# PATOLOGIE DI ORIGINE IATROGENA

*Norman Percevel Rockwell - 1958*

**Simone Maria Navarra**

**Patologia e Fisiopatologia Generale**

SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

# Wolfgang Amadeus Mozart

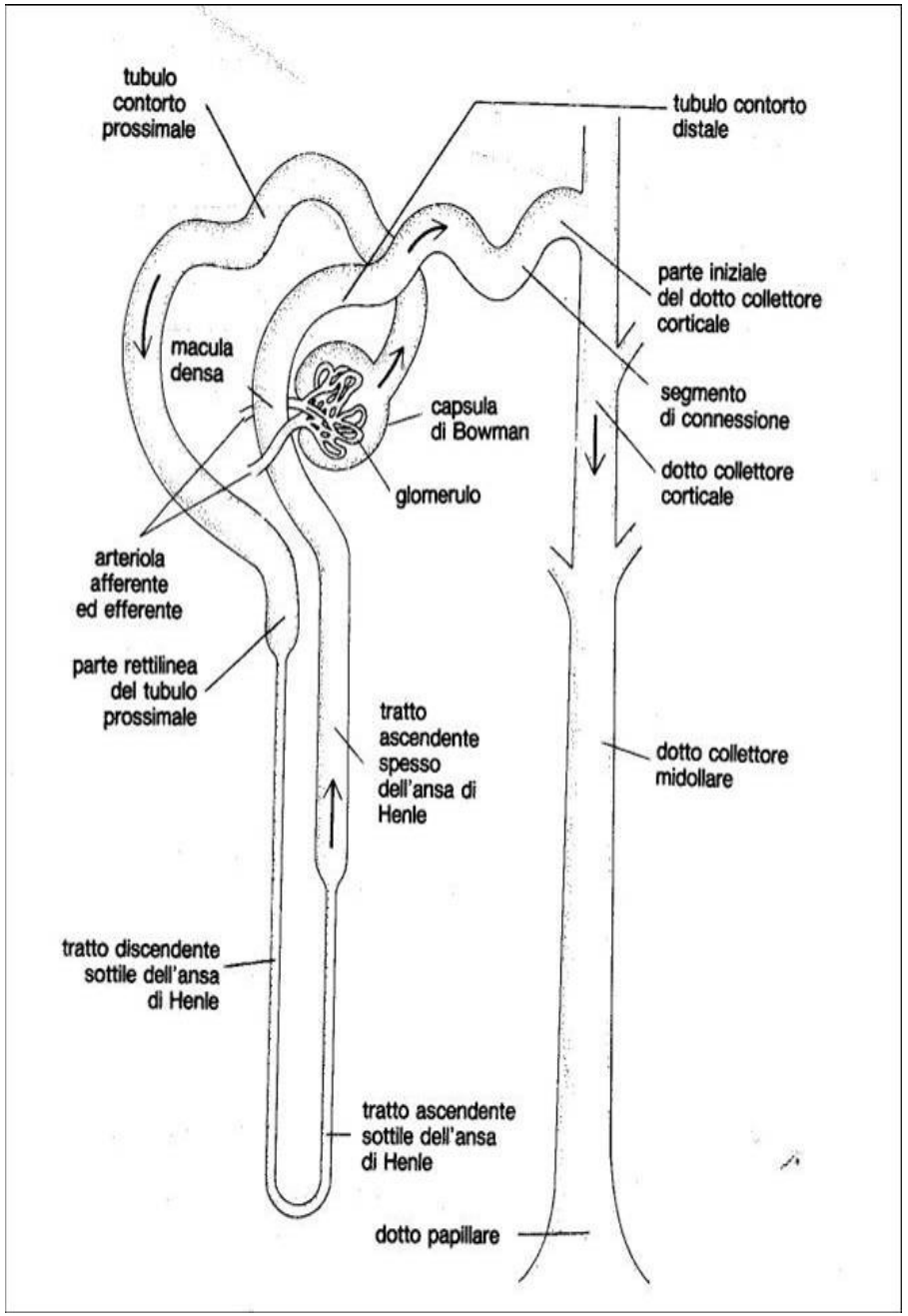
Salisburgo, 27 gennaio 1756 – Vienna, 5 dicembre 1791

Tra le ipotesi più accreditate, la morte di Mozart avvenne per una **glomerulonefrite post-streptococcica**.

*Le ripetute flebotomie potrebbero essere state la causa del decesso di Mozart* (Carl Bär, 1966).

Ai tempi del compositore era frequente l'uso di farmaci contenenti mercurio, che avrebbero causato l'aggravamento della malattia.

# Glomerulonefrite post-infettiva




Deposito di **immunocomplessi** a livello della membrana basale dell'endotelio glomerulare (Streptococco Emolitico di tipo A).

Il deposito avvia una reazione flogistica che provoca la lesione glomerulare.

È anche possibile una reazione di tipo autoimmune (cross-reazione antigenica).

**Effetti del mercurio:**

Lega i gruppi tiolici degli aminoacidi, danneggiando proteine e processi enzimatici.

A livello renale, si avrà una **nefrite tubulo interstiziale tossica:**

- Necrosi tubulare acuta.

- Aggravamento del danno renale complessivo.

# Iatrogenesi

*Iatròs* = medico, *gennan* = generare

Termine usato per indicare patologie o complicanze dovute a trattamenti medici.

