}.

(5) Pathophysiology of TTC is still debated. Coronary vasospasm has been postulated as the cause of TTC, but only 1.4% of cases demonstrated spontaneous multivessel spasm. Moreover, provocative tests with ergonovine or acetylcholine induced multivessel spasm only in 28% of TTC patient¹⁶. Other theories focus on catecholamines: in fact, abnormally high levels of serum catecholamines have been recorded in TTC patients^{11,17}. In an animal model, the prolonged immobilization induced TTC through the increase of catecholamines and the up-regulation of heart adrenoreceptors¹⁸. Genetic studies on sympathetic system in TTC patients are scant; it as

notwithstanding been recently demonstrated that TTC is not associated to mutations of the beta1-adrenoreceptor¹⁹.

(6) Therapy of TTC is not yet standardized. Due to the widely recognized action of sympathetic activation as the triggering agent, beta-blockers, angiotensin converting enzyme inhibitor and/or angiotensin II receptor blocker are commonly regarded as reliable drugs²⁰. Beta blockers antagonize the release of catecholamines that is thought to be an important step in TTC development. In order to contrast the sympathetic activation triggering TTC, the administration of angiotensin 2 receptor blockers and of ACE-inhibitors, appears also justified.

Our data are consistent with those reported in the literature about age, gender prevalence, clinical aspects, in-hospital mortality and recurrence rate of TTC subjects.

However, a far higher prevalence of TTC compared to other Authors, was observed in the patients admitted to our catheterization laboratory with presumptive diagnosis of ACS (5.28% vs <3%)^{1,3-8}.

The far higher detection rate of TTC in our series could be explained by two hypotheses:

(1) geographical reasons: it could be theoretically sustained that a still unknown social, genetic, environmental, nutritional agent(s) might facilitate the action of triggering factors;

(2) special attention: the care spent in our Centre to the diagnosis of TTC probably resulted in an increased rate of diagnosis. At this regard it seems likely that, in some cases, patients discharged by other Centers with the diagnosis of normal coronary ar-

tery ACS could instead be assigned to TTC. This does not seem trivial because the therapy of TTC, although not yet standardized, and the therapy of ACS are different as well as the prognosis and the follow up.

Our higher TTC detection rate can probably be explained by the attention spent in recording the clinical history. In fact, as the diagnosis of TTC is often suggested by the finding of an emotional (or physical) stress, this should be carefully investigated. We are able to find a triggering event in 90% of cases compared to the 70% reported in literature^{8,12}. At this regard, we emphasize the importance

CONCLUSIONS

The relatively high prevalence of TTC observed in our previous study has been confirmed on a wider basis by the present research. Our higher sensitivity in diagnosing TTC compared to Literature data is probably the result of a careful interrogation of patients that are investigated also for emotional mild stresses in the days before admission. This seems especially important in ACS patients with normal coronaries. To correctly diagnose TTC is critical because TTC and ACS managing is different, in fact the cornerstone of ACS is a quick myocardial percutaneous revascularization whilst the therapy of TTC is focused on the relief of the possible clinical features (e.g. cardiogenic shock, pulmonary oedema, etc.). Moreover, although no definite guidelines exist about the secondary prevention of TTC, beta-blockers are commonly used (VOCI) whilst antiplatelets, statins, nitrates ACE inhibitors and other antihypertensive drugs including beta-blockers are commonly prescribed in coronary artery patients. Thus, the pharmacological overlapping in the care of the two conditions is quite limited.

The most important limitation of this study is its retrospective nature. Another important limitation is that, due to its single-centre nature the study involved only a relatively low number of subjects. However, despite these aspects, the data emerging from our study indicate an higher prevalence of TTC in ICU admitted patients compared to those reported in the Literature. This justifies and claims for larger, multicentric, prospective studies.

not only of very stressing episodes happened just before the onset of the symptoms but also of episodes of moderate intensity in the days immediately before the heart attack (e.g. to have been at the funeral of a close friend the day before or to have been disappointed by the observation of writings on the grave of her child two days in advance).

Finally, the fact that one of the two recurrences occurred in the patient that did not receive beta-blockers seems to confirm the protective action of the beta-blocker therapy. At this regard further studies are needed.

