

Appunti dottor Pasquale Longobardi

XXI Congresso Nazionale SIMSI, Trapani 2-4 ottobre 2014

Medicina iperbarica

Tajana G. "Azione molecolare e cellulare dell'ossigeno iperbarico, ossigeno e cellule tumorali"

Il saggio Utnapishtim rivelò a Gilgamesh il segreto della eterna gioventù, legato all'acqua. La vita è eterna attraverso il passaggio dei geni. Nel mare esiste una medusa che attraverso il processo di trans-differenziazione si riproduce continuamente e, in questo modo, vive eternamente.



Nella placenta ci sono migliaia di piccole "camere iperbariche" (i sistemi tamburo) dove avviene la separazione dell'ossigeno dal sangue materno per trasferirlo al feto. A esse è associato il filtro sinciziale connesso direttamente con l'arteria ombelicale.

Si conosce bene il trasporto dell'ossigeno ma non sappiamo come l'ossigeno interagisca con i geni. Il Citocromo b-type NAD(P)H pare correlato con la sintesi dell'Hypoxia Induced Factor (HIF) che, in condizioni di normossia, attiva l'ubiquitina e quindi il proteosoma che è un biovalorizzatore che elimina le proteine in eccesso (altrimenti si accumulerebbero danneggiando le cellule).

In condizioni di ipossia, l'HIF attiva il complesso ARNT che interagisce, nel genoma, con il sito HRE inducendo la sintesi dai geni.

Nell'Alzheimer e in condizioni di ipossia, si blocca il proteosoma (biovalorizzatore) si accumulano proteine che diventano tossiche (Tian X, Int J Neurol, 2012). L'ossigeno iperbarico potrebbe riattivare i proteosomi migliorando la patologia.

Efrati, nel 2013, ha dimostrato come la terapia iperbarica sia efficace in alcune forme di ictus.



Nella riproduzione la morula necessita di molto ossigeno per l'attecchimento all'endometrio (Huppertz B., J Anat, 2009).

L'ossigeno controlla tutto il processo genetico dello sviluppo del feto. Nel primo trimestre la ppO_2 deve essere bassa per evitare la tossicità da radicali liberi dell'ossigeno (RLO). Nella parte finale della gravidanza è invece necessaria una alta ppO_2 per favorire lo sviluppo del feto.

È la tensione dell'ossigeno che determina la morfogenesi dell'osso (trabecolare verso compatto) attraverso l'induzione dell'angiogenesi.

La produzione del liquido amniotico dipende dalle proteine aquaporine (ne sono quattro). Il feto ingoia continuamente il liquido e lo sputa. Ingoia anche eventuali sostanze tossiche (metalli pesanti, alcool). I bambini che nei primi nove mesi di vita non mangiano sufficientemente hanno problemi all'ipotalamo che regola questa azione di ingestione e sputo di liquido amniotico,

Indagando sulla origine della vita è stato studiato il "brodo primordiale" attraverso la Proterospongia. In essa la bassa viscosità dell'acido ialuronico induce migrazione delle cellule, mentre la alta viscosità induce la differenziazione delle cellule,

Le cellule staminali vivono in ambiente costituito da acido ialuronico.

Anfibolia è un termine che indica incertezza o possibilità di agire in diversi modi. *Nota PL: il ciclo di Krebs è una via metabolica anfibolica, poiché partecipa sia a processi catabolici sia anabolici. Il ciclo fornisce infatti anche molti precursori per la produzione di alcuni amminoacidi (ad esempio l' α -chetoglutarato e l'ossalacetato) e di altre molecole fondamentali per la cellula.*

La cellula prevalentemente non funziona su indicazioni del DNA ma sulla base di segnali provenienti dall'ambiente esterno. Il basso peso molecolare dell'acido ialuronico induce la differenziazione e la migrazione delle cellule; l'alto peso inibisce. L'acido ialuronico assorbe moltissima acqua.

Nel feto le lesioni (p.es. da briglia amniotica) si riparano subito perché esso vive in ambiente ricco di acido ialuronico.

Il parto avviene quando il peso molecolare dell'acido ialuronico si abbassa improvvisamente.

Il parto in acqua è il più fisiologico (da acqua ad acqua).