## Incidence of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients

Table 4.—Estimated Number of Hospital Patients in 1994 With ADRs, in Thousands (95% CI)*†

| | ADRIn | ADRAd | Overall |
|---|---|---|---|
| All severities | 3607 (2618-4596) | 1547 (1033-2060)‡ | 4986 (3976-5995) |
| Serious | 702 (635-770) | 1547 (1033-2060) | 2216 (1721-2711) |
| Fatal | 63 (41-85) | 43 (15-71) | 106 (76-137)§ |

*ADR indicates adverse drug reaction; CI, confidence interval; ADRIn, an ADR occurring in patients while in the hospital; and ADRAd, an ADR causing admission to the hospital.

†Based on 33 125 492 US admissions[18] in 1994: estimates use values from Table 3 (eg, for all severities ADRIn: 33 125 492 × 0.1089 = 3 607 000 patients with an ADR).

‡By definition all ADRAds are serious, hence there are no data for nonserious ADRs in this category.

§From these numbers, we estimated that ADRs were the fourth to sixth leading cause of death in the United States.

**Journal of American Medical Association, 1998**

Jason Lazarou, MSc; Bruce H. Pomeranz, MD, PhD; Paul N. Corey, PhD

# Ulcera peptica

- Lesione rotondeggiante.

- Presenza di necrosi, con infiltrato infiammatorio (neutrofili).

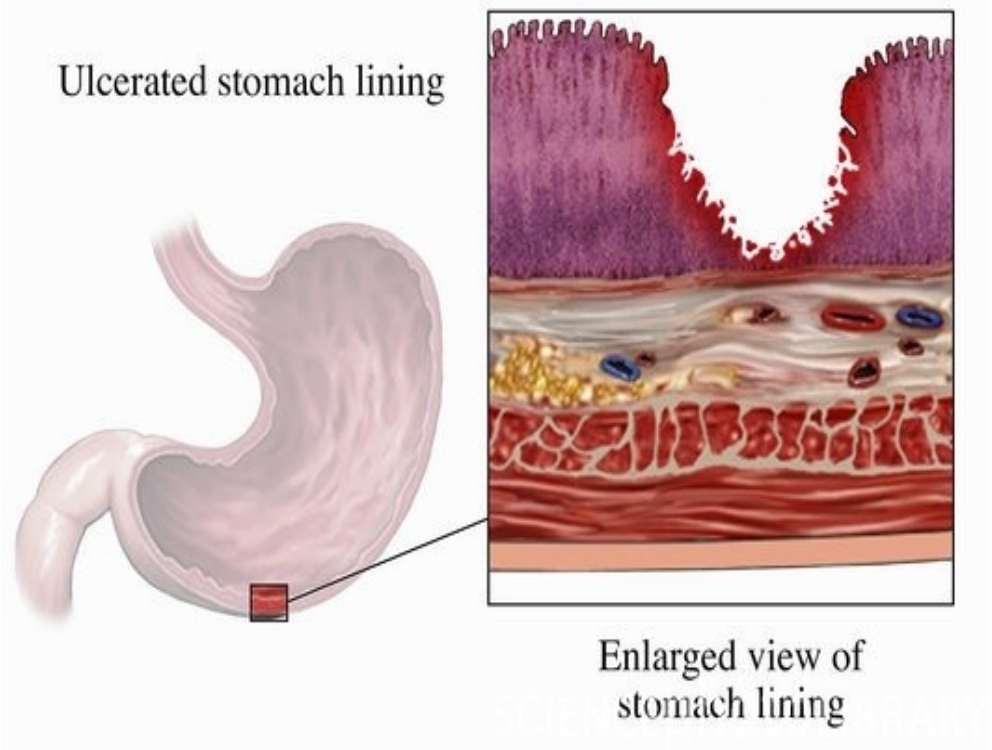
**Quadro ezio-patogenico:**

- Ipersecrezione acida.

- Traumi.

- Predisposizione genetica.

- Colonizzazione da H. Pylori.



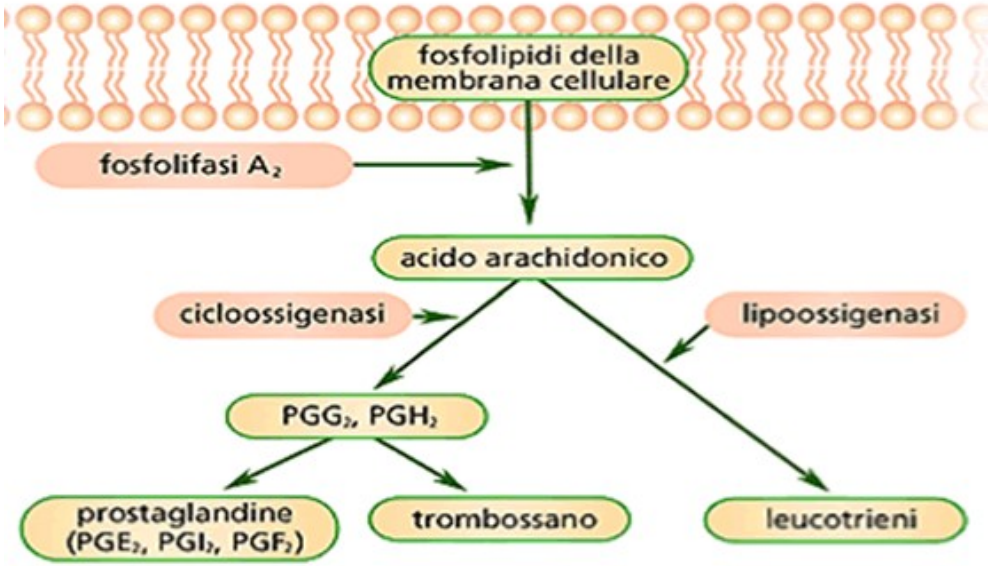
**Complicanze:**

- Emorragie.

