TUMORI NEGLI ESPERIMENTI ANIMALI

La precedente monografia della IARC sulle radiazioni solari ed ultraviolette ha concluso che c'era sufficiente evidenza per la cancerogenicità delle radiazioni solari, del largo spettro delle radiazioni ultraviolette, ultraviolette A, ultraviolette B ed ultraviolette C negli esperimenti animali (IARC, 1992) (1).

L'induzione sperimentale dei tumori della pelle nei topi conseguente alla esposizione al lampade al mercurio è stata per la prima volta riportata da Findlay (1928) (2). Inizialmente, sono stati utilizzati topi dal pelo albino, ma senza peli topi Skh – 1 (al- bini) e Skh 2 (pigmentati) con piena capacità del sistema immunitario ed eventualmente nudi immunodepressi o transgenici sono stati ora utilizzati.

Centinaia di studi hanno chiaramente stabilito l'attività cancerogena di UVR nei topi. Lo spettro di azione per gli ultravioletti inducenti tumori della cute nei topi albini senza peli è stato ben determinato e mostra un picco per il range degli UVB (280-315 nm) ed un precipizio di decremento nel range degli UVA (315 – 400 nm). D'altra parte, mentre l'induzione dei tumori non melanoma è regolarmente ottenuta nei topi, l'induzione del melanoma è stata eccezionale.

La radiazione solare è stata testata per la cancerogenicità in una serie di studi nei topi e nei ratti. Un grande numero di animali è stato studiato (600 ratti e 2000 ratti e topi), ed incidenze di carcinoma a cellule squamose della pelle e della congiuntiva sono aumentati chiaramente nella maggior parte di topi e ratti sopravvissuti (Roffo, 1934, 1939; IARC, 1992) (3 – 4 – 1).

L'ampio spettro di UVR (radiazioni solari simulate e lampade ultraviolette emittenti l'intera frequenza d'onda di UV) sono state testate per la cancerogenicità in due grandi studi nei topi (Grady ed altri, 1943; Blum, 1959; IARC, 1992) (5 – 6- 1), in diversi studi nei ratti, ed uno studio negli hamsters e nei maiali – guinea (Freeman

& Knox, 1964; IARC, 1992) (7 – 1). Incidenze di carcinomi a cellule squamose della pelle e della cornea / congiuntiva erano chiaramente aumentate nei ratti e nei topi. Gli hamsters hanno sviluppato tumori maligni della cornea. Nessun tumore degli occhi è stato osservato nei maiali – guinea.

In diversi studi in topi esposti a fonti emittenti molte radiazioni UVA, carcinomi a cellule squamose della cute sono stati chiaramente indotti. Sia le onde brevi UVA (UVA2, 315 – 340 nm) sia onde lunghe UVA (UVA 1, 340 – 400 nm) sono state efficaci (IARC, 1992) (1).

In diversi studi in topi esposti a fonti emittenti molte radiazioni UVB, il tumore predo minante tipo era il carcinoma a cellule squamose della pelle. I papillomi della pelle sono stati osservati in uno studio nei ratti ed in un solo studio negli hamsters. I melanomi invasivi erano stati indotti in due esperimenti in pesci piatti ibridi. In due studi al di fuori di tre studi sull'opossum (Monodelphis domestica), carcinomi a cellule squamose si sono mostrati svilupparsi; in uno di questi tre studi tumori maligni della cornea sono stati osservati e tumori melanocitici della pelle sono stati riportati in un altro (IARC, 1992) (1).

In alcuni studi in topi esposti a sorgenti emittenti molte radiazioni UVC, carcinomi a cellule squamose della cute sono stati chiaramente indotti. In uno studio nei ratti, cheratoacantomi della cute erano osservati. In nove degli esperimenti interessanti UVC è stato possibile escludere completamente il contributo di UVB, ma la misura dell'effetto osservato indica che questi non possono essere dovuti agli UVB soltanto (IARC, 1992) (1).

UVR sono state studiate in protocolli comprendenti due stadi di carcinogenesi chimica. UVR sono state riportate esercitare moltissimi effetti sui processi di cancero genesi, includenti iniziazione, promozione, cocarcinogenicità e perfino l'inibizione

tumorale. Agenti chimici immunosoppressivi hanno mostrato aumentare la probabilità di sviluppo di tumori UVR – indotti nei topi (IARC, 1992) (1). In epoca successiva alla monografia della IARC del 1992 sono stati effettuati altri studi di seguito riportati.

BIBLIOGRAFIA

1) IARC (1992): IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Solar and ultraviolet radiation. IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risk Hum., 55: 1 – 316.

2) Findlay G.M. (1928): Ultra-violetlight and skin cancer. Lancet, 212: 1070 – 1073.

3) Roffo A. H. (1934): Cancer and the sun: carcinomas and sarcomas caused by the action of the sun in toto (Fr). Bull. Assoc. Fr. Etud. Cancer, 23:590- 616.

4) Roffo A.H. (1939): Physico- chemical etiology of cancer (with special emphsasis on the association with solar radiation) (Ger). Strahlentherapie, 66: 328 – 350.

5) Grady H., Blum H.F., Kirby-Smith J.S. (1943): Types of tumor induced by ultraviolet radiation and factors influencing their relative incidence. J. Natl. Cancer. Instit. 3: 371 – 378,

6) Blum H.F. (1959): On the mechanism of cancer induction by ultraviolet radiation. IV. The size of the replicated unit. J. Natl. Cancer Inst., 23: 343 – 350.

7) Freeman R.G. & Knox J.M. (1964): Ultravilolet – induced corneal tumors in different species and strains of animals. J. Invest. Dermatol., 43: 431 – 436.

°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°

TUMORI DELLA CUTE NON MELANOMA

Vedere Tabella 13 che segue.

La maggior parte dei recenti studi non sono stati disegnati per testare se qualora oppure no la radiazione utilizzata è stata cancerogena per sé ma per ricercare il processo di cancerogenesi, oppure testare l'aumento oppure l'inibizione della foto cancerogenicità attraverso farmaci ed agenti chimici. I metodi per valutare la foto cancerogenicità sono stati standardizzati per andare incontro alle richieste delle agenzie di regolamentazione (Forbes ed altri, 2003; Sambuco ed altri, 2003) (1–2). I recenti studi sono stati soprattutto focalizzati sui meccanismi della cancerogenesi indotta dalle UV e sono state usate differenti razza di topi. I topi Sencar sono stati derivati da selettive riproduzioni per la suscettibilità agli agenti chimici cancerogeni. Essi sono molto più sensibili rispetto ad altre razze di topo ad una varietà di iniziatori e promotori chimici (ad esempio 7,12- dimetilbenz(a)antracene - DMBA – e 12- *o* – tetradecanoilforbolo-13-acetato – TPA – così come alle radiazioni UV. I topi Sencar sono stati estesamente utilizzati per studiare la carcinogenesi cutanea multi stage. Nell'utilizzo di questi topi, carcinomi a cellule squamose (SCCs) ed epiteliomi spinocellulari (SCTs) sono comparsi entro 16 – 18 settimane e 30 settimane di irradiazione, rispettivamente (Tong ed altri, 1997, 1998) (3 – 4). Tong ed altri (1997, 1998) (3 – 4) hanno anche dimostrato che le alterazioni nel gene Tp53 sono eventi frequenti nei SCCs indotti dalla cronica esposizione alle UV sulla cute del topo Sencar, e che una sovraespressione di H-Ras-p21 in unione con aberrante espressione di cheratina K13 è un evento frequente nel SCCs indotto da UV nella cute del topo Sencar. Utilizzando la linea di topo Tg.AC transgenico v- Ha – ras,

sensibile ai promotori tumorali, Trempus ed altri (1998) (5) hanno dimostrato che SCCs e SCTs si sono sviluppati entro 18 – 30 settimane seguenti l'esposizione iniziale a UVR e che per contro ad altro razza di topo utilizzato negli studi di foto carcinogenesi, erano state trovate poche mutazioni in tumori cutanei Tg.AC espressi, sebbene tutti i tumori Tg.AC esprimono il trangene v-Ha-ras. Altre razze di topi transgenici, FVN/B 215 e 224, che sovraesprimono la proteina chinasi C epsilon (PKC ε) e sono altamente suscettibili alla induzione dei tumori della cute da parte di agenti cancerogeni chimici, hanno anche mostrato una accresciuta sensibilità alla induzione di tumori della cute da parte di UVR. I topi PKCε transegenici sono stati osservati essere altamente sensibili allo sviluppo di papilloma- indipendente a cellule squamose metastatico causato da esposizione ripetuta ad UVR (Wheeler ed altri, 2004, 2005) (6 – 7). In studi dove sono stati utilizzati topi Skh -1, l'esposizione ad UVR ha indotto un aumento statisticamente significativo nel numero di tumori maligni della cute per topo, soprattutto SCCs quando confrontati a controlli (Rossman ed altri, 2002; Burns ed altri, 2004; Davidson ed altri, 2004; Uddin ed altri, 2005, 2007) (8 – 9 – 10 -11 – 11 b). Il regime dietetico di grassi polinsaturi aumenta lo sviluppo di tumori indotti da UVR nei topi Shk – 1, essendo questo aumento mediato da una modulazione della immunosoppressione causata da irradiazione cronica a UV (Reeve ed altri, 1996) (12).

°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°

Opossum (Monodelphis domestica)

Come per i roditori da laboratorio, un piccolo marsupiale, l'opossum del Sud America *Monodelphis domestica* possiede la capacità di rimuovere i dimeri ciclo butano-pirimidina attraverso la fotoriattivazione, un processo di monomerizzazione

enzimatico dipendente dalla luce. La *Monodelphis domestica* è sensibile ad UVR, e, quando è ostacolata la fotoriattivazione, sviluppa principalmente tumori della cute e degli occhi in risposta ad esposizione cronica a basse dosi di UVR. Virtualmente, tutte le *Monodelphis domestiche* cronicamente esposte a basse dosi di UVR sviluppano principalmente tumori corneali; dopo UVR l'esposizione a luce di foto riattivazione ritarda il picco di tumori dell'occhio e riduce l'incidenza di tutti i rimanenti tumori (Sabourin ed altri, 1999; Kusewitt ed altri, 2000) (13 – 14).

°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°

Melanoma.

Topi transgenici esposti a radiazione ultravioletta

Vedere la Tabella 14 che segue.

Nel topo, gli animali tipo selvatico sono resistenti allo sviluppo del melanoma maligno (MM) anche quando sono esposti a ripetuti trattamenti con radiazioni ultraviolette. I regimi di trattamento cronico di UVR, d'altra parte, hanno aumentato la penetranza di un 26 % nei topi che portano vari trangeni capaci di indurre sviluppo spontaneo di melanoma, oppure di iperplasia melanocitica.

Le linee ibride di topi transgenici Tyr- Sv40 E, avendo un gene ricombinante integrato , compreso del promotore tirosinasi, espresso nelle cellule pigmentarie, e il virus simian (scimmiesco) 40 nella iniziale regione sequenze trasformanti, spontaneamente sviluppano melanomi oculari e cutanei (Bradl ed altri, 1991) (15). L'irradiazione UVB di 2 – 4 giorni di topi vecchi transgenici Tyr-SV40E di linee di sia

TABELLA 13 - TUMORI DELLA CUTE NON MELANOMA INDOTTI NEI TOPI E NEGLI OPOSSUM ESPOSTI A RADIAZIONI U.V.

SPECIE, STIRPE (SESSO) DURATA RIFERIMENTI	ANIMALI/ GRUPPO IN PARTENZA REGIME ESPOSIZONE: TIPO DI RADIAZIONE, DOSE, FREQUENZA di DOSE	RISULTATI ORGANO BERSAGLIO INCIDENZA E/O MOLTEPLICITA' DI TUMORI	CONSIDERAZIONI
Topi, Sencar (F) Fino a 60 settimane. Tong ed altri(1997-1998)	63, (10 controlli) esposti a UVR da lampade abbronzanti 2001 (3 x settimana, 8 minuto ogni volta Totale dose UVB = 139,2 J/m² UVR - indotti tumori cutanei biopsiati 1,5 x 5,5 mm per esame istologico Rivelazione di p53, Hras-p21 e aspresione di cheratina K13, ed isolamento del DNA. Biopsie da topi di controllo non trattati	Tra tutti i 73 tumori sottoposti a biopsia 4 % papillomi, 54 % tumori a cellule squamose (SCCs), 36% tumori a cellule basali (SCT, 6% dermatofibromi e BCCs. mutazioni Tp53 (esone 5) il 10/37 (27 %) di SCCs e 12/24 (50%) di SCTs Hras .p21 espressi in 24/36 (67%) di SCCs ma non in cute normale SCTs oppure cute esposta ad UV. Co-espressione con k13 in 47% SCCs.	SCCs inizia ad apparire 18 settimane dopo l'inizio della irradiazione ad UV. Tra le 8 mutazioni, 3,8 (38%) erano C verso T (codoni 146 e 158) – un tipico " marchio UV " di mutazione e 3/8 (38 %) erano C verso A (codoni 150 e 193), che è anche un meccanismo di una mutazione frequente da UVR.
Topi. Tg AC (F) 20 settimane. Tempus ed altri (1998)	Gruppo di 10 animali 3 esposizioni(a giorni alterni) su schiena raschiata da 2,6 a 43 Kj/m² (cumulativa) lampade solari FS40T12 (60 %UB, 49% UVA, totale emissione 1,6 mW/cm²)	Papillomi sviluppati da 4 set-20 timane in maniera dose- dipendente, che progrediscono verso la malignit in gruppi di esposti ad alte dosi di UV: - 21,8 Kj/m²: 6/10 (60%) topi con SCC o SCT 43,6 Kj/m²: 5,9(55%) topi con SCC o SCT a 18-30 settimane	tumori indotti da UV ospitano poche mutazioni di p53. Per contro, la cute esposta ad UV mostra attivazione di p53 nello strato basale

TABELLA 13 (SEGUITO) TUMORI DELLA CUTE NON MELANOMA INDOTTI NEI TOPI E NEGLI OPOSSUM ESPOSTI A RADIAZIONI U.V.

SPECIE, STIRPE (SESSO) DURATA RIFERIMENTI	ANIMALI/ GRUPPO IN PARTENZA REGIME ESPOSIZONE: TIPO DI RADIAZIONE, DOSE, FREQUENZA di DOSE	RISULTATI ORGANO BERSAGLIO INCIDENZA E/O MOLTEPLICITA' DI TUMORI	CONSIDERAZIONI
Topi, PKCε transgenici FVN / B, 215, 224 sesso e durata (NR) Wheeler ed al. tri (2004-2005)	**numero/ gruppo alla partenza (NR) esposti ad UVR (2 kj/m² da un banco di 6 lampade FS40solari Kodacell fil-** trate, 3 x settimana, fino a 38 settimane	**SCC si sviluppano prima o più frequentemente in topi transgenici che in normali allevamenti. Fino a 60 % di** topi hanno sviluppato SCC per 38 settimane	**la sovra espressione di PKCε sensibilizza la pelle a danno cutaneo indotto da UVR ed allo sviluppo di carcinomi a cellule squamose possibilmente nella tappa del-** la promozione della carcinogenesi, e questo è probabilmente portato a termine dal promuovere induzione aumentata e il rilascio di specifiche citochine quali TNFα
Topi , Skh- 1, 26 settimane Rossman ed aòltri (2002)	15 animali/gruppo 1,7 K/m² UVR solari (soprattutto UVB) 3 x settimana + - 10 mg/L di arseniato di sodio nell'acqua da bere per 26 settimane	aumento di 2,4 volte nei di produzione di tumori in topi trattati con arsenito a confronto con topi trattsati solo con UV. Tumori so- (prattuttyo SCCs) comparsi solo nei topi trattati con UV e solo sulle zone posteriori dei topi	Bassa (non tossica) concentrazione di arsenite può aumentare la quantità e l'accrescimento di tumori indotti dauna bassa (non eritemigena) dose di UVR nei topi. I tumori che insorgono nei topi trattati con UVR più arsenite sono comparsi più tardi (epoca del primo tumore < 60 giorni vs > 60 80 giorni dopo esposizione ad UVR solo) ed erano molto più grandi che nei topi con somministrazione

di UVR soli

TABELLA 13 (seguito) TUMORI DELLA CUTE NON MELANOMA INDOTTI NEI TOPI E NEGLI OPOSSUM ESPOSTI A RADIAZIONI U.V.

SPECIE, STIRPE (SESSO) DURATA RIFERIMENTI	ANIMALI/ GRUPPO IN PARTENZA REGIME ESPOSIZONE: TIPO DI RADIAZIONE, DOSE, FREQUENZA di DOSE	RISULTATI ORGANO BERSAGLIO INCIDENZA E/O MOLTEPLICITA' DI TUMORI	CONSIDERAZIONI
Topi Skh-1 (F) 182 giorni. Buras ed altri (2004)	**Numoro di partenza (NR)** I topi erano continuamente alimentati con arsenite di sodio e con apporto idrico eguale di 21 giorni di età alla concentrazione di 0,0, 1,25, 2,5, 5,0 e 10 mg/L. A 42 giorni di età, lo spettro solare della esposizione ad UVR era applicato ogni altro giorno (3 x settimana) alla cute del dorso a 10 KJ/m² per esposizione fino al termine dell'esperimento al 182 ° giorno	**Più del 95 % dei tumori erano SCCs.** Solo i topi irradiati con UVR hanno sviluppato SCCs localmente invasivi I topi esposti solo ad UVR: 2,4+-0,5 tumori/topo al 182 ° giorno. L'arsenite ha aumentato i tumori UVR indotti prodotti in un modello lineare fino ad un picco di 11,1 +- 1,0 tumori a 5 mg/L di arsenite (per esempio laratio di aumento del picco: 4,63+-1,05). Un declino è avvenuto a 6,8 + - tumori /topo a 10 mg/L di arsenite	**Questo studio è stato disegnato per** stabilire la relazione dose-risposta circa l'aumento di tumori in un nuovo modello di cute di topo usando arsenite nell'acqua da bere in combinazione con esposizioni croniche topiche di UVR. L'arsenite dasola e le UVR da sole hanno indotto iperplasia epidermica, ma le esposizioni combinate hanno un effetto più grande che additivo. L'incidenza del 50 % di tumori è avvenuta al 140 ° giorno nel gruppo di soli esposti ad UVR. Laddove nel gruppp a più alta risposta (UVR più 5 mg/L), il 50 % di incidenza è avvenuto al 109 ° giorno.

TABELLA 13 (seguito) TUMORI DELLA CUTE NON MELANOMA INDOTTI NEI TOPI E NEGLI OPOSSUM ESPOSTI A RADIAZIONI U.V.

SPECIE, STIRPE (SESSO) DURATA RIFERIMENTI	ANIMALI/ GRUPPO IN PARTENZA REGIME ESPOSIZONE: TIPO DI RADIAZIONE, DOSE, FREQUENZA di DOSE	RISULTATI ORGANO BERSAGLIO INCIDENZA E/O MOLTEPLICITA' DI TUMORI	CONSIDERAZIONI
Topi, SKI-brBD (F) - 6 mesi Uddin ed altri (2005)	Gruppo di 15 – 30 animali. topi sappena divezzati sono stati esposti ad uno spettro solare di UVR solo (1Kj/m² 3 X settimana) oppure ad UVR + Arsenite di sodio (5mg/L nell'acqua da bere ed alimentati in laboratorio con cibo con aggiunta e non di vitamina E (α-tocoferolo acetsato, 62,5 IU/kg con la dieta) oppure organo selenio (1,4-fenilene bis(metilene) selenociamnato (*p* – XSC), 10 mg/Kg con la dieta) per 26 settimane	95 % di tumori erano SCCs. Pochi papillomi, fibrosarcomi e ed iperplasia pre- maligna sono stati anche visti. Media di tumore / topo: UVR – 3,60 UVR + vitamina E – 2,53 UVR + p-XSC – 3,33 UVR + arsenite – 7,0 UVR + arsenite + vit. E – 3,27 UVR + arsenite + p-XSX - 3,40	Il primo tumore è comparso nei topi esposti ad UVR + arsenite alla 10 settimana dopo l'inizio della esposizione ad UVR, laddove il primo tumore nei topi esposti ad UVR solo è apparso dopo 12 settimane di esposizione ad UVR. I topi esposti ad UVR + arsenite hanno mostrato un aumentato picco di tumori (1,94 volte) a confronto con topi esposti ad UVR soltanto. La vitamina E e p-XSC riducono il picco di tumori nei topi trattati con UVR + arsenite (2,1 e 2,0 volte rispettivamente). Lavitamina E ma non p- XSC riduce il picco di tumori indotto da UVR soltanto. Proporzione di tumori maligni per topo: - UV soltanto: 0,55 - UVR + 5 ppm $K_2Cr_2O_6$: 0,73

TABELLA 13 - SEGUITO TUMORI DELLA CUTE NON MELANOMA INDOTTI NEI TOPI E NEGLI OPOSSUM ESPOSTI A RADIAZIONI U.V.

SPECIE, STIRPE (SESSO) DURATA RIFERIMENTI	ANIMALI/ GRUPPO IN PARTENZA REGIME ESPOSIZONE: TIPO DI RADIAZIONE, DOSE, FREQUENZA di DOSE	RISULTATI ORGANO BERSAGLIO INCIDENZA E/O MOLTEPLICITA' DI TUMORI	CONSIDERAZIONI
Topi, SK1-hrBR (F) Davidson ed altri (2004)	Gruppo di 12 – 19 animali Gli animali sono stati esposti a: - UVR soltanto (1,2 KJ/m², da 3 FS ed 1 F -20T12- BL lampade; 85% UVB e 4 % UVA) - K_2CrO_4 soltanto (2,5 e 5,0 ppm in acqua da bere) - oppure combinazione di UVR + K_2CrO_4 (0,5 , 2,5 e 5,0 ppm) L'esposizione ad UV è partita ad 1 mese dopo iniziale esposizione a cromato, 3 x / settimana (ciascun altro giorno) per i primi tre mesi, poi 2 x /settimana (lunedì e mercoledì) per ulteriori 3 mesi	Nessun tumore in topi non trattati e nei topi trattati solo con cromo. Aumento dose dipendente nel numero di tumori della cute (SCCs > 2 mm) nei tumori esposti a K_2CrO_4 ed UV confrontati con topi esposti solo ad UV: 2,63 e 5,2 tumori per topo per 2,5 e 5,0 ppm di K_2CrO_4 e vs 0,8 ($P < 0,05$)	Proporzione di tumori maligni per topo: - solo UV: 0,55 - UVR + 5 ppm K_2CrO_4: 0,73

TABELLA 13 - SEGUITO TUMORI DELLA CUTE NON MELANOMA INDOTTI NEI TOPI E NEGLI OPOSSUM ESPOSTI A RADIAZIONI U.V.

SPECIE, STIRPE (SESSO) DURATA RIFERIMENTI	ANIMALI/ GRUPPO IN PARTENZA REGIME ESPOSIZONE: TIPO DI RADIAZIONE, DOSE, FREQUENZA di DOSE	RISULTATI ORGANO BERSAGLIO INCIDENZA E/O MOLTEPLICITA' DI TUMORI	CONSIDERAZIONI
Topi, SKI –hrBD (M, F) 6 mesi Uddin ed altri (2007)	10 animali per gruppo. Topi appena nati sono stati esposti a: - UVR (1,0 k/m², 3 x settimana) per 26 settimane; - UVR + 2,5 o 5,0 ppm di cromato di potassio; - UVR + 20, 100 o 500 ppm di cloridrato di nickel nell'acqua da bere. E' stata aggiunta vitamina E o seleniometionina al cibo in laboratori per ventinove settimane cominciando da tre settimane prima della partenza della esposizione ad UV	Il 25 % dei tumori erano SCCs ed il 4% erano papillomi. Tumori / topo: - Maschi: UVR: 1,9 + - 0,4 UVR + 2,5 ppm K_2CrO_2: 5,9 + - 0,8 UVR + 5 ppm K_2CrO_2: 8,6 +- 0,9 - Femmine: UVR: 1,7 + - 0,4 UVR + 20 ppm $NiCl_2$: 2,8 +- 0,9 UVR + 100 ppm $NiCl_2$: 5,6 +- 0,7 UVR + 500 ppm $NiCl_2$: : 4,2 +- 1,0	Il cromo ed il nickel hanno significativamente aumentato i tumori della pelle nei topi neonati. Il cromato ha causato una più rapida induzione di tumori (percentuale di topi con cancro) nei topi a cui è stato somministrato UV + cromato: a 18 settimane di esposizione ad UVR il 50 % ha sviluppato solo con con solo UVR al minimo cancro confrontato 80 % dei topi a cui è stato somministrato UVR + 2,5 ppm di cromato ed il 100 di topi a cui è stato somministrato UVR + 5 ppm di cromato. Incidenza finale del cancro: - UVR 80% - UVR + cromato (2,5 e 5,0 ppm) 100%. NOTA: sia la vitamina E sia la seleniometionina hanno ridotto il cancro nei topi neonati iniziati dal cromo

TABELLA 13 (SEGUITO) TUMORI DELLA CUTE NON MELANOMA INDOTTI NEI TOPI E NEGLI OPOSSUM ESPOSTI A RADIAZIONI U.V.

SPECIE, STIRPE (SESSO) DURATA RIFERIMENTI	ANIMALI/ GRUPPO IN PARTENZA REGIME ESPOSIZONE: TIPO DI RADIAZIONE, DOSE, FREQUENZA di DOSE	RISULTATI ORGANO BERSAGLIO INCIDENZA E/O MOLTEPLICITA' DI TUMORI	CONSIDERAZIONI
Topi SKh- HR -1 senza peli (F) 232 giorni Reeve ed altri (1996)	15 animali per gruppo Gli animale erano: - prealimentati per 4 settimane con diete predisposte a fornire 20 % del peso con grassi, comprendendo 0,5 %, 1 %, 15 % oppure 20 % di olii poliinsaturi di semi di girasole (pareggio con olii idrogenati di cotone) - esposti ad un regime incrementale di radiazioni SSUV per 10 settimane, 5 giorni per settimana, con dosi cumulative di 111 J/m² e 2 106 KJ/ m² UVA. Con nutrizione di diete preparate Fino al 232 ° giorno dall'inizio della irradiazione, quando l'esperimeto si è concluso.	I primi tumori compaiono: - dall'84 ° giorno nei topi nutriti con più alti grassi polinsaturi; - dal 113 giorno nei topi nutriti con più bassi grassi polinsaturi. Le reazioni CHS in quei gruppi che sopportano i più alti carichi di tumore (nutriti con il 15 % oppure il 20 % di grassi polinsaturi) erano soppresse in modo significativo a confronto con i topi che sostengono carichi di tumori più piccoli (0,5 % o 10 % di grassi polinsaturi).	

TABELLA 13(seguito) TUMORI DELLA CUTE NON MELANOMA INDOTTI NEI TOPI E NEGLI OPOSSUM ESPOSTI A RADIAZIONI U.V.

SPECIE, STIRPE (SESSO) DURATA RIFERIMENTI	ANIMALI/ GRUPPO IN PARTENZA REGIME ESPOSIZONE: TIPO DI RADIAZIONE, DOSE, FREQUENZA di DOSE	RISULTATI ORGANO BERSAGLIO INCIDENZA E/O MOLTEPLICITA' DI TUMORI	CONSIDERAZIONI
Opossum *M. Domestica* (M. F.) 12 – 14 mesi Sabourin ed altri (1993) Kusewitt ed altr (2000)	32 – 62 animali per gruppo; 31 controlli. Animali rasati oppure non rasati sono stati esposti a 250 – 500 J/m², 3 per settimana, da un set di lampade FS40 (280 – 400 nm), con frequenza 4 W/m², per circa un anno. Immediatamente dopo la irradia zione UV, metà degli animali sono stati esposti a luce visibile (60 o 90 minuti) per rimuovere i dimeri di pirimidina dalla foto riattivazione. I controlli sono stati esposti a fotoriattivante. Per prevenire la fotoreattivazione, gli animali sono stati mantenuti sotto luce rossa.	Tumori corneali si sono svllup-pati in quasi il 100 %. Sono stati esaminati istologicamente 154 tumori: - 134 fibrosarcomi, - 18 emangiosarcomi, - 2 carcinomi a cellule squamose sovrapposti ai sarcomi. L'esposizione post – UVR a luce fotoreattivante ritarda l'inizio dei tumori dell'occhio e riduce l'incidenza globale dei tumori.	L'opossum del Sud America *Monodelphis domestica* possiede un enzima fotoliasi che catalizza la momerizzazione dei dimeri di pirimidina nel DNA. Gli effetti degli UVR ridotti dalla fotoreattivazione possono essere attribuiti alla formazione di dimeri di pirimidina.