References

- 1 Dote K, Sato H, Tateishi H, Uchida T, Ishihara M. Myocardial stunning due to simultaneous multivessel coronary spasms: A review of 5 cases. *J Cardiol* 1991; 21: 203–214.
- 2 Tsuchihashi K, Ueshima K, Uchida T, Oh-mura N, Kimura K, Owa M, Yoshiyama M, Miyazaki S, Haze K, Ogawa H, Honda T, Hase M, Kai R, Morii I. Transient left ventricular apical ballooning without coronary artery stenosis: a novel heart syndrome mimicking acute myocardial infarction. *Angina Pectoris-Myocardial Infarction Investigations in Japan. J Am Coll Cardiol* 2001;38:11–18.
- 3 Bybee KA, Prasad A, Barsness GW, Lerman A, Jaffe AS, Murphy JG, Wright RS, Rihal CS. Clinical characteristics and Thrombolysis In Myocardial Infarction frame counts in women with transient left ventricular apical ballooning syndrome. *Am J Cardiol* 2004;94:343–346.
- 4 Hertting K, Krause K, Härle T, Boczor S, Reimers J, Kuck KH. Transient left ventricular apical ballooning in a community hospital in Germany. *Int J Cardiol*. 2006 Oct 10;112(3):282-8.
- 5 Pillière R, Mansencal N, Digne F, Lacombe P, Joseph T, Dubourg O. Prevalence of takotsubo syndrome in a large urban agglomeration. *Am J Cardiol*. 2006 Sep 1;98(5):662-5
- 6 Parodi G, Del Pace S, Carrabba N, Salvadori C, Memisha G, Simonetti I, Antonucci D, Gensini GF. Incidence, clinical findings, and outcome of women with left ventricular apical ballooning syndrome. *Am J Cardiol*. 2007 Jan 15;99(2):182-5
- 7 Vidi V, Rajesh V, Singh PP, Mukherjee JT, Lago RM, Venesy DM, Waxman S, Pyne CT, Piemonte TC, Gossman DE, Nesto RW. Clinical characteristics of tako-tsubo cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2009 Aug 15;104(4):578-82
- 8 Parodi G, Bellandi B, Del Pace S, Barchielli A, Zampini L, Velluzzi S, Carrabba N, Gensini GF, Antonucci D. Natural History of Tako-Tsubo Cardiomyopathy. *Tuscany Registry of Tako-Tsubo Cardiomyopathy. CHEST* 2011; 139(4):887–892)
- 9 Facciorusso A, Vigna C, Amico C, Lanna P, Troiano G, Stanislao M, Valle G, Santoro T, Fanelli R. Prevalence of Tako-Tsubo Syndrome among patients with suspicion of acute coronary syndrome referred to our centre. *Int J Cardiol*. Vol 134 (2009), pp 255-259.
- 10 Prasad A, Lerman A, Rihal CS. Apical ballooning syndrome (Tako-Tsubo or stress cardiomyopathy): A mimic of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2008; 155: 408–417)
- 11 Facciorusso A, Amico C, Vigna C, Santoro T, Potenza D, Massaro R, Stanislao M, Valle G, Cavaliere L, Fanelli R. Cardiac arrest caused by Barlow's syndrome or by stress cardiomyopathy? *Int J Cardiol*. 2010 Apr 1;140(1):e16-8.
- 12 Eitel I, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Bernhardt P, Carbone I, Muellerleile K, Aldrovandi A, Francone M, Desch S, Gutberlet M, Strohm O, Schuler G, Schulz-Menger J, Thiele H, Friedrich MG. Clinical characteristics and cardiovascular magnetic resonance findings in stress (takotsubo) cardiomyopathy. *JAMA* 2011;306: 277–286)
- 13 Hurst RT, Askew JW, Reuss CS, Lee RW, Sweeney JP, Fortuin FD, Oh JK, Tajik AJ. Transient midventricular ballooning syndrome: a new variant. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Aug 1;48(3):579-83
- 14 Mazzarotto P, Stecconi P, Gemelli F, Azzarito M, Farnetti F. A case of ballooning syndrome with atypical anterior localization. *Ital Heart J Suppl*. 2005 Nov;6(11):730-4.
- 15 Elesber AA, Prasad A, Bybee KA, Valeti U, Motiei A, Lerman A, Chandrasekaran K, Rihal CS. Transient cardiac apical ballooning syndrome: Prevalence and clinical implications of right ventricular involvement. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:1082–1083
- 16 Gianni M, Dentali F, Grandi AM, Sumner G, Hiralal R, Lonn E. Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: A systematic review. *Eur Heart J* 2006; 27: 1523–1529
- 17 Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JA, Baughman KL, Schulman SP, Gerstenblith G, Wu KC, Rade JJ, Bivalacqua TJ, Champion HC. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med* 2005; 352: 539–548)
- 18 Akashi YJ, Goldstein DS, Barbaro G, Ueyama T. Takotsubo cardiomyopathy: a new form of acute, reversible heart failure. *Circulation*. 2008 Dec 16;118(25):2754-62.
- 19 Facciorusso A, Carella M, Seripa D, Vigna C, Stanislao M, Goffredo V, Stallone R, Fanelli R, Valle G. Studio genetico del recettore beta-1 nei pazienti con cardiomiopatia takotsubo. *Impegno Ospedaliero*. Anno XXX, n° 5, sett-ott 2010
- 20 Chen MA. Transient stress cardiomyopathies in the elderly: Clinical & Pathophysiologic considerations. *Journal of Geriatric Cardiology* (2012) 9: 38–48

Trauma care: approccio al paziente traumatizzato adulto

Walter Massimo Lambiase (1)

Eleonora Russo (2)

(1) Walter Massimo Lambiase , Responsabile USSD di Organizzazione e Gestione Area Critica Intra ed Extra Ospedaliera e SUEm 118, Ospedale “Casa Sollievo della Sofferenza”, IRCCS, San Giovanni Rotondo (FG)

(2) Eleonora Russo, Dirigente Medico Cardiologo, UOC di Cardiocirurgia, Ospedale “Casa Sollievo della Sofferenza”, IRCCS, San Giovanni Rotondo (FG)

Riassunto

I traumi rappresentano la prima causa di morte nei soggetti al di sotto dei 45 anni. In Italia si registrano in media 6500 morti a causa di patologie traumatiche ogni anno, e circa 250000 feriti.