- Perforazione.

- Trasformazione neoplastica.

# Acido acetilsalicilico (Aspirina)




- Inattiva irreversibilmente COX-1 e COX-2.

- Ridotta sintesi di **prostaglandine**, che stimolano la produzione di muco e bicarbonato.

- Stimolando la secrezione di Istamina, che aumenta secrezione di Pepsinogeno e HCl.

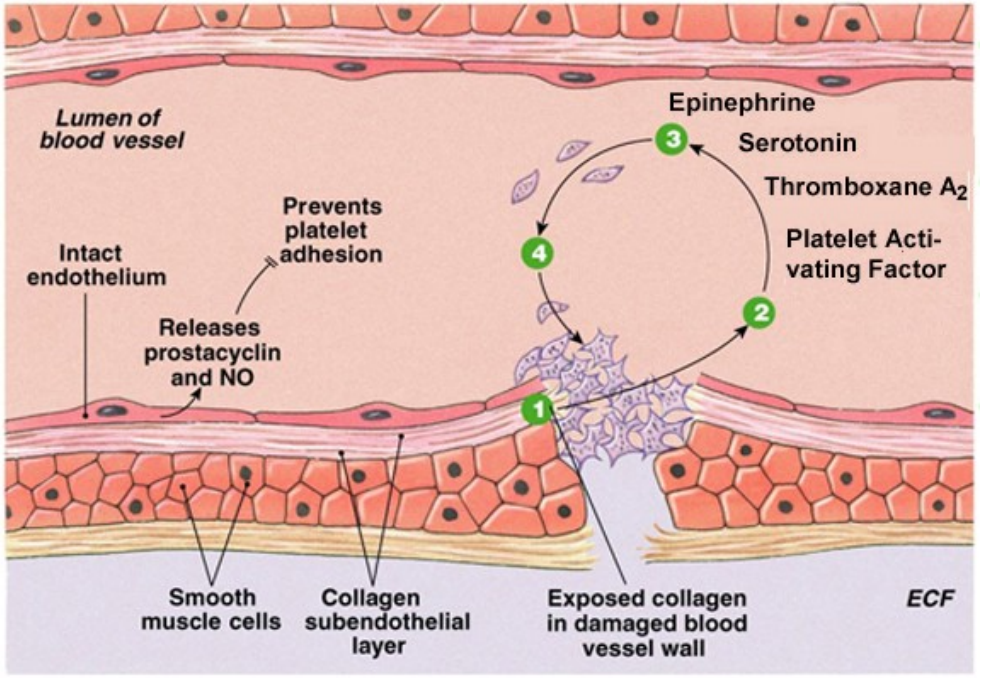
Inoltre, la ridotta sintesi di **Trombossano A2**:

- ↓ Aggregazione piastrinica.

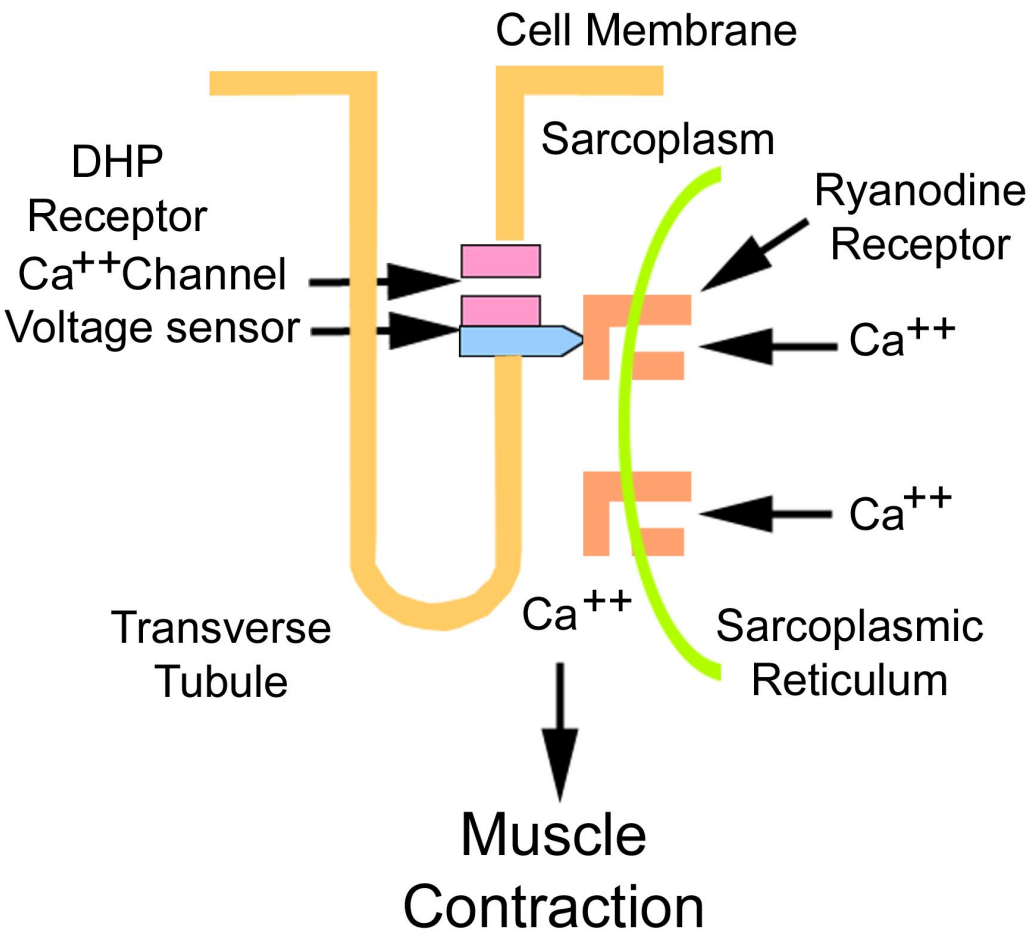
- ↓ Vasocostrizione locale.