Note: BCCs: carcinoma acellule basali; CHS: ipersensibilità da contatto; SCCs: carcinoma a cellule squamose; SSUV: radiazioni UV like luce solare.

TABELLA 14 - MELANOMA INDOTTO NEI TOPI TRANGENICI ESPOSTI A RADIAZIONI ULTRAVIOLETTE

SPECIE, STIRPE (SESSO) DURATA RIFERIMENTI	ANIMALI/ GRUPPO IN PARTENZA REGIME ESPOSIZONE: TIPO DI RADIAZIONE, DOSE, FREQUENZA di DOSE	RISULTATI ORGANO BERSAGLIO INCIDENZA E/O QUANTITA' DI TUMORI	CONSIDERAZIONI
Topi, C57B1/6 Tyr-SV40E, linea 9 moderatamente suscettibille (M,F) Durata (NR) Klein-Szanto ed Altri (1994)	19, 11 controlli. Esposti a 238mJ/cm² UVB (20min/d) per fino a 4 giorni consecutivi	Lesioni melanocitihe rassomiglianti a macule, nevi oppure precoci melanomi comparsi con la irradiazione di topi (non in controlli transgenici non irradiati di età simile), 20 settimane dopo l'irradiazione, campioni di cute contenenti 26 lesioni selezionate erano state trapiantate in 12 topi con bassa suscettibiltà. - 10 su 26 lesioni selezionate in 7 dei trapiantati evolvono verso il melanoma; -tutti i melanomi sono stati ulcerati e due hanno metastatizzato	I melanomi oculari si sviluppano prima dei melanomi della cute e risultano fatali nei topi giovani di linee cellulari più suscettibili; i topi meno suscettibili hanno più tardi tumori negli occhi e vivono più a lungo. I melanomi della curte sono stati ottenuti in assenza di melanomi avanzati negli occhi attraverso il trapianto di cute da donatori con alta suscettibilità (non Irradiati) ad ospiti a bassa suscettibilità. In questo modo prolungando la vita dei donatori di cute.

TABELLA 14 (seguito) - MELANOMA INDOTTO NEI TOPI TRANGENICI ESPOSTI A RADIAZIONI ULTRAVIOLETTE

SPECIE, STIRPE (SESSO) DURATA RIFERIMENTI	ANIMALI/ GRUPPO IN PARTENZA REGIME ESPOSIZONE: TIPO DI RADIAZIONE, DOSE, FREQUENZA di DOSE	RISULTATI ORGANO BERSAGLIO INCIDENZA E/O QUANTITA' DI TUMORI	CONSIDERAZIONI
Topi, C57B1/6 Tyr-SV40E, a bassa suscettibilità linea 12(M,F). Durata (N.R.) Kelsali & Mintz (1998)	112, 71 controlli, esposti ciascuno di 3 – 10 giorni a 0,22-0,42 J/cm² di radiazione UV da lampade solari (65 % UVB), totalmente 1,1 – 3,7 J/cm² (8 protocolli). Controlli: non transgenici C57BL/6 topi.	14 melanomi in 80 (18%) topi sopravvissuti a 4 settimane, latenza: 37-115 settimane, metastasi in 5/14 (35 %) topi. Il protocxollo più favorevole(1,9 J/cm² di UVR totale, a 0,38J/cm²/ per giornata partendo da 3 giorni di età) ha condotto ad una più alta incidenza di melanoma, 5 di 19 (26%) topi ed ed una più bassa incidenza di mortalità, 2 di 19 (10 %).	Tra gli 80 transgenici sopravvissuti, il 40 % dei topi ha avuto da uno a quattro cheratoacantomi sulle estremità. La maggior parte si sono manifestati 6 – 8 mesi dopo UVR; cinquantuno delle lesioni sono regredite spontaneamente in 8 – 20 mesi di detenzione. I cheratoacantomi si sono anche manifestati sulle estremità di 4 del gruppo di 16 sopravssuti C57BL/6 non transgenici di controllo trattati con UVR.

TABELLA 14 (seguito) - MELANOMA INDOTTO NEI TOPI TRANGENICI ESPOSTI A RADIAZIONI ULTRAVIOLETTE

SPECIE, STIRPE (SESSO) DURATA RIFERIMENTI	ANIMALI/ GRUPPO IN PARTENZA REGIME ESPOSIZONE: TIPO DI RADIAZIONE, DOSE, FREQUENZA di DOSE	RISULTATI ORGANO BERSAGLIO INCIDENZA E/O QUANTITA' DI TUMORI	CONSIDERAZIONI
Topi, TP*ras* (M, F) 45 settimane Broome Powell ed altri (1999)	10 animali per gruppo(TP*ras* negativi in lettiere): - irradiati 2 x /sett. Per 38 sett. (> 90% UVB), - dose iniziale5,6Kj/m², aumentati di due volte per il 20%, fino ad un totale finale di dose di 8,06 Kj/m²	nevo melanocitico e melanoma si sono sviluppati nel 20 % dei topi irradiati	I topi TP*ras* che hanno sviluppato melanomi avevano un colore del pelo albino
Topi C3H/Sv129, T*Pras*(M,F). Durata (NR) Hacker ed altri (2005)	10-18, 42 controlli. Esposti ad una singola dose totale di 8,15 KJ/m² da lampade FS40 (UVA 320-400 nm, 2,36 KJ/m², UVC 250-280 nm. , 0,02 KJ/m²).	Topi irradiati con UVR (n= 14) hanno sviluppato MM cutanei in situ con una penetranza del 57% da 12 mesi, nove dei controlli non trattat (n= 42) hanno sviluppato tumori	

TABELLA 14 (seguito) - MELANOMA INDOTTO NEI TOPI TRANGENICI ESPOSTI A RADIAZIONI ULTRAVIOLETTE

SPECIE, STIRPE (SESSO) DURATA RIFERIMENTI	ANIMALI/ GRUPPO IN PARTENZA REGIME ESPOSIZONE: TIPO DI RADIAZIONE, DOSE, FREQUENZA di DOSE	RISULTATI ORGANO BERSAGLIO INCIDENZA E/O QUANTITA' DI TUMORI	CONSIDERAZIONI
Topi C3H/Sv129 CdK4/T*Pras*(M,F) Durata (NR) Hacker ed altri (2006)	2-3 giorni di età CdK4^{R24R24c}/TPras CdK4^{R24c+}/TPras esposti ad una singolq dose totale di 8,5 kj/m² da lampade FS40	I topi CdK4$^{R24c/24c}$ non hanno sviluppato melanoma, spontane mente o dopo irradiazione neonatale da UVR. I topi TP *ras* haanno sviluppato melanomi UVR indotti, ma non melanomi spontanei. Il 58% dei topiomozigoti per Cdk4^{R24R24c} per mutazioneed anche trasportanti il melanocita attivato H*ras* (Cdk4^{R24R24c}/TPras) hanno sviluppato melanoma spontaneamente. I trattamenti con UVR hanno aumentato la penetranza dello sviluppo di tumori all'83 % (e da 0 a 40 % nei topi CdK4^{R24c+}/TPras) ed è diminuita l'età di comparsa rispetto agli animali non trattati.	Le lesioni erano soprattutto melanomi, spesso multicentrici. Solitamente accompagnati da iperplasia epidermica in animali trattati con UVR. L'aumentata suscettibilità per melanoma nei topi che erano portatori sia di Cdk4 ed Hras è rappresentata dalla loro aumentata propensione a sviluppare multipli melanomi pri mitivi. Tutti i melanomi- correlati ad animali CdK4^{R24R24c}/TPras hanno sviluppato più di una lesione pr maria, in modo significativo più Che i topi CdK4^{R24R24c}/TPras non trattati (40 %, P = 0,012) oppure topi TP*ras* trattati con UVR (16 % , P = 0,001).

TABELLA 14 (seguito) - MELANOMA INDOTTO NEI TOPI TRANGENICI ESPOSTI A RADIAZIONI ULTRAVIOLETTE

SPECIE, STIRPE (SESSO) DURATA RIFERIMENTI	ANIMALI/ GRUPPO IN PARTENZA REGIME ESPOSIZONE: TIPO DI RADIAZIONE, DOSE, FREQUENZA di DOSE	RISULTATI ORGANO BERSAGLIO INCIDENZA E/O QUANTITA' DI TUMORI	CONSIDERAZIONI
Topi, albino FPB, HGF/SF (M,F) 13 mesi Noonan ed altri (2001)	Numero(gruppo alla partenza (NR) Irradiati con UV a: - gruppo A, 3,5 giorni e di nuovo a 6 settimane; - gruppo B: sei settimane; - gruppo C, 3,5 giorni; - gruppo DE nessu trattamento con UVR. I topi neonati hanno ricevuto un Singolo trattamento di 9,58 KJ/m² da lampade Philips UV F 40 (UVA, 320-400 nm, 3,31 KJ/m²; UVB 280-320 nm, 6,24 KJ/m²; UVC, 250-280 Nm, 0,03 KJ/m². I topi di sei settimane hanno ricevuto un singolo trattamento di 19,16 KJ/m².	Solo i topi del gruppo A e del gruppo B hanno sviluppato melanoma. Nessun melanoma nei topi non transgenici oppure transgenic trattati (osservazione al 13° mese). Lo sviluppo del melanoma nei topi transegenici HGF/SF dopo irradiazione a sia 34,5 giorni e sia a 6 settimane (gruppo A) in modo identico a quanto visto dopo una singola esposizione a 3,5 giorni (gruppo C). L'irradiazione con UV (gruppo B) non è risultata cancerogena.	La seconda esposizione ad UV ha aumentato la moltitudine di lesioni melanocitiche così come l'incidenza di tumori non Melanocitici.

TABELLA 14 (seguito) - MELANOMA INDOTTO NEI TOPI TRANGENICI ESPOSTI A RADIAZIONI ULTRAVIOLETTE

SPECIE, STIRPE (SESSO) DURATA RIFERIMENTI	ANIMALI/ GRUPPO IN PARTENZA REGIME ESPOSIZONE: TIPO DI RADIAZIONE, DOSE, FREQUENZA di DOSE	RISULTATI ORGANO BERSAGLIO INCIDENZA E/O QUANTITA' DI TUMORI	CONSIDERAZIONI
Topi, albino FVB, HGF/SF (M, F), 14 Mese De Fabo ed altri (2004)	Numero/gruppo alla partenza (NR) topi transgeniciHGF/SF neonati irradiati al 3 – 5 giorno di età con una sorgente di accoppiamento di interferenza UV oppure di flitri cutoff ad una lampada ad arco di xenon di 2,5 kW, atta a produrre onde UVA oppure simulanti la radiazione solare (UVB – UVA+ radiazioni visibili in proporzione approssimativamente alla luce solare) Gli animali transgenici neonati anche sono stati irradiati con lampade solari F40 (radiazioni UVB + UVA e luce visibile). Le dosi totali di UV vis (kJ/m²): flltri UVB allo xenon: 14,0 lampada non fltrata F40: 14,7 simulatore solare: 322,1 mylar filtrata F40: 14,1 flltro UVA da xenon: 150	Incidenza di melanoma filtri di UVB xenon: 10/18 lampada F40 non filtr: 6/23 simulatore solare: 5/29 mylar filtrata F40: 1/20 filtro UVA xenon: 0/23	UVB altamente efficace ad iniziare melanoma. Un ulteriore gruppo di animali è stato irradiato con 4,5 K/j m² di UVB (7 SED), che è anche efficace ad iniziare il melanoma (non mostrata). La radiazione UVA non ha iniziato alcun melanoma. La rimozione di UVB dalla sorgente a larga banda di F40 ha prevenuto l'iniziazione del melanoma. Tempo medio al primo melanoma (in giorni): UVB filtro xenon: 127 lampada F40 non filtrata: 169 simulatore solare: 284

TABELLA 14 (seguito) - MELANOMA INDOTTO NEI TOPI TRANGENICI ESPOSTI A RADIAZIONI ULTRAVIOLETTE

SPECIE, STIRPE (SESSO) DURATA RIFERIMENTI	ANIMALI/ GRUPPO IN PARTENZA REGIME ESPOSIZONE: TIPO DI RADIAZIONE, DOSE, FREQUENZA di DOSE	RISULTATI ORGANO BERSAGLIO INCIDENZA E/O QUANTITA' DI TUMORI	CONSIDERAZIONI
	(le dosi di UVB e di simulatori solari sono equivalenti a 23 dosi tandard eritemiche) UVB a dose di 14 KJ/m² UVB a dose di 150 KJ/m²		
Topi XPA (- /.-), SCF- Tg 24 mesi Yamazaki ed altri (2005)	Numero/gruppo alla parenza (NR) Irradiati 3 x /settimana per 10 settimane , 5 J/cm² UVB (dose totale: 150J /cm²), da FL. 20Se, 30; lampade fluorescenti (55 % di irradiazione all'interno di un range UVB (305 nm), 25 % e meno dell'1 %, all'interno di Uva ed UVC, rispettivamente)	Il 55 % di topi XPA (-/-), SCF trattati con UV ha sviluppato melanoma a lla 70 settimana dopo irradiazone UVB. Il melanoma da lentogo maligna appare 4 mesi dopo il termine della esposizione ad UVR. Al sestp mese, alcuni topi hanno sviluppato un melanoma nodulare. Nessun melanoma si è sviluppato in normali topi trattati XPA, SCF- Tg e non trattati XPA – (- /-), SCF- Tg	

moderata sia di bassa suscettibilità induce melanomi della cute (Klein-Szanto ed altri, 1994; Kelsall & Mintz, 1998) (16 – 17). Le cellule che producono pigmento nei topi tran genici T 24 Ha - ras esprimono un mutato umano T24-Ha-ras trasportato da una regione promotore 2,5 dal gene del topo tirosinasi. I topi transgenici ras esibiscono un fenotipo alterato, comprendente l'iperplasia melanocitica ed un pelo mutato aguti, indicativo di iperploriferazione di melanociti. Trattamenti topici di 7,12-dimetilbenz[*a*]antracene (DMBA) di topi TP ras sono esitati in alta incidenza di melanomi. Le esposizioni a UV hanno indotto papillomi in topi da lettiera TPras-negativi e melanomi in qualche topo albino (Broome Powell ed altri, 1999) (18). Quando Hacker ed altri (2005) (19) hanno trattato i topi marroni (di razza di sottofondo mista C3H/Sv129) che portano un mutante Hras (G12V) transgene (TPras), con una singola dose di UVR neonatale di (8,15 KJ m^2), il 57 % dei topi irradiati ha sviluppato melanomi cutanei in situ dopo 12 mesi, laddove nessuno dei controlli non trattati ha sviluppato tumori. In un altro studio da parte dello stesso autore, il trattamento con UVR ha molto aumentato la penetranza ed ha diminuito l'età del picco di sviluppo di melanoma in animali Cdk $4_{R24C/R24C}$ a confronto con solo il TPras (Hacker ed altri, 2006) (20).

D'altra parte, i tumori melanocitici murini sono a livello del derma in origine e mancano di componente epidermica che caratterizza i melanomi umani. D'altra parte, la cute dei topi transgenici in cui un gene promotore metallotioneina forza la sovraespressione dei grow – factor / scatter factor (HGF /SF) degli epatociti ha nel derma melanociti, giunzioni epidermiche e dermo-epidermiche, e, pertanto è simile alla cute umana. I topi non trattati transgenici HGF/SF sono prontamente geneticamente predisposti ad assalto tardivo di melanoma. Utilizzando questi topi transgenici, Noonan ed altri (2001) (21) hanno dimostrato che una irradiazione singola di UV di neonati è sufficiente ad indurre un più precoce picco di melanoma

nella maggioranza degli animali, mentre l'irradiazione UV è insufficiente nei topi anziani di 6 settimane. Utilizzando l'identico modello, è stato ulteriormente mostrato che UVB e non UVA è in efficace ad iniziare un melanoma (De Fabo ed altri, 2004) (22).

Il gruppo A di gene deficiente (XPA - / -) dello Xeroderma pigmentosum, fattore transgenico (SCF – Tg) è difettoso nella riparazione del danno al DNA e fa avere melanociti a livello epidermico. La successiva irradiazione cronica di UVB fa in modo che questi topi sviluppino una lentigo maligna e melanomi nodulari (Yamazaki ed al tri, 2005) (23).

°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°

MELANOCITI UMANI TRAPIANTATI IN TOPI IMMUNODEFICIENTI ESPOSTI A RADIAZIONE ULTRAVIOLETTA

Vedere <u>Tabella 15.</u>

Atilasoy ed altri (1998) (24) hanno sviluppato un modello sperimentale in cui lo spessore totale della pelle umana è stata trapiantata in topi knockout immunodeficienti del gene – 1 (RAG – 1) attivante la ricombinasi (Atilosoy) (1998) (24). L'irradiazione cronica con oppure senza un carcinogeno iniziatore può indurre lesioni dei melanociti che includono il melanoma. E' stato, al riguardo, mostrato che la sovreaspressione del fondamentale fattore di accrescimento (bFGF) attraverso gene adenovirale trasferisce nella pelle umana ospite trapiantata a topi con severa immunodeficienza induce macchie pigmentate in tre settimane dal trattamento, e melanoma quando bFGF è stato accompagnato da UVB (Berking ed altri, 2001) (25).

Per contro, con esperimenti utilizzando prepuzio neonatale, alcuna lesione dei melanociti è stata indotta quando è stata utilizzata la pelle di adulto (Berking ed altri, 2002) (26). Nella pelle umana trapiantata su topi affetti da severa immunodeficienza (SCID), una accresciuta espressione di una combinazione di tre fattori di accrescimento, bFGF, il fattore delle cellule staminali, e l'endotelina – 3, con protratta esposizione ad UVB può trasformare melanociti normali in un fenotipo melanoma in 4 settimane. L'invasione delle lesioni di melanoma è stata ritrovata nella pelle di donatori neonati, laddove i melanomi nella pelle adulta erano del solo tipo in situ non invasivo. Questo fatto suggerisce che la suscettibilità della pelle ai promotori tumorali esogeni è dipendente dall'età (Berking ed altri, 2004) (27).

°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°

OPOSSUM

Vedere Tabella 16

L'irradiazione cronica di UVB di opossum lattanti (*M. domest*ica) induce nevi e me – lanomi che progrediscono in metastasi (Robinson ed altri, 1994, 1998) (28 – 29), suggerendo che in questa specie, le UVB possono comportarsi come un carcinogeno completo, inducendo lesioni inizianti e che conducono al melanoma metastatico.

TABELLA 15 - MELANOMI NEI MELANOCITI UMANI TRAPIANTATI IN TOPI IMMUNODEFICIENTI ESPOSTI ARADIAZIONI U.V.

SPECIE, STIRPE (SESSO) DURATA RIFERIMENTI	ANIMALI/ GRUPPO IN PARTENZA REGIME ESPOSIZONE: TIPO DI RADIAZIONE, DOSE, FREQUENZA di DOSE	RISULTATI ORGANO BERSAGLIO INCIDENZA E/O MOLTE-PLICITA' DI TUMORI	CONSIDERAZIONI
Topi, RAG-1 (M, F) DURATA (NR) Atilosoy ed altri (1998)	Numeri per gruppo alla partenza (NR) topi di età di 8- 12 settimane trapiantati con prepuzio di umani a tutto spessore. 4 gruppi: dopo 4 – 6 settimane: nessun trattamento, un singolo trattamento con 7,12-dimethyl(a) benzantracene (DMBA). Irradiazione UVB a 500 J/m² solo 3 / settimana, e una combinazione di DMBA e UVB	9/40 (23 %) di tumori del prepuzio trattati con UVB solo, e 18/48 (38%) di trapiantati trattati con la combinazione di DMBA + UVB ha sviluppato lentiggini dopo 5-10 mesi 73 % di tutti gli xeno trapiantati ha sviluppato iperplasia melanocitica, 1 melanoma (tipoi nodulare) dopo 48 ore in topi xenotrapiantati con trattati con DMBA + UVB	
Topi, SCID(M-F) Durata (NR) Berking ed altri (2001)	Numero per gruppo alla partenza (NR)- Pelle umana xeno trapiantata intradermicamente con vettore adenovirale bFGF, esposta 3 x settimana per 10 minuti a 30 – 50 mJ/cm² di UVB da FS72/T12 - lampade da UVB	1 melanoma lentigginoso nella pelle addominale trapiantata dopo 2 mesi (7 iniezioni di bFGF/ Ad5 e 26 irradiazioni di UVB- per un periodo da 2 a 10 mes	

TABELLA 15 (SEGUITO) MELANOMI NEI MELANOCITI UMANI TRAPIANTATI IN TOPI IMMUNODEFICIENTI ESPOSTI A UV

SPECIE, STIRPE (SESSO) DURATA RIFERIMENTI	ANIMALI/ GRUPPO IN PARTENZA REGIME ESPOSIZONE: TIPO DI RADIAZIONE, DOSE, FREQUENZA di DOSE	RISULTATI ORGANO BERSAGLIO INCIDENZA E/O MOLTEPLICITA' DI TUMORI	CONSIDERAZIONI
Topi, SCID e RAG – 1 (M,F) Fino a 22 mesi Berking ed altri (2002)	155 esemplari di cute di adulti umani trapiantata in topi SCID o RAG-1 per 2 – 3 /settimana con 40 mJ/cm² di UBV sopra un periodo fino a10 mesi con oppure senza applicazione prima di DMBA	Solo cheratosi attinica ed 1 carcinoma a cellule squamose. Non lesioni melanocitiche.	I melanociti da individui giovani possono essere più suscettibili ad effetti trasformanti di agenti genotossici più che rispetto ai melanociti degli adulti.
Topi, SCID (M,F) Durata (NR) Berking ed altri (2004)	La pelle umana xenotrapiantata (prepuzio neonatale o pelle adulta) iniettati intradermicamente con vettori adenovirali bFGF/Ad5, ET-3/Ad5, SCF/Ad5 esposti per 3 / settimana a 30 – 50 mJ / cm² di UVB da lampade FS72/T12 UVB per un periodo di 4 settimane.	17 – 50 melanomi invasivi nel prepuzio neonatale. melanomi in situ nel 45 – 56 % di pelle adulta trapiantata esposta a tre fattori di accrescimento indipendentemente alla esposizione ad UVB	Le lesioni sono regredite con il ritiro della stimolazione dei fattori di crescita dopo 4 settimane

bFGF= basic fibroblast grow factor; ET- 3= endothelin – 3; NR = non riportato; SCF= fattore delle cellule staminali

TABELLA 16 - MELANOMA INDOTTO NELL'OPOSSUM SUD AMERICANO (*M. domestica*) ESPOSTO A RADIAZIONE ULTRAVIOLETTA

SPECIE, STIRPE (SESSO) DURATA RIFERIMENTI	ANIMALI/ GRUPPO IN PARTENZA REGIME ESPOSIZONE: TIPO DI RADIAZIONE, DOSE, FREQUENZA di DOSE	RISULTATI ORGANO BERSAGLIO INCIDENZA E/O MOLTEPLICITA' DI TUMORI	CONSIDERAZIONI
Opossum del Sud America (*M. domeSttica).* Durata (N R) Robinson ed altri (1994)	43 figliate di giovani lattanti sono stati irradiate con lampade solari con una emissione di spettro con picco a 302 nm (UVB) per indurre nevi melanocitici. Le dosi totali di 0,87-5,0 kJ /m² sono state divise egualmente durante 19 giorni dalla nascita. - 13 figliate hanno ricevuto dosi di 125 J/m² di UVB ogni altro giorno per 19 giorni dopo la nascita, con un massimo totale di dosi di 1,12 KJ/m²; - 30 figliate hanno ricevuto una differente dose totale di 5 KJ/m². Gli animali ammalati sono stati esposti 3 volte alla settimana a 125 J/m² fino a 45 settimana per promuovere la progressione verso la malignità.	Dei 358 lattanti esposti, 217 (60%) sono sopravvissuti al divezzamento, e 22 (6%) hanno manifestato un nevo al divezzamento. I nevi di 8 dei venti animali cronicamente esposti sono evoluti verso un melanoma maligno con metastasi ai linfonodi.	

TABELLA 16 (SEGUITO) MELANOMA INDOTTO NELL'OPOSSUM SUD AMERICANO (*M. domestica*) ESPOSTO A RADIAZIONE ULTRAVIOLETTA

SPECIE, STIRPE (SESSO) DURATA RIFERIMENTI	ANIMALI/ GRUPPO IN PARTENZA REGIME ESPOSIZONE: TIPO DI RADIAZIONE, DOSE, FREQUENZA di DOSE	RISULTATI ORGANO BERSAGLIO INCIDENZA E/O MOLTEPLICITA' DI TUMORI	CONSIDERAZIONI
Opossum del Sud America (*M. domestica*) Durata (N.R.) Robinson ed altri. (1998)	620 giovani lattanti sono stati esposti a radiazioni ultraviolette (UVR, in modo predominante UVB: 290 – 320 nm) per determinare un ottimo protocollo per la induzione e la progressione di melanoma (7 protocolli)	La dose più bassa (175 J/m²) è stata somministrata 3 volte alla settimana per tre settimane ed ha portato alla più alta incidenza di lesioni melanocitiche con melanoma potenziale (8,1 %) tra giovani (di 5 mesi di età) adulti. Tra 101 animali molto vecchi (> 18 mesi alla necroscopia), il 43 % ha mostrato melanoma metastatico ai linfonodi e quasi un terzo di questi è evoluta verso la dissemina zione ampia.	Nell' opossum UVR possono agire come un cancerogeno completo verso una malattia con disseminazione ampia e la esposizione di lattanti può condurre, in età anziana, al melanoma metastatico disseminato, in questo modello sperimentale.

oooooooooooooooooooooooooooooooooooo

PESCE

Vedere Tabella 17

Gli ibridi interspecie e gli incroci di pesci piatti (*Xiphophorus maculatus*) e con spada (*Xiphophorus helleri* eventualmente sviluppano spontaneamente melanomi geneticamente determinati (il melanoma di Gordon-Kosswing). Setlow ed altri (1989) (30) hanno sviluppato due specie di questi pesci che sono suscettibili di induzione di melanoma invasivo attraverso l'esposizione che a radiazioni filtrate da lampade solari in range di lunghezza di onda $\lambda > 290$ nm e $\lambda > 304$ nm.

L'irradiazione di questi pesci e dell'ibrido *Xiphophorus maculatus / Xiphophorus couchianus* con bande di lunghezza d'onda stretta mostra che lo spettro di azione per la induzione di melanoma mostra una apprezzabile sensibilità a 365, 405, e probabilmente 436 nm, suggerendo che le lunghezze d'onda non assorbite direttamente nel DNA sono efficaci nella induzione (Setlow ed altri, 1993) (31).

TABELLA 17 – MELANOMA INDOTTO NELL'IBRIDO *Platifish armato di spada* **ESPOSTO A RADIAZIONE ULTRAVIOLETTA**

SPECIE, STIRPE (SESSO) DURATA RIFERIMENTI	ANIMALI/ GRUPPO IN PARTENZA REGIME ESPOSIZONE: TIPO DI RADIAZIONE, DOSE, FREQUENZA di DOSE	RISULTATI ORGANO BERSAGLIO INCIDENZA E/O MOLTEPLICITA' DI TUMORI	CONSIDERAZIONI
IBRIDO DI PESCE PIATTO (*Xiphophorus maculatus*) con Xiphophorus armato di spada (*Xiphophorus Helleri*). (M. F.) Fino a 6 mesi Setlow ed altri (1989)	Un totale di 5000 pesci. Esposizioni multiple su 5 – 10 giorni consecutivi iniziate 5 giorni dopo la nascita (150-1700 J/m²) oppure una singola esposizione di = 200 J/m² di λ> 304 nm da lampade solari FS-40, filtrate du un film sottile di acetato (λ>304 nm), oppure un film Mylar (λ >303 nm), oppure un foglio spesso di plastica (λ > 360 nm).	Prevalenza di tumori: 20 % a 40 % a 4 mesi di età (frequenza di background: 12 per cento in stirpe 1 e 2 per cento in stirpe 2)	L' esposizione del pesce a luce visibile di UV riduce la prevalenza al background.
Ibridi Pesce piatto (X. macukatus)/ Portatore di spada (X. Helleri). (M.F.). 4 mesi Setlow ed altri (1993)	Gruppi di cinque pesci di età 6 giorni sottoposti ad una singola irradiazione - da una lampada solare filtrata (λ>304 nm) – oppure con onde di lunghezza a banda ristretta a 302, 315, 365, 405 e 436 nm ed annotate per melanoma 4 mesi più tardi.	Singole esposizioni a radiazioni di lampade filtrate: - sopra al 42 % di melanomi per (850 J/m²) L'azione dello spettro (sensibilità per fotone incidente come una funzione di lunghezza d'onda) per la induzione del melanoma mostra apprezzabile sensibilità a 365, 405 e probabilmente 436 nm.	Solo gli animali molto pigmentati sono suscettibili alla induzione di melanoma da una singola, relativamente piccola esposizione a U.V.