La clearance muco ciliare è regolata dall'acido ialuronico. Tutte le cellule del corpo hanno il "ciglio singolo": un'antenna con dei biosensori che si muovono sul ciglio trasportando particelle (traffico molecolare). Esso è collegato con microtubuli, microfilamenti che creano una gabbia fullarenica intorno al nucleo. La gabbia, mossa da energia vibrazionale, trasmette messaggi meccanici al nucleo. La ciliopatia è l'alterazione di un singolo ciglio. Il sensore per l'ossigeno (O₂ sensor) potrebbe essere posto direttamente nel ciglio singolo. E' suggestivo che in condizioni di ipossia sparisca il ciglio (Proulx Bonneau, 2012) così come esso è assente nelle cellule tumorali.

Sessione OTO OTI

Cuda D., Marroni A., Nasole E. "Studio multicentrico su sordità improvvisa"

Lo studio multicentrico è partito nel 2014 anche se procede a rilento per difficoltà di ottenere l'approvazione dei diversi Comitati etici.

Di Donato F. "Ipoacusia da barotraumi dell'orecchio interno"

Bolognini A. "Osteonecrosi da difosfonati"

I difosfonati hanno un ruolo essenziale nel controllo delle metastasi ossee ma, utilizzati nelle patologie ossee croniche (osteoporosi) hanno come possibile effetto collaterale la osteonecrosi mandibolare (rimaneggiamento dell'osso che diventa compatto). Il danno è più frequente per alcuni farmaci nell'ambito della stessa categoria.

Pascarella F. "OTI e radiochemioterapia nei tumori della testa e del collo"

Bennett, 2012 ha dimostrato l'efficacia delle OTI nel migliorare la sopravvivenza in uno studio su oltre duemila casi di tumori testa collo.

I tumori più sensibili all'efficacia dell'associazione OTI e radioterapia sono quelli ipossici. La maggior parte dei tumori solidi sono ipossici. L'ipossia incrementa la instabilità genica, la resistenza ai farmaci, la invasività e capacità di metastatizzare.

L'associazione chemio e radioterapia è sinergica con rafforzamento reciproco del risultato (l'efficacia finale è superiore alla somma della efficacia delle singole terapie). Aumentano anche gli effetti collaterali.

Nel trial RTOG vi è stato controllo del tumore maggiore nel gruppo OTI (82%) rispetto al gruppo controllo (72%).

Livi W. "Paralisi del facciale"

Nell'attività subacquea la paralisi del facciale è rara anche se l'incidenza è sottostimata perché spesso è una patologia transitoria. Segno tipico: bocca storta quando il paziente ride. Alla impedenziometria è considerata patologica una riduzione del 50% dell'ampiezza del riflesso stapediale (se il danno è dopo l'emergenza del nervo stapedio). Quando la paralisi è causata da patologie prima dell'emergenza del nervo stapedio c'è assenza del riflesso.

La paralisi del facciale, nel subacqueo, si ha quando l'orecchio medio non riesce a compensare (tubarite catarrale). Al momento della decompressione, il volume del gas nel nervo si espande con danno. La risoluzione è spontanea, solo in caso di persistenza del danno si prescrive cortisone per una settimana.

Infascelli R.M. "Antimetaboliti e Ossigeno: le resistenze, le sinergie"

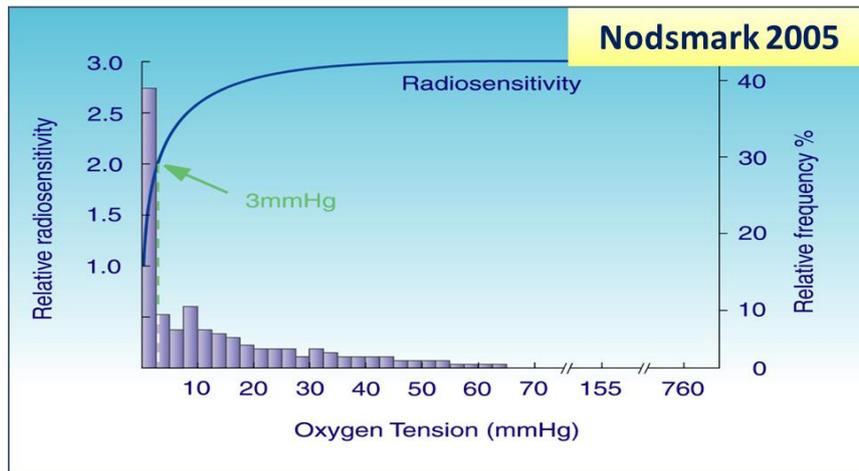
OTI pare bloccare la PGP 170 che è una pompa ATP dipendente che regola la espulsione del farmaco antiblastico dalla cellula tumorale, aumentando l'efficacia del farmaco.