- ↓ Inibizione NO.

**<u>Aumenta il rischio di emorragie.</u>**



# Ipertermia maligna




1 su 15.000 anestesie in età infantile.

1 su 50.000 in età adulta.

**È una canalopatia ereditaria:**

- Mutazione del gene RYR1 (braccio lungo del cromosoma 19).

- Trasmissione autosomica dominante.

- Il recettore Rianodinico è normalmente presente, ma la regolazione del Ca2+ citosolico risulta alterata.

- Asintomatica in condizioni normali.

**In seguito alla somministrazione di anestetici o miorilassanti:**

- Contrazioni muscolari.

- Aumento della temperatura corporea.

- Tachicardia.

# Phenotyping malignant hyperthermia susceptibility by measuring halothane-induced changes in myoplasmic calcium concentration in cultured human skeletal muscle cells

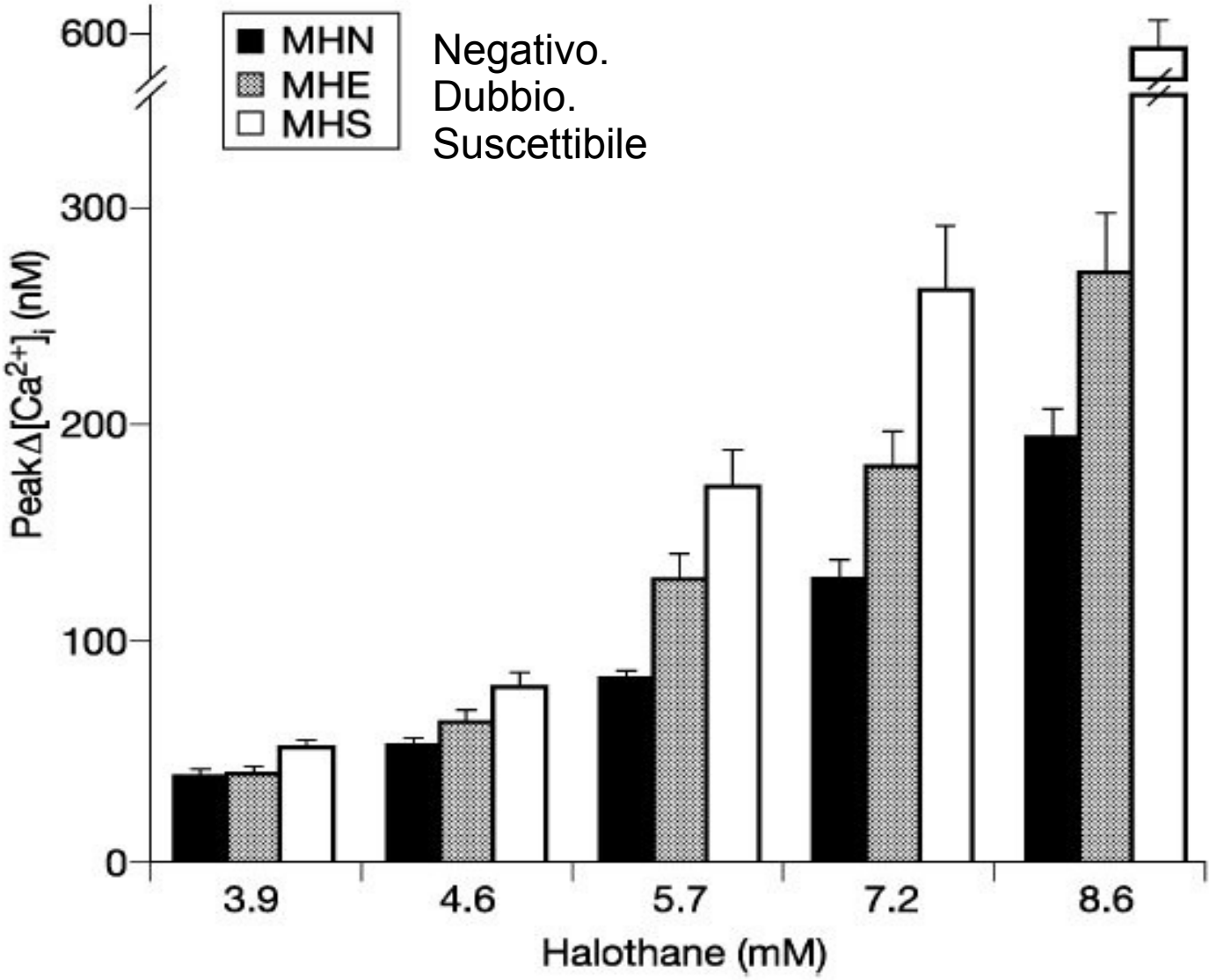
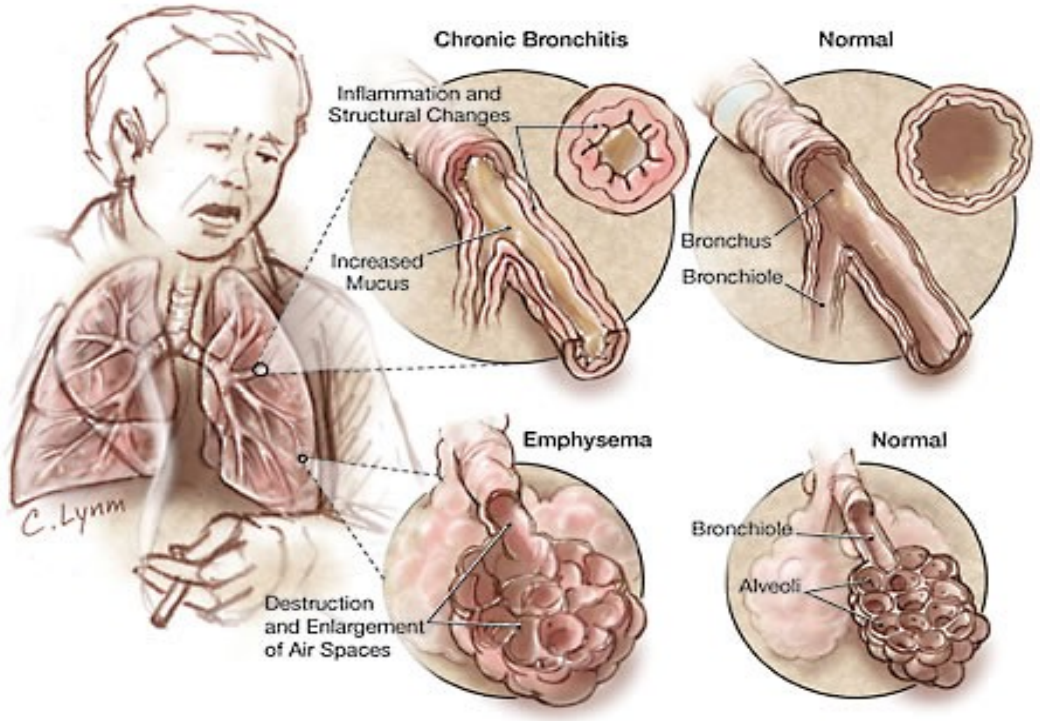