BIBLIOGRAFIA

1) Forbes P.D., Beer J.Z., Black H.S. ed altri (2003): Standardized protocols for photocarcinogenesis safety testing. Front. Biosci, 8:d848-d854.

2) Sambuco C.P., Forbes P.D., Davies R.E. ed altri (2003): Photocarcinogenesis: measuring the reproducibility of a biologic response to ultraviolet radiation exposure in mice. Front Biosci, 8:a26-a33.

3) Tong Y., Smith M.A., Tucker S.B. (1997): Chronic ultraviolet exposure-induced p53 gene alterations in Sencar mouse skin carcinogenesis model. J. Toxicol. Environ. Health, 51: 219-234.

4) Tong Y., Tucker S.B., Smith M.A. (1998): Expression of Hrasp21 and keratin K13 in UVR-induced skin tumors in Sencar mice. J. Toxicol. Environ. Health. A, 53: 349-453.

5) Trempus C.S., Mahler J.F., Ananthaswamy H.N. ed altri (1998): Photocarcinogenesis and susceptibility to UV radiation in the v-Ha-ras transgenic Tg-AC mouse. J. Invest. Dermatol., 111: 445 – 451.

6) Wheeler D.L.., Martin K.E., Ness K.J. ed altri (2004): Protein kinase C epsilon is an endogenous photosensitizer that enhances ultraviolet radiation-induced cutaneous damage and development of squamous cell carcinomas. Cancer Res., 64: 7756-7765.

7) Wheeler D.L., Li Y., Verna A.K. (2005): Protein kinase C epsilon signals ultraviolet light-induced cutaneous damage and development of squamous cell carcinoma possibly through induction of specific cytokines in a paracrine mechanism. Photochem. Photobiol., 81: 9- 18.

8) Rossmann T.G., Uddin A.N., Burns F.J., Bosland M.C. (2002): Arsenite cocarcinogenesis: an animal model derived from genetic toxicology studies. Environ. Health Perspect., 110: Suppl 5749-752.

9) Burns F.J., Uddin A.N., Wu F. ed altri (2004): Arsenic- induced enhancement of ultraviolet radiation carcinogenesis in mouse skin: a dose-response study. Environ. Health Perspect., 112: 599- 603.

10) Davidson T., Kluz T., Burns F. ed altri (2004): Exposure to chromium (VI) in the drinkimg water increases susceptibility to UV-induced skin tumors in hairless mice. Toxicol. Appl. Pharmacol., 196: 431 – 437.

11) Uddin A.N., Burns F.J., Rossman T.G. (2005): Vitamin E and organoselenium prevent the cocarcinogenic activity of arsenite with solar UVR in mouse skin. Carcinogenesis, 26: 2179- 2186.

11 b) Uddin A.N., Burns F.J., Rossman T.G. ed altri (2007): Dietary chromium and nichel enhance UV- carcinogenesis in skin of hairless mice. Toxicol. Appl. Pharmacol. 221: 329 – 338.

12) Reeve V.E., Bosnic M., Boehm-Wilcox C. (1996): Dependence of photocarcino – genesis and photoimmunosuppression in the hailrless mouse on dietary polynsaturated fat. Cancer Lett., 108: 271 – 279.

13) Sabourin C.L., Kunsewitt D.F., Fry R.J., Ley R.D. (1993): Ultraviolet radiation-induced corneal tumours in the South American opossum, Monodelphis domestica. J. Comp. Pathol., 108: 343 – 359.

14) Kusewitt D.F., Hubbard G.B. , Warbritton A.R. ed altri (2000): Cellular origins of ultraviolet radiation-induced corneal tumours in the grey, short-tailed South American opossum (Monodelphis domestica). J. Comp. Pathol., 123: 88 – 95.

15) Bradl M., Klein-Szanto A., Porter S., Mintz B. (1991): Malignant melanoma in transgenic mice. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88: 164 – 168.

16) Klein-Szanto A.J., Silvers W.K.,Mintz B. (1994): Ultraviolet radiation- induced malignant skin melanoma in melanoma-susceptible transgenic mice. Cancer Res., 54: 4569 – 4572.

17) Kelsall S.R. & Mintz B. (1998): Metastatic cutaneous melanoma promoted by ultraviolet radiation in mice with transgene –initiated low melanoma susceptibility. Cancer Res., 58: 4061 – 4065.

18) Broome Powell M, Gause P.R., Hyman P. ed altri (1999): Induction of melanoma in Tpras transgenic mice. Carcinogenesis, 20: 1747 – 1753.

19) Hacker E., Irwin N., Muller H.K. ed altri (2005): Neonatal ultraviolet radiation exposure is critical for malignant melanoma induction in pigmented Tpras transgenic mice. J. Invest. Dermatol., 125: 1074 – 1077.

20) Hacker E., Muller H.K., Irwin N. ed altri (2006): Spontaneous and UV radiation-induced multiple metastatic melanoma in Cdk4R24C/R24C/Tpras mice. Cancer Res. 66: 2946-2952.

21) Noonan F.P., RecioJ.A., Takayama H. ed altri (2001): Neonatal sunburn and melanoma in mice. Nature, 413: 271- 272.

22) De Fabo E.C., Noonan F.P., Fears T., Merlino G. (2004): Ultraviolet B but non ultraviolet A radiation initiates melanoma. [P] Cancer Res., 64: 6372 – 6376.

23) Yamazaki F., Okamoto H., Matsumura Y. ed altri (2005): Development of a new mouse model (xeroderma pigmento sum a- deficient, stem cell factor-transgenic) of ultraviolet B-induced melanoma. J. Invest. Dermatol. 125: 521-525.

24) Atillasoy E.S., Seykora J.T., Soballe P.W. ed altri (1998): UVB induces atypical melanocytic lesions and melanoma in human skin. Am. J. Pathol., B, 63: 8-18.

25) Berking C., Takemoto R., Satyamoorthy K. ed altri (2001): Basic fibroblast growth factor an ultraviolet B transform melanocytes in human skin. Am. J. Pathol, 158: 943 – 953.

26) Berking C., Takemoto R., Binder R.I. ed altri (2002): Photocarcinogenesis in human adult skin grafts. Carcinogenesis, 23: 181 – 187.

27) Berkiing C., Takemoto R., Satyamoorthy K. ed altri (2004): Induction of melanoma phe- notypes in human skin by growth factors and ultravilolet B. Cancer Res., 64: 807-811.

28) Robinson E.S., VandeBerg J.L., Hubbard G. B., Dooley T.P. (1994): Malignant melanoma in ultraviolet irradiated laboratory opossums: initiation in sukling young metsastasis in adults, and xenograft behavior in nude mice. Cancer Res., 54: 5986-5981.

29) Robinson E.S., Hubbard G.B., Colon G., Vandeberg J.L.. (1998): Low – dose ultra-violet exposure early in development can lead to widespread melanoma in the opossum model. Int. J. Exp. Pathol., 79: 235 – 244.

30) Setlow R.B., Woodhead A.D., Grist E. (1989): Animal model for ultraviolet radiation- induced melanoma: platyfish-swordtail hybrid. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 86: 8922 – 8926.

31) Setlow R.B., Grist E., Thompson K., Woodhead A.D. (1993): Wavelenghts effecti-ve in induction of malignant melanoma. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90: 6666- 6670.

****

SINTESI

I recenti studi sono stati in prevalenza focalizzati sul meccanismo della carcinogenesi indotta dalle radiazioni ultraviolette e sono state utilizzate speciali razze di topi (topi sencar). Diversi studi sono stati condotti per esaminare gli effetti cancerogeni delle ra- diazioni solari, le radiazioni ultraviolette ad ampio spettro, UVA, UVB ed UVC negli e- sperimenti animali, fin dal 1992, supportano e confermano le conclusioni della pre- cedente Monografia IARC.

La radiazione solare causa carcinomi a cellule squamose della pelle e della cornea/congiuntiva nei topi e nei ratti.

Le UVR ad ampio spettro causano carcinomi a cellule squamose della pelle e della cornea/congiuntiva nei topi e nei ratti.

UVA causa carcinomi a cellule squamose della pelle nei topi.

UVB causa carcinomi a cellule squamose della pelle nei topi e nell'opossum e melanomi invasivi della pelle nei pesci ibridi pesci piatti/ pesci con spada e nell'opossum.

UVB causa melanomi della pelle nei topi transgenici e melanomi in topi ingenerizzati immunodepressi trapiantati con melanociti umani.

UVC causa carcinomi a cellule squamose della pelle nei topi.

****

ALTRI DATI RILEVANTI

TRASMISSIONE ED ASSORBIMENTO NEI TESSUTI BIOLOGICI

UVR possono essere trasmesse, riflesse, disperse o assorbite dai cromatofori in ogni strato dei tessuti, quali la pelle e gli occhi. L'assorbimento è fortemente correlato alla lunghezza d'onda, così come dipende dalle proprietà dei responsabili cromatofori (IARC, 1992) (1).

UVC (220 – 280 nm) hanno l'energia più alta e, pertanto, sono potenzialmente i più dannosi dei tessuti biologici. D'altra parte, a causa dell'assorbimento di questi da parte dello strato di ozono, il loro impatto sulla salute umana è in larga parte teorico, eccetto che per le fonti artificiali di UV.

UVB (280 – 315 nm) costituiscono solo il 5 – 10 % delle UVR che penetrano lo strato di ozono ma, a causa della loro capacità a causare danni al DNA, le ricerche di biologia molecolare e di correlazione cellulare tra l'esposizione ad UVB e carcinogenesi hanno continuato a costituire il focus di maggiore attenzione fin dalla pubblicazione della precedente Monografia della IARC (IARC, 1992) (1). Il ruolo dei cromatofori non DNA nella cancerogenesi da UV è stato estensivamente studiato negli scorsi anni in particolare in relazione alla esposizione ad UVA (315 – 400 nm). UVA, oltre ad indurre una varietà di danni al DNA, penetrano anche nel derma dove interagiscono con le proteine ed i lipidi con esito di invecchiamento della pelle (per una revew, vedi Ridley ed altri, 2009) (2).

°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°

OCCHI

L'occhio è un organo complesso multistrato. La retina nella parte posteriore dell'occhio riceve la radiazione visibile e gli strati intermedi attenuano le UVR in differente grado, con ciò proteggendo la retina dal danno della luce. La parte più esterna della cornea assorbe le UVC (dalle sorgenti artificiali) ed una quota sostanziale quota di UVB che sono così attenuate dal cristallino e dall'umore vitreo di fronte alla retina. Le radiazioni UVA sono meno attenuate dalla cornea piuttosto che dalle strutture interne, e non raggiungono la retina (per una review, vedere Young, 2006) (3). Le modifiche nelle lenti del cristallino età correlate interessano le sue strutture e funzioni causando un incremento di dispersione delle radiazioni luminose sulla retina, e provocando l'opacità del cristallino (per una review, vedi Sharma & Santhoshukumar, 2009) (4).

CUTE

La cute comprende due principali strati (per una review, vedi Young, 2006) (3):

1) lo strato esterno cellulare ed acellulare dell'epidermide, e

2) lo strato interno, in gran parte extracellulare del derma.

I cheratinociti sono le cellule principali dell'epidermide, che si differenziano per creare lo strato esterno, non vivente, infine differenziato, cornificato ed il protettivo strato corneo. La divisione della popolazione cellulare è localizzata nello strato più interno basale dell'epidermide. Le cellule dendritiche pigmentate producono i melanociti e le cellule dendritiche immunocompetenti di Langerhans sono anche presenti nella epidermide. Il tessuto connettivo del derma è prevalentemente collagene sintetizzato dai fibroblasti. Il derma contiene il supporto vascolare della cute.

E’ stata trovata una differenza significativa nelle proprietà dell’assorbimento di UVA ed UVB nei differenti tipi di pelle (Antoniou ed altri, 2009) (5).

EFFETTI GENETICI E CORRELATI: CONSEGUENZE DELLA ESPOSIZIONE UVR

Formazione di foto prodotti

a) Fotoprodotti del DNA: formazione diretta ed indiretta

Una moltitudine di fotoprodotti, la razio dei quali dipende in modo marcato dalle onde luminose, è formata nel DNA dalle UVR solari (IARC, 1992) (1). La questione di quali tipi di danno al DNA è causato da UVA, UVB ed UVC è stata studiata in modo esteso. Le diverse UVB, UVA sono debolmente assorbite dal DNA ed il primo metodo di induzione del danno al DNA da parte di UVA avviene in modo indiretto per via di strutture fotosensibili, che includono melanine endogene oppure proteine che contengono porfirina, sangue o gruppi di flavine. Queste strutture possono anche essere esogene, ad esempio agenti antibatterici quali l’acido nalidixico ed i fluorochinoloni oppure farmaci immunosoppressivi azatiprina (per una review vedere Ridley ed altri, 2009) (2), ed 8 – metossipsoralene in combinazione con UVA (PUVA) utilizzato per la foto chemioterapia. Questi agenti esogeni chimici assorbono nel range di frequenza UVA e rilasciano specie reattive di ossigeno (IARC, 1992) (1), e, pertanto, mediano il danno DNA indotto da UVA. Gli agenti chimici sensibilizzati eccitati possono reagire con il DNA direttamente attraverso il trasferimento di un elettrone (Meccanismo tipo 1) e/ oppure tramite la generazione di ossigeno singoletto ($^1O_2$) attraverso il trasferimento di energia all’ossigeno molecolare (Meccanismo maggiore Tipo 2), dando origine a modificazione di guanina includente 8 – oxoguanina. L’agente sensibilizzato eccitato può anche trasferire un elettrone all’ossigeno con esito in formazione dell’anione radicale superos

sido (O_2) (Meccanismo minore Tipo 2). La sproporzione di O_2 può anche dare origine ad idrogeno perossido (H_2O_2) ed a specie reattive formate attraverso la interazione di H_2O_2 con ioni metallo può indurre danno al DNA (per review, vedere Ridley ed altri, 2009 e Hiraku ed altri, 2007) (2 - 6).

In aggiunta alla generazione di specie reattive di ossigeno, specie reattive azotate quali l'acido nitrico e la perossinitrite si vengono a formare dopo l'esposizione ad UVA. L'irradiazione UVA può anche condurre ad una generazione cellulare nel lungo termine di specie sia di composti azotati reattivi sia di specie di ossigeno reattivo (Didier ed altri, 1999; Valencia ed altri, 2006) (7 - 8), indicando la possibilità di un effetto prolungato di una singola esposizione di UVA.

Diversi studi in vitro hanno mostrato una prevalenza di purine ossidate dopo danno ossidativo indotto da UVA con relative poche rotture dei filamenti di DNA oppure di pirimidine ossidate (Kielbassa ed altri, 1997; Pouget ed altri, 2000) (9 - 10).

D'altra parte, le lesioni da dimeri di timidina-derivati e di ciclobutano- pirimidina sono state individuate dopo esposizione ad UVA in diversi modelli cellulari (per esempio le cellule dell'ovaio dell'Hamster Cinese) (Douki ed altri, 2003) (11), e nella pelle umana (Courdvault ed altri, 2004; Mouret ed altri, 2006) (12 -13), recentevente rivisti da Ridley ed altri (2009) (2). Per questo motivo, nella cute umana, dopo esposizione ad UVA, le lesioni dei dimeri ciclo butano – pirimidina piuttosto che le lesioni da stress ossidativo, hanno costituito il principale tipo di danno al DNA indotto (Mouret ed altri, 2006) (13). E' stato suggerito che il danno UVA può generare lesioni da dimeri ciclo butano- pirimidina attraverso una una triade foto sensibilizzata di trasferimento di energia in contrasto alla formazione per diretta eccitazione del DNA da parte di UVB (Douki ed altri, 2003; Rochette ed altri, 2003) (11- 14).

b) altri cromatofori

In aggiunta al DNA, altri componenti cellulari assorbono e / oppure sono danneggiati dalle radiazioni solari UVR (IARC, 1992) (1). I cromatofori non DNA e bersagli sono particolarmente rilevanti alle più lunghe onde luminose. Per esempio, l'acido *trans*- urocanico, un prodotto di deaminazione della istidina, è un importante cromatoforo ritrovato in alta concentrazione nello strato corneo della cute. L'acido *trans*- urocanico subisce una fotoisomerizzazione ad acido *cis*- urocanico in presenza di UVR, che ha propietà immunoregolatorie (Norval, 2006) (15).

°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°

MUTAGENICITA'

Numerose pubblicazioni scientifiche mostrano che la luce solare oppure le radiazioni che simulano la luce solare inducono mutazioni nei batteri, nelle piante, nelle cellule della mammella, nell'ovaio e nel polmone dell'Hamster Cinese (V79), nelle cellule del linfoma del topo, e nei fibroblasti della cute umana. Studi nei batteri esposti a radiazioni attraverso lo spettro di luce UV solare dimostrano l'attività mutagena in modo inequivocabile. UVA (320- 400 nm) sono mutagene nei lieviti e nelle colture di cellule della mammella; UVB (290 – 320 nm) per i batteri e le cellule della mammella coltivate; ed UVC (200 – 290 nm) per i batteri, i funghi, le piante, le cellule della mammella, comprendenti l'ovaio dell' Hamster Cinese e le cellule V79, e i linfoblasti umani, i linfociti e i fibroblasti sempre umani. A causa del fatto che le onde luminose nel range di UVC non raggiungono la superficie della Terra, esse non sono significative come sorgente di danno di origine solare (IARC, 1992) (1).

DeMarini ed altri (1995) (16) hanno valutato la mutagenicità e lo spettro di mutazioni di un commerciale salone di bellezza, luce fluorescente bianca e luce naturale solare in quattro circostanze di DNA- Repair nella Salmonella.

Approssimativamente, l'80 % della radiazione emessa dai lettini abbronzanti era compresa in un range di UV (250 – 400 nm), laddove solo circa il 10 % della luce solare e l'1 % della luce fluorescente era nel range di UV. I lettini abbronzanti emettevano simili quantità di UVA (315 – 400 nm) ed UVB (250 – 315 nm), laddove la luce solare e la luce fluorescente emettevano, rispettivamente, 50- 60 volte e 5 – 10 volte più di UVA relativa ad UVB. Basata su un totale di dose (UV + visibile, 400- 800 nm), la potenza mutagena (spettante x 10 J/m²) delle esposizioni nella discendenza TA100 era 3,5 per la luce solare, 24,9 per la luce fluorescente, e 100, 6 per il lettino abbronzante. La potenza mutagena del lettino abbronzante era simile a quella prodotta da UV puro di 254 nm (DeMarini ed altri, 1995) (16).

L'analisi della sequenza del DNA della rispondenza delle progenie TA100, che è una sostituzione di una base della progenie, era preformata ad una dose che produceva aumenti 10 volte nei prodotti mutanti a confronto con i controlli piatti per la luce solare ed aumenti 16 volte per i lettini solari.

Pertanto, più del 90 % dei mutanti analizzati erano indotti dalle esposizioni come contrapposte a quelle che erano in origine spontanee. Più dell'80 % delle mutazioni indotte da tutte e tre le esposizioni erano transizioni G:C > A: T, ed il 3 – 5 % erano presuntive oppure identificate come mutazioni multiple. La frequenza delle mutazioni multiple era aumentata 32 – 82 volte in TA100 da parte delle esposizioni, con 83 % (19/23) di queste multiple mutazioni indotte dai lettini solari trattandosi di mutazioni tandem CC > TT. Pertanto, DeMarini ed altri (1995) (16) hanno anche evidenziato che un lettino abbronzante ha prodotto uno spettro di mutazioni simile a quello trovato nel gene TP53 nella luce solare associata ai tumori della cute (Dumaz ed altri, 1994) (17).

°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°

PROFILI DI MUTAZIONE E GENI BERSAGLIO

Lo studio dei profili di mutazione nei tumori della pelle ed in particolare in quelli da individui sia con un difetti nei processi di riparazione del DNA che rimuovono i danni al DNA indotti da UV (per esempio nei pazienti con Xeroderma pigmento sum (XP) oppure con altre gravi sindromi associate con aumento del rischio del cancro della cute) ha condotto alla valutazione del relativo contributo dei fotoprodotti di-pirimidina e del danno ossidativo sugli effetti mutageni di UVR, ed hanno fornito modelli pieni di importanza per definire i geni che hanno effetto su meccanismi cruciali interessati nella cancerogenesi della cute.

Le mutazioni puntiformi trovate nel gene TP53 nei tumori della cute da individui normali e pazienti XP con deficienza dei meccanismi di riparo sono in prevalenza transizioni G:C > A:T nei tumori cutanei (74 % nei non XP; 87 % negli XP), ed anche con minore estensione nei tumori interni (47 %), laddove, d'altra parte, esse sono in prevalenza localizzate a livello della sequenza del nucleotide 5^1CG-3^1 (CpG; 63 %) – probabilmente alla deaminazione della 5- metilcitosina instabile (Dumaz ed altri, 1994) (17). Nei tumori della cute dei pazienti XP, il 100 % delle mutazioni sono localizzate a livello delle sequenze pirimidina – pirimidina (py – py) ed il 55 % di queste sono transizioni tandem CC > TT. Nei tumori cutanei da individui normali, il 14 % delle mutazioni TP53 sono mutazioni doppie e, come nei tumori della cute dei pazienti XP, tutte queste sono transizioni CC > TT. Per contro, i tumori interni raramente contengono mutazioni tandem (0,8 %), e, di queste, solo 2 /14 sono state osservate come transizioni CC > TT. Un simile profilo di mutazioni di C > T oppure segni di transizione tandem CC > TT da UV, che avvengono alle sequenze di dipimidina, è stato ritrovato in diversi altri geni che comprendono PTEN (omologhi di fosfatasi e tensina con delezione sul cromosoma 10; Ming & He, 2009; Wang ed altri, 2009) (18 - 19). *Ras, Ink4a-Arf* , come alterazioni dei differenti partners dei

segnali mito genici del riccio che segnalano meccanismi (ricci aggiustati e lisciati) sono state anche ritrovate in tumori di pazienti XP ed in tumori sporadici. La maggior parte delle mutazioni sono transizioni C > T oppure tandem C C > TT (Daya-Grosjean & Sarasin, 2005) (20).

Basate sulla reattività di differenti onde luminose di UVR con DNA, le mutazioni di transizione G: C > A:T indotte nei siti di di pirimidina sono state considerate per molti anni come specificamente risultanti da dimeri di ciclo butano-primidina indotti da UVB oppure (6 – 4) foto prodotti di pirimidina, tutti definiti " impronte di UV " oppure " impronte digitali di mutazioni da UV " (Wikonkal & Brash, 1999) (21), e le transizioni A:T > C:G sono state considerate come " mutazioni impronte digitali " di UVA" (Drobetsky ed altri, 1995; Robert ed altri, 1996) (22 -23).

D'altra parte, la specificità da onde luminose di queste mutazioni è stata messa in dubbio sulla base di recenti ricerche nei modelli di cellule di roditori, modelli di topo, e cute umana.

Il profilo di mutazioni indotte da UVA nell'esone 2 del gene dell'adeninafosforibosiltransferasi (Aptr) nelle cellule dei roditori ha mostrato una alta proporzione di recupero opposte timina – timina- di pirimidina sedi di danno che supportano la conoscenza che i dimeri ciclo butano- di pirimidina costituiscono una lesione pre-mutagena nella mutagenesi indotta da UVA (Rochette ed altri, 2003) (14). Le mutazioni di transizione C > T nel transgene *lacZ* sono state nell'epidermide e nel derma di topi trattati con UVA, in corrispondenza alla formazione di dimeri ciclo butano-pirimidina (Ikehata ed altri, 2008) (24), nel gene Tp53 di tumori di topi rasati indotti da UVA oppure UVB (van Kranen ed altri, 1997) (25), nel gene Tp53 di cellule di cheratosi solare benigna e di carcinomi a cellule squamose, negli umani (Agar ed altri, 2004) (26), ed in cellule umane irradiate

con UVA sotto certe condizioni sperimentali (Courdvault ed altri, 2004; Runger & Kappes, 2008) (12 – 27)

Ulteriore caratteristica di mutazioni nei tumori epiteliali della cute è la preferenza del loro sopraggiungere per una sequenza di CpG, che è l'impronta per la metilazione del DNA nei vertebrati. Mutazioni del punto caldo in una tale contesto di sequenza riguardo al gene *Tp53* sono state identificate, ed è stato suggerito che la loro presenza potrebbe essere utilizzata come un marker della esposizione ad UV solare (Ikehata & Ono, 2007; Rochette ed altri, 2009) (28 - 29). D'altra parte, la specificità del fenomeno delle mutazioni di dinucleotidi nella cute di un tumore è complessa. Lewis ed altri (2008) (30) hanno messo a confronto le impronte di sostituzioni di base ottenute in diversi sistemi di modelli – saggio dopo esposizione a UVB, UVC, luce solare simulata e le sostituzioni di base specifiche per tumori correlate nel database IARC (IARC, 2006 b) (31), per gli esoni 5, 7 ed 8 del gene TP53. UVB, UVC e i profili di cancro della cute per gli esoni 5 ed 8 hanno tutti mostrato livelli relativamente alti di mutazioni G:C > A:T principalmente nei siti TC e CC, e con minore estensione nei siti CT. D'altra parte, i profili dell'esone 7 non sono stati trovati correlati con i profili di cancro che hanno mostrato un relativamente alto livello di mutazioni G:C > A.T. nei siti CpG.

Basandosi su questi risultati di ricerca, la retro-estrapolazione da una mutazione ad una esposizione ad una regione di onde luminose dello spettro di UVR non è possibile.

Lo studio di sindromi associate ad aumentato rischio di tumore è stato uno strumento utile per la identificazione di geni critici per la cancerogenesi da raggi ultravioletti.

Le mutazioni della linea germinale in PTEN che esitano in alterata funzione di PTEN, sono state identificate in pazienti con malattia di Cowden e con la sindrome di Bannayan – Riley Ruvalcaba (Bonneau & Longy, 2000) (32), e sono associate con un aumentato rischio di carcinoma a cellule basali, carcinoma a cellule squamose e melanoma (Nuss ed altri, 1978; Camisa ed altri, 1984; Liaw ed altri, 1997; Trojan ed altri, 2001; Ming & He, 2009) (33 – 34 - 35 – 36 - 31). Topi con delezione di PTEN e mutazione sono altamente suscettibili ad induzione tumorale (Suzuki ed altri, 1998) (37). La condizione knockout di Pten nella cute conduce a neoplasia (Li ed altri, 2002; Suzuki ed altri, 2003; Backman ed altri, 2004) (38 – 39 - 40). La deficienza di PTEN nei topi causa aumenti nella proliferazione cellulare, resistenza al- la apoptosi, ripristino / mantenimento delle cellule staminali, instabilità centromerica e lesoni della doppia elica del DNA (Groszer ed altri, 2001; Kimura ed altri, 2003; Wang ed altri, 2006; He ed altri, 2007; Shen ed altri, 2007) (41 – 42 – 43 -44 - 45), che possono aumentare la suscettibilità ai cancerogeni ed all'insorgenza di alterazioni genetiche secondarie oppure alterazioni epigenetiche che possono portare allo sviluppo del cancro.

I pazienti con la sindrome di Gorlin (sindrme del nevo a cellule basali) si ammalano di carcinoma multiplo a cellule basali. Questa sindrome è associata a mutazioni nel gene *Patched* (*PTCH*) un essenziale componente di segnalazione del riccio (Epstein, 2008) (46). L'alterazione aberrante del sonic hedgehog omologo (SHH), usualmente, a causa della mutazione nel gene PTCH oppure della levigazione (SMOH) (Reifenberger ed altri, 2005) (47), oppure a causa della iperattivazione di questo meccanismo, è sempre ritrovato nel carcinoma delle cellule basali.