Frigeri, Infascelli (SIMSI, Napoli 2000); Infascelli, SIMSI Capri 2004: OTI inibisce la multidrug resistance nella leucemia.

Sminia P. "Oxygen and oncotherapy: review on HBOT in Oncology"

OTI in associazione alla radioterapia agisce come radiosensibilizzante (aumenta l'efficacia della radioterapia); azione profilattica per la prevenzione degli effetti collaterali; cura degli effetti collaterali tardive.

In condizioni di ipossia è necessario triplicare la dose di radioterapia (da 10 a 27 Gy - Gray). Il massimo incremento della radiosensibilità relativa, con la terapia iperbarica, si ottiene quando l'ipossia del tumore è inferiore a 10 mmHg. Per una ppO₂ inferiore a 1 mmHg vi è blocco della espressione genica.



Nel tumore c'è riduzione sia della diffusione dell'ossigeno che della perfusione per una caotica organizzazione della circolazione tumorale rispetto al tessuto sano.

Overgaard, J. Clin Oncol. 2007 ha pubblicato una review su 86 studi per un totale di 10.108 pazienti oncologici trattati. L'OTI è significativamente più significativo rispetto all'ossigeno normobarico e ad altri radiosensibilizzanti, specialmente nel tumore testa collo.

Bennett MH, 2014 (www.thecochranelibrary.com): OTI migliora il controllo della invasività locale e delle metastasi. Si riducono le recidive locali di tumore testa collo e della cervice uterina. Ci sono effetti collaterali per l'OTI (come le convulsioni).

Stupp, Lancet Oncology 2009 l'OTI associato alla radioterapia aumenta significativamente la sopravvivenza in caso di glioma nell'uomo (survey per cinque anni). Il razionale dell'efficacia della terapia iperbarica nella cura dei gliomi è la correzione dell'ipossia.

Kinoshita, 2000: nei tumori è ritardato il washout dell'ossigeno rispetto ai tessuti normali (cioè la ppO₂ si mantiene elevata per un tempo maggiore. La massima ppO₂ nei tumori cerebrali si ha tra 10-20 minuti dopo la terapia iperbarica ma si mantiene elevata anche a 30 minuti. Koshi, 2007 ha valutato le differenze nella associazione tra HBOT e diverse tecniche di radioterapia: con radionuclidi, brachiterapia, irradiazione con fascio esterno (external beam).

Ogawa, 2012 radioterapia 30 x 2 Gy entro 15 minuti dopo OTI permette sopravvivenza media a 17,2 mesi quando attualmente è a 12 mesi per la sola radioterapia e 14 mesi per l'associazione radioterapia associata a temozolomide.

Tanaka 129 casi di glioblastoma (42 OTI, 87 controllo): OTI e radioterapia potenziano efficacia e sopravvivenza, specialmente nei tumori altamente ipossici.

Ricci E. "Le ferite difficili: news terapeutiche"

Debridement meccanico per cavitazione rimuove i tessuti malati rispettando quelli sani: Sonic One – questo rimuove anche il tendine, deve essere utilizzato da personale addestrato; Sonoca – non rimuove il tendine, media difficoltà nell'utilizzo; Genera – minore intensità, facile da gestire.