**Fig 1** Average peak change (Δ) in $[Ca^{2+}]_i$ induced by different halothane concentrations in human skeletal muscle cells. Single-cell intracellular

**British Journal of Anaesthesia**: T. Girard, S. Treves, K. Censier, C. R. Mueller, F. Zorzato, A. Urwyler

# Malattie ostruttive croniche del polmone




## Deficit di ventilazione

↓ pO2

↑ pCO2

**Bronchite cronica:**

- Iperproduzione di muco.

- Metaplasia caliciforme delle cellule ciliate.

- Infiltrato infiammatorio.

- Iperplasia cellule muscolari lisce.

**Enfisema cronico ostruttivo:**

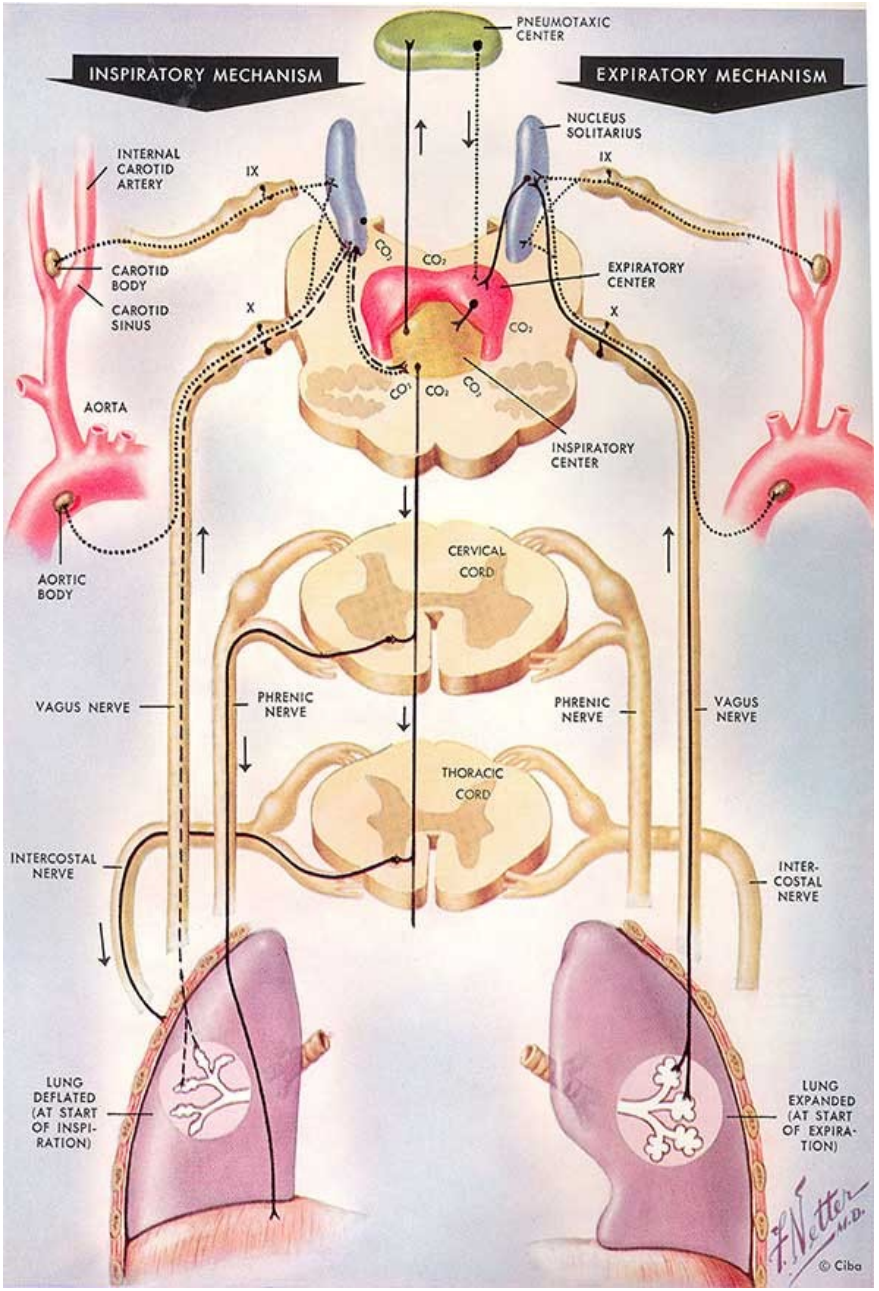
- Proteasi leucocitarie causano infiammazione polmonare.