La disfunzione di p53 ha similmente azione sulla risposta protettiva del danno al DNA e di segnalazione oncogenica. Esperimenti sia negli umani che nei topi hanno mostrato che il ceppo di cellule mutanti per p53 interviene prima che il carcinoma

a cellule squamose della cute diventi visibile (de Gruijl & Rebel, 2008) (48). Sebbene le mutazioni del gene TP53 causino instabilità genetica e facilitino i processi di cancerogenesi, essi non sono sufficienti per causare carcinoma a cellule basali o a cellule squamose, e l'attivazione di cascate di segnali (normalmente necessari per la proliferazione cellulare e l'omeostasi) sono sempre anche implicate.

Basandosi sull'analisi molecolare, patologica e funzionale di tali cascate di segnali, l'evidenza ha accumulato collegamenti di un meccanismo di recettore attivato di tirosina chinasi (RTK/RAS) in combinazione con p53 non ben funzionante per lo sviluppo di carcinoma a cellule squamose; il meccanismo attivato di riccio con possibile disfunzione di p53 allo sviluppo di carcinoma a cellule basali; ed il meccanismo atti- vato RTK / RAS in combinazione con la inattivazione dell'inibitore del locus di ciclina- chinasi dipendente 4 & 6 (*INK4a*) (deGruijl ed altri, 2008) (49). Il meccanismo di segnalazione Notch è stato anche identificato come una chiave di regolazione della omeostasi dell'epidermide e come implicato nella cancerogenesi della cute; un meccanismo Notch di segnalazione aberrante porta al tumore della cute che comprende il carcinoma a cellule basali, il carcinoma a cellule squamose ed il melanoma (Okuyama ed altri, 2008) (50).

°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°

INSTABLITA' GENOMICA, EFFETTO BYSTANDER, ACCORCIAMENTO DEI TELOMERI

Un altro meccanismo potenzialmente in grado di indurre la instabilità genomica nelle cellule in modo indiretto da parte delle radiazioni ultraviolette è attraverso l'effetto bystander (di cui si è parlato anche aproposito delle radiazioni ionizzanti nei capitoli XII, XIII e XIV). Gli effetti bystander attraverso sia le gap-junction che attraverso segnali extracellulari sono stati osservati nelle cellule a seguito del tratta-

mento con UVB (Banerjee ed altri, 2005; Dahle ed altri, 2005) (51- 52), ed un effetto bystander indotto da UVA è stato riportato che può essere attenuato attraverso l'uso di inibitori di nucleotide adenina nicotinammide fosfato (DADPH), suggerendo un possibile ruolo di specie reattive dell'ossigeno nella induzione di questo effetto (McMillan ed altri, 2008; Whiteside & McMillan, 2009) (53 - 54). Dopo esposizione ad UVA, tali meccanismi sono stati estensivamente studiati in modo particolare a causa della interazione dello spettro di UVA con DNA. C'è un accresciuto elemento di evidenza che suggerisce il danno indotto da UVA (e per qualche ampiezza anche indotto da UVB) non può restare da solo ma può anche essere generato per prolungati periodi nella irradiazione della cellula, della sua progenie, ed anche di cellule e tessuti vicini che non sono esposte direttamente alla irradiazione. La progenie delle cellule che sono sopravvissute alla irradiazione mostrano modifiche nella struttura dei cromosomi e del numero di copie, la formazione di micronuclei, modifiche nella espressione del gene e nella sopravvivenza cellulare (Little, 2000; Morgan, 2003) (55 - 56), e tutte sono considerate come endpoints della instabilità genomica. Tale persistente instabilità genomica definita come la persistente induzione di danno del DNA e cellulare nelle cellule irradiate e nella loro progenie (Ridley ed altri, 2009) (57) può condurre ad un fenotipo permutatore dove le alterazioni genetiche aumentano di generazione in generazione in una grande proporzione della progenie delle cellule irradiate, aumentando il rischio di trasformazione maligna. Per converso, altra caratteristica della instabilità genomica può essere una aumentata morte della progenie, significando che il rischio di cancro proveniente da queste cellule è ridotto piuttosto che aumentato (Ridley ed altri, 2009) (57). Per esempio, l'instabilità genomica è stata osservata per alcune generazioni nelle linee cellulari di ibridi di hamster-cellule umane GM10115 dopo trattamento combinato di UVA bromodeossiuridina e colore Hoechst 33258 (Limoli ed altri, 1998) (58). Sia UVA che UVB sono in gra-

do di indurre ritardate mutazioni nel gene di ipoxantina-guanina fosforibosiltransferasi (*Hprt*) nelle cellule dei fibroblasti dell'Hamster Cinese (Dahale & Kvam, 2003) (59), che potrebbe essere inibito da spazzini di specie reattive di ossigeno (Dahale ed altri, 2005) (52). Le mutazioni nel gene *HPRT* hanno mostrato di essere aumentate sette giorni dopo la irradiazione con UVA nei cheratinociti umani HaCaT (Philipson ed altri, 2002) (60). Nello stesso modello celllulare, il trattamento condotto con UVA continuato conduce a riduzione nella sopravvivenza dei cheratinociti HaCaT trattati con UVA per oltre 21 giorni successivamente al trattamento, e ad un aumento del numero di micronuclei per cellula nelle stesso periodo. L'aggiunta di catalasi ha mostrato la reversibilità di questi effetti vicino ai livelli dei controlli. Un effetto bystander è stato indotto nei cheratinociti umani HaCaT e nei fibroblasti MRC5 trattati con radiazioni UVA ma non UVB (Whiteside & McMillan, 2009) (54). Un potenziale meccanismo per la generazione di specie reattive di ossigeno sotto tali condizioni sperimentali coinvolge l'induzione UVA dell'attività enzimatica. Un potenziale bersaglio è la NADPH ossidasi (Valencia & Kochevar, 2008) (60). Questo enzima è stato riconosciuto causare una accresciuta generazione di superossidi in risposta ad UVA nel topo, nella scimmia e nelle linee cellulare umane (Hockeberger ed altri, 1999) (61). Il risultante aumento nel superossido e la sua conversione ad altra specie reattiva di ossigeno potrebbe condurre ad un accresciuto danno cellulare e del DNA. La prolungata generazione di specie reattive dell'ossigeno da tali meccanismi nelle cellule inizialmente esposte e nella loro progenie ha il potere di rendere persistente la instabilità genomica (Ridley ed altri, 2009) (57).

Altro meccanismo per l'induzione della persistente instabilità genomica è attraverso l'accorciamento e la perdita di telomeri. L'accorciamento dei telomeri oppure la disfunzione di proteine associate con i telomeri può condurre in grande scala a trasfe-

rimento di sequenze tra i cromosomi, che conducono alla amplificazione oppure delezione di sequenze (Bailey & Murnane, 2006) (58). E' stato dimostrato che UVA possono aumentare la frequenza di accorciamento dei telomeri (Oikawa ed altri, 2001; Ridley ed altri, 2009) (62 - 57), suggerendo per questo motivo un possibile incrocio tra irradiazione UVA ed instabilità genomica per diverse generazioni.

E' anche stato mostrato che l'irradiazione con UVA e UVB è capace di essere il colpo di grilletto per aumentata instabilità micro satellite nella fase di accrescimento radiale delle cellule del melanoma (Hussein ed altri, 2005) (63).

°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°

UCCISIONE CELLULARE - APOPTOSI E SENESCENZA

L'apoptosi e l'invecchiamento prematuro sono meccanismi protettvi contro la presenza di lesioni non riparate del DNA nel genoma che potrebbero altrimenti indurre mutazioni che aumentano il rischio di cancerogenesi indotta dopo la irradiazione UV. Il fatto che il meccanismo di riparazione per escissione di nucleotidi (NER)-deficiente rende le cellule molto sensibili agli effetti della uccisione cellulare di raggi raggi ultravioletti è un chiaro indizio che i fotoprodotti non riparati costituiscono il principale segnale di induzione dell'apoptosi dopo irradiazione UV (Batista edaltri, 2009) (64). Come queste lesioni sono processate per generare un segnale tossico non è chiaro. Mentre alcuni dati suggeriscono che il blocco della trascrizione è il principale motivo dietro questa induzione di apoptosi, altri dati suggeriscono che la formazione di rotture nella doppia elica del DNA durante la replicazione del DNA, contenente dimeri di ciclobutano-pirimidina è necessaria per l'effettuazione del programma di morte cellulare (Batista ed altri, 2009) (64). La luce ultravioletta (soprattutto UVA ed UVB) è anche idonea ad attivare direttamente i recettori di membrana della morte che scatenano l'apoptosi indipendentemente dal danno al

DNA. Le proten- chinasi attivate dai mitogeni (MAPks) sono anche direttamente attivate dalla luce UV e qualora questa attivazione è dipendente dal danno al DNA o indipendente non è chiara.

Ciò che distingue la senescenza cellulare è la perdita della capacità proliferativa, con accumulo di cellule senescenti nella pelle che conduce all'invecchiamento della pelle con l'età. Una volta che le cellule sono entrate in senescenza, esse subiscono una serie di mutamenti morfologici e metabolici, ed i profili di espressione genica sono alterati come è stato mostrato in fibroblasti di cute umana dopo esposizione ad UVB (Chen ed altri, 2008) (65).

BIBLIOGRAFIA

1) IARC (1992). IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. Solar and ultraviolet radiation. IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risk Hum. 40: 1-415.

2) Ridley A.J., Whiteside J.R. McMillan T.J. Allinson S.I. (2009): Cellular and sub-cellular responses to UVA in relation to carcinogenesis. Int. J. Radiat. Biol., 85: 177-195.

3) Young A.R. (2006): Acute effects of UVR on human eyes and skin. Brog. Biophys. Mol. Biol. 92: 80 – 85.

4) Sharma K.K. & Santhoshkumar P. (2009): Lens aging: effects of crystallins. Biochim. Biophus Acta, 1790: 1095 – 1108.

5) Antoniou C., Lademann J., Schanzer S. ed altri (2009): Do different ethnic groups need different sun protection ? Skin Res. Techonol., 15: 323 – 329.

6) Hiraku Y., Ito K., Hirakawa K., Kawanishi S. (2007): Photosensitized DNA damage and its protection via a novel mechanism. Photochem. Photobiol. 83: 205 – 212.

7) Didier C., Emonet Piccardi N., Béani J.C. ed altri (1999): L-arginine increases UVA cytotoxity in irradiated human keratinocyte cell line: potential role of nitric oxide. FASEB J., 13: 1817 – 1824.

8) Valencia A., Rajadurai A., Carle A.B., Kochevar I.E. (2006): 7- Dehidrocholesterol enhances ultraviolet A-induced oxidative stress in keratinocytes: roles of NADPH oxidase, mitochondria, and lipid rafts. Free Radic. Biol. Med., 41: 1704 – 1718.

9) Kielbassa C., Roza L., Epe B. (1997): Wavelength dependance of oxidative DNA damage induced by UV and visible light. Carcinogenesis, 18: 811 – 816.

10) Pouget J.P., Douki T., Richard M.J., Cadet J. (2000): DNA damage induced in cells by gamma and UVA radiation as measured by HPLC/ GC-MS and HPLC- EC and Comet assay. Chem. Res. Toxicol., 13: 541 – 549.

11) Douki T., Reynaud –Angelin A., Cadet J., Sage E. (2003): Bipyrimidine photoproducts rather than oxidative lesions the main type of DNA damage involved in the genotoxic effect of solar UVA radiation. Biochemistry, 2: 9221 – 9226.

12) Courdvault S., Baudouin C., Charveron M. ed altri (2004). Larger yield of cyclo-butane dimers than 8- oxo- 7,8-di- ydroguanina in the DNA of UVA- irradiated human skin cells. Mutat. Res., 556: 135 – 142.

13) Mouret S., Baudoin C., Charveron M. ed altri (2006): Cyclobutane pyrimidine dimers are predominant DNA lesions in whole human skin exposed to UVA radiation. Proc. Natl. Acad. Sci USA, 103: 13765 – 13770.

14) Rochette P.J., Therrien J.P., Drouin R. ed altri (2003): UVA – induced cyclobutane- pyrimidine dimers form predominantly at thimine – thimine dypirimidi-nes and correlate with the mutation spectrum in rodent cells. Nucleic Acid Res., 31: 2786 – 2794.

15) Norval M. (2006): The mechanisms and cnsequences of ultraviolet-induced immunosuppression. Prog.Bophys Mol. Biol., 92: 108 – 118.

16) DeMarini D.M., Shelton M.L., Stankowski L.F. Jr. (1995): Mutation spectra in Salmonella of sunlight, white fluorescent light, and light from tanning salon beds induction of tandem mutations and role of DNA repair: Mutat. Res. 327: 131 – 149.

17) Dumaz N., Stary A., Soussi T. ed altri (1994): Can we predict solar ultraviolet radiation as the casual event in human tumours by analysing the mutation spectra of the p53 gene ? Mutat. Res., 307: 375 – 386.

18) Ming M. & Ee Y.Y. (2009): PTEN: new insights into its regulation and function in skin cancer. J. Invest. Dermatol., 129: 2109 – 2112.

19) Wang Y., Digiovanna J.I., Stern J.B. ed altri (2009): Evidence of ultraviolet type mutations in xeroderma pigmentosum melanomas. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 106: 6279 – 6284.

20) Daya-Grosjean L. & Sarasin A. (2005): The role of UV induced lesions in skin carcinogenesis: an overview of oncogene and tumor suppressor gene modifications in xeroderma pigmentosum skin tumors. Mutat. Res., 571: 43-56.

21) Wikonkal N.M. & Brash D.E. (1999): Ultraviolet radiation induced signature mutations in photocarcinogenesis. J. Investig. Dermatol. Symp. Proc., 4: 6 – 10.

22) Drobetsky E.A., Turcotte J., Chetenaneuf A. (1995): A role for ultraviolet A in solar mutagenesis. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 92: 2350- 2354.

23) Robert C., Muel B., Benoit A. ed altri (1996): Cell survival and shuttle vector mutagenesis induced by ultraviolet A and ultraviolet B in a human cell line. J. Invest. Dermsatol., 106: 721 -728.

24) Ikehata H., Kawai K., Komura J. ed altri (2008): UVA1 genotoxicity is mediated not by oxidative damage but by cyclobutane pyrimidine dimers in normal mouse skin. J. Invest. Dermatol., 128: 2289 -2296.

25) van Kranen H.J., de Last A., vad de Ven J. ed altri (1997). Low incidence of p53 mutations in UVA (365 – nm)- induced skin tumors in hairless mice. Cancer Res., 57: 1238 – 1240.

26) Agar N.S., Halliday G.M., Barnetson R.S. ed altri (2004): The basal layer in human squamous tumors harbors more UVA than UVB fingerprint mutations: a role for UVA in human skin carcinogenesis. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 101: 4954 – 4959.

27) Runger T.M. & Kappes U.P. (2008): Mechanisms of mutation formation with long-wave ultraviolet light (UVA). Photodermatol. Photoimmunol. Photomed. 24: 2-10.

28) Ikehata H. & Ono T. (2007): Significance of GpG methylation for solar UV- induced mutagenesis and carcinogenesis in skin. Photochem. Photobiol. 83: 196- 204.

29) Rochette P.J., Lacoste S., Therrien J.P. ed altri (2009): Influence of cytosine methylation on ultraviolet – induced cyclobutane pyrimidine dimer formation in genomic DNA. Mutat. Res., 665: 7- 13.

30) Lewis P.D., Manshian B., Routledge M.N. ed altri (2008): Comparison of induced and cancer – associated mutational spectra using multivariate data analysis. Carcimogenesis, 29: 772 – 778.

31) IARC (2006 b) . TP53 mutation database. Available at http://www.-p53.iarc.fr.

32) Bonneau D. & Longy M. (2008): Mutations of the human PTEN gene. Human Mu-tat., 16: 109-122.

33) Nuss D.D., Aeling J.L., Clemons D.E., Weber W.N. (1978): Multiple hamartoma syndrome (Coweden's disease). Arch. Dermatol., 114: 743 – 746.

34) Camisa C., Bikowski J.B., McDonald S.G. (1984): Cowden's disease. Association with squamous cell carcinoma of the tongue and perianal basal cell carcinoma. Arch. Dermatol., 120: 677 – 678.

35) Liaw D., Marsh D.J., Li J. ed altri (1997): Germiline mutations of PTEN gene in Cowden disease, an inherited breast and tyroid cancer syndrome. Natl. Genet., 16: 64 – 67.

36) Trojan J., Plotz G., Brieger A. ed altri (2001): Activation of a cryptic splice site of PTEN and loss of heterozygosity in benign skin lesions in Cowden disease. J. Invest. Dermatol., 117: 1650 – 1653.

37) Suzuki A., de la Pompa J.L., Stambolic V. ed altri (1998): High cancer susceptibility and embryonic lethality associated with mutation of PTEN tumor suppressor gene in mice. Curr. Biol., 8: 1169- 1178.

38) Li G., Robinson G.W., Lesche R. ed altri (2002): Conditional loss of PTEN leads to precocious development and neoplasia in the mammary gland. Development, 129: 4159 - 4170.

39) Suzuki H., Itami S., Ohishi M. ed altri (2003): Keratinocyte – specific Pten deficiency rssults in epidermalhyperplasia, accelerated hair follicle morphogenesis and tumor formation. Cancer Res., 63: 674 – 681.

40) Backman S.A., Ghazarian D., So K. ed altri (2004): Early onset of neoplasia in the prostate and skin of mice with tissue- specific deletion of Pten. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 101: 1725 – 1730.

41) Groszer M., Erickson R., Scripture – Adams D.D. ed altri (2001): Negative regulation of neural stem/ progenitor cell proliferation by the Pten tumor suppressor gene in vivo. Science, 294: 2186 – 2189.

42) Kimura T., Suzuki A., Fujuta Y. ed altri (2003): Conditional loss of PTEN leads to testicular teratoma and enhances embryonic germ cell production. Development, 130: 1691- 1700.

43) Wang S., Garcia A.J., Wu M. ed altri (2006): Pten detection leads to the expansion of a prostatic stem/progenitor cell subpopulation and tumor initiation. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 103: 1480 – 1485.

44) He X.C., Grindley J.C. ed altri (2007): PTEN – deficient intestinal stem cells initiate intestinal polyposis. Nat. Genet., 39: 189 – 198.

45) Shen W.H., Balajee A.S., Wang J. ed altri (2007): Essential role for nuclear PTEN in maintaining chromosomial integrity. Cell, 128: 157 – 170.

46) Epstein E.H. (2008): Basal cell carcinomas: attack of the hedgehog. Nat. Rev. Cancer, 8: 743 – 754.

47) Reifenberger J., Wolter M., Knobbe C.B. ed altri (2005): mutations in the PTCH, SMOH, SUFUH and TP53 genes in sporadic basal cell carcinomas, Br. J. Dermatol, 152: 43 – 51.

48) de Gruijl F.R., & Rebel H. (2008): Early events in UV carcinogenesis-DNA damage, target cells and mutant p53 foci. Photochem. Photobiol., 84: 382 – 387.

49) de Gruijl F.R., van Kranen H.J., Mullenders L.H. (2001): UV-induced DNA damage, repair, mutations and oncogenic pathways in skin cancer. J. Photochem. Photobiol. B., 63: 19- 27.

50) Okuyama R., Tagami H., Aiba S. (2008): Notch signaling its role in epidermal homeostasis and in the pathogenesis of skin diseases. J. Dermatol. Sci., 49: 187 – 194.

51) Banerjee G., Gupta N., Kapoor A., Raman G. (2005): UV induced effect bystander signaling leading to apoptosis. Cancer Lett., 223: 275 – 284.

52) Dahle J., Kvam E., Stokke T. (2005): Bystander effects in UV- induced genomic instability: antioidants inhibit delayed mutagenesis induced by ultraviolet A and B radiation. J. Carcinog., 4: 11.

53) McMillan T.J., Leatherman E., Ridley A. ed altri (2008): Cellular effects of long wavelenght UV light (UVA) in mammalian cells. J. Pharm. Pharmaocol., 60: 969-976.

54) Witeside J.R. & McMillan T.J. (2009): A bystander effect is induced in human cells treated with UVA radiation but non UVB radiation. Radiat. Res., 171: 204-211.

55) Little J.B. (2000): Radiation carcinogenesis. Carcinogenesis, 21: 397-304.

56) Morgan W.F. (2003): Non- targeted and delayed effects of exposure to ionizing radiation: I. Radiation- induced genomic instability and bystander effects in vitro. Radiat. Res., 159: 567 – 580.

57) Ridley A.J., Whiteside J.R., McMillan T.I., Allinson S.L. (2009): Cellular and sub-cellular responses to UVA in relation to carcinogenesis. Int. J. Radiat. Biol., 85: 177-195.

58) Limoli C.L., Day J.P., Ward J.F.,Morgan W.F. (1998): Induction of chromosome aberrations and delayed genomic instability by photochemica processes. Photochem. Pathobiol., 67: 233 – 238.

59) DahleJ. & Kvam E. (2003): Induction of delayed mutations and chromomal instability in fibroblasts after UVA-, UVB-, and X-radiation. Cancer Res., 63: 1464-1469.

60) Valencia A.& Kokevar J.E. (2008): Noxl – based NADPH oxidase is the major source of UVA- induced reactive oxygen species iin human keratinocytes. J. Invest. Dermatol., 128: 214 – 222.

61) Hockerberger P.E., Skimina T.A., Centonze V.E. ed altri (1999): Activation of flavin-containing oxidases underlies light-induced production of H_2O_2 in mammillian cells. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 96: 6255 – 6260.

62) Oikawa S., Tada –Oikawa S., Kawanishi S. (2001): Site-specific DNA damage at the GGG sequence by UVA involves acceleration of telomere shortening. Biochemistry, 40: 4763 – 4768.

63) Hussein M.R., Haemel A.K., Sudilovsky O., Wood G.S. (2005): Genomic instability in radial growth phase melanoma cell lines after ultraviolet irradiation. J. Clin. Pathol. 58: 389 – 396.

64) Batista L.F., Kaina B., Meneghini R., Menck CFM (2009): How DNA lesions are turned into powerful killing structures: insights from UV- induced apoptosis. Mutat. Res., 681: 197 – 208.

65) Chen W., Kang J., Xia J. ed altri (2008): p53 related apoptosis resistance and tumor suppression activity in UVB- induced premature senescent human skin fibroblasts. Int. J. Mol. Med., 21: 645 – 653.

****

SUSCETTIBILITA' GENETICA: MOLTEPLICITA' DI FATTORI CHE MODULANO LA RISPOSTA ALLE UV

1) LA CAPACITA' DI RIPARARE IL DNA E POLIMORIFISMI DEL SINGOLO NUCLEOTIDE (SNPs) NEI GENI DI RIPARO DEL DNA

Molti dei fotoprodotti da UV direttamente formati attraverso il meccanismo di excision repair (NER) e quelli formati indirettamente attraverso la modifica del DNA da parte di specie reattive dell'ossigeno e delle specie reattive di composti azotati richiedono componenti dei meccanismi di base- excision repair.

NER opera attraverso due submeccanismi negli stadi precoci del riconoscimento del danno in dipendenza su quale dei due filamenti il danno è localizzato da qualche parte per tutto il genoma [riparo globale del genoma (GG)] oppure in un gene effettivamente trascritto [riparo della trascrizione accoppiata (TC)]. GG repair inizia con la ricognizione del danno attraverso il complesso XPC-RAD23B- centrin2, assistito in alcuni casi dalla attività correlata al DNA danneggiato dalle UV (UV-DDB) che includono le sub unità DDB1 e DDB2/XPE. I meccanismi per riparare TC non sono completamente conosciuti; un modello corrente postula che il meccanismo è iniziato dall'arresto della RNA polimerasi II ad una lesione del filamento (di DNA) trascritto sul gene attivo, in un processo che richiede diversi fattori che includono il gene della sindrome Cockayane A (CSA), CSB difettivo e la proteina 2 legante XPA (Sarasin & Stary, 2007; Hanawalt & Spivak, 2008) (1 – 2). Gli eventi di ricogni- zione in GG-NER e TC- NER sono seguiti da comuni meccanismi che coinvolgono lo sgomitolamento del danno del DNA, doppio taglio nel filamento danneggiato, la rimozione del danno contenente l'oligonucleotide, la sintesi del riparo che esita in una interruzione, ed il collegamento del rattoppo di riparazione al filamento parente contiguo del DNA. Queste tappe richiedono l'azione coordinata

di diversi e complessi fattori, includenti il fattore complesso di riparo/trascrizione TFIIH, ed i fattori di riparo XPA, XPG, ed i fattori di completamento incrociato di difetto, il gruppo 1 di complementazione (ERCC1), oltre a quelli richiesti per riparare la replicazione ed il collegamento.

L'enzima di mismatch repair hMSH2 è anche collegato al meccanismo NER. Questo enzima è un gene bersaglio TP53 ed è indotto dalla radiazione UVB, suggerendo un ruolo per il mismatch repair nello sviluppo del cancro della pelle (Rass & Reichrath, 2008) (3).

I difetti di NER sono associati con tre maggiori disordini recessivi, lo xeroderma pigmentoso (XP), la sindrome di Cockyane e la tricodiodistrofia. A livello clinico lo xeroderma pigmentosum (XP) è caratterizzato da un altamente aumento di incidenza di tumori in aree della cute esposte al sole (Stefanini & Kraemer, 2008) (4). Per contro la sindrome di Cockiane e la tricodistrofia sono disordini esenti da cancro caratterizzati da anormalità dello sviluppo e neurologiche e da invecchiamento prematuro, associate nelle tricodiodistrofia con anormalità dei capelli (Lehmann, 2003) (5). I due geni identificati come responsabili per la forma difettiva di NER della sindrome di Cockyane (CSA e CSB) sono soprattutto coinvolti nel riparo della trascrizione accoppiata TC – NER. Sette gruppi di compleementazione NER – deficienti sono stati identificati nei pazienti con xeroderma pigmentoso (designati XPA e XPG); questi casi sono difettivi in uno dei sette geni chiamati da XPA a XPG. Un gruppo ottavo di complementazione, chiamato forma variante di XP (XPV) è stato più tardi identificato con un gene difettivo di codificazione della DNA polimerasi ε. Questo enzima è richiesto per il meccanismo di replicazione del DNA danneggiato, chiamato sintesi della trans lesione del DNA (Stefanini & Kraemer, 2008) (4).

Inoltre, sono stati descritti rari casi che mostrano un complesso fenotipo patologico con sintomi combinati di xeroderma pigmentoso, sindrome di Cockyane e / oppure sindromi di difetti di NER che sono associati con combinazioni di mutazioni nello xeroderma pigmentoso, nella sindrome di Cockyane ed altri geni non identificati (per esempio, Itoh ed altri, 1994; Lehmann, 2003; Spivak, 2005; Nardo ed altri, 2009) (6 – 5 – 7 – 8).

La rarità di queste sindromi associate con mutazioni nei geni NER e la riparazione delle lesioni del DNA compromessa esclude un diretto maggiore impatto sulla salute pubblica circa il cancro della pelle; d'altra parte, la capacità sub-ottimale della capacità di NER potrebbe risultare anche in un aumentato rischio di cancro. Esiste una evidenza in aumento che con maggior frequenza potrebbero essere trovate variazioni genetiche tali che SNPs potrebbe anche avere impatto sulla espressione e funzioni di proteine, e pertanto, potenziare il rischio di cancro. E' stato ipotizzato che i polimorfismi dei geni implicati nella risposta al danno al DNA ed allo stress os – sidativo che segue l'esposizione alle UV costituiscono fattori di suscettibilità genetica per i tumori della pelle. Questo fatto è stato assodato in moltissimi studi di epidemiologia molecolare utilizzando sia un approccio circa il gene candidato sia più recentemente studi di associazione vasti sul genoma (GWAS). SNPs nei geni NER è stato studiato in modo esteso. Per esempio, per il melanoma, associazioni significative sono state trovate per i geni NER ERRC1 e XPF (che agiscono insieme in una fase che limita la frequenza del meccanismo di repair) in uno studio di popolazione di 596 melanomi di pazienti Scozzesi ed una popolazione di controllo di 441 persone, con fortissime associazioni per i casi di melanoma in soggetti di età di 50 anni ed al di sotto di 50 anni (ERRC1 OR, 1,59; 95 % CI: 1,11 – 2,27, P = 0,008; XPF OR, 1,69; 95 % CI: 1,18 – 2,43, P = 0,003) (Poey ed altri, 2007) (9). Significative associazioni tra il melanoma e XPD SNPs sono state anche riportate (ad esempio,

Manuguerra ed altri, 2006) (10). Varianti nei geni coinvolti nelle cascate di segnalazione attivate in risposta ad UVR sono state studiate. Per esempio il polimorfismo TP53 Arg72Pro, ma non p73 G4C14 > A4T14 e p21 Ser31Arg, contribuisce al rischio di sviluppo di melanoma cutaneo (Li ed altri, 2008) (11).