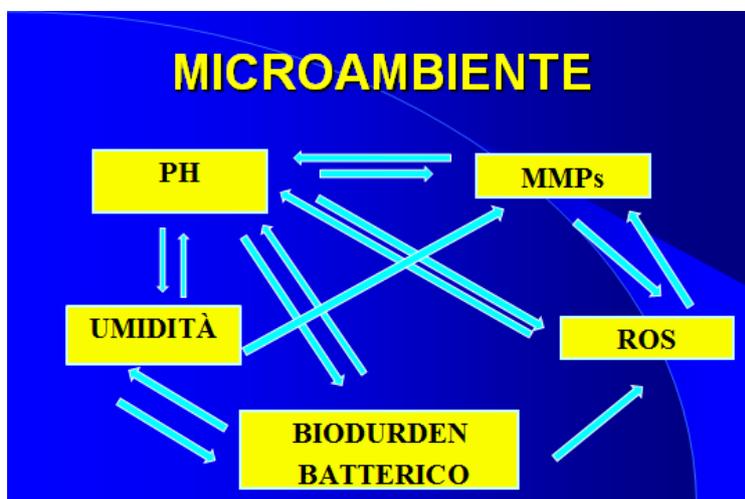
Terapia a pressione negativa, rompe il circolo vizioso tra ipossia, edema. Sinergico con la terapia iperbarica.

Neurostimolazione. FREMS: elettrostimolazione vasoattiva tramite correnti galvaniche a frequenze alternate. In uno studio è stato dimostrato che riduce il rateo di amputazione degli arti inferiori. In un altro studio si è visto che in quattordici giorni vi è inversione della sintomatologia dolorosa (14 giorni dal danno rappresentano il momento nel quale inizia la cronicizzazione della lesione, del dolore).

Innesto eterologo hanno un costo medio di 64 euro/cm² Diverse sono le tecniche relative all'innesto autologo e omologo.

Plasma Ricco di Piastrine / gel piastrinico: apporta fattori di crescita nella lesione.

E' importante capire come interagiscono i diversi fattori nell'ambiente della ferita: pH (il pH basico riduce l'ossigenazione, il pH troppo acido aumenta il dolore); metalloproteasi; ciclo iNOS – ROS; bioburden batterico. La terapia iperbarica interagisce con questi fattori è da spiegare ai vulnologhi, in parole semplici, come funziona.



Vezzani G. "Osteonecrosi, ossigeno iperbarico e patologie dell'apparato locomotore"

La terapia iperbarica agisce nella necrosi della testa del femore attraverso tre meccanismi di azione: aumento cellule staminali pre-endoteliali circolanti; interazione RLO nel sistema RANK/RANKL/osteoprotegerina; sistema Wnt/PPAR γ .

Zheng, 2014 correlazione tra necrosi ossea testa femore e polimorfismo genetico eNOS: vi è ridotta attivazione delle cellule staminali. Thom, 2006 l'OTI promuove la mobilitazione delle cellule staminali.

il monossido di carbonio (Barbara W., 2010) e l'idrogeno solforato (H₂S - Altaany Z, 2013) aumentano, insieme al monossido di azoto, la mobilitazione delle cellule staminali. (raddoppia per il CO).

L'OTI aumenta significativamente le cellule staminali CD34, CD133, VEGF Fr2 dopo 15-22 giorni.

I radicali liberi attivano il mediatore RANKL che si lega al suo recettore RANK, sul precursore dell'osteoclasta, promuovendo il rimaneggiamento osseo. Questo effetto è contrastato dall'azione inibente il riassorbimento osseo della osteoprotegerina, la calcitonina, estrogeno (riduce RANKL), altro.

La osteoprotegerina è un recettore delle citochine, appartiene alla superfamiglia dei recettori del gruppo del Fattore di Necrosi Tumorale (TNF).

Il segnale RANK determina che l'osteoblasta evolva in osteocita o nel precursore dell'osteoclasta (che poi evolve nella forma matura attraverso la osteoclastogenesi). L'osteocita in assenza di stress meccanico va incontro alla morte per apoptosi. In presenza di stress meccanico si differenzia in osteoclasta.

Lo stress ossidativo (ROS) influenza il rapporto RANK-RANKL (riassorbimento) / OPG (rimodellamento) sul quale si basa lo stato dell'osso.

Nella necrosi ossea idiopatica della mandibola vi è un accelerato rimodellamento osseo (OPG) con accentuata differenziazione delle cellule progenitrici in adipociti (attivazione dell'espressione del mRNA per Peroxisome Proliferator Activated Receptor-, PPARG).

Il segnale Wnt (agisce attraverso la proteina della membrana beta-catenina) quando si associa a PPAR γ attiva la osteoprotegerina che è un inibitore del riassorbimento osseo.