I pazienti che subiscono un trauma importante ma non immediatamente fatale, beneficiano del trattamento in appositi centri traumatologici (Trauma Center), ospedali che dispongono di uno staff e di protocolli specifici per fornire immediatamente le cure ai pazienti gravemente traumatizzati. I criteri per tale scelta variano in base alle condizioni.

In tutti i casi la tempestività d'intervento può essere estremamente importante per salvare la vita al paziente (Golden Hour), stabilizzandolo dopo un incidente con la regola dell'ABCDE

Parola chiave

Trauma, cura dei traumi, golden hour

Abstract

Trauma is the leading cause of death in people under 45. In Italy there are on average 6.500 deaths due to traumatic pathologies every year, and about 250.000 injured. Patients who suffer major but not

immediately fatal trauma benefit from treatment in special trauma centers, hospitals that have specific staff and protocols to immediately provide care to severely traumatized patients. The criteria for this choice vary according to the conditions. In all cases, the promptness of intervention can be extremely important to save the patient's life, (Golden Hour) stabilizing him after an accident with the ABCDE rule

Key words

Trauma, trauma care, golden hour

Eziologia

Tra le miriadi di possibili modalità traumatiche, la maggior parte dei traumi può essere classificata come trauma chiuso o penetrante. Il trauma chiuso implica un impatto violento (p. es., una botta, un calcio, un colpo con un oggetto, una caduta, gli incidenti automobilistici, un'esplosione). La lesione penetrante implica una breccia cutanea mediante un oggetto (p. es., coltello, vetri rotti) o proiettile (p. es., pallottola, schegge da esplosione).

Fisiopatologia

Per definizione, tutte le lesioni causano un danno tissutale diretto, la cui natura ed estensione dipendono dalla sede anatomica, dal meccanismo e dall'intensità del trauma. Una grave lesione tissutale diretta a organi vitali (p. es., cuore, cervello, midollo spinale) è responsabile della maggior parte delle morti traumatiche immediate.

Inoltre, i pazienti che sopravvivono alla lesione iniziale possono sviluppare effetti traumatici indiretti. La rottura dei vasi sanguigni provoca un'emorragia, che può essere esterna (e quindi visibile) o interna, confinata all'interno di un organo come nel caso di una contusione o di un ematoma, o come nel caso di un'emorragia libera in una cavità corporea (p. es., torace, cavità peritoneale). L'emorragie di entità modesta (ossia, < 10% del volume ematico) sono ben tollerate dalla maggior parte dei pazienti. Le emorragie più importanti provocano la riduzione progressiva della pressione arteriosa e della perfusione degli organi (shock), causando disfunzione cellulare, insufficienza di vari organi e, infine, il decesso. Lo shock emorragico e la lesione celebrale causano la maggior parte delle morti a breve termine (ossia, nell'arco di alcune ore) e l'insufficienza multiorgano dovuta a shock prolungato causa molte delle morti a medio termine (ossia, nei primi 14 giorni). Ulteriori decessi a medio termine derivano dalle infezioni per rottura delle normali barriere anatomiche e per le alterazioni del sistema immunitario.

Valutazione e trattamento

- Valutazione primaria: A, B, C, D, E, Airway (vie aeree), Breathing (respiro), Circulation (circolazione sanguigna), Disability (stato neurologico), e Exposure Environmental control (protezione termica)
- Esame secondario: controllo del paziente dalla testa ai piedi dopo l'iniziale stabilizzazione
- Utilizzo selettivo di TC e di altri studi radiologici

Si esegue il trattamento in pronto soccorso o se è necessario impostare sul luogo dell'incidente una terapia di emergenza. La valutazione e il trattamento sono effettuati contemporaneamente, iniziando con i sistemi che, se danneggiati, comportano il maggior pericolo immediato per la vita. Il trattamento delle lesioni molto gravi ma non mortali (p. es., la frattura esposta degli arti inferiori, l'amputazione delle dita) prima della valutazione delle situazioni che comportano un immediato rischio per la vita può costituire un errore fatale. Un utile metodo mnemonico è A, B, C, D, E, che sta per Airway (vie

aeree), Breathing (respiro), Circulation (circolazione sanguigna), Disability (stato neurologico), e Exposure Environmental control (protezione termica). I vari apparati sono rapidamente esaminati alla ricerca di gravi alterazioni (valutazione primaria); dopo la stabilizzazione del paziente, si effettua un esame più accurato (valutazione secondaria).