Negli ultimi anni diversi gruppi di capacità di riparare il danno al DNA sono stati individuati in differenti popolazioni in un tentativo di identificare sottopopolazioni " a rischio " nella popolazione generale (Li ed altri, 2008) (11). Diversi studi di fenotipo di repair del DNA sono stati sviluppati utilizzando colture di linfociti ematici includenti saggi di sensibilità ai mutageni, il saggio di riattivazione della cellula ospite, l'espressione del gene RC-PCR, microarray per l'espressione delle proteine, e la capacità di DNA repair. Per esempio, la capacità più bassa di riparare il danno del DNA misurata nella valutazione della riattivazione delle cellule ospiti basata sulle UV è stata ritrovata in individui con carcinoma delle cellule basali della cute e con melanoma cutaneo (Li ed altri, 2009) (12), ed una accresciuta sensibilità misurata come lesioni indotte nei cromatidi da UVB è stata trovata nei pazienti con carcinoma a cellule basali ed a cellule squamose (Wang ed altri, 2005) (13). La sottostante base molecolare di questa ridotta capacità di riparazione rimane ancora da essere compresa in modo completo.

Diversi studi hanno riportato un declino associato all'età in NER (Moriwaki & Takahashi, 2008) (14), che potrebbe risultare da un accumulo di danni, e una ridotta capacità del meccanismo di DNA – repair è stato trovato essere un indipendente fattore di rischio per il carcinoma a cellule squamose singolo oppure non aggressivo ma non per i carcinomi multipli primitivi, aggressivi localmente, oppure l'evenienza di tumori della cute non melanoma (Wang ed altri, 2007) (15).

Differenze sono state anche riportate tra cheratinociti e fibroblasti in termini di effetti letali delle UVB e dello stress ossidativo, che potrebbero in parte essere spiegate dalle differenze nella capacità di riparo del DNA e nella induzione di apoptosi. I cheratinociti hanno una maggiore efficienza del sub meccanismo del genoma gobale NER di riparo del DNA (GGR) e sono caratterizzati da una forte capacità anti- ossidante e da una più alta suscettibilità alle specie di ossigeno reattive indotte all'apoptosi rispetto ai fibroblasti (D'Errico ed altri, 2005; D'errico ed altri, 2007) (16 - 17).

Studi seguenti la persistenza di fotoprodotti di DNA, utilizzando una cromatografia liquida ad alta performance accoppiata insieme a spettrometria di massa, hanno mo- strato che la frequenza di rimozione dei dimeri di ciclo butano-pirimidina è più bassa che dei dimeri prodotti dalla irradiazione della pelle umana, utilizzando un sistema di modello in vitro (Mouret ed altri, 2006) (18). Il meccanismo base di queste differenze nella capacità di riparo del DNA rimane sconosciuta.

Il meccanismo di base-excision repair e delle lesioni del singolo filamento sono le principali strade per il danno ossidativo al DNA. L'attenuazione del riparo di 8- oxoguanina attraverso la sottoregolazione del meccanismo di base- excision repair risulta nella ipersensibilità ad UVA nel modello cellulare murino (Kim ed altri, 2002) (19). Negli umani c'è una sostanziale variazione inter – individuale nel riparo di 8-oxoguanina (Paz-Elizur ed altri, 2007) (20), e la presenza del gene di Ser326Cys SNP nella umana 8 –oxoguanina DNA glicosidasi (hOGG1) è stata mostrata avere un impatto sulla sua attività costitutiva, con la variante di proteina Cys che ha una più bassa attività enzimatica ed una maggiore sensibilità allo stress ossidativo (Bravard ed altri, 2009) (21). La irradiazione UVA induce rilocalizzazioni del OGGI alle macchie nucleari dove è anche stata ritrovata l'endonucleasi apurinica/ aprimidinica 1 (APE1) (Campalans ed altri, 2007) (22). APE1 è anche conosciuto come fattore

-1 redox (REF-1), un regolatore redox di molteplici fattori di trascrizione stress inducibili come il fattore nucleare kappa- B (NF kB). L'aploinsufficienza nei topi di APE1 aumenta la risposta apoptotica allo stress ossidativo (Unnikrishanan ed altri, 2009) (23).

2) SNPs NEI GENI DIVERSI DA QUELLI COINVOLTI NEL DNA REPAIR

L'ipotesi che i polimorfismi genetici implicati nella risposta al danno al DNA ed allo stress ossidativo indotto, successivo alla esposizione ad UV, costituisce un fattore di suscettibilità genetica per il cancro della pelle è stata bene messa a punto in moltis- simi studi epidemiologici che hanno utilizzato un approccio del gene candidato op- pure più recentemente GWAS. Per esempio, utilizzando in un GWAS di 930 islandesi e 33117 controlli, sono state ritrovate varianti comuni di Ip36 e Iq42 come associati a carcinomi della cute a cellule basali ma non con melanomi oppure tratti di pigmentazione (Stacey ed altri, 2008) (24). SNPs nella immunomodulazione di componenti quali le citochine può manifestare differenze interindividuali nella risposta di immunosoppressione e di suscettibilità al melanoma. Per esempio, nel gene del recettore dell'interleuchina-6 (IL- 6 R), quattro SNPs (rs6684439, rs4845618, rs4845622, e rs8192284) nello squilibrio correlato sono stati associati ad un aumentato rischio di melanoma (Gu ed altri, 2008) (25). Un elevato rischio di melanoma è stato osservato nei gruppi di etero- zigosi di questi SNPs con odds ratio di 1,74 (95 CI: 1,7- 2,81) per rs6684439; 1,72(95 CI: 1,04 – 2,84) per rs4845618; 1,69 (95 CI: 1,3 – 2,75) per rs4845622; ed 1,68 (95 CI: 1,04 – 2,73) per rs8192284. Queste associazioni non sono state osser- vate nel gruppo di variante omozigote con odds ratio nel range da 0,93 a 1,03.

Associazioni sono state trovate tra i polimorfismi nel promotore del gene del recettore della vitamina D e il melanoma maligno (Povey ed altri, 2007; Barroso ed

altri, 2008; Mocellin & Nitti, 2008) (9 – 26 - 27) e il tumore della pelle non-melanoma (Gandini ed altri, 2009) (28).

Esiste qualche evidenza per un contributo delle varianti genetiche di pigmentazione, in aggiunta alle varianti dei recettori di melanocortina- 1, alla variazione dei fenotipi della pigmentazione umana e la possibilità di sviluppo di cancro della cute (Sturm, 2009) (29).

Una prima risposta " multistage " GWAS della abbronzatura da radiazione solare sopra 9000 uomini e donne di discendenti europei che vivono negli Stati Uniti è stata riportata (Nan ed altri, 2009) (30). Una analisi iniziale è stata effettuata di genotipi 528173 SNPs su 2287 donne identificate con LOC401937 (rs966321) sul cromosoma 1 come un nuovo locus altamente associato con la capacità di abbronzarsi. Questa associazione è stata confermata in 870 donne di controllo da uno studio di cancro della cute caso controllo con un valore congiunto di *P* di 1,6 x 10^{-9}. D'altra parte, questa associazione non è stata osservata in due successivi studi. Diversi SNPs, raggiungenti il livello di significatività dell'intero genoma, sono stati localizzati in loci adiacenti conosciuti come geni della pigmentazione in precedenza: gene di membrana associato al trasporto di proteine (MATP), fattore 4 di regolazione dell'interferone (IRF-4), tirosinasi (TYR), albinismo dell'occhio bleu tipo II (OCA 2), e recettore della melanocortina 1 (MCIR). Questi sono simili ai loci correlati ai geni dei colori dei capelli in GWAS del colore degli occhi (Han ed altri, 2008) (31).

BIBLIOGRAFIA

1) Sarasin A. & Stary A. (2007): New insights for understanding the transcription – coupled repair pathway. DNA Repair (Amst), 6: 265-269.

2) Hanawalt P.C. & Spivak G. (2008): Transcription-couple DNA repair: two dedaces of progresss and surprises. Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 9:958-970.

3) Rass K. & Reichrath J. (2008): UV damage and DNA repair in malignant melanoma and nonmelanoma skin cancer. Adv. Exp. Med. Biol. 624: 162 – 178.

4) Stefanini M., Kraemer K.H.K. (2008): Xeroderma pigmentosum. In: Neurocutaneous Disordres: Phakomatoses and Hamartomeplastic Syndromes. Ruggieri M., Pascual –Castroviejo I., Di Rocco C., editors New – York: Springer, pp. 771 -792.

5) Lehmann A.R. (2003): DNA repair-deficient diseases, xeroderma pigmentosum, Cockayne syndrome and trichiodystrophy. Biochimic, 85: 1101 – 1111.

6) Itoh T., Ono T., Yamaizumi M. (1994): A new U.V. – sensitive syndrome not belonging to any complementation syndrome: sibling showing biochemical characteristics of Cockayne syndrome whithout typical clinical manifestations. Mutat. Res. 314: 233-248.

7) Spivak G. (2005): UV- sensitive syndrome. Mutat. Res. 577: 162-169.

8) Nardo T., Oneda R., Spivak G. ed altri (2009): A UV –sensitive syndrome patients with a specific CSA mutation reveals separable roles for CSA in response to UV and oxidative DNA damage. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 106: 2609 – 2614.

9) Povey J.E., Darakhalsan F., Robertson K. Ed altri (2007): DNA repair gene polymorphisms and genetic predisposition to cutaneous melanoma. Carcinogenresis 28: 1087 – 1093.

10) Managuerra M., Saletta F., Karagas M .R. ed altri (2006): XRCC3 and XPD/ERCC2 single nucleotide polymorphisms and the risk of cancer: a HuGE review. Am. J. Epidemiol. 164: 297 – 302.

11) Li C., Chen K., Liu Z. ed altri (2008): Polymorphisms of TP53 Arg72Pro, but not p73 G4C14 > A4TA4 and p21 Ser31Arg, contribute to risk of cutaneous melanoma. J. Invest. Dermatol. 128: 1585 – 1588.

12) Li C., Wang L.E., Wei Q. (2009): DNA reapair phenotype and cancer susceptibility – a mini review . Int J. Cancer 124: 999- 1007.

13) Wang Y., Digiovanna J.J., Stern J.B. ed altri (2009): Evidence of ultraviolet type mutations in xeroderma pigmentosum melanomas. Proc. Natl. Academ. Sci. U.S.A. 106: 6279- 6284.

14) Moriwaki S. & Takahashi Y. (2008): Photoaging and DNA repair. J. Derrmatol. Sci, 50: 169- 176.

15) Wang L.E., Li C., Strom S.S. ed altri (2007): Repair capacity for U.V. light induced DNA damage associated with risk of nonmelanoma skin cancer and tumor progression. Clin. Cancer Res. 13: 6532 – 6539.

16) D'Errico M., Teson M., Calcagnile A. ed altri (2005): Differential role of transcription – coupled repair in UVB – induced response of human fibroblasts and keratinocytes. Cancer Res. 65: 432 – 438.

17) D'Errico M., Lemma T., Calcagnile A. ed altri (2007): Cell type and DNA damage specific response of human skin cells to environmental agents. Mutat. Res. 614: 37-47.

18) Mouret S., Baudoin C., Charveron M. ed altri (2006): Cyclobutane pyrimidine dimers are predominant DNA lesions in whole human skin exposed to UVA radiation. Proc. Natl. Acad. Sci U.S.A., 103: 13765 – 13770.

19) Kim K. J., Chakrabarty I., Li G.Z. ed altri (2002): Modulation of base excision repair alters cellular sensitivity to UVA 1 but not UVB 1. Photochem Photobiol-, 75: 507-512.

20) Paz- Elizur, Elinger D., Leitner –Dagan Y. Ed altri (2007): Development of an enzymatic DNA repair assay for molecolar epidemiology studies: distribution of OGG activity in healthy individuals. DNA Repair (Amst), 6: 45-60.

21) Bravard A., Vacher M., Moritz E. ed altri (2009): Oxidation status of human OGG1 – S326C polymorphic variant determines cellular DNA repair capacity. Cancer Res., 69: 3642 – 3649.

22) Capalans A., Amouroux R., Bravard A. ed altri (2007): UVA irradiation induces relocalisation of the DNA repair protein hOGG1 to nuclear speckles. J. Cell. Sci., 120: 23-32.

23) Unnikrishnan A., Raffoul J.J., Patel H .V. ed altri (2009): Oxidative stress alters base excision repair patway and increases apoptotic response in apurinic/ apyrimidinic endonuclease 1/redox factor- 1 haploinsufficient mice. Free Radic Biol Med. 46: 1488 – 1499.

24) Stacey S.N., Gudbjartsson D.F., Sulem P. ed altri (2008): Common variants on 1p36 and 1q42 are associated with cutaneous basal cell carcinomas but not with melanoma or pigmentation traits. Nat. Genet., 40: 1313 – 1318.

25) Gu F., Quereshi A.A., Niu T. ed altri (2008): Intertleukin and interleukin receptor gene polymorphysms and susceptibility to melanoma. Melanoma Res. 18: 330- 335.

26) Barroso E., Fernandez L.P., Milne R.I. ed altri (2008): Genetic analysis of the vitamina D receptor gene in two epithelial cancers: melanoma and breast cancer case- control studies. B.M.C. Cancer, 8: 385-392.

27) Mocellin S. & Nitti D. (2008): Vitamin D receptor polimorphism and the risk of cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis. Cancer, 113: 2398-2407.

28) Gandini S., Raimondi S., Gnagnarella P. ed altri (2009): Vitamin D and skin cancer: a meta – analysis. Eur. J. Cancer 45: 634 – 641.

29) Sturn R.A. (2009): Molecular genetics of human pigmentation diversity. Hum. Mol. Genet. 18: R1R9- R17.

30) Nan H., Kraft P., Qureshi A.A. ed altri (2009): Genome- Wide Association Study of Tanning Phenotype in European Ancestry. J. Invest. Dermatol. 129: 2250-2257.

31) Han J., Kraft P., Nan H. ed altri (2008): A genome – wide association study identifies novel alleles associated with hair color and skin pigmentation PLoS Genet. 4: 1514 – 1521.

****

ALTRI EFFETTI

RISPOSTA IMMUNE E FOTOADATTAMENTO

Lo sviluppo del tumore della cute appare essere controllato in parte dal sistema immunitario. All'interno di tutta la cute sono presenti tutte i necessari fabbisogni cellulari atti a suscitare l'immunità antitumorale (Schoroder ed altri, 2006) (1). Pressocchè quaranta anni or sono Fisher e Kripke sono stati i primi a dimostrare che UVR causavano la soppressione di certe parti del sistema immunitario (Fisher & Krpke, 1977) (2). E' stato ben documentato che i pazienti con organi trapiantati che erano stati trattati con immunoterapia erano molto disposti ad ammalare di tumore della cute (ad esempio, Bordea ed altri, 2004) (3). L'immunosoprressione da UV che simulano la luce solare negli uomini è stata osservata a dosi tre volte più basse che quelle richieste per l'immunosoppressione nelle donne (Damian ed altri, 2008) (4).

Le maggiori tappe della immunosoppressione indotta da UV sono state individuate ma si potrebbe notare che, in molti casi esemplificativi, questi dettagli erano stati ottenuti a seguiti di una singola o più esposizioni di modelli di roditori oppure di soggetti umani esposti ad UVR e che la dose scelta era sufficiente a causare scottature. Inoltre, la fonte usata per emettere UVR frequentemente conteneva più del 50 % di UVB (con lunghezza d'onda 280 – 315 nm), considerevolmente più che la naturale luce solare. Nei sistemi sperimentali, ci sono differenze tra quale è la immunosoprressione designata come locale e sistemica. Nel passato, l'antigene è stato applicato direttamente nella sede del corpo dopo l'esposizione solare locale. In seguito, con l'esposizione successiva ad UV di una parte del corpo, l'antigene è stato applicato a distanza in una sede del corpo non irradiata (Applegate ed altri, 1989) (5).

Successivamente all'esposizione ad UVB, è stata pubblicata una convincente evidenza per indicare che i cromatofori per l'immunosoppressione comprendono DNA, acido urocanico (UCA) e membrane cellulari. Gli studi del team di Kripke erano stati i primi a *suggerire* che il DNA (e molto probabilmente i dimeri di di pirimidina) possono essere i cromatofori per l'immunosoppressione indotta da UVB (Applegate ed altri, 1989) (6), e l'evidenza del coinvolgimento del danno del DNA con l'immunomodulazione è provenuta dallo studio di pazienti con xeroderma pigmentoso (Suzuki ed altri, 2001) (7). Il Trans-UCA è un naturale componente dello strato corneo, e la radiazione ultravioletta (UV) induce una isomerizzazione di *trans*- UCA a *cis* – UCA, che appare essere un iniziatore della immunosoppressione da UV, sebbene il suo meccanismo di azione è ancora incerto (Halliday & Rana, 2008; Norval ed altri, 2008) (8 – 9). L'immunosoppressione UVA è probabile che interessa diversi cromatofori piuttosto che quella relativa alla immunosoppressione da UVB: sono state proposte molecole simili alle porfirine (8).

L'irradiazione UVB innesca la produzione di diversi mediatori immunomodulatori nella pelle. Questi includono la ciclo -ossigenasi 2 (COX-2), l'attivatore del recettore del ligando di NF-kB (RANKL), prostaglandine, il fattore attivante platelet, l'istamina, neuropeptidi e citochine quali il il fattore di necrosi tumorale (TNF) che modula la reattività delle cellule immunitarie della pelle (Beissert & Loser, 2008; Halliday & Rana, 2008; Norval ed altri, 2008) (10 – 8 – 9). Per esempio, TNF induce l'attivazione delle cellule di Langerhans e la migrazione fuori della pelle ai linfonodi drenanti, pertanto limitando la capacità della processazione e della presentazione dell'antigene. Per questo motivo, le UVB in ultimo deprimono il sistema immunitario inducendo la formazione di mediatori immunosoppressivi, attravero il danno e l'innesco di una migrazione prematura delle cellule che presentano l'antigene che sono necessarie per stimolare le risposte immunitarie antigene-

specifiche, attraverso la induzione della generazione di cellule soppressori ed attraverso la i- nibizione della attivazione di cellule T effettrici e della memoria. Alcuni dei meccanismi implicati nella immunosoppressione UVA indotta, quali l'accresciuta attività COX – 2, sono comuni a quelli osservati dopo l'esposizione ad UVB. In più, la produzione di specie reattive di ossigeno, di specie reattive di composti azotati da UVA altera l'equilibrio redox e le proteine bersaglio, i lipidi ed il DNA, e modula le cellule immunitarie risultandone un comportamento aberrante e la migrazione delle cellule che presentano l'antigene, l'inibizione della attivazione delle cellule T, e genera cellule soppressori (Norval, 2006; Norval ed altri, 2008; Halliday & Rana, 2008) (11 – 8 – 9).

La risposta della citochina helperl (aiutante) Th1 è il principale meccanismo adattativo che offre protezione da moltissime malattie infettive. Così come le UVR sopprimono queste preferenzialmente, mentre la risposta della citochina Th1 promuove le difese, c'è la potenziale esposizione ad UVR ad aumentare la severità della infezione, a mutare la oncogenicità virale, a causare la riattivazione da fase di latenza oppure a diminuire la resistenza ad una reinfezione. Le alterazioni della risposta immunitaria nei confronti dei microorgsanismi è stata dimostrata in modelli di roditori a seguito di esposizione ad UVR (Norval, 2006) (11). Negli umani, le in- fezioni attraverso il virus dell'Herpex simplex (HSV) e del papilloma umano (HPV) sono influenzate dalla esposizione alla luce solare (Vedi IARC, 2007 b per i dettagli su UV e HPV) (12). UVR costituiscono uno stimolo riconosciuto alla riattivazione di HSV (Ichihashi ed altri, 2004) (13) attraverso la soppressione della risposta immuna locale come un risultato della esposizione ad UV oppure di una diretta inte- razione tra UVR ed il virus attraverso la modulazione della moltitudine di fattori di trascrizione e l'attivazione di fattori promotori, e di qui alla riattivazione del virus.

C'è anche qualche evidenza che a causa delle differenze genetiche ed altre differenze, gli individui rispondono alle vaccinazioni in dipendenza della irradiazione a UVR (Norval, 2006) (11). Per esempio, gli studi provenienti da una meta-analisi di trials clinici di Bacille Calmette-Guérin quali un aumento di efficacia della vacci – nazione di Bacille Calmette- Guèrin con l'aumento della distanza dall'equatore sug – gerisce che vi potrebbe essere associazione tra la ridotta efficacia del vaccino ed UVR (Colditz ed altri, 1994) (14).

Le pelli umane e dei roditori hanno la capacità ad adattarsi come risulta da esposizioni ripetute sottoeritematose ad UV. Questo foto adattamento può attenuare la quantità di UVR che raggiunge lo strato basale e soprabasale dell'epidermide, e risulta in una aumentata capacità a riparare il danno indotto da radiazioni UV e in una induzione di enzimi protettivi quali superossidodismutasi. Sebbene l'adattamento alla irradiazione UV può condurre a prodotti di fotoprotezione la normale disregolazione dell'immunità indotta da alta dose di UV rimane da stabilire come ci sono considerevoli carenze nella conoscenza e ci sono molte variabili coinvolte, che comprendono la riconosciuta diversità genetica nella risposta degli individui ad UVR. L'evidenza per lo sviluppo di un adattamento alla irradiazione da UVR è solo apparente per il danno al DNA, nessuna evidenza esiste quando sono considerati gli altri parametri quali il totale contenuto di acido urocanico oppure la *cis* isomerizzazione, il numero e la funzionalità delle cellule di Langerhans e delle cellule dendritiche, il numero e la funzionalità delle cellule natural killer, il numero delle mastcellule del derma oppure le risposte di contatto e di diminuita ipersensibilità (Norval ed altri, 2008 e bibliografia riportata nell'articolo) (8). Pertanto, è probabile che irradiando ripetutamente gli individui con UVR si determina come risultato una disregolazione della immunità.

****

MODULAZIONE DELLA ESPRESSIONE GENICA

E' stata dimostrata la differente espressione genica in una varietà di tipi di cellule dopo esposizione a UV di differente lunghezza d'onda. Per esempio, Koch- Paiz ed altri (2004) (15) hanno utilizzato micro- saggi di cDNA per analizzare le risposte nelle linee cellulari MCF – 7 successivamente alla esposizone a dosi equitossiche di radiazioni UVA, UVB ed UVC. Sotto queste condizioni sperimentali, 310 dei 7684 geni sulla lista erano responsivi ad UVB, un subset di questi ad UVC ed un subset di geni erano responsivi ad UVB ed erano responsivi anche ad UVA. Le analisi dei geni nei melanociti umani responsivi ad UVR ha identificato il recettore della tirosina chinasi efrina A2 (EPHA2) come un mediatore essenziale di apoptosi UVR – indotta (Zhang ed altri, 2008) (16).

L'esposizione cronica ad UVR può anche modulare l'espressione genica. Per esempio, l'esposizione cronica di cheratinociti umani HaCaT risulta nella diminuita espressione genica di PTEN (He ed altri, 2006) (17).

I micro RNAs sono molecole più piccole di RNA di circa 22 – 25 nucleotidi capaci per lunghezza di regolazione genica post trascrizione. Micro RNAs legano al loro bersaglio mRNA (RNA messaggero) che comanda alla divisione oppure alla soppressione della traduzione. I profili di micro RNA sono stati esaminati nel melanoma (e nelle linee cellulari del melanoma) e del sarcoma di Kaposi (vedi Sand ed altri, 2009 e nella Tabella dell'articolo) (18). Per esempio, il microRNA specifico della pelle miR-203 che reprime l'espressione di p63, un fattore importante nella proliferazione cellulare e nella differenziazione cellulare dell'epidermide, è disregolato nelle linee cellulari del melanoma; miR-221e mR-222 sono correlati alla progressione del me – lanoma attraverso la disregolazione dell'inibitore kinasi ciclina-dipendente 1b (p27Kipl/CDKN1B) e del recettore tirosina – chinasi c-KIT.

****

SINTESI

In aggiunta a quanto è stato pubblicato nel Volume 55 delle Monografie della IARC (19), ora è risaputo che a seguito della esposizione a componenti individuali di UVR (per esempio UVA, UVB, UVC), esiste profilo sovrapponente di danno al DNA scopribile, in particolare per i dimeri di ciclobutano- dipirimidina. D'altra parte, la proporzione di differenti mutamenti di paia di basi mostra una variazione che dipende dalla lunghezza d'onda della radiazione e dai tipi / specie delle cellule. Il meccanismo che conduce alla loro formazione può essere anche diverso. Recenti evidenze sperimentali nelle cellule umane mostrano che i dimeri di ciclo butano-pirimidina alle sequenze di DNA contenenti citosina si formano a seguito di esposizione sia ad UVA che a UVB individualmente nella pelle umana in vivo.

Le cellule umane hanno meccanismi di riparo del DNA che riparano i fotoprodotti del DNA: l'assenza di questi enzimi, come si è visto nei pazienti affetti da xeroderma pigmentoso, portano ad un aumento del rischio di carcinomi a cellule squamose e di melanoma conferendo supporto ad un maggior ruolo dei fotoprodotti del DNA circa la foto carcinogenesi.

L'esposizione ad UVR dà origine a mutazioni in diversi geni in differenti modelli di sistemi cellulari umani, e le mutazioni sono state individuate in diversi geni nei tumori umani, per esempio il gene TP53 nel carcinoma a cellule squamose e nella cheratosi solari, alle basi del DNA dove i foto prodotti conosciuti potrebbero essere stati formati fornendo un supporto ad un maggior ruolo dei foto prodotti del DNA nella foto carcinogenesi.

Le mutazioni possono essere individuate nelle cellule umane esposte ad UVA, UVB ed UVC: i mutamenti nelle paia di basi coinvolti in alcune parti. In particolare,

mutazioni che coinvolgono la transizione C > T si sviluppano in cellule trattate sia con UVA, UVB, UVC. La medesima situazione si ritrova quando i mutamenti delle paia di basi, per esempio nel gene TP53, sono analizzati nelle cellule del carcinoma squamoso umano e nella cheratosi solare. Come la transizione C > T non è specifica come " impronta digitale " per UVA, UVB ed UVC, ciascun tipo di radiazione potrebbe essere stata all'origine della esposizione iniziante il processo di carcinogenesi. Basandosi sulle considerazioni meccanicistiche sopra riportate, UVA, UVB ed UVC sono cancerogene per le cellule umane.

****

VALUTAZIONE DI CANCEROGENICITA' (Monografia IARC 100 D DEL 2012 " Radiation ")

Esiste sufficiente evidenza negli umani per la cancerogenicità della radiazione solare. La radiazione solare causa melanoma cutaneo maligno, carcinoma a cellule squamose della pelle e carcinoma a cellule basali della pelle.

Una positiva associazione è stata osservata tra l'esposizione alla radiazione solare ed il cancro del labbro, il carcinoma a cellule squamose della congiuntiva ed il melanoma oculare, basata principalmente sui risultati osservati sulla coroide, sul corpo ciliare dell'occhio.

Esiste sufficiente evidenza negli umani per la cancerogenicità dell'uso di strumenti abbronzanti UV emittenti. Gli strumenti abbronzanti UV emittenti causano melanoma maligno e melanoma oculare (osservato nella coroide e nel corpo ciliare dell'occhio). Una positiva associazione è stata osservata tra l'uso di strumenti emittenti UV e carcinoma a cellule squamose della pelle.

Esiste sufficiente evidenza nell'umano per la cancerogenicità dell'attività di saldatore. L'evidenza corrente stabilisce una associazione causale per il melanoma sebbene non è possibile senza una totale review dell'attività di saldatore attribuire l'evenienza del melanoma oculare specificamente alla UV.

Esiste sufficiente evidenza negli esperimenti animali circa la cancerogenicità della radiazione solare, ad UVR ad ampio spettro di UVR, radiazioni UVA, radiazioni UVB, radiazioni UVC.

La radiazione solare è cancerogena nell'umano (Gruppo 1).

L'uso di strumenti abbronzanti emittenti UV è cancerogeno per l'umano (Gruppo 1).

La radiazione ultravioletta (nelle bande 100 – 400 nm., comprendenti UVC, UVB ed UVA) è cancerogena per gli umani (Gruppo 1).