Locatelli C. "Intossicazione da CO: news terapeutiche e patogenetiche"

Il cianuro è presente nel fumo dell'incendio (prodotto dalla combustione di materassi, vestiti, mobili). Non è correlato con la percentuale di carbossiemoglobina.

Nel 2009 è stato pubblicato uno studio su una elevata mortalità a seguito di un incendio in Thailandia. Siccome i livelli di carbossiemoglobina erano bassi si ipotizzò che la causa della morte fosse stato il cianuro (senza averne però misurato il valore).

Il cianuro si fissa a un citocromo della catena respiratoria ed è letale a basse dosi; inoltre rende letale il monossido di carbonio anche a bassi valori (sinergia).

La clinica è simile a quella della intossicazione da CO. Nella intossicazione da cianuro prevale tachipnea, tachicardia, ipotensione, aumento dei lattati, arresto cardiaco (7% dei pazienti intossicati).

La diagnosi si basa su tre criteri: esposizione a fumo di incendio; EGA con pO_2 venosa uguale a quella venosa (in caso di intossicazione da cianuro nei tessuti non c'è estrazione di ossigeno dal sangue); lattati maggiori di 10.

La terapia è la somministrazione di cianocobalamina (da somministrare quando sussistano i tre criteri diagnostici sopra indicati).

Vezzani G. "Intossicazione da CO: news terapeutiche e patogenetiche"

E' patognomonico di intossicazione da monossido di carbonio è l'alterazione nell'ECG del segmento Tp-e (parte finale del complesso QRS) nelle derivazioni V5-V6.

La terapia iperbarica aumenta significativamente la proteina S100B (essendo una proteina infiammatoria, deve avere un ruolo diverso da chiarire). L'OTI diminuisce significativamente la IL-10 e il TNF alfa che sono proteine pro-infiammatorie. La copeptina è un indicatore prognostico del danno a distanza della intossicazione da monossido di carbonio.

Desola J. "Errori frequenti nella intossicazione da Monossido di Carbonio"

3851 pazienti intossicati da monossido di carbonio trattati tra il 1980 e il 2014 (dal 1990 media di 148 pazienti/anno). E' importante la corretta lettura della emogasanalisi.

Maffi L. "Trapianti di fegato e OTI, le esperienze continuano: Case Report"

Presso OTIP Torino sono stati trattati 25 casi di trombosi arteria epatica con ottimo risultato in termini di efficacia.

In caso di trombosi precoce (occlusione completa) dell'arteria epatica o ascesso (anche multiplo) insorti dopo trapianto di fegato la terapia prevede la riduzione o sospensione della immunosoppressione, antibiotici, terapia shock settico. La prognosi è altamente critica (infausta). L'aggiunta della terapia iperbarica in nove casi ha permesso di azzerare la mortalità (in totale diciannove pazienti sono stati trattati presso il Centro iperbarico di Torino). L'OTI determina la riduzione della congestione dei sinusoidi e della cascata infiammatoria. L'angiografia dopo ciclo OTI evidenzia la vasogenesi di rami della arteria epatica. Attualmente tutti i pazienti trapiantati vengono trattati con OTI (venti sedute a 2,4 bar per novanta minuti) per prevenire la trombosi dell'arteria epatica.

Brauzzi M. "Trattamenti off-label: sindrome post-concussione cerebrale e OTI"

Brauzzi ritiene che ci siano, attualmente, evidenze scientifiche a favore dell'utilizzo della terapia iperbarica nelle patologie neurologiche anche se tali evidenze sono molto deboli e necessitano di essere rafforzate con la ricerca. Presentato studio israeliano di Boussi-Gross R., 2013 "*HBOT Can Improve Post Concussion Syndrome Years After Mild Traumatic Brain Injury – Randomized Prospective Trial*" sulla sindrome neurologica post concussione con risultati incoraggianti (SPECT tridimensionale, valutazione funzionale) a favore dell'efficacia della terapia iperbarica quando vi sono indagini strumentali (RMN) che evidenzino un danno cerebrale morfologico lieve o assente e un danno funzionale importante. Non vi è consenso sulla dose terapeutica migliore, il prof. Zannini riteneva ideale la ppO2 di 2 bar anche se non è chiaro in base a quali considerazioni.