Vie Aeree

La pervietà delle vie aeree è minacciata da coaguli di sangue, da denti, o da corpi estranei in orofaringe; la lassità dei tessuti molli e la retrazione posteriore della lingua causata da stordimento (p. es., dovuto a un trauma cranico, a uno shock, a un'intossicazione); e edema o ematoma dovuti a un trauma diretto al collo. Tali ostruzioni sono facilmente visibili all'ispezione diretta del cavo orale o del collo; se il paziente che parla si può rapidamente verificare che probabilmente le vie aeree non sono in un pericolo immediato.

Il sangue e i materiali estranei vengono rimossi manualmente o mediante un'aspirazione. I pazienti storditi che hanno in dubbio la pervietà delle vie aeree, i meccanismi di protezione delle vie aeree, l'ossigenazione, o la ventilazione ed i pazienti con lesioni significative a livello dell'orofaringe, necessitano di un'intubazione endotracheale; in genere si somministrano farmaci per il miorilassamento e/o prima di eseguire l'intubazione. Molteplici strumenti sono utilizzati per la gestione delle vie aeree, inclusi i dispositivi extraglottici, i sondini elastici e la laringoscopia videoassistita.

Se i pazienti necessitano di una ventilazione artificiale e non è possibile eseguire l'intubazione endotracheale (p. es., a causa di un edema delle vie aeree da ustione termica) o è controindicata (p. es., a causa di gravi lesioni maxillo-facciali), diventa indicata la cricotomia chirurgica o percutanea. Quando vengono valutate o gestite le vie aeree del paziente, deve essere mantenuta l'immobilizzazione del rachide cervicale (p. es., con un collare rigido, con tecniche di immobilizzazione in asse) fino a quando non viene esclusa una lesione del rachide cervicale mediante la visita, delle immagini radiografiche, o entrambe.

Respirazione

Una ventilazione adeguata è minacciata dalla riduzione del comando centrale respiratorio (solitamente dovuto a un trauma cranico, a un'intossicazione, o da uno shock quasi fatale) o da lesioni toraciche (p. es., emotorace o pneumotorace, fratture costali multiple, contusione polmonare).

La parete toracica è completamente denudata per vedere se sia presente un'ampia espansione toracica, dei segni esterni di trauma e un movimento paradossale della parete (ossia, la retrazione della parete toracica su ispirazione), che indica un lembo toracico fluttuante. Il torace è palpato per ricercare fratture costali e la presenza di aria a livello sottocutaneo (a volte l'unico reperto nello pneumotorace).

Di solito, all'auscultazione si riesce a valutare l'adeguato scambio gassoso. Il pneumotorace iperteso, pneumotorace semplice o emotorace possono causare una riduzione dei rumori respiratori del lato interessato. Il pneumotorace iperteso può causare anche una distensione delle vene del collo; l'ipotensione e la deviazione della trachea verso il lato opposto della lesione sono delle scoperte tardive.

Nei pazienti con risultati compatibili con uno pneumotorace, deve essere eseguita un RX torace o una ecografia al letto del paziente prima di iniziare la ventilazione a pressione positiva. La ventilazione a pressione positiva può aumentare un semplice pneumotorace o trasformarlo in uno pneumotorace iperteso. Un sospetto pneumotorace iperteso può essere decompresso con toracostomia con ago (p. es., un ago da 14 inserito nella linea medioascellare, 5° spazio intercostale) per stabilizzare il paziente se un drenaggio toracico non può essere inserito immediatamente. La ventilazione inadeguata viene trattata con un'intubazione endotracheale ed una ventilazione meccanica. Un pneumotorace aperto è coperto con una medicazione compressiva attaccata su 3 lati; il 4° lato viene lasciato non pressato per scaricare la pressione che potrebbe accumularsi e provocare uno pneumotorace iperteso.

Circolazione

Una grave emorragia esterna può originare da un qualsiasi grande vaso ma è sempre evidente. Un'emorragia interna, potenzialmente letale, è spesso meno evidente. Tuttavia, un'emorragia di tale entità si può verificare solo in alcuni distretti corporei: nel torace, nell'addome, nel retroperitoneo e nei tessuti molli del bacino o della coscia (p. es., in seguito a una frattura del bacino o del femore).

Si controllano le pulsazioni e la pressione arteriosa e vengono valutati i segni dello shock (p. es., tachipnea, cianosi, diaforesi, alterazione dello stato di coscienza, scarso riempimento capillare). Spesso sono presenti una distensione e dolorabilità addominale, un'instabilità del bacino, e una deformità e instabilità della coscia, quando un'emorragia inter-

na originata in tali aree è abbastanza estesa da risultare potenzialmente letale.