****

NOTA: Come spiegato nel successivo Sedicesimo Capitolo che riguarderà lo studio del nesso causale, ho ritenuto utile puntualizzare che gli orientamenti della più attuale classificazione della IARC della Monografia numero 100 D del 2012 (Radiation) preesistevano, già in buona parte, nella piu datata Monografia della IARC numero 55 del 1992 (Solar and ultraviolet radiation), nella pubblicazione della IARC " Exposure to Artificial UV Radiation and Skin Cancer " del 2006, e nell'autorevole pubblicazione " " Ultraviolet Light in Human Health, Diseases and Envronment " – Springer Ed. di Shamim I. Amad del 2017, dove sono riportate moltissime pubblicazioni scientifiche coerenti con l'ultima classificazione della IARC del 2012, che sono antecedenti sia al D.M. 9.4.2008 (ultime Tabelle delle Malattie Professionali Gestione Industria e Gestione Agricoltura) sia al D.M. del 10. 6.2014 , (

le tre liste delle malattie di limitata, possibile, probabile origine professionale per la denuncia alla Direzione Provinciale del Lavoro ex articolo 139 del D.P.R. 14.6.1965 n. 1124). Se la *Commissione Scientifica,* nominata dal Ministero del Lavoro, avesse esaminato tali pubblicazioni, sarebbe giunta a ben diverse conclusioni, certamente più eque nei confronti dei pazienti assicurati, a meno di non volere smentire autorevolissime fonti scientifiche, sia come Organizzazioni, sia come pubblicazioni anche indicizzate, nelle due circostanze (i Decreti Ministeriali sopra riportati).

E così:

DALLA MONOGRAFIA DELLA IARC N. 55 DEL 1995 (Solar and Ultraviolet Radiation):

RIASSUNTO DEI DATI RIPORTATI E VALUTAZIONE:

Le radiazioni solari e le radiazioni solari simulate e le radiazioni da lampade solari UV A e UV B) sono mutagene per i procarioti e nelle piante, inducono danno nelle cellule dei pesci e degli amfibi in vitro, sono mutagene ed inducono scambi tra cromatidi fratelli nelle cellule di amfibio, inducono formazione di micronuclei e trasformazione delle cellule dei mammiferi in vitro, sono mutagene ed inducono danni al DNA e scambi tra cromatidi fratelli nelle cellule umane in vitro ed inducono danni nelle cellule della cute dei mammiferi irradiate in vivo.

Le radiazioni UV A sono mutagene per i procarioti ed inducono danni al DNA nei funghi. Sono mutagene ed inducono danno al DNA, aberrazioni cromosomiche e scambi tra cromatidi fratelli nelle cellule dei mammiferi ed inducono danni e mutazioni nelle cellule umane in vitro.

Le radiazioni UV B sono mutagene per i procarioti ed inducono aberrazioni cromosomiche nelle piante. Sono mutagene ed inducono danni al DNA, scambi tra cromatidi fratelli e trasformazioni nelle cellule mammarie, sono mutagene ed inducono danni al DNA e trasformazione nelle cellule umane in vitro ed inducono danni al DNA nelle cellule dei mammiferi irradiate in vivo.

Le radiazioni UV C inducono danni al DNA e sono mutagene nei procarioti, funghi e piante ed inducono danni al DNA negli insetti ed aneuploidia nei lieviti. Inducono scambi tra cromatidi fratelli nelle cellule di amfibi e di uccelli in vitro; sono mutagene ed inducono danno al DNA, aberrazioni cromosomiche, scambi tra cromatidi fratelli e trasformazione nelle cellule dei mammiferi e nelle cellule umane in vitro; ed inducono danno nella cute delle cellule dei mammiferi irradiata in vivo.

Le UVR nelle tre bande di frequenza possono indurre la proliferazione cellulare e l'espressione di geni virali.

Esiste sufficiente evidenza negli umani per la cancerogenicità delle radiazioni solari. La radiazione solare causa il melanoma cutaneo maligno ed il tumore della pelle non melanoma.

Esiste limitata evidenza negli umani per la cancerogenicità della esposizione alle radiazioni ultraviolette da lampade solari e da lettini solari.

C'è inadeguata evidenza negli umani per la cancerogenicità di esposizione alla luce fluorescente.

C'è inadeguata evidenza negli umani per la cancerogenicità di altre sorgenti di radiazioni artificiali ultraviolette.

Esiste sufficiente evidenza per la cancerogenicità della radiazione solare nelle sperimentazioni animali.

Esiste sufficiente evidenza per la cancerogenicità dell'ampio spettro delle radiazioni ultraviolette nelle sperimentazioni animali.

Esiste sufficiente evidenza per la cancerogenicità delle radiazioni UV A negli esperimenti animali.

Esiste sufficiente evidenza per la cancerogenicità delle radiazioni UV B negli esperimenti animali.

°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°

Da " Exposure to Artificial UV Radiation and Skin Cancer " (IARC, 2006).

Conclusioni: L'utilizzo indoor di sistemi abbronzanti in Europa e nel Nord America è assai diffuso, e ciò spinge a formulare considerazioni dei rischi conseguenti avversi alla salute, particolarmente il melanoma. Le considerazioni sono intralciate da dati recenti di diffuso uso e da limutati studi disponibili.

La nostra review sistematica di studi pubblicati, condotti soprattutto nel Nord America ed in Europa, circa l'associazione tra l'utilizzo di sistemi abbronzanti artificiali con il melanoma ha evidenziati una associazione nella insorgenza più precoce in dipendenza dell'età del primo utilizzo (di età inferiore approssimativamente ai 30 anni) circa il rischio di insorgenza del melanoma. Questi studi hanno indicato in modo consistente una moderata forza di associazione, con un riassuntivo rischio relativo di 1,75 (1,35 – 2,26). L'associazione con continuo utilizzo di questi strumenti, oppure l'utilizzo per più di 15 – 20 anni precedenti alla diagnosi di melanoma, è stata debole, e l'evidenza ha riguadato una relazione dose – risposta inadeguata. L'evidenza è stata limitata dalla variazione nella caratterizzazione della e – sposizione, da potenziali fattori confondenti oppure da altre variabili, e dal basso

potere di determinare le associazioni che risultano evidenti soltanto come successive ad un prolungato periodo dopo l'esposizione.

L'associazione tra l'utilizzo di sistemi abbronzanti ed il rischio di melanoma appare consistente qualora si abbia conoscenza che il melanoma è causato dalla esposizione alla radiazione solare. L'esposizione alla luce solare nei bambini è stata stabilita come un importante fattore che contribuisce al rischio di melanoma in età adulta.

Sebbene i contesti di esposizione al sole ed ai meccanismi di esposizione ai sistemi abbronzanti differiscano, entrambi capaci di diffondere radiazioni UV, ci si potrebbe, quindi, aspettare che gli effetti sulla salute siano simili.

La limitata evidenza per una associazione tra sistemi abbronzanti indoor artificiali è il carcinoma a cellule squamose è consistente attraverso la conoscenza della associazione della esposizione alla irradiazione della luce solare con questo tipo di cancro della pelle. Alla luce della conoscenza degli effetti delle radiazioni UV sulla pelle, la plausibilità biologica di una associazione causale tra l'utilizzo di meccanismi abbronzanti artificiali indoor ed il rischio per il melanoma e per il carcinoma a cellule squamose appare forte.

Come risultato finale, l'evidenza pertinente alla forza, consistenza, dose- risposta, e sequenza temporale dell'associazione tra l'utilizzo di equipaggiamento di meccanismo abbronzante indoor artificiale ed il rischio di melanoma, e della coerenza e plausibilità biologica della associazione, ci conduce a concludere che c'è una convincente evidenza che supporta una relazione causale, in modo particolare con la esposizione prima dell'et à dei 35 anni. Questa evidenza è fortemente suggestiva e studi ulteriori potrebbero portare chiarezza al nostro convincimento di questa associazione ed a permettere conclusioni più definitive.

Noi abbiamo avuto cognizione della importanza di questa pubblicazione per la salute delle popolazioni esposte con la cute alla luce solare.

La forza di questa esistente evidenza suggerisce che la politica dei marcatori di rischio potrebbe suggerire di enunciare misure tali come proibire ai soggetti giovani (bambini e persone giovani) l'uso di sistemi abbronzanti indoor artificiali, ai fini di proteggere la popolazione generale dal possibile rischio aggiuntivo per il melanoma.

****

PREVENZIONE DA RADIAZIONI ULTRAVIOLETTE SOLARI (NATURALI) ED ARTIFICIALI

INAIL ha prodotto un Documento intitolato " La radiazione solare ultravioletta: un rischio per i lavoratori all'aperto ", sul suo sito HYPERLINK "http://www.inail.it" www.inail.it, a cura della Direzione Centrale Pianificazione e Comunicazione, che qui si riporta: " *I raggi solari devono essere considerati a tutti gli effetti un rischio di natura professionale per tutti i lavoratori che lavorano all'aperto. La permanenza al sole per un periodo più o meno prolungato, specie se la pelle non è abbronzata, può provocare la comparsa dell'eritema solare: arrossamento della pelle, spesso accompagnato da bruciore e/o gonfiore della zona interessata. Se l'esposizione è stata particolarmente intensa possono anche comparire ustioni. Oltre a questi fenomeni, la prolungata esposizione ai raggi solari è responsabile dell'invecchiamento precoce e di malattie, anche gravi, quali diversi tipi di tumore cutaneo, a carico della pelle. Non tutti abbiamo la stessa pelle ed è importante sapere a quale fototipo apparteniamo: più basso è il fototipo e maggiore sarà il rischio di malattia della pelle a seguito di una lunga e protratta esposizione ai raggi solari.*

Fototipo 1: Capelli rossi o biondi. Pelle lattea, spesso con efelidi. Si scotta sempre. Non si abbronza mai.

Fototipo 2: Capelli biondi o castano chiari. Pelle chiara. In genere si scotta. Si abbronza con difficoltà.

Fototipo 3: Capelli castani. Pelle chiara con minimo colorito. Si scotta frequente – mente. Si abbronza con difficoltà.

Fototipo 4: Capelli bruni o castano scuri. Pelle olivastra. Si scotta raramente. Si abbronza con facilità.

Fototipo 5: Capelli neri. Pelle olivastra. Non si scotta mai. Abbronzatura facile e molto scura.

Fototipo 6: Capelli neri. Pelle nera. Non si scotta mai."

Ed il Documento INAIL continua: " *Devono porre particolare attenzione all'esposizione solare: - I soggetti con fototipo basso. - Chi assume farmaci. Alcuni farmaci, infatti, possono provocare reazioni allergiche potenziate dall'esposizione solare (quindi, consigliamo di chiedere al medico curante se, durante l'assunzione del farmaco, è sconsigliata l'esposizione al sole e di leggere sempre il foglietto illustrativo ").* E ancora: " *Come proteggersi ? - Organizzare l'orario di lavoro, quando è possibile, per evitare l'esposizione nelle ore in cui i raggi solari sono più dannosi (dalle ore 11 alle 15 oppure, con l'ora legale, dalle ore 12 alle 16). In questa fascia oraria privilegiare le atività che si svolgono all'interno, riservando quelle all'esterno per gli orari mattutini e serali. – Cercare di sfruttare le zone di ombra prodotte da alberi o costruzioni vicine. - Consumare i pasti e sostare durante le pause in luoghi ombreggiati. - Indossare un cappello a tesa larga e circolare (almeno 8 cm.), proteggeremo così anche orecchie, naso e collo. - Essere sempre ben*

coperti sul corpo, anche quando fa caldo: abiti larghi, leggeri e di colore chiaro che non ostacolino i movimenti, accollati, con maniche lunghe e pantaloni lunghi. Mai lavorare a dorso nudo! - Usare gli occhiali da sole per proteggere gli occhi. - Prima di esporsi al sole, fare uso di creme solari ad alta protezione sulle parti scoperte (braccia, dorso delle mani, viso, naso, collo, orecchie, eccetera). Infine, non dimentichiamo che: - Neve, ghiaccio, acqua, sabbia e cemento riflettono la luce solare, aumentando i raggi solari nocivi. - L'intensità dei raggi solari varia con le stagioni, con le aree geografiche e con l'altitudine. - Anche quando il cielo è nuvoloso siamo esposti a radiazioni solari. Vento e nuvole riducono la sensazione di calore, ma non il rischio di scottature. - Bisogna proteggersi anche in inverno e non solo d'estate. - Il vetro blocca quasi totalmente i raggi solari nocivi."

TABELLA 18

SORGENTI DI RADIAZIONI ULTRAVIOLETTE PIÙ COMUNI.

SORGENTI NATURALI: il sole

SORGENTI ARTIFICIALI:

A) LAMPADE ALOGENE (usate per l'illuminazione, nelle arti grafiche, nella terapia all'U.V., nelle sintesi industriali, in altre situazioni)

METALLO USATO NELLE LAMPADE
O TIPO DI LAMPADA

USO DELLA LAMPADA

LUNGHEZZA D’ONDA DEGLI U.

tallio

processi di fotonitrazione

535.0

gallio

arti grafiche (diazosystem, fotostampa, stampa in off—set)

400 - 420

(luce blu)

piombo

terapia della psoriasi

364—368—405.8

ferro

trattamento inchiostri, trattamento rivestimenti colorati ad ossidi di titanio

350 — 450

magnesio

(come sopra)

280—310—380—520

lampade al magnetron

trattamento di inchiostri e di rivestimenti plastici

200 — 600

lampade allo xenon

per illuminazione, processi fotografici, laser pumping, fotolisi e per produrre lo spettro solare

lampade al deuterio ad emissione continua

in litografia, spettrofotometria, spettrofluorimetria, spettropolarimetria

170 — 350

B) LAMPADE AL MERCURIO A BASSA PRESSIONE (sono le più usate per scopo germicida)

Usando un convertitore (polveri fluorescenti) come rivestimento interno del tubo della lampada, queste lampade possono essere impiegate per illuminazione, oppure utilizzando un convertitore (parte della lampada) di altra natura, possono venire utilizzate come sorgenti di radiazione con lunghezza d'onda compresa fra 300 e 450 nm.; le più comuni emettono su una larga banda di U.V.A., con un picco a 360 — 370 nm. Per una emissione centrata esclusivamente nell'U.V.A. si utilizzano lampade il cui bulbo trasparente è stato trattato con ossidi di nichel e cobalto, che lo rendono completamente opaco alla radiazione visibile (lampade di Wood).

Le lampade a bassa pressione di mercurio vengono utilizzate per la fotocatalizzazione di polimeri e, essendo le più efficaci sorgenti di radiazione U.V.C., sono utilizzate per sterilizzare attrezzature. Infatti viene utilizzata a questo scopo la riga di risonanza a 253,7 nm., la più efficace per la inattivazione di virus e batteri.

C) ARCO VOLTAICO (si sviluppano U.V. nelle lavorazioni in cui si utilizza l'arco voltaico.

D) ALTRE FONTI.

Da: “Lineamenti di Igiene del Lavoro” di C. Melino. Edizioni SEU, Roma, 1992.sultati riproducibili. Tipicamente, dosi basse giornaliere di UV vengono erogate in settimane e mesi.

Vi sono malattie caratterizzate da elevata instabilità cromosomica, quindi da maggiore frequenza di mutazioni e neoplasie e verosimilmente da una maggiore vulnerabilità da parte di agenti tossici cancerogeni chimici o fisici.

Ricordiamo lo xeroderma pigmentoso: affezione caratterizzata da un difetto dell’enzima responsabile delle riparazioni ai danni del DNA che determina un rischio elevatissimo di sviluppare tumori della cute in età giovanile anche a causa di esposizioni alla luce solare e in generale alle radiazioni ultraviolette (9).

°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°

TLV (valori limite soglia) delle radiazioni ultraviolette.

Questi TLV si riferiscono alla radiazione ultravioletta nella regione spettrale compresa fra 180 e 400 nm. e rappresentano le condizioni alle quali si ritiene che la maggior parte dei lavoratori possa rimanere esposta ripetutamente giorno dopo giorno senza effetti negativi per la salute come raccomandato dall’ACGIH (“Valori limite di soglia indici biologici di esposizione ACGIH 1998”) (12).

TABELLA 19

Classificazione dei soggetti secondo il fototipo

(Fitzpatrick 1975).

I

non si abbronzano mai; l’esposizione solare determina sempre eritema

II

talora si abbronzano; l’esposizione solare determina sempre eritema

III

si abbronzano sempre; l’esposizione solare talora determina lieve eritema

IV

si abbronzano sempre; l’esposizione solare non determina mai eritema

V

la cute è moderatamente pigmentata

VI

negri

Da: “Dermatologia allergologica professionale ed ambinetale” di A. Sertori. Il Pensiero Scientifico Editore. Roma. 1991.

Questi valori (di cui alla tabella 20) per l’esposizione dell’occhio o della pelle si applicano alle radiazioni ultraviolette emesse da archi, da scariche in gas e vapori, da sorgenti fluorescenti incandescenti e dalla radiazione solare ma non si applicano ai raggi laser.

Questi valori non si applicano alle esposizioni di individui fotosensibili o ad individui contemporaneamente esposti ad agenti fotosensibilizzanti. L’esposizione a sorgenti continue a tempo di esposizione non si applica agli afachici.

Questi TLV debbono essere usati come guida nel controllo della esposizione a sorgenti continue e tempo di esposizione non inferiore a 0,1 s.

Questi valori debbono essere usati come guida per la valutazione ed il controllo della esposizione a sorgenti UV e non devono essere visti come una linea netta di demarcazione tra livello di sicurezza e livello di pericolo.

VALORI RACCOMANDATI

I TLV per l’esposizione professionale alla radiazione UV incidente sulla pelle o sull’occhio, quando sono noti i valori di irradianza ed il tempo di esposizione è controllato, sono i seguenti:

1) Per la regione spettrale del vicino-UV (315-400 nm.), l’irradianza totale che colpisce l’occhio non protetto non deve superare 1,0 mW/cm^2 per tempi di

esposizione superiori a 10^3 S (approssimativamente 16 minuti) e 1,0 J/cm^2 per tempi di esposizione inferiori a 10^3 s.

2) L'esposizione per periodi di 8 ore a radiazioni UV incidenti sulla pelle o sull'occhio non protetti non deve superare i valori indicati in tabella 20 o in figura 14.

3) Per misurare l'irradianza effettiva di una sorgente a banda larga ponderata rispetto al picco della curva di efficacia spettrale (270 nm), deve essere usata la seguente formula di ponderazione:

$E_{eff} = \Sigma \; E\lambda \;\; S\lambda \;\; A\lambda$

in cui:

E_{eff}= irradianza effettiva relativa ad una sorgente monocromatica di 270 nm in W/cm^2 [J/(s×cm^2)].

E_1= irradiazione spettrale in W (cm^2×nm).

S_1= efficacia spettrale relativa (adimensionale).

A_1 = ampiezze di banda in nm.

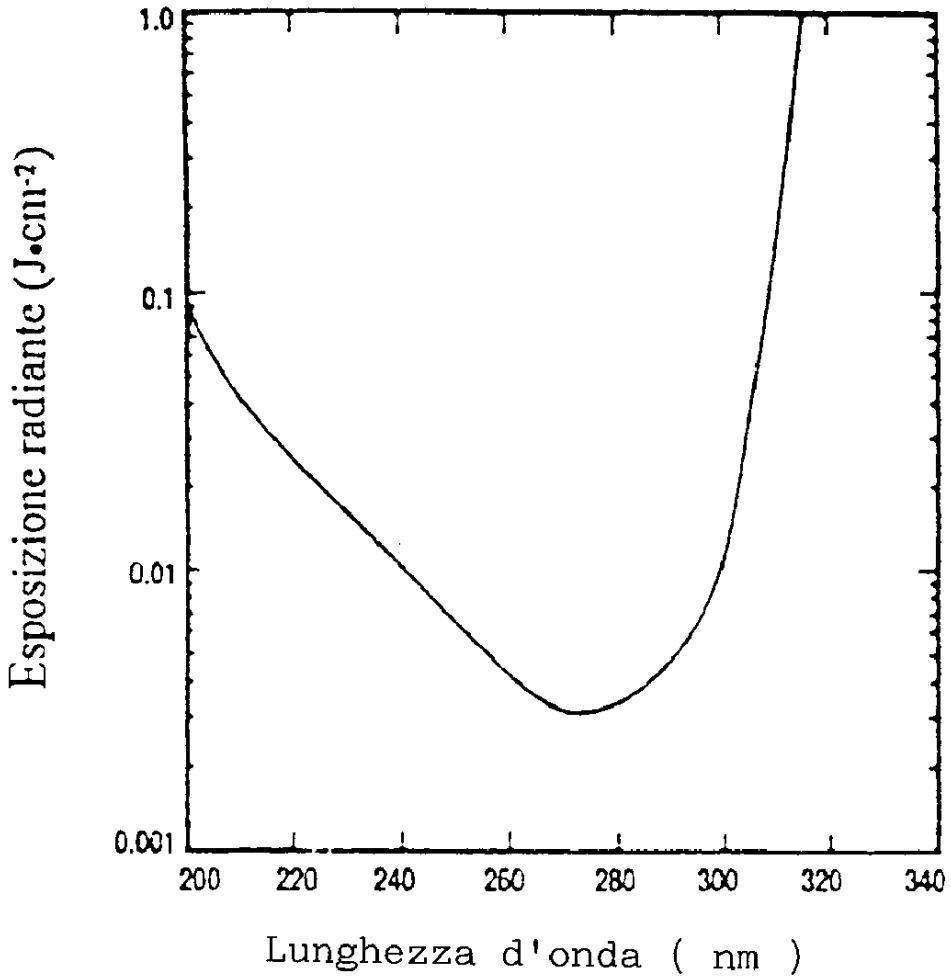
4) Per la moggior parte delle sorgenti di luce bianca e per tutti gli archi aperti , la ponderazione della irradianza spettrale fra 200 e 315 nm è sufficiente per definire l'irradianza effettiva. Soltanto sorgenti UV speciali progettate per emettere radiazioni Uva, di norma, richiedono la ponderazione spettrale fra 315 e 400 nm.

5) Il tempo di esposaizione in secondi per una esposizione a radiazioni UV attiniche incidenti sulla pelle od occhio non protetti, possono anche essere calcolati dividendo 0,003 J/cm² per E_{eff} in cui W/cm². Il tempo di esposizione può essere anche determinato utilizzando la tabella 21 che fornisce i tempi di esposizione corrispondenti alle irradianze effettive in µW/cm².

6) Tutti i TLV precedenti per l'energia UV si applicano a sorgenti che sottendano un angolo inferiore ad 80 ° (per un angolo maggiore, effettuare la misura su un angolo di 80°).

Individui abbronzati possono tollewrare una esposizione cutanea a valori superiori ai TLV , senza effetti eritematosi. Comunque l'abbronzatura può non proteggere contro il cancro.

L'ozono viene prodotto nell'aria da sorgenti che emettono raggi a lunghezza d'onda inferiori a 250 nm. Riferirsi ai TLV per l'ozono.



TLV per raggi ultravioletti

FIGURA 14

Seguono le <u>Tabelle 20 e 21</u> estratte da International Radiation Protection Association / International Non-Ionizing Radiation Committee. Guidelines o limits of exposure to ultraviolet radiation of wavelenghts between 180 an 400 nm (inchoerent radiation). In IRPA guidelines against non – ionizing radiation. A.S. Duchene, J.R.A. Lakey, M.H. Repacholi (Eds). New York: Mc Graw- Hill 1991 (pp. 42 – 48)

TLV per UV e funzione di ponderazione spettrale

λ ✧ (nm)	TLV (J/m^2)	TLV (mJ/cm^2)	ESR ★ S_λ
180	2500	250	0,0012
190	1600	160	0,019
200	1000	100	0,030
205	590	59	0,051
210	400	40	0,075
215	320	32	0,095
220	250	25	0,120
225	200	20	0,150
230	160	16	0,190
235	130	13	0,240
240	100	10	0,300
245	83	8,3	0,360
250	70	7,0	0,430
● 254	60	6,0	0,500
255	58	5,8	0,520
260	46	4,6	0,650
265	37	3,7	0,810
270	30	3,0	1,000
275	31	3,1	0,960
● 280	34	3,4	0,880
285	39	3,9	0,770
290	47	4,7	0,640
295	56	5,6	0,540
● 297	65	6,5	0,460
300	100	10	0,300
● 303	250	25	0,120
305	500	50	0,060
308	1200	120	0,026
310	2000	200	0,015
● 313	5000	500	0,006
315	$1.0x10^4$	$1.0x10^3$	0,003
316	$1.3x10^4$	$1.3x10^3$	0,0024
317	$1.5x10^4$	$1.5x10^3$	0,0020
318	$1.9x10^4$	$1.9x10^3$	0,0016
319	$2,5x10^4$	$2,5x10^3$	0,0012
320	$2,9x10^4$	$2,9x10^3$	0,0010
322	$4,5x10^4$	$4,5x10^3$	0,00067
323	$5,6x10^4$	$5,6x10^3$	0,00054
325	$6,0x10^4$	$6,0x10^3$	0,00050
328	$6,8x10^4$	$6,8x10^3$	0,00044
330	$7,3x10^4$	$7,3x10^3$	0,00041
333	$8,1x10^4$	$8,1x10^3$	0,00037
335	$8,8x10^4$	$8,8x10^3$	0,00034
340	$1,1x10^5$	$1,1x10^4$	0,00028
345	$1,3x10^5$	$1,3x10^4$	0,00024
350	$1,5x10^5$	$1,5x10^4$	0,00020
355	$1,9x10^5$	$1,9x10^4$	0,00016
360	$2,3x10^5$	$2,3x10^4$	0,00013
● 365	$2,7x10^5$	$2,7x10^4$	0,00011
370	$3,2x10^5$	$3,2x10^4$	0,000093
375	$3,9x10^5$	$3,9x10^4$	0,000077
380	$4,7x10^5$	$4,7x10^4$	0,000064
385	$5,7x10^5$	$5,7x10^4$	0,000053
390	$6,8x10^5$	$6,8x10^4$	0,000044
395	$8,3x10^5$	$8,3x10^4$	0,000036
400	$1.0x10^6$	$1.0x10^5$	0,000030

Legenda: ✧ per λ intermedi, i valori possono essere interpolati; ★ Efficacia Spettrale Relativa; ● linee di emissione di uno spettro di scarica a Hg.

TABELLA 20 (da ARPA/INIRIC – International Radiation Protection Association / International Non- Ionizing Radiation Committee)

Esposizioni tollerabili a raggi ultravioletti UV

Durata della esposizione giornaliera		Irradianza efficace E_{eff} ($\mu W/cm^2$)
8	ore	0, 1
4	ore	0, 2
2	ore	0, 4
1	ora	0, 8
30	min	1, 7
15	min	3, 3
10	min	5
5	min	10
1	min	50
30	s	100
10	s	300
1	s	3.000
0,5	s	6.000
0,1	s	30.000

TABELLA 21 (da ARPA/INIRIC – International Radiation Protection Association / International Non- Ionizing Radiation Committee)

****

LE RADIAZIONI INFRAROSSE (I. R.)

Si tratta di onde elettromagnetiche con banda di frequenza dello spettro elettro – magnetico inferiore a quella della luce visibile, maggiore di quella delle onde radio, e lunghezza d'onda compresa tra 1 nm ed 1 mm (banda infrarossa). Poiché il colore rosso è il colore visibile con frequenza più bassa, il termine " infrarosso " è stato scelto perché nella lingua latina la parola " infra " significa " sotto ". La definizione infrarosso viene spesso associata al concetto di calore e radiazione termica, in quanto ogni oggetto con temperatura superiore allo zero assoluto (-273 ° C), in concreto qualsiasi oggetto, emette spontaneamente radiazione in questa banda di frequenza. Secondo la legge di Wien, aumentando la temperatura il picco di emissione si sposta sempre più verso il visibile finchè l'oggetto non diventa incandescente. Le radiazioni infrarosse, al pari delle radiazioni ultraviolette, possono essere naturali (emesse dal sole) ed artificiali, come meglio elencate di seguito. La loro lunghezza d'onda coincide con la trasmissione di calore. La sensazione di calore che proviamo quando prendiamo il sole al mare o in montagna sul volto e su altre parti scoperte è generata dalla percezione umana dei raggi solari infrarossi. Le radiazioni infrarosse sono alla base degli scambi termici e dei collettori solari.

Data la vastità dello spettro infrarosso e molteplicità di utilizzi delle radiazioni collocate in vari punti al suo interno, sono state sviluppate diverse classificazioni in ulteriori sottoregioni. Sfortunatamente non esiste un unico standard riconosciuto per queste bande, ma più convenzioni settoriali, nate in differenti campi di ricerca e dell'ingegneria per suddividere le regioni collegate a diverse classi di fenomeni nella branca di volta in volta interessata. Vedi Tabella 22.