- Distruzione delle fibre collagene ed elastiche.

**Deficit di alfa-1-antitripsina:**

- Mancata inibizione dell'elastasi dei neutrofili.

# La somministrazione di ossigeno




Il controllo di pO2 e pCO2 avviene a livello:

- Centro respiratorio.

- Chemocettori periferici.

**Nelle malattie respiratorie:**

- L'aumento cronico di CO2 può inibire lo stimolo respiratorio dato dall'ipercapnia.

- L'ipossia diviene lo stimolo fondamentale alla respirazione.

**In seguito alla somministrazione di O2:**

- Rimuovendo l'ipossia, si rischia di ridurre anche lo stimolo alla respirazione.

**Oxygen therapy in chronic lung disease**

*British Medical Journal September 26 1998;*
*P J Rees, F Dudley*

# Epatotossicità da farmaci

| Tabella 1. Definizione di epatotossicità |
|---|
| Il danno epatico è caratterizzato da: |
| livelli di alanina-aminotrasferasi (ALT) superiori di 3 volte il limite superiore della norma |
| livelli di fosfatasi alcalina (ALP) superiori di 2 volte il limite superiore della norma |
| *oppure*<br>livelli di bilirubina totale (TBL) superiori di 2 volte il limite superiore della norma con aumento dei livelli di ALT o ALP |

**Tabella 2. Farmaci che inducono epatotossicità e classificazione del danno (ulteriore rispetto alle caratteristiche riportate in tabella 1)**

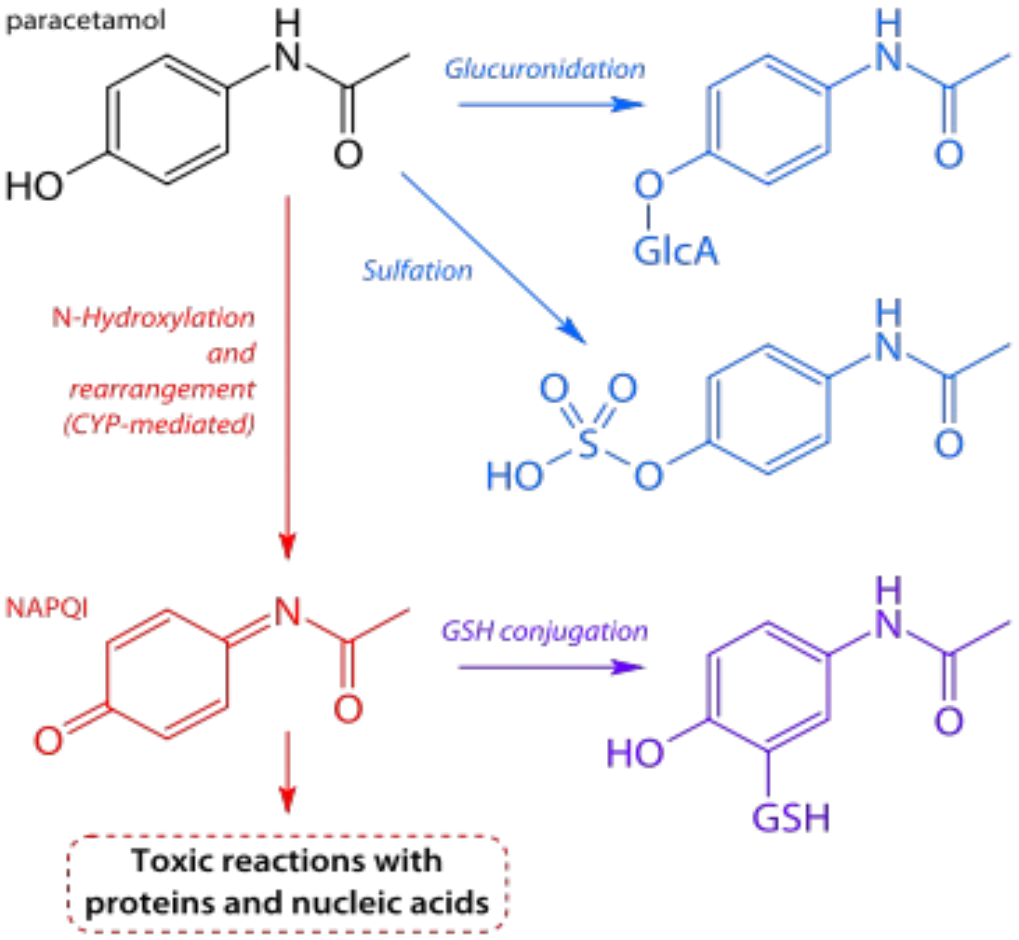
| Tipo di danno | Caratteristiche biochimiche | Farmaci che lo possono indurre |
|---|---|---|
| Epatocellulale | E' presente un aumento iniziale predominante di ALT, 3 volte oltre il limite superiore della norma. | Acarbose, Acido valproico, Allopurinolo, Amiodarone, Antiretrovirali, Baclofen, Bupropione, Erbe medicinali (es. camedrio, kava kava), FANS, Fluoxetina, Isoniazide, Ketoconazolo, Lisinopril, Losartan, Metotrexato, Omeprazolo, Paracetamolo, Paroxetina, Pirazinamide, Rifampicina, Risperidone. Sertralina, Statine, Tetracicline, Trazodone |
| Colestatico | E' presente un aumento iniziale predominante di ALP, 2 volte il limite superiore della norma | Amoxicillina + acido clavulanico, Antidepressivi triciclici, Clopidogrel, Clorpromazina, Contraccettivi orali, Eritromicina, Estrogeni, Fenotiazine, Irbesartan, Mirtazapina, Steroidi anabolizzanti, Terbinafina |
| Misto | E' presente un aumento sia di ALT che di ALP, 2 volte il limite superiore della norma | Amitriptilina, Azatioprina, Captopril, Carbamazepina, Ciproeptadina, Clindamicina, Enalapril, Fenitoina, Fenobarbital, Flutamide, Nitrofuranotina, Sulfonamidi, Trazodone, Trimetoprim + sulfametossazolo, Verapamil |