L'emorragia esterna viene controllata mediante una compressione diretta. Si inizia l'infusione attraverso due cannule venose di grosso calibro (p. es., da 14 o da 16) con una soluzione fisiologica allo 0,9% o Ringer lattato; in presenza dei segni di shock o di ipovolemia si infonde rapidamente 1 litro. Successivamente, deve essere presa in considerazione la somministrazione precoce della terapia con componenti ematici. Un'emogasanalisi può aiutare ad indicare la gravità dell'ipoperfusione e dello shock tissutale e quindi a guidare la fluidoterapia. Dei protocolli sono stati sviluppati per i pazienti che necessitano di grandi volumi di derivati del sangue (protocolli per la terapia trasfusionale massiva), compresa la valutazione della coagulazione con tromboelastografia o tromboelastografia rotazionale (ove disponibile) e somministrazione precoce dell'acido tranexamico. Quando vi è un forte sospetto clinico di una grave emorragia addominale, i pazienti possono richiedere un'immediata laparotomia. Il posizionamento di un pallone per rianimazione per l'occlusione dell'aorta (Reboa) può aiutare a stabilizzare il paziente prima dell'intervento chirurgico. I pazienti con una massiccia emorragia intratoracica possono necessitare di una toracotomia immediata e possibilmente di un'autotrasfusione di sangue che viene recuperato dal tubo toracostomico.

Disabilità (disturbi neurologici)

Si esaminano le funzioni neurologiche per eventuali deficit severi a carico dell'encefalo e del midollo spinale. La scala di coma di Glasgow (vedi tabella Glasgow Coma Score) e la risposta pupillare alla luce sono utilizzate per valutare il livello di coscienza e la gravità della lesione intracranica.

Per la valutazione delle lesioni gravi del midollo spinale è utilizzato l'esame della capacità motoria e della sensibilità di ciascun arto. Il rachide cervicale viene palpato alla ricerca di dolorabilità e deformità ed è stabilizzato con un collare rigido fino a quando viene esclusa una lesione a tale livello. Dopo aver attentamente stabilizzato manualmente la testa e il collo, il paziente viene girato su un fianco per consentire la palpazione del rachide toracico e lombare, l'ispezione della schiena e l'esplorazione rettale se indicate per controllare il tono dello sfintere (la riduzione del tono indica una possibile lesione midollare), la prostata (una prostata risaltata suggerisce una lesione uretrale o pelvica) e la presenza di sangue.

La maggior parte dei pazienti che arriva in ambu-

lanza è immobilizzata su una lunga tavola rigida per facilitare il trasporto e per stabilizzare le possibili fratture del rachide. I pazienti devono essere

spostati il più presto possibile dalla tavola perché è scomoda per il paziente e perché in poche ore può determinare ulcere da pressione.

TABELLA

GLASGOW COMA SCORE		
Apertura degli occhi	spontaneamente	4
	alla parola	3
	al dolore	2
	non apre gli occhi	1
Risposte verbali	orientata, cioè il paziente relaziona con l'ambiente, capisce e risponde	5
	confusa	4
	parole non appropriate, parole a casaccio, urla, bestemmia, cose insensate, anche se pronunciate bene	3
	suoni incomprensibili, per esempio farfuglia	2
	nessuna	1
Risposte motorie	obbedisce ai comandi	6
	localizza il dolore, se non vi è risposta ai comandi si applica uno stimolo doloroso che viene mantenuto finché non si abbia il massimo della risposta: inizialmente si applica la pressione al letto ungueale con il risultato di estensione o flessione del gomito; se vi è una di queste risposte allora lo stimolo viene effettuato al collo o al tronco per ricercare la "localizzazione" che si intende effettuata quando gli arti si muovono per tentare di rimuovere lo stimolo doloroso.	5
	si retrae, flette normalmente ma non localizza il dolore.	4
	Anormale flessione allo stimolo doloroso (decorticazione)	3
	Estensione allo stimolo doloroso, si ha quando la risposta è in adduzione delle braccia, rotazione interna e pronazione dell'avambraccio nel modello stereotipato della decerebrazione. (decerebrazione)	2
	nessuna	1
RISULTATO		
Grave, con GCS ≤ 8	Moderata, GCS 9-13	Minore, GCS ≥ 14.

I pazienti con grave trauma cranico (Glasgow coma score < 8) richiedono sia l'intubazione endotracheale per una protezione delle vie aeree, per le immagini strumentali del cervello, per la valutazione neurochirurgica, che la terapia per evitare lesioni secondarie del cervello (p. es., ottimizzazione della

pressione arteriosa e dell'ossigenazione, profilassi delle convulsioni, trattamento di elevata pressione intracranica, a volte iperventilazione transitoria per i pazienti con segni di erniazione cerebrale imminente).

Esposizione/controllo ambientale

Per evitare di non rilevare alcune lesioni, i pazienti devono essere completamente spogliati (tagliando gli abiti) e la superficie del corpo deve essere esaminata per ricercare segni di un trauma occulto. Il paziente viene mantenuto caldo (p. es., con termocoperte e utilizzando solo liquidi EV riscaldati) per prevenire l'ipotermia.