TABELLA 22

Nome banda	Limite superiore	Limite inferiore
Standard DIN/CIE		
IR-A	0,7 µm - 428 THz	1,4 µm - 214 THz
IR-B	1,4 µm - 214 THz	3 µm - 100 THz
IR-C	3 µm - 100 THz	1000 µm (1 mm) - 300 GHz
Classificazione astronomica		
vicino	0,7 - 1 µm - 428-300 THz	5 µm - 60 THz
medio	5 µm - 60 THz	25-40 µm - 12-7,5 THz
lontano	25-40 µm - 12-7,5 THz	250-350 µm - 1,2 THz-428 GHz
Sistema ingegneristico		
vicino (**NIR**)	0,75 µm - 400 THz	1,4 µm - 214 THz
onda corta (**SWIR**)	1,4 µm - 214 THz	3 µm - 100 THz
onda media (**MWIR**)	3 µm - 100 THz	8 µm - 37,5 THz
onda lunga (**LWIR**)	8 µm - 37,5 THz	15 µm - 20 THz
lontano (**FIR**)	15 µm - 20 THz	1000 µm - 300 GHz

< 700 nm (0,7 µm) = luce visibile
> 1 mm = microonde

Un ulteriore sistema pratico, sviluppato nell'ambito dell'industria delle telecomunicazioni, suddivide in bande molto strette la regione del vicino infrarosso interessante per la trasmissione a mezzo fibra ottica.

Nome	Intervallo
O *(Original)*	1260 - 1360 nm
E *(Extended)*	1360 - 1460 nm
S *(Short)*	1460 - 1530 nm
C *(Conventional)*	1530 - 1565 nm

L *(Long)*	1565 - 1625 nm
U *(Ultra long)*	1625 - 1675 nm

Nelle lunghezze d’onda adiacenti a quelle visibili fino ad un paio di micron, i fenomeni associati sono essenzialmente assibilabili a quelli della luce, anche se la risposta dei materiali alla luce visibile non è affatto indicativa di quella della luce in – frarossa.

Al contrario, molti materiali che ai nostri occhi appaiono perfettamente opachi, sono più o meno trasparenti a queste lunghezza d'onda. Ad esempio silicio e germanio a queste lunghezze d'onda presentano opacità ridottissime, tanto che vengono usati per fabbricare lenti e fibre ottiche (attenuazioni nell'ordine di 0,2 dB/km per i 1550 nm). Pure molte materie plastiche sintetiche hanno una buona trasparenza a queste radiazioni.

A lunghezze d'onda maggiori si hanno fenomeni via via più simili alle onde radio.

Il limite inferiore dell'infrarosso veniva spesso definito come 1 mm poiché a questa lunghezza d'onda termina l'ultima delle bande radio classificate (EHF, 30–300 GHz). Ciononostante, la regione da circa 100 µm a 1 mm era considerata una "terra di nessuno", difficilmente indagabile a causa della mancanza di sensori e soprattutto di sorgenti luminose adatte ad operare in questa banda. Dalla fine della prima decina degli anni 2000 queste limitazioni tecniche stanno cadendo, dando origine ad una intensa attività di ricerca su questa parte dello spettro elettromagnetico che si preferisce ormai definire regione della radiazione terahertz, detta anche dei "raggi T"

Il calore dell’infrarosso lontano o radiante (FIR) è parte dello spettro luminoso della luce solare ed è una forma di energia che riscalda gli oggetti mediante un processo chiamato “ conversione della luce diretta “. Il calore radiante riscalda gli oggetti che sono nel suo raggio d’azione, ma senza fare aumentare la temperatura dell’area circostante. Tutti gli animali a sangue caldo emettono infrarosso lontano / radiante,

una forma benefica ed essenziale di energia che ha la capacità di penetrare, rifrangere, irradiare, riflettere.

Esso è suddiviso in base alla lunghezza d'onda in tre categorie: vicino, medio e lontano e tali lunghezze d'onda si misurano in micron o micrometri. La nostra atmosfera permette ai raggi infrarossi di raggiungere la superficie terrestre, riscal dandola.

L'infrarosso vicino (0,076 ~ 1,5 micron) è estremamente caldo e viene utilizzato industrialmente per trattare verniciature, collanti e molte altre applicazioni che richiedono temperature elevate in assenza di combustione.

L'infrarosso medio (1,5 ~ 5,6 micron) è una luce rossa visibile che non viene utilizzata a distanza ravvicinata ma è pur tuttavia impiegata nelle lampade per riscaldare il cibo ed ha anche diversi benefici medici (fisioterapia nel trattamento di affezioni osteoarticolari).

L'infrarosso lontano (5,6 ~ 15 micron) è invisibile ad occhio nudo ed è utilizzato in molte applicazioni mediche, dagli incubatori alle terapie fisiche e dermatologiche, ed è l'unico calore in grado di abbassare la pressione sanguigna. I raggi infrarossi lontani offrono numerosi benefici per la salute, anche perché sono in grado di penetrare fino a 7 centimetri nel corpo umano, elevandone dolcemente la temperatura dall'interno alla superficie, aumentando la circolazione sanguigna, favorendo il trofismo dei tessuti corporei danneggiati ed attivando importanti funzioni del corpo umano. Quando l'infrarosso penetra attraverso la cute raggiungendo i tessuti sot – tocutanei, si converte in energia termica, provocando una dilatazione dei capillari sanguigni ed aiutando il corpo ad eliminare le tossine e le scorie metaboliche attraverso la sudorazione. Attivate dal calore, le cellule umane assorbono l'energia dell'infrarosso lontano mediante un processo definito " risonanza " oppure " assorbimento risonante ". Le attività cellulare ne risultano beneficate, con conseguente miglioramento del loro metabolismo. Le lampade ad infrarossi lontani sono utilizzate in medicina, in La radiazione infrarossa viene usata in apparecchi di visione notturna, quando non c'è abbastanza luce visibile. I sensori infrarossi convertono la

radiazione in arrivo in un'immagine: questa può essere monocromatica (ad esempio, gli oggetti più caldi risulteranno più chiari), oppure può essere usato un sistema di falsi colori per rappresentare le diverse temperature. Questi apparecchi si sono diffusi inizialmente negli eserciti di numerosi Paesi, per poter vedere i loro obiettivi anche al buio.

In commercio ci sono due classi di telecamere ad Infrarosso: le prime sono generalmente sensibili sia all'infrarosso vicino e alla luce visibile e non permettono la misurazione della temperatura vengono generalmente chiamate telecamere IR (o Day & Night), le seconde sono sensibili all'infrarosso medio (termico) e sono definite termocamere.

Tra le applicazioni della radiazione infrarossa è la cosiddetta termografia, evoluzione in campo civile della tecnologia di visione notturna nata per scopi militari.

Il fumo è più trasparente alle radiazioni nel campo dell'infrarosso rispetto a quelle appartenenti alla luce visibile, perciò i pompieri possono usare apparecchi infrarossi per orientarsi in ambienti pieni di fumo.

L'infrarosso è utilizzato anche come mezzo di trasmissione dati: nei telecomandi dei televisori (per evitare interferenze con le onde radio del segnale televisivo), tra computer portatili e fissi, palmari, telefoni cellulari, nei sensori di movimento e altri apparecchi elettronici.

Lo standard di trasmissione dati affermato è l'IrDA (Infrared Data Association). Telecomandi e apparecchi IrDA usano diodi emettitori di radiazione infrarossa (comunemente detti LED infrarossi). La radiazione infrarossa da essi emessa viene messa a fuoco da lenti di plastica e modulata, cioè accesa e spenta molto rapidamente, per trasportare dati. Il ricevitore usa un fotodiodo al silicio per convertire la radiazione infrarossa incidente in corrente elettrica. Risponde solo al segnale pulsante del trasmettitore, ed è capace di filtrare via segnali infrarossi che cambiano più lentamente come luce in arrivo dal Sole, da altri oggetti caldi, e così via.

Anche la luce usata nelle fibre ottiche è spesso infrarossa.

Inoltre la radiazione infrarossa è utilizzata nella spettroscopia infrarossa, usata nella caratterizzazione dei materiali.

Gli effetti biologici più comuni sono a carico dell’occhio e dipendono dalla lunghezza d’onda.

Per $\lambda > 1,4$ µm: si ha assorbimento a livello dell’epitelio corneale

Per λ < 1,4 µm: le radiazioni infrarosse attraversano la pupilla e vengono assorbite dal cristallino, riscaldandolo ed alterandone la composizione.

Esse sono causa di un effetto termico che si apprezza sulle palpebre, sulla congiuntiva e sul cristallino. Sulla cute, la loro applicazione cronica può causare "eritema ab igne " , che può degenerare in epitelioma cutaneo.

°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°

LA PREVENZIONE DALLE RADIAZIONI INFRAROSSE

La Direttiva UE 2006/ 25 (Direttiva del Consiglio sulle norme minime di sicurezza e di salute relative alla esposizione dei lavoratori ai rischi derivanti dagli agenti fisici (radiazioni ottiche artificiali recepita dal D.lvo. 81 /2008.

La normativa di prevenzione attuale è prevista dal Titolo VII capo V del D.lvo 81 /2008 che stabilisce specifici limiti per esposizione oculare a radiazione infrarossa. Tali limiti rappresentano il valore di esposizione al di sopra del quale il rischio non è accettabile per un soggetto esposto, per possibile insorgenza di danno termico corneale ed insorgenza di cataratta. E così ecco la parte di interesse del D.lvo 81 del 2008 aggiornata al novembre 2020.

Nella Tabella 23 che segue sono rappresentate le circostanze di esposizione lavorativa più frequenti. Il pericolo dipende dalla temperatura.

TABELLA 23

Temperatura

Impressione di colore

Esempio

Possibile pericolo

200 °C

Luce non visibile

Forno Pannello radiante a infrarossi

Nessuno

500 °C

Rosso nascente

Grill elettrico

Pericolo iniziale per la cornea e il cristallino

1500 °C

Bianco abbagliante

Fusione del ferro

Pericolo iniziale per la retina, pericolo per la cornea e il cristallino

5500 °C

Bianco neutro

Sole

Pericolo per la retina, pericolo per la pelle, il cristallino e la cornea dovuto alla radiazione UV

In diversi posti di lavoro sono presenti fonti di radiazione termica.

Fonte / posto di lavoro

Commento

Misure di protezione

Fusione di metalli, fonderie

Il valore limite per gli occhi è il primo a essere superato; più alto è il punto di fusione, più grande è il pericolo (ferro: 1450 °C, alluminio: 750 °C)

Ridurre al minimo la durata di esposizione, utilizzare appositi schermi e dispositivi di protezione individuale (DPI) come occhiali a infrarossi e indumenti di protezione

Altoforno

È possibile che venga superato il valore limite per la pelle e gli occhi (1600 °C)

Utilizzare appositi schermi, visiere e indumenti di protezione adeguati

Lavorazione del vetro, attività di vetraio

È possibile che venga superato il valore limite per gli occhi, soprattutto se si lavora a lungo davanti a un forno per vetro o altri sistemi di riscaldamento (l'intensità dell'esposizione dipende dalla temperatura della sorgente di radiazioni); durante la lavorazione del vetro con fiamme di gas si formano anche radiazioni UV

Utilizzare appositi schermi, indossare DPI (occhiali a infrarossi senza alterazione dei colori)

Emettitori a infrarossi per incollaggio o asciugatura (con una parte di luce visibile)

È possibile che venga superato il valore limite per gli occhi (a seconda della distanza e della durata di esposizione)

Utilizzare appositi schermi, indossare DPI (occhiali a infrarossi)

Fiamma libera

Il valore limite per gli occhi viene superato se si fissa a lungo la fiamma da una distanza estremamente ridotta

Occhiali a infrarossi

Stufa elettrica a infrarossi

Nel settore della gastronomia, per esigenze di riscaldamento, si utilizzano molto spesso stufe a infrarossi ad alta potenza (2 kW). Se si lavora vicino all'apparecchio (20 cm), il valore limite per gli occhi viene superato nel giro di pochissimo tempo (< 10 s). Poiché gran parte della luce visibile viene filtrata, la radiazione non è particolarmente abbagliante.

È necessario mantenere una distanza adeguata dall'apparecchio, evitando di tenere lo sguardo fisso al suo interno

Se la radiazione infrarossa viene generata senza l'intervento di una fonte di calore, bensì con i diodi luminosi infrarossi o i laser, questa risulta invisibile. Anche se sulla pelle non si avverte alcuna sensazione di calore, le radiazioni possono essere pericolose per la vista. Se si utilizzano diodi luminosi infrarossi ad alte prestazioni (ad es. per l'illuminazione nelle telecamere di sorveglianza), occorre mantenere una determinata distanza di sicurezza poiché non è possibile vedere se i diodi sono attivi. Per questo, ad esempio, quando si effettuano dei lavori di manutenzione la fonte deve essere separata dalla corrente elettrica. Per i laser IR si applicano le disposizioni della relativa classe.

****

CAPO V D.Vo N. 81 /2008 - PROTEZIONE DEI LAVORATORI DAI RISCHI DI ESPOSIZIONE A RADIAZIONI OTTICHE ARTIFICIALI

Articolo 213 - Campo di applicazione.

1. Il presente capo stabilisce prescrizioni minime di protezione dei lavoratori contro i rischi per la salute e la sicurezza che possono derivare dall'esposizione alle radiazioni ottiche artificiali durante il lavoro con particolare riguardo ai rischi dovuti agli effetti nocivi sugli occhi e sulla cute.

Articolo 214 - definizioni.

1. Agli effetti delle disposizioni del presente capo si intendono per:

a) radiazioni ottiche: tutte le radiazioni elettromagnetiche nella gamma di lunghezza compresa tra 100 nm e 1 mm. Lo spettro delle radiazioni ottiche si suddivide in radiazioni ultraviolette, radiazioni visibili e radiazioni infrarosse:

1) radiazioni ultraviolette: radiazioni ottche a lunghezza d'onda compresa tra 100 e 400 nm. La banda degli ultravioletti è suddivisa in UVA (315 – 400 nm), UVB (280-315 nm) e UVC (100-280 nm);

2) radiazioni visibili: radiazioni ottiche a lunghezza d'onda compresa tra 380 e 780 nm;

3) radiazioni infrarosse: radiazioni ottiche a lunghezza d'onda compresa tra 780 nm ed 1 mm. La regione degli infrarossi è suddivisa in IRA (780 – 1400 nm), IRB (1400 - 3000 nm) e IRC (3000 nm e 1 mm);

b) laser (amplificazione di luce mediiante emissione stimolata di radiazione): qualsiasi dispositivo al quale si possa far produrre o amplificare le radiazioni elettromagnetiche nella gamma di lun – ghezza d'onda delle radiazioni ottiche, soprattutto mediante il processo di emissione stimolata controllata;

c) radiazione laser: radiazione ottica prodotta da un laser;

d) radiazione non coerente: qualsiasi radiazione ottica diversa dalla radiazione laser;

e) valori limite di esposizione: limiti di esposizione alle radiazioni ottiche che sono basati direttamente sugli effetti sulla salute accertati e su considerazioni biologiche. Il rispetto di questi limiti garantisce che i lavoratori esposti a sorgenti artificiali di radiazioni ottiche siano protetti contro tutti gli effetti nocivi sugli occhi e sulla cute conosciuti;

f) irradianza (E) o densità di potenza: la potenza radiante incidente per unità di area su una superficie espressa in watt su metro quadrato (W m-2);

g) esposizione radiante (H): integrale nel tempo dell'irradianza espresso in joule su metro quadrato (J m-2);

h) radianza (L): il flusso radiante o la potenza per unità d'angolo solido per unità di superficie, espressa in watt su metro quadrato su steradiante (Wm-2 sr-1);

i) livello: la combinazione di irradianza, esposizone radiante e radianza alle quali è esposto un lavoratore

Articolo 215 – Valori limite di esposizione

1. I valori limite di esposizione per le radiazioni incoerenti sono riportati nell'ALLEGATO XXXVII, parte I.

2. I valori limite di esposizione per le radiazioni laser sono riportati nell'ALLEGATO XXXVII, parte II.

Articolo 216 – Identificazione dell'esposizione e valutazione dei rischi

1. Nell'ambito della valutazione dei rischi di cui all'articolo 181, il datore di lavoro valuta e, quando necessario, misura e/o calcola i livelli delle radiazioni ottiche a cui possono essere esposti i lavoratori. La metodologia seguita nella valutazione, nella misurazione e/o calcolo rispetta le norme della Commissione elettrotecnica internazionale (IEC), per quanto riguarda le radiazioni laser, e le raccomandazioni della Commissione internazionale per l'illuminazione (CIE) e del Comitato europeo di formazione (CEN) per quanto riguarda le radiazioni incoerenti. Nelle situazioni di esposizione che esulano dalle suddette norme e raccomandazioni, e fino a quando non saranno

individuate od emanate dalla Commissione consultiva permanente per la prevenzione degli in – fortuni e per l'igiene del lavoro o, in subordine, linee guida nazionali o internazionali scientificamente fondate. In tutti i casi di esposizione, la valutazione tiene conto dei dati indicati dai fab – bricanti delle attrezzature, se contemplate da pertinenti Direttiveb comunitarie di prodotto.

2. Il datore di lavoro, in occasione della valutazione dei rischi, presta particolare attenzione ai seguenti elementi:

a) il livello, la gamma di lunghezze d'onda e la durata della esposizione a sorgenti artificiali di radiazioni ottiche;

b) i valori limite di esposizione di cui all'articolo 215;

c) qualsiasi effetto sulla salute e sulla sicurezza dei lavoratori appartenenti a gruppi particolarmente sensibili al rischio;

d) qualsiasi eventuale effetto sulla salute e sulla sicurezza dei lavoratori risultante dalle interazioni sul posto di lavoro tra le radiazioni ottiche e le sostanze chimiche foto sensibilizzanti;

e) qualsiasi effetto indiretto come l'accecamento temporaneo, le esplosioni o il fuoco;

f) l'esistenza di attrezzature di lavoro alternative progettate per ridurre i livelli di esposizione alle radiazioni ottiche artificiali;

g) la disponibilità di azioni di risanamento volte a minimizzare i livelli di esposizione alle radiazioni ottiche;

h) per quanto possibile, informazioni adeguate raccolte nel corso della sorveglianza sanitaria, comprese le informazioni pubblicate;

i) sorgenti multiple di esposizione alle radiazioni ottiche artificiali;

l) una classificazione dei laser stabilita conformemente alla pertinente Norma IEC e, in relazione a tutte le sorgenti artificiali che possono arrecare danni simili a quelle di un laser della classe 3B o 4, tutte le classificazioni analoghe;

m) le informazioni fornite dai fabbricanti delle sorgenti di radiazioni ottiche e delle relative attrezzature di lavoro in conformità delle pertinenti Direttive comunitarie.

3. Il datore di lavoro nel documento di valutazione dei rischi deve precisare le misure adottate previste dagli articoli 217 e 218.

Articolo 217 - Disposizioni miranti ad eliminare o a ridurre i rischi

1. Se la valutazione dei rischi di cui all'articolo 17, comma 1, lettera a), mette in evidenza che i valori limite d'esposizione possono essere superati, il datore di lavoro definisce e attua un programma di azione che comprende misure tecniche e/o organizzative destinate ad evitare che l'esposizione superi i valori limite, tenendo conto in particolare:

a) di altri metodi di lavoro che comportano una minore esposizione alle radiazioni ottiche;

b) della scelta di attrezzature che emettano meno radiazioni ottiche, tenuto conto del lavoro da svolgere;

c) delle misure tecniche per ridurre l'emissione delle radiazioni ottiche, incluso, quando necessario l'uso di dispositivi di sicurezza, schermatura o analoghi meccanismi di protezione della salute;

d) degli opportuni programmi di manutenzione delle attrezzature di lavoro, dei luoghi e delle postazioni di lavoro;

e) della progettazione e della struttura dei luoghi e delle postazioni di lavoro;

f) della limitatezza della durata e del livello dell'esposizione;

g) della disponibilità di adeguati dispositivi di protezione individuale;

h) delle istruzioni del fabbricante delle attrezzature.

2. In base alla valutazione dei rischi di cui all'articolo 216, i luoghi di lavoro in cui i lavoratori potrebbero essere esposti a livelli di radiazioni ottiche che superino i valori limite di esposizione devono essere indicati con un'apposita segnaletica. Dette aree sono inoltre identificate e l'accesso alle stesse è limitato, laddove ciò sia tecnicamente possibile.

3. Il datore di lavoro adatta le misure di cui al presente articolo alle esigenze dei lavoratori appartenenti a gruppi particolarmente sensibili al rischio.

Articolo 218 – Sorveglianza sanitaria

1. La sorveglianza sanitaria viene effettuata periodicamente, di norma una volta l'anno o con periodicità inferiore decisa dal medico competente con particolare riguardo ai lavoratori particolarmente sensibili al rischio, tenuto conto dei risultati della valutazione dei rischi trasmessi dal datore di lavoro. La sorveglianza sanitaria è effettuata con l'obiettivo di prevenire e scoprire tempestivamente effetti negativi sulla salute, nonché prevenire effetti a lungo termine negativi per la salute e rischi di malattie croniche derivanti dalla esposizione a radiazioni ottiche.

2. Fermo restando il rispetto di quanto stabilito dall'articolo 182 e di quanto previsto al comma 1, sono tempestivamente sottoposti a controllo medico i lavoratori per i quali è stata rilevata una esposizione suoeriore ai valori limite di cui all'articolo 215.

3. Laddove i valori limite sono superati, oppure sono identificati effetti nocivi sulla salute:

a) il medico o altra persona debitamente qualificata comunica al lavoratore i risultati che lo riguardano. Il lavoratore riceve in particolare le informazioni e i pareri relativi al controllo sanitario cui dovrebbe sottoporsi dopo la fine della esposizione;

b) il datore di lavoro è informato di tutti i dati significativi emersi dalla sorveglianza sanitaria tenendo conto del segreto professionale.

NOTA: I successivi articoli 219 e 220 trattano l'argomento delle sanzioni previste rispettivamente per il datore di lavoro e del dirigente (articolo 219) e per il medico competente (articolo 220 per violazione degli articoli 185 e 186.

****

ERITEMA AB IGNE

L'eritema ab igne è una patologia della cute che è causata da esposizione prolungata e ripetuta al calore (radiazione infrarossa). Infatti, la prolungata esposizione a

radiazioni termiche per la pelle può portare allo sviluppo di eritema reticolato, iper-pigmentazione, teleangectasie nella zona interessata. In alcune persone si possono registrare sensazione di lieve prurito e di bruciore. In altri casi la lesione può non dare alcuna sintomatologia. Diverse situazioni di esposizione a fonti di calore possono causare questa patologia della cute. Si riportano alcuni esempi dovuti anche ad esposizione non lavorativa, oltre che lavorativa:

- Applicazione ripetuta di borse di acqua calda, coperte riscaldanti o altri strumenti che trasmettono calore per il trattamento del dolore (come può accadere nel caso della lombalgia cronica (Gregory J.B. ed altri, 2013) (1).

- Esposizione ripetuta a sedili d'auto riscaldati, stufe, caminetti (Kesty K. Ed altri (2014) (2). L'esposizione ripetuta e prolungata ad un riscaldatore è una causa comune di questa condizione nei soggetti anziani.

- Si è già scritto sopra che vi può poi essere rischio professionale negli addetti a fonderie (con il volto rivolto verso la fonte di calore), nei panettieri, negli addetti in genere ai forni e nei cuochi (dove la parte anatomica esposta è costituita dalle mani e dalle braccia).

- Sia per motivi extralavorativi che lavorativi (lavoratori informatici) il comportamento di tenere appoggiato un computer portatile sulla coscia può causare questo tipo di lesione. Si sono registrati casi in letteratura in genere in situazioni di temperatura compresa tra 43 e 47 gradi centigradi per il calore sviluppato da questi strumenti (Miller ed altri, 2011; Arnold A.W. ed altri, 2012) (3 - 4). Alcuni computer portatili sono addirittura associati ad ustioni cutanee (Ryan R. ed altri, 2010) (5).

- Nella regione del Kashmir si sono verificati casi di eritema ab igne correlati all'uso del Kanger (un vaso riempito di brace utilizzato per riscaldarsi e tenuto sotto gli abiti tradizionali).

- Non è stato ancora accertato perché questa patologia della pelle è di facile riscontro in soggetti affetti da pancreatite cronica (Butler M.L., 1977) (6). E talvolta essa è visibile anche in soggetti affetti da ipotiroidismo, linfedema e cancro (Ashby M., 1985; Machale J. ed altri (7 - 8).

Comunque, l'eritema ab igne come suo primo inquadramento nosologico risale al 1909 quando la patologia della cute fu descritta per la prima volta dal dermatologo londinese Horatio George Adamson (9). Non si conoscono ancora con precisione i meccanismi patogenetici dell'eritema ab igne. E' stata fatta l'ipotesi che la radiazione termica possa indurre danni epidermici di vasi sanguigni superficiali ed in seguito successiva dilatazione vascolare. Conseguentemente, la successiva deposizione di emosiderina che ne consegue comporta l'iperpigmentazione cutanea. L'eritema ab igne, un tempo, era piuttosto frequente nelle persone anziane che stavano sedute in prossimità di un caminetto o di una stufa elettrica. Si sono, però, verificati casi anche in soggetti giovani. Vi sarebbe maggiore incidenza nel genere femminile (Raza N. ed altri, 2007) (10). Tan S. e Bertucci V. (2000) (11) riferiscono di un caso di erythema ab igne associato all'uso di stufa di una donna di 27 anni della regione del Sud Asia. La medesima si presentò con una anamnesi di rash cutanei asintomatici sulla parte bassa della gamba una o due settimane dopo aver fatto uso di una stufa elettrica. La sorgente di calore era sistemata approssimativamente a 30 centimetri dalla parte sinistra delle sue gambe per 3 – 5 ore al giorno. L'eruzione cutanea iniziava come chiazze eritematose reticolari sulla parte laterale della sua gamba e sul polpaccio della gamba destra. La paziente in seguito interrompeva l'utilizzo della stufa a causa del fatto che aveva notato

chiazze di tinta marrone con l'eritema nelle zone sopra menzionate. Non c'era alcuna evidenza di teleangectasie, di atrofia. Né vi erano noduli e sintomi clinici. Anche termocoperte elettriche, borse di acqua calda, e computer portatili appoggiati sulle cosce possono causare eritema ab igne. Dal punto di vista della prognosi, la condizione di eritema ab igne può risolversi in pochi mesi se la lesione è minima (cute lievemente arrossata), con contestuale immediata cessazione della irradiazione. Se la condizione clinica è grave e la cute è marcatamente arrossata ed atrofica, la restituito ad integrum è altamente improbabile e, per giunta vi può essere una evoluzione verso un carcinoma cutaneo a cellule squamose oppure, anche, un carcinoma neuroendocrino, e cioè un carcinoma a cellule di Merkel. Altre osservazioni sono state effettuate da Nield T.R. ed altri (2020) (12), da Lewis P. ed altri (2020) (13) , da Le Vault K.M. ed altri (2020) (14), da Gnuca S. ed altri (2020) (15) , da Andersen F. ed altri (2010) (16), da Mohr ed altri (2007) (17), da Rihai R.R. ed altri (2012) (18), da Miller ed altri (2011) (19), da Fronzam P. ed altri (2020) (20), da Asilian A. ed altri (2015) (21), da Lim D.S. ed altri (2015) (22), da leVault K.M. ed altri (2020) (23), da Gnuca S. ed altri (2020) (24), da Andersen F. (2010) (25), da Mohr M.R. ed caltri (2007) (26), da Karlsson M. ed altri (2010) (27), da Rihai R.R. ed altri (2012) (28), da Miller K. Ed altri (2012)(29), da Foranzam P (2020) (30), da Asilian A. ed altri (2015) (31), da Machet A. ed altri (2015) (32), da Herrero (2008) (33), da Brazzelli V. ed altri (2020) (34). Corazza M. ed altri (2010) (35) descrivono il caso di una donna di 86 anni era affetta da eritema ab igne provocato dal contatto prolungato e ripetuto di una borsa dell'acqua calda sulla cute del dorso.

BIBLIOGRAFIA

1) Gregory J.B., Beute T.C. (2013): Erythema ab igne. J. Spec. Oper. Med., 13 (4) : 115- 119.