Navarro VJ, Senior JR. Drug-related hepatotoxicity. N Engl J Med 2006; 354: 731-739

**Valori normali:**
ALT = 10 – 55 U/l
ALP = 90 – 250 mU/ml
TBL < 0,2 mg/100ml

Uno dei farmaci maggiormente implicati nel danno epatico è **il Paracetamolo** (Tachipirina).

# Insufficienza epatica acuta




**Meccanismo di danno epatico:**

Il Paracetamolo viene metabolizzato a N-acetil-p-benzochinone (NAPQI).

- NAPQI inattiva il Glutatione, causando così un danno ossidativo.

**Conseguenze dell'insufficienza epatica:**

- Edema cerebrale.
- Encefalopatia.
- Acidosi.
- Sindrome epatorenale.
- Deficit della coagulazione.
- Ipossia periferica e ipotensione.

# La polmonite da pneumocisti

- **Pneumocystis Jirovecii** è un fungo patogeno opportunista dell'uomo.

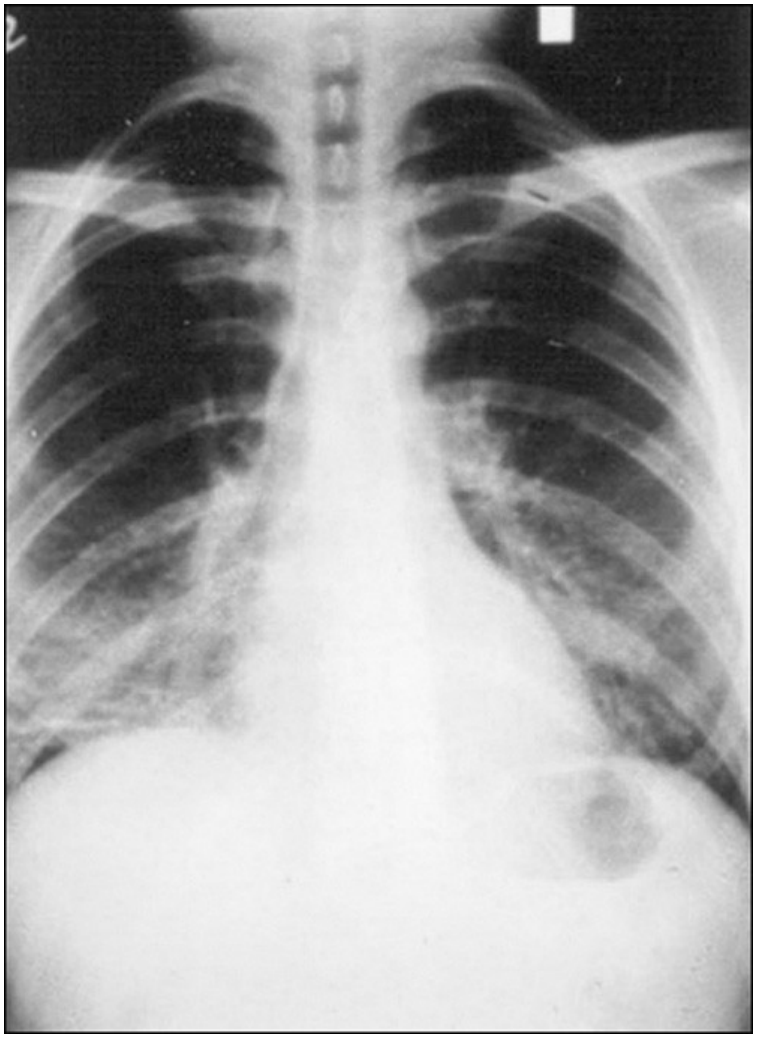
- Precedentemente conosciuto come **P. Carinii**, e considerato un protozoo.