Valutazione secondaria

Dopo aver valutato le condizioni potenzialmente letali e dopo aver stabilizzato il paziente, si esegue un esame più completo e si raccoglie un'anamnesi mirata. Se è possibile solo una conversazione limitata, si effettua un'anamnesi raccogliendo sintetiche informazioni relative a precedenti patologie (acronimo "AMPLE: Allergies, Medications, Past medical history, Last meal, Events"):

- *Allergies (allergie)*
- *Medications (farmaci e cure)*
- *Past medical history (anamnesi patologica remota)*
- *Last meal (ultimo pasto)*
- *Events of the injury (dinamica dell'incidente)*

Dopo aver spogliato completamente il paziente, in genere si esegue un esame obiettivo dalla testa ai piedi; tipicamente comprende tutti gli orifizi e un esame dettagliato delle regioni già esaminate nella valutazione iniziale. Si esaminano tutti i tessuti molli alla ricerca di lesioni e tumefazioni, si palpino tutte le ossa per la dolenzia e si valuta il range di movimento delle articolazioni (eccetto che in caso di deformità o di una frattura evidente).

Nei pazienti gravemente feriti e privi di coscienza è posizionato un catetere urinario accertato che non vi sia alcuna evidenza di lesioni uretrali (p. es., sangue nel meato, ecchimosi del perineo). I pazienti intubati e gravemente feriti spesso hanno anche posizionato un tubo nasogastrico.

Le ferite esposte sono coperte con garze sterili, ma la disinfezione e la sutura vengono differite fino al completamento della valutazione e del trattamento delle lesioni più gravi. Le lussazioni gravi clinicamente evidenti, con spiccata deformità o danno neurovascolare vengono valutate con tecniche radiografiche e ridotte subito dopo aver eliminato tutti i pericoli per la vita.

Le fratture evidenti o sospette sono immobilizzate in attesa della valutazione completa delle lesioni gravi e di studi radiografici appropriati. Un'evidente

frattura pelvica clinicamente instabile è stabilizzata con appositi presidi (pelvic binder) o in assenza di questo si può utilizzare un lenzuolo al fine di contribuire a chiudere lo spazio pelvico e diminuire il sanguinamento; il sanguinamento grave può richiedere un'urgente embolizzazione angiografica, una fissazione chirurgica o un controllo chirurgico diretto.

Nei pazienti traumatizzati in stato di gravidanza, la priorità iniziale è la stabilizzazione della donna, che è il modo migliore per garantire la stabilità del feto. Vicino al termine, l'immobilizzazione in posizione supina l'unità utero-fetoplacentare può determinare la compressione della vena cava inferiore, ostacolando il ritorno del sangue e causando l'ipotensione. Se così, l'utero può essere spinto manualmente alla sinistra della paziente. Il monitoraggio fetale viene effettuato se il feto ha > 20 settimane di gestazione ed è continuato per almeno 4-6 h. Un ginecologo deve essere consultato velocemente in caso di pazienti con gravi traumi o segni di complicanze di gravidanza (p. es., anormale frequenza cardiaca fetale, sanguinamento vaginale, contrazioni). Le immunoglobuline Rh0(D) sono somministrate a tutte le donne Rh-negative in seguito anche a traumi di lieve entità. Se la donna ha un arresto cardiaco e non può essere rianimata, può essere eseguito il taglio cesareo, quando il feto ha > 24 settimane di gestazione (corrispondente a un'altezza di fondo uterino di circa 4 cm sopra l'ombelico).

Esami

L'imaging e il test di laboratorio completano la valutazione clinica. Normalmente, i pazienti con traumi penetranti presentano delle lesioni focali che possono limitare l'indagine radiologica ovviamente alla regione o alle regioni interessate. Il trauma chiuso, in particolare quando è causata da un'importante decelerazione (p. es., gravi cadute, incidenti automobilistici), può interessare qualsiasi parte del corpo e delle immagini radiografiche sono eseguite più liberamente. Per prevenzione, delle radiografie o una TC del collo, del torace e del bacino, venivano regolarmente eseguite sulla maggior parte dei pazienti con un trauma contusivo. Tuttavia, adesso la maggior parte dei centri traumatologici esegue solamente studi radiografici che sono indicati dal meccanismo di lesione e dai reperti dell'esame obiettivo.

L'imaging della colonna cervicale possono essere differite nei pazienti che non sono intossicati, non hanno segni neurologici focali, non hanno la linea

mediana del rachide cervicale dolente o delle lesioni da distrazione (p. es., frattura del femore), e sono svegli e vigili. Tutti gli altri devono avere degli esami radiografici del rachide cervicale, preferibilmente utilizzando la TC.

La RX torace può identificare un'interruzione delle vie aeree, eventuali lesioni polmonari, emotorace e pneumotorace; può anche suggerire la presenza di una lacerazione dell'aorta toracica (p. es., per lo slargamento del mediastino). Tuttavia, la TC del torace è più sensibile per la maggior parte delle lesioni intratoraciche ed è spesso preferita. L'imaging del torace viene ora comunemente praticato al letto del paziente utilizzando l'ecografia E-FAST (valutazione focalizzata estesa con ecografia in caso di trauma), in particolare se i pazienti sono instabili. Pneumotorace, emotorace e emopericardio possono essere identificati.

La TC del torace, dell'addome, del bacino, della colonna vertebrale, della testa o, in particolare, le combinazioni di questi studi vengono sempre più utilizzate per i pazienti che necessitano di esami radiografici dopo un grave trauma contusivo multiplo.

È essenziale identificare una lesione intra-addominale utilizzando l'ecografia al letto del paziente E-FAST, in particolare nei pazienti instabili; questa è sensibile a volumi considerevoli di sangue intraperitoneale e quindi predittiva di una necessaria laparotomia immediata. Se i pazienti sono stabili, la TC è lo studio di elezione; questa è molto accurata e permette di fornire immagini delle strutture retroperitoneali e delle ossa, e mostra il volume e talvolta l'origine di un'emorragia.

Se è sospettata una frattura pelvica, viene eseguita una TC delle pelvi; essa è più accurata della RX standard (diretta).

In genere, la TC dell'encefalo viene eseguita nei pazienti con turbe dello stato di coscienza o anomalie neurologiche focali e nei pazienti che hanno avuto una perdita di coscienza. Alcune evidenze suggeriscono che la TC non è necessaria nei pazienti con breve perdita di coscienza (ossia, < 5 secondi) o amnesia transitoria o disorientamento, ma che sono attenzionati con un Glasgow coma score di 15 durante l'esame. Un esame radiografico è eseguito più liberamente nei pazienti con cefalea persistente, vomito, amnesia, convulsioni, un'età > 60 anni, e intossicazione da droga e

alcol e nei pazienti che assumono farmaci anticoagulanti o antiaggreganti piastrinici. Le regole di decisione clinica sono state sviluppate per aiutare a determinare quali pazienti devono essere sottoposti a una TC encefalo. Queste regole decisionali devono essere utilizzate per aiutare, ma non sostituire, il giudizio clinico.

Una lesione aortica deve essere presa in considerazione nei pazienti con gravi lesioni al torace da decelerazione o segni indicativi (p. es., il polso debole o le asimmetriche misurazioni della pressione arteriosa, l'ischemia d'organo, i reperti suggestivi alla RX torace); questi pazienti possono richiedere un'angio-TC o un'altra immagine radiografica per l'aorta (Rottura aortica (traumatica)). I beta-bloccanti a breve durata d'azione possono essere usati per controllare la frequenza cardiaca e la pressione sanguigna in pazienti con lesioni aortiche traumatiche.

Tutti i pazienti con una sospetta grave lesione toracica chiusa devono essere posizionati su un monitor cardiaco e devono essere sottoposti a un ECG per rilevare un infarto miocardico e delle aritmie. Di solito, nei pazienti con delle anomalie all'ECG, vengono misurati i livelli ematici dei marker cardiaci e, talvolta, vengono sottoposti all'ecocardiografia per valutare il paziente per eventuale contusione cardiaca.

Un danno vascolare ai vasi carotidei e vertebrali deve essere considerato nei pazienti con traumi alla testa e al collo, in particolare in quelli con segni neurologici unilaterali, un segno da cintura di sicurezza sul collo (ecchimosi lineare causata dalla cintura), o una lesione predisponente (p. es., frattura di C1, C2, o C3; un'altra frattura della colonna cervicale con sublussazione; il meccanismo dell'impiccamento). Tali pazienti in genere devono avere una TC angiografica.

Si eseguono RX standard (dirette) per qualsiasi sospetta frattura e lussazione. Altri esami radiologici sono praticati in condizioni particolari (p. es., angiografia per diagnosticare e a volte embolizzare eventuali danni vascolari; TC per meglio delineare le fratture spinali, pelviche o di grandi articolazioni).

I test di laboratorio che possono essere utili comprendono

- Livelli Hb in serie per la valutazione del sanguinamento
- Determinazione dei gas ematici per la pressione parziale dell'ossigeno, pressione parziale del diossido di carbonio e deficit di basi
- Esame delle urine per ricerca del sangue

Le misure di perfusione (lattato sierico, deficit di basi sull'emogasanalisi, e, nei pazienti con una vena centrale cateterizzata, la saturazione venosa centrale in ossigeno) sono indicate per aiutare a identificare gli shock precoci o parziali. Altri test ottenuti di riflesso (p. es., elettroliti e altre sostanze chimiche) sono improbabili che siano utili a meno che non sia suggerito da un'anamnesi rilevante (p. es., insufficienza renale, uso di diuretico).

Spesso vengono eseguite indagini tossicologiche (p. es., alcolemia, screening farmacologico urina-

- Emocromo per stabilire una base per il rilevamento dell'emorragia in corso
- Glicemia per valutare l'ipoglicemia
- Tipo e crossmatch per un'eventuale trasfusione di sangue
- Studi di coagulazione

rio); è raro che i risultati di tali esami modifichino la gestione immediata del paziente, ma possono contribuire a identificare un disturbo da uso di sostanze responsabili di lesioni, permettendo un intervento per prevenire traumi successivi. Il D-dimero, il fibrinogeno, e i prodotti della degradazione della fibrina possono essere misurati nelle pazienti gravide traumatizzate. I risultati dei test possono essere alterati in pazienti con distacco della placenta; tuttavia, questi test non sono né sensibili né specifici e non possono definitivamente confermare o escludere una diagnosi.

Bibliografia

1. Bouida W, Marghli S, Souissi S, et al, Prediction value of the Canadian CT head rule and the New Orleans criteria for positive head CT scan and acute neurosurgical procedures in minor head trauma: A multicenter external validation study. *Ann Emerg Med* 61(5): 521-527, (2013).
2. Van Rein, E.A.J., R. Van Der Sluis, Compliance to prehospital trauma triage protocols worldwide: A systematic review *Injury* 49(8), 1373-1380, (2018).
3. Chiara O. Cimbanassi S.,: *Protocolli per la gestione intraospedaliera del trauma maggiore*, Elsevier Masson cap.1 pag.1 (2008).
4. Jason S., Cadwell E. et al. *ANZ Journal of Surgery*, vol75, Issue 9, pag.790 2005
5. Gai Valerio *Medicina d'Urgenza. Pratica e progresso*. 2 ed. Curatore Agnelli p.2173 (2013).
6. Balzanelli M.G., Chiara O., Miniello S., *Manuale di medicina d'emergenza e di pronto soccorso*. III Edizione (2010).
7. Battistella FD., Wilmore DW., et al., Emergency department valuation of the patient with multiple injuries. *Scientific American Surgery New York, NY : Scientific American*, (1988-2000).
8. Chiara O., Gordini G., Nardi G., Sanson G., *Trauma care: La cura definitiva del trauma maggiore*, Ed.Elsevier (2012).
9. Esposito TJ., Kuby A., Unfred C., et al: *General surgeons and the Advanced Trauma Life Support course* Chicago: American College of Surgeons, (2008).
10. Ali J., Adam R., Stedman M., et al, Advanced Trauma Life Support program increases emergency room application of trauma resuscitative procedures in a developing country, *J Trauma* 36:695-702 (1994).
11. El-Menyar A., Abdelrahman H., Alhamoud A., Prognostic role of shock index in traumatic pelvic fracture: a retrospective analysis, *J Surg Res* 243: 410-8 (2019).
12. Tignanelli C. J., Vander Kolk W.E., et al, Noncompliance with American College of Surgeons Committee on Trauma recommended criteria for full trauma team activation is associated with undertriage deaths, *J Trauma Acute Care Surg* 84(2): 287-294 (2018).

IMPEGNO OSPEDALIERO

sezione scientifica

Anno XLI n. 1 Gennaio-Giugno 2021

Direttore
A. RUSSO

Segretario nazionale dell'Attività Scientifica
GIUSEPPE CARLUCCIO

Vice Direttore
MARCO RUBINO

Comitato Scientifico
I. ARDOVINO - P. BERALDI - A. M. CALAFIORE - W. LAMBIASE - M. DE GENNARO
A. FARINON - A. GASBARRINI - R. GRECO - G. IANNETTI - V. LANZA - D. LOMBARDI
L. MENICANTI - N. PIROZZI - C. ROMAGNOLI - R. VINCENTI - M. ZAGRA

Direttore Responsabile
MASSIMO SILVESTRI

Direzione
ANMIRS
Via Costantino Morin, 45 - 00195 Roma
Tel. 0637514089 - 0637353209 - Fax 0637514109
info@anmirs.it

Comitato di Redazione
G. CARLUCCIO - G. FASANELLA - L. LUZZA - F. PACIFICO
W. LAMBIASE - R. TOMACIELLO

Realizzazione a cura di Flashpress Srl

Progetto grafico ed impaginazione
TIPOGRAFIA VARCHI - ROMA

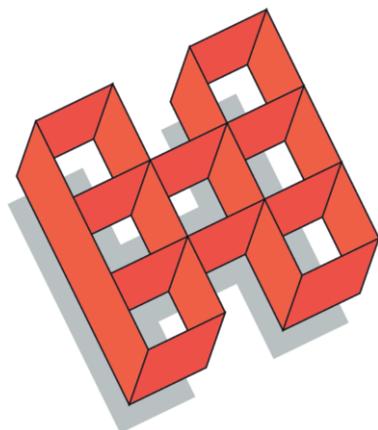
Autorizzazione del Tribunale di Roma 13-81 del 16 Gennaio 1981

© 2021 - Impegno Ospedaliero sezione scientifica - Roma

Impegno Ospedaliero sezione scientifica

viene inviata ai medici regolarmente iscritti all'ANMIRS, alle biblioteche della facoltà di medicina, ai principali centri ospedalieri e di ricerca medica, alle Usl e alle Regioni.

Stampa
Tipografia Varchi - Via Giovanni Bettolo, 39 - 00195 Roma - info@tipografiavarchi.it



A.N.M.I.R.S.
ASSOCIAZIONE NAZIONALE MEDICI
ISTITUTI RELIGIOSI SPEDALIERI