2) Kesty K., Feldman S.R. (2014): Erythema ab igne: evolving technology, evolving presen- tation. Dermatol. Online J. 20 (11).

3) Miller K., Hunt R., Chu J., Meehan S., Stein J. (2011): Erythema ab igne. Dermatol. on line 17 (10).

4) Arnold A.W., Itin P.H. (2010): Laptop computer- induced erythema ab igne in a child and review of the literature. Pediatrics, 126, 5: 1127 – 1130

5) Ryan R., Riahi M.D., Philip R. Cohen (2012): Laptop- induced erythema ab igne: Report and review of literature. Dermatology on line Journal giugno 2012.

6) Butler M.L. (1977): Erythema ab igne, a sign of pancreatic disease. Am.J. Gastro-enterol. 67.1: 77 – 79.

7) Ashby M. (1985): Erythema ab igne in cancer patients. J.R. Soc. Med. 78, 11: 925- 927.

8) Machale J., Chambers F., OConnell P.R. (2000): Erythema ab igne: an unusual manife- station of cancer-related pain. Pain 87, 1: 107 – 108.

9) Adamson H.G. (1991): Erythema ab igne or Livedo Reticularis with Pigmen-tation. Proc. R. Soc. Med. 4 Dermat Sect 46 – 47.

10) Raza N., Qadir S.N., Ejaz A. (2007): Epidemiology of erythema ab igne at a mo-derately cold weather station. J. Pak. Med. Assoc. 57, 3: 146 – 148.

11) Tan S., Bertucci V. (2000): Erythema ab igne: an old condition new again. CMAJ 162, 1: 77 – 78.

12) Nield T.R., Brunner N.E., Zinn Z. (2020): Erythema Ab Igne in a 12 – Year – Old Boy Diagnosed via Telemedicine. Cureus 19; 12 (11): e11577.

13) Lewis P., Wild U., Erren T.C. (2020): Working from home during and after COVID-19: watch out for erythema ab igne when using laptops. Br. Gemn Pract. 30; 70 (697): 404.

14) LeVault K.M., Sapra A., Bhandari P., O'Malley M., Ranjit E. (2020): Erythema Ab igne: A Mottled Rash on the Torso. Cureus. 11; 12 (1): e6628.

15) Gnuca S., Yu J., Weiss P.F., Treat J.R., Sherry D.D. (2020): Erythema Ab Igne in an Adolescent With Chronic Pain: An Alarming Cutaneous Eruption From Heat Exposure. Pediatric Emerg. Care. 36 (4): e 236 – e238.

16) Andersen F.(2010): Laptop –thighs –laptop – induced erythema ab igne. Ugeskr Laeger 172 (8): 635.

17) Mohr M.R., Scott K.A., Pariser R.M., Hood A.F. (2007): Laptop computer-induced erythema ab igne: a case report. Cutis 79 (1): 59-60.

18) Karlsson M., Linde Y.W. (2010): Erythema ab igne- classical dermatological diagnosis hot again. Laptop computer dermatitis most common in young people. Lakartidningen 107 (32 – 33): 1844.

19) Rihai R.R., Cohen P.R. (2012): Laptop – induced erytema ab igne: Report and review of literature. Dermatol. On line J. 18(6) : 5

20) Miller K., Hunt R., Chu J., Meehan S., Stein J. (2011): Erythema ab igne. Dermatol. on line 17(10): 28.

21) Nield T.R., Brunner N.E., Zinn Z. (2020): Erythema Ab Igne in a 12 – Year – Old Boy Diagnosed via Telemedicine. Cureus 19; 12 (11): e11577.

22) Lewis P., Wild U., Erren T.C. (2020): Working from home during and after COVID-19: watch out for erythema ab igne when using laptops. Br. Gemn Pract. 30; 70 (697): 404.

23) LeVault K.M., Sapra A., Bhandari P., O'Malley M., Ranjit E. (2020): Erythema Ab igne: A Mottled Rash on the Torso. Cureus. 11; 12 (1): e6628.

24) Gnuca S., Yu J., Weiss P.F., Treat J.R., Sherry D.D. (2020): Erythema Ab Igne in an Adolescent With Chronic Pain: An Alarming Cutaneous Eruption From Heat Exposure. Pediatric Emerg. Care. 36 (4): e 236 – e238.

25) Andersen F.(2010): Laptop –thighs –laptop – induced erythema ab igne. Ugeskr Laeger 172 (8): 635.

26) Mohr M.R., Scott K.A., Pariser R.M., Hood A.F. (2007): Laptop computer-induced erythema ab igne: a case report. Cutis 79 (1): 59-60.

27) Karlsson M., Linde Y.W. (2010): Erythema ab igne- classical dermatological diagnosis hot again. Laptop computer dermatitis most common in young people. Lakartidningen 107 (32 – 33): 1844.

28) Rihai R.R., Cohen P.R. (2012): Laptop – induced erytema ab igne: Report and review of literature. Dermatol. On line J. 18(6) : 5

29) Miller K., Hunt R., Chu J., Meehan S., Stein J. (2011): Erythema ab igne. Dermatol. on line 17(10): 28.

30) Forouzam P., Rihai R.R., Cohen P.R. (2020): Heater – associated erythema ab igne: case report and review of thermal-related skin condsitions . Cureus 11: 8057.

31) Asilian A., Abtahi – Naieni B., Pourazizi M., Rakhshshanpour M. (2015): Rapid onset of bullous eryhthema ab igne: A case report of atypical presentation. Indian J. Dermatol; 60: 325.

32) Machet A., Debouverie O., Roy-Péaud F., du Sorbier C., Roblot P., Landron C. (2015): Erythema ab igne: 2 new cases. Presse Med. 44 (5): 557 -560.

33) Herrero C, Guilabert A, Mascaró-Galy JM. (2008): Diagnosis and treatment of livedo reticularis on the legs. *Actas Dermosifiliogr*. 99(8):598–607

34) Brazzelli V., Grassi S., Barruscotti S., Croci G., Borroni G. (2020): Erythema ab igne induced by laptop computer: an emerging disease among adolescents ?. Giorn. Ital. D Dermat. E Venereol. 155 (1): 99 – 102.

35) Corazza M., Minghetti S., Ricci M., Sarno O. (2009): Eritema ab igne: un classico sempre di moda. J. of Clinical Dermatology. 29(4): 102 -104.

****

EPITELIOMA CUTANEO DA ERITEMA AB IGNE

Parmia ed altri (2020) sul loro articolo “ Heater – Associated Erytema Ab Igne: Case Report and Review of Thermal – Related Skin Conditions “ (2020) (1) premettono che l’eritema ab igne è associato a condizione di riscaldamento cutaneo che può insorgere secondariamente a persistente diretto o indiretto contatto con il calore. Da un punto di vista storico, l’eritema ab igne è stato associato ad esposizioni a caminetti e stufe; più recentemente, è stato associato con caloriferi, borse di acqua calda, e computers portatili (laptops). Una donna di 48 anni si è presentata per la

valutazione di lesioni iperpigmentate, con macchie reticolate sulla cute delle gambe distalmente. La storia della paziente ha rivelato che la medesima aveva sviluppato eritema ab igne secondariamente all'uso di calorifero da ambiente situato sotto la sua scrivania al lavoro. La progressione della condizione della cute è stata bloccata con la rimozione dell'agente causale. Oltre all'eritema ab igne, la condizioni della cute correlate al calore includono un carcinoma a cellule basali ed un carcinona a cellule squamose, scottature, eritromelalgia, sottotipi di orticaria, e disordini associati alle radiazioni ultraviolette. La consapevolezza di condizioni della cute associate al calore concede al clinico il compito di stabilire la appropriata diagnosi basata sulla storia associata della condizione, della morfologia della lesione cutanea, e, se è necessario, della correlazione con la biopsia della cute per studiare la condizione della cute (Riahi R.R. and Cohen P.R., 2012; Riahi ed altri, 2010; McEnery- Stonelake M.E. ed altri, 2010; Corson E.F. ed altri, 1949; Bagazgitia L. ed altri, 2009; Arrington J.H. and Lockman D.S., 1979; Wani I, 2010) (2 – 3 – 4 – 5 – 6 – 7 -8).

McEnery- Stonelake M.E. ed altri (2020) (4), Corson ed altri (1949) (5), Bagazgoita ed altri (2009) (6) nei loro studi mettono in evidenza che, sebbene il cancro della cute non-melanoma è tipicamente associato alle radiazioni ultraviolette, il carcinoma a cellule basali ed il carcinoma squamoso della cute possono insorgere anche secondariamente ad insulti di natura termica. Gli Autori ricordano che il carcinoma a cellule basali indotto dal calore conta meno dell'uno per cento circa di tutti i carcinomi a cellule basali, ed il carcinoma a cellule basali costituisce il 12 per cento circa di tutti i tumori che si sviluppano da cicatrici da scottature. Il trattamento di questi tumori richiedono l'escissione chirurgica. Gli Autori ricordano anche che la morfologia del carcinoma a cellule basali è variabile; essa varia da una papula debolmente pigmentata color carne ad un colore rosa

pallido, rilevato, ad una placca lucente. L'esame istopatologico mostra aggregati di cellule basali tumorali con nuclei ipercromatici e grandi, citoplasma minimo, e palizzate periferiche. I carcinomi a cellule basali possono esitare da precedenti cicatrici o dall'utilizzzo di bicchieri senza orlo o da lampade che producono calore.

McEnery- Stonelake ed altri (2019) (4) hanno riportato il caso di una donna di 80 anni che si è presentata con una placca perlacea colore rosso pallido sulla sua vulva di destra. L'esame microscopico ha stabilito la diagnosi di carcinoma basale della vulva. La sua anamnesi ha rivelato la storia di ripetute esposizioni a lampade caloriche utilizzate principalmente dai pazienti post- partum per liberarle dal dolore. La medesima aveva ricevuto due volte al giorno il trattamento con la lampada dopo ciascuna delle sue cinque gravidanze. La ripetuta esposizione a radiazioni infrarosse è stata ritenuta la causa del suo carcinoma a cellule basali.

°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°

Corson ed altri (1949) (5) ricordano che il carcinona a cellule basali della cute è anche ipotizzato come risultare dall'uso cronico di occhiali non cerchiati; la luce riflessa eleva la temperatura della cute di addizionali tre gradi Faharenheit in un minuto laddove la luce è focalizzata. L'uso persistente di tali occhiali può portare a modifiche cutanee della pelle al di sotto del più basso estremità delle lenti. Venti pazienti si sono presentati con alterazioni cutanee indotte dalla temperatura che variavano da eritemi, da escrescenze squamose a teleangectasie, papule trans lucenti che risultavano dall'uso di occhiali non cerchiati; la biposia ha rivelato carcinoma a cellule basali in quattro pazienti.

°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°

Bagazogoitia ed altri (2009) (6) mette in evidenza che le cicatrici da scottature anche possono manifestare lo sviluppo di carcinomi della cute: più comunemente

carcinomi a cellule squamose ma anche carcinomi a cellule basali. Un uomo di 55 anni aveva a 50 anni subito una cicatrice da scottatura da una scottatura da acqua bollente. Egli successivamente si è presentato con lesioni squamose che erano li – mitate alla superficie della cicatrice da scottatura. La biopsia ha rilevato la presenza di un carcinoma a callule basali.

°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°

Sisti (2019) (7) mette in evidenza che il carcinoma a cellule squamose si può presentare come una placca eritematose, a scaglia con una ulcerazione centrale; l'esame istopatologico varia da cellule ben differenziate a cellule tumorali scarsamente differenziate. Le ulcere di Marjolin sono tumori della cute aggressivi che si sviluppano in precdenti scottature cutanee, vecchie cicatrici, e cute danneggiata. Esse si presentano come indurimenti e noduli e sono sempre associati con lo sviluppo di carcinomi a cellule squamose. Un uomo di 51 anni si presentava con una massa solida, ulcerata ed escrescenze nodulari che erano comparse tre anni prima su una cicatrice da scottatura dell'infanzia; una biopsia ha rilevato la presenza di un carcinoma a cellule squamose che, poi, è stato escisso.

°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°

Arrington (1979) (8), dopo avere ricordato che l'eritema ab igne può essere associato con la comparsa di un carcinoma a cellule squamose nella lesione, riporta il caso di un uomo di 60 anni che all'età di 35 anni aveva una abituale esposizione a stufe d'inverno. Egli si è presentato con una iperpigmentazione, che richiamava l'eritema ab igne sulle parti più basse delle sue gambe oltre ad ipercheratocitosi, placche ben marcate e noduli di carcinoma a cellule squamose. La sua esposizione cronica a calore esogeno è esitato nello sviluppo del carcinoma a cellule squamose sull'area dell'eritema ab igne.

°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°

Il cancro di Kangri è un tipo di carcinoma a cellule squamose. E' stato descritto in pazienti provenienti dalla regione del Kashmir. Il cancro di Kangri è stato collegato all'utilizzo di una pentola di Kangri come una sorgente di calore durante l'inverno (Wani, 2010) (9).

°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°

Il cancro Kairo del Giappone ed il cancro Kang della Cina anche sono carcinomi a cellule squamose della cute associati con tecniche di riscaldamento del corpo, quali dormire su mattoni caldi e trasportare bottiglie che scottano. Questi tumori della cute sopraggiungono nelle sedi dove la pelle è a contatto con questi strumenti che producono calore. Pertanto, la patogenesi di questi tumori della cute è simile alle neoplasie cutanee sviluppatesi nell'eritema ab igne (Arrington J.H. ed altri, 1979 ; Wani I., 2010) (8 -9).

°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°

Si ricorda qui che la radiazione ultravioletta è presente nella luce solare e comprende lunghezze d'onda delle dimensioni tra 10 e 300 nanometri. La radiazione ultravioletta può direttamente causare danno alla cute esitando in cheratosi attinica (lesione precancerosa) ed in condizioni maligne (cancro della cute). Questa radiazione può anche indurre lesioni termiche attraverso il contatto con la superficie attraverso la mediazione con la radiazione ultravioletta (Cohen P.R., 2020; Ozturk S. ed altri, 2015) (10 - 11). Quindi contestuale esposizione a radiazione ultravioletta e radiazione infrarossa.

°°

Friedman (2020) (12) evidenzia che una storia di prolungata o ripetuta esposizione della cute a calore da mite a moderato che è al di sotto del limite delle cicatrici da calore (meno di 45 ° C.) può destare sospetto. La durata della esposizione può variare da settimane ad anni. Gli esempi comprendono: applicazioni locali di borse di acqua calda oppure di cuscini termici utilizzati per liberarci dal dolore, e l'esposizione diretta di comandi a distanza, di batterie oppure ventole per la ventilazione di computer. (La coscia destra è più comunemente coinvolta dacchè la guida ottica del computer è localizzata in questa sede). E quindi, ancora: impianti termici di veicoli, localizzazioni vicino al fuoco, sedie reclinabili riscaldate, coperte o cuscini termici, bottiglie di acqua calda, computers laptop, caloriferi da camera, cinture da sauna, caminetti.

°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°

Durante il Congresso sulla Patologia Geografica e Demografica sul cancro, svoltosi ad Oxford nel 1949, l'indiano Khanolkar illustrò alcuni casi di carcinomi del palato duro che si erano sviluppati in soggetti i quali fumavano l'estremità accesa "a fuoco in bocca ", evitando il contatto con le pareti della cavità buccale e con la lingua (13). Al riguardo, esiste una entità nosologica, definita in dialetto sardo " *carcinoma a foigu aintru* ", che si può tradurre con " il fuoco dentro la bocca ", e stà ad indicare una tecnica adoperata, in particolare di notte, dai soldati (Sardi) per non segnalare la propria posizione al nemico ed allo stesso tempo concedersi la possibilità di fumare il sigaro(Lisai T., 1951; Lampis V. 1950) (14 – 15). La stessa tecnica veniva utilizzata dai banditi in stato di latitanza (Redi R. 1954) (16). Casi analoghi sono stati riscontrati nei combattenti la guerra del 1915 – 1918 che avevano contratto la medesima abitudine, derivata, con tutta evidenza, dalla necessità di non farsi scorgere dal nemico. Ci troviamo, pertanto, di fronte ad un esempio di sincancerogenesi (cocarcenogenesi), dove l'effetto termico protratto si va ad

aggiungere all'effetto di sostanze mutagene (e cancerogene). Ricordiamoci, ancora una volta, del processo " multistage " dell'oncogenesi. La lesione cancerosa colpisce il palato (Racugno, 1958, 1958) (17, 18), Reddy e Kameswari) (1974) (19), Sela ed Harefua (2002) (20). Secondo alcuni, che nel passato hanno studiato la correlazione tra lesioni da calore, ustioni, cicatrici da ustioni, precancerosi da calore ed insorgenza di neoplasie, anche la irritazione termica isolata sarebbe in grado di provocare da sola l'insorgenza di neoplasie epiteliali. Sthar (1930) (21) ha descritto un caso di un operaio che per anni ha lavorato di fronte ad una caldaia rovente con l'avambraccio rivolto verso la stessa. In questa sede, dove, generalmente, le neoplasie della cute sono rare, insorse dapprima una lesione, che l'Autore descrive come di carattere, eczematoso e successivamente un cancro a cellule piatte. E' anche da tenere presente che alle ustioni si associa spesso la penetrazione contemporanea di corpi estranei delle ferite che possono costituire una ulteriore spina di carattere irritativo cronico atto a concorrere all'insorgenza di un tumore. Bauer K.H. (1949) (22) riporta un caso di carcinoma della cute del viso in seguito ad esposizione ad esplosione di polvere nera. Secondo Bauer, nella patologia del cancro professionale il calore occupa un posto paricolare, perché, dopo l'azione termica unica ed intensa, è possibile che la cancerizzazione abbia una evoluzione rapidissima. Il trauma termico, a suo giudizio, non sarebbe da solo sufficiente a causare l'insorgenza di una malattia neoplastica ma sa- rebbero comunque necessari altri fattori, anch'essi dotati di potere oncogeno ed in grado, quindi, di produrre a carico delle cellule mutazioni. Secondo Bauer il meccanismo di azione del calore seguirebbe diverse condizioni. Si deve, infatti, operare una distinzione tra: a) l'assorbimento di una radiazione intensa di infrarosso (azione a distanza); b) l'azione di contatto di elementi caldi, gassosi, liquidi o solidi. Ed in entrambi i casi, si formerebbe una oscillazione termica che va dall'assorbimento selettivo di calore fino alla distruzione molecolare e morte cellulare per vari gradi e

stadi intermedi (oggi diremmo → stimolazione alla proliferazione cellulare riprativa con comparsa di mutazioni).

Nuytren e Driessens (1936) (23) descrivono un caso di cancro su cicatrice dopo 4 mesi dall'ustione in una donna di 57 anni (dorso della mano).

Lawrence (1952) (24) riporta undici casi di sua diretta osservazione ed 82 casi desunti dalla letteratura di forme neoplastiche derivate da cicatrici da ustione. Treves N. e Pack G.T. (1930) (25) riferiscono su 34 casi di neoplasie insorte su esiti cicatriziali da ustione.

De Felice (1946) (26) ha evidenziato le caratteristiche biologiche del carcinoma intervenuto su esiti cicatriziali da ustione.

Testa G. e Lisai T. (1951) (27) hanno evidenziato le condizioni da tenere presente nelle cicatrici da ustione in rapporto alla oncogenesi:

a) la possibilità di inclusione di germi epiteliali;

b) l'influenza di fenomeni irritativi operanti secondariamente sul terreno cicatriziale, i quali possono favorire o accelerare il fenomeno della cancerizzazione ma che sono di per sé insufficienti;

c) il fattore " tempo " che è l'elemento caratteristico di queste affezioni, cioè il molto lungo periodo di tempo che intercorre tra riparazione della ustione ed inizio del tumore;

d) la concorrenza di sfavorevoli condizioni aggiunte: suppurazioni, trattamenti in – congrui che ostacolano ripetutamente la riparazione;

e) la sclerosi del substrato connettivale che può rendere ancora più precaria la nutrizione dell'epitelio soprastante;

f) la retrazione cicatriziale è più marcata nelle cicatrici da ustione,

g) lo stiramento ripetuto di un tessuto quale elemento aggravante delle perturbazioni della vita cellulare (trofismo cellulare epiteliale);

h) fenomeni di sofferenza metabolica nella parte centrale della cicatrice.

Le predette alterazioni tissutali, così come evidenziate da Testa e Lisai (1951) (27), variamente combinate, potrebbero determinare turbe della microcircolazione locale ostacolando i meccanismi immunitari cellulari ed umorali propri del sistema di " sorveglianza immunitaria " atti distruggere il " non sef " e potrebbero sottoporre i tessuti interessati ad una maggiore frequenza e rapidità delle mitosi atte a determinare i processi riparativi e quindi ad una più facile comparsa di " mutazioni".

Testa e Lisai (1951) (27) e Lampis (1950) (28) si sono intrattenuti sul carcinoma del palato duro da" foigu aintru " con un particolare studio presso la Clinica Chirurgica di Cagliari negli anni 1950 – 1951, avendo avuto occasione di osservare in pastori ed i contadini della Sardegna lo sviluppo di leucoplachie nella parte posteriore del palato duro, in base alla loro abitudine, appunto, di tenere il sigaro di- mezzato (1 /2 toscano), tenendo dentro la bocca la parte accesa, per un migliore gusto del fumo. Nella Clinica Chirurgica di Cagliari i due assistenti, avvalendosi della collaborazione di medici condotti, mobilitarono un numero di pastori sardi, combattenti della guerra 1915 – 1918, che avevano fumato " foigu aintru " , ed altri che fumavano in tale modo da anni. Il risultato fu sorprendente. Infatti, il cento per cento dei soggetti presentava leucoplasie del palato duro.

A giudizio di Lampis (1950) (28), la maniera caratteristica di fumare, comune a tutti i pazienti, era forse la cosa più importante, poiché assommava fattori irritativi oncogeni a condizioni tissutali particolari, favorenti, dapprima, lo sviluppo di una

leucoplachia e, poi, di una neoplasia (cicatrici vecchie da ustione). Infatti, la lesione cancerosa in questi pazienti si è instaurata, in tutti i casi, dopo moltissimi anni dalla lesione determinata da fattori fisico-chimici. Secondo Lampis (1950) (28), per l'eziologia delle leucoplasie " fogu aintru " valgono le medesime considerazioni che per le leucoplasie di differente eziologia, perché si tratta di fattori concorrenti sincarcinogenetici di cui taluno, per un dato momento, assume maggiore importanza. " Ciò vale – scrive Lisai (1951) (28 bis)- per le leucoplasie come per i carcinomi, sia cutanei che delle mucose ". Tra le cause delle leucoplasie e del carcinoma " foigu aintru " non si possono prendere in considerazione secondo Chiurco (1956) (29), i traumi diretti, meccanici, unici o ripetuti, giacchè il palato duro è poco soggetto a singoli traumatismi. Né si può parlare di ristagno di sostanze irritanti , né di scorie di decomposizione dei residui alimentari, sia pure in persone che curano poco l'igiene della bocca e dei denti. Pertanto, a giudizio di Chiurco (1956) (29) rimane l'importanza causale di due fattori che stanno alla base del determinismo di questa particolare leucoplasia e del carcinoma del palato duro: tabacco e calore (trauma termico ripetuto). Importanza eziopatogenetica hanno pertanto i prodotti della combustione del tabacco. Altro fattore eziologico che assume importanza è il trauma cronico termico a cui il palato è sottoposto per evidenti ragioni di vicinanza con la sorgente del calore.

Puccini (1954) (30) evidenziò la possibilità di tumori cutanei (carcinomi e sarcomi) correlati con cicatrici da ustioni e nel suo articolo presentò 13 casi.

Graev e Colombo (1966) (31) riportano il caso di un cuoco che, all'età di 6 anni, riportò una grave ustione di terzo grado da acqua bollente estesa all'avambraccio ed alla mano destra, dalla quale residuò una cicatrice lievemente retraente, in corrispondenza del terzo medio dell'avambraccio per discreto ispessimento dei tessuti, mentre negli altri tratti si presentava piana, liscia e lucente. All'età di 48 anni, il

paziente, mentre era intento in lavori di cucina, fu investito da un getto di olio bollente nel terzo medio dell'avambraccio destro in corrispondenza dell'antica cicatrice da ustione, determinandosi una ustione di secondo grado con eritema e con flittene, per l'estensione di una moneta da cento lire. Detta ustione, invece di regredire nonostante le cure, lentamente e progressivamente si trasformava in ulcera torpida. Il paziente fu ricoverato in un centro traumatologico. Un frammento della ulcerazione all'esame istologico risultò trattarsi di carcinoma spino cellulare, per cui fu eseguita l'amputazione dell'avambraccio. Fu riconosciuto il nesso causale fra la pregressa cicatrice da ustione, la ustione più recente e l'insorgenza del carcinoma spinocellulare e fu concessa dell'INAIL una rendita del 70 per cento.

Altre osservazioni di neoplasie correlate cicatrici da ustione erano state fatte da Dufourmental C. ed altri (1962) (32), Gaynor W.B. e Delashmitt R.E. (1957) (33), George P. e Bournet J. (1962) (34), Lavigne G. (1958) (35).

Bonadonna e Robustelli della Cuna (1988) (36) e Batsakis P.B. (1980) (37), Chretien P.B. ed altri (1985 (38) ammettono, nella eziopatogenesi delle neoplasie del cavo orale, l'importanza almeno della stimolazione termica protratta.

Butler M.L. (1977) (39) descrive un caso, premettendo che i pazienti con dolore addominale che deriva da forme patologiche del pancreas sono spesso non diagnosticati bene dall'inizio. Non esistono segni tipici patognomonici che indicano che il pancreas è fonte di patologia. Egli descrive quattro casi di pazienti esaminati successivamente ed uno studiato retrospettivamente che illustrano che l'eritema ab igne dell'addome oppure più in basso possono costituire un segno di pancreatite. Questi pazienti hanno utilizzato la borsa di acqua calda in modo appoggiata sull'addome o più in basso per placare il dolore. L'utilizza della borsa di acqua calda in questo modo è comune tra pazienti con diagnosi misconosciuta di

pancreatite. Il caldo manifesta la formazione di eritema ab igne. La presenza di pigmentazione è un segno di patologia organica che potrebbe indurre il medico a studiare il pancreas come sorgente del dolore delo pancreas. Un esempio quindi di " momento rivelatore " che non ha efficienza causale, come lo può perfino essere una concausa con minima efficienza lesiva, che non è né causa né concausa ma che pone l'attenzione del medico su una determinata regione anatomica, sede del tumore. [*Mi sia consentito di evidenziare che i " negazionisti " delle malattie professionali e dei tumori professionali vedono " momenti rivelatori " con eccessiva frequenza*].

Ceino A. e Marmo C. (1991) (40) descrivono un caso di carcinoma del palato di un minatore perforatore in miniera di carbone, deceduto all'età di 69 anni che, dal 1943 svolgeva l'attività lavorativa di minatore – perforatore. Già affetto da silicosi polmonare, con rendita del 75 per cento, elevata alla revisione dell'INAIL al 100 per cento. Nel febbraio del 1976, a seguito di un ricovero ppresso il Policlinico Gemelli in Roma per problemi respiratori, veniva ricoverato in ambiente ospedaliero. La diagnosi di dimissione fu di " Eteroformazione al palato molle in soggetto con silicosi polmonare ". Invano curato con brachiradioterapia, il paziente decedeva nel febbraio 1977. L'esame istologico evidenziava " carcinoma con aspetti paramalpighiani ". Il caso perveniva in giudizio. Infatti, da parte di INAIL la richiesta di reversibilità della rendita per silicosi polmonare ai superstiti veniva respinta in quanto – a giudizio di INAIL – la morte era stata causata da carcinoma del palato ulcerato, non già dalla silicosi polmonare. Il Consulente Tecnico di Ufficio, chiamato, quindi, a pronunciarsi sul nesso causale del decesso, concludeva che il paziente assicurato è deceduto : " *…. A causa del carcinoma del palato con metastasi polmonari in soggetto con pregressa grave insufficienza cardiorespiratoria per silicosi e che la malattia silicotica ha concausato in misura*

determinante la morte del periziando stessso. Omissis. E' questo (carcinoma spino cellulare) un processo neoplastico per lo più determinato da stimoli irritativi cronici come nel caso specifico, dal calore del sigaro toscano, da sempre fumato dal periziando tenendo in bocca l'estremità accesa (fogu aintru)".

NOTA: Ho riportato volentieri questo caso, già pubblicato da Antonio Ceino e da me nel lontano 1