- Iinfezioni gravi in pazienti immunocompromessi.

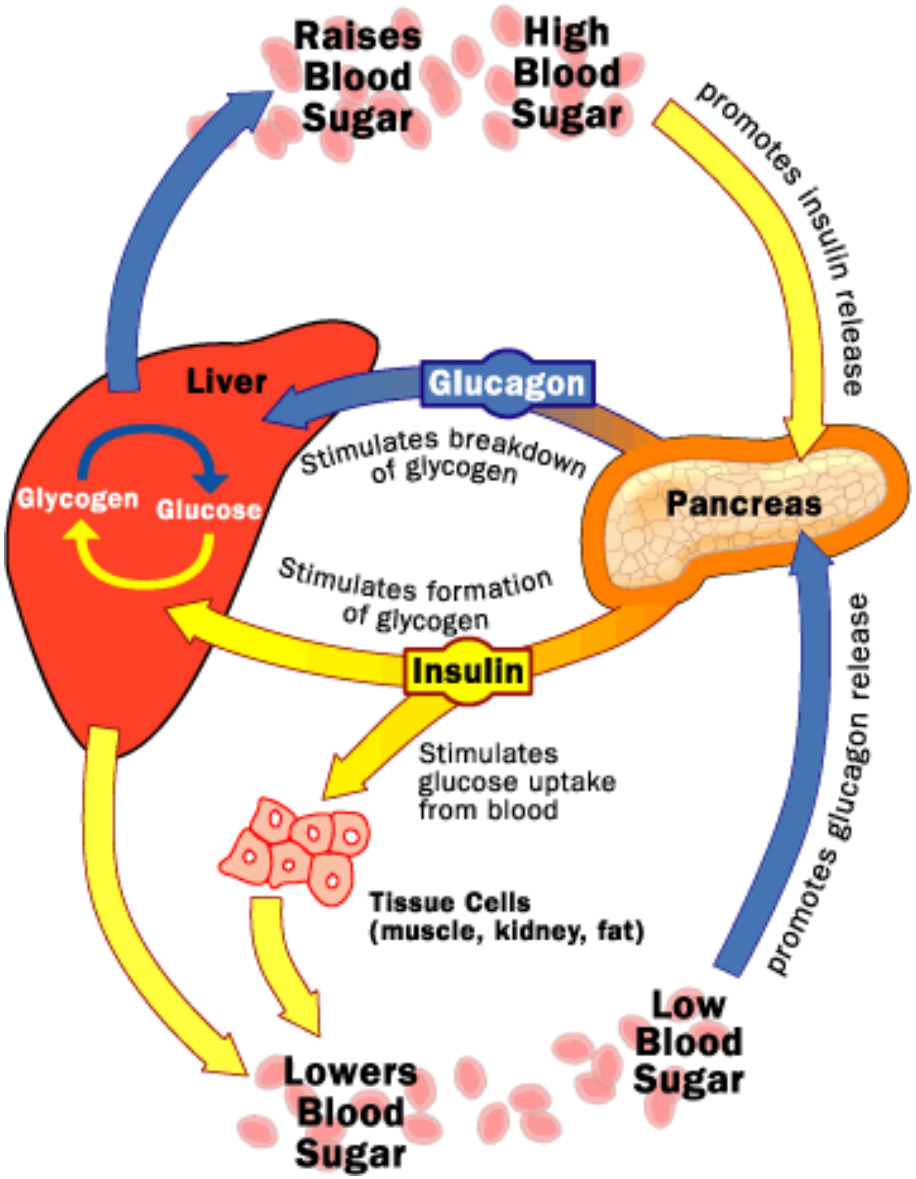
**Sensibile alla Pentamidina, la quale:**

- Interferisce con la replicazione del DNA.

- Si accumula nel pancreas, provocando una citolisi delle **cellule β delle isole di Langerhans**.



# Il diabete mellito




**Insufficiente/assente produzione di insulina:**

- Glicemia a digiuno elevata ( > 126 md/dl)

- Prevalenza di processi catabolici.

- Chetoacidosi.

**Complicanze a lungo termine:**

**Microangiopatie:**

- Retinopatia.

- Nefropatia.

**Macroangiopatie:**

- Infarto del miocardio.

- Aterosclerosi.

# Franco Tutino – Luce all'intero

***Poesie con mia madre***

*Quel giorno che sarà, la tua notizia*
*raggiungerà il telefono di casa:*
*vuoto improvviso dentro, con mestizia,*
*la mente tutta assente, tutta invasa.*

*Dovrò trovare forza, non letizia,*
*altro diverso viaggio, dirlo a casa.*
*Subito a te vicino con la mente,*
*senza parole ancora, senza niente.*

**L'*attesa* è un danno iatrogeno?**

# A study in general practice of the symptoms and delay patterns in the diagnosis of gastrointestinal cancer

**Table 1.** Time elapsing between onset of symptoms and diagnosis of gastrointestinal cancer in 150 patients.

| Number of patients = 150 | Mean interval (weeks) | |
|---|---|---|
| 1. Before diagnosis was made | 25 | |
| 2. Between onset of symptom and reporting to general practitioner | 9 | Range = one week to over two years |
| 3. Between patient consulting general practitioner and being referred to hospital | 10 | |
| 4. Between date of referral to hospital and histological diagnosis | 6 | |

**Department of Community Medicine and General Practice, University of Leeds:** D. B. Macadam

*Norman Percevel Rockwell - 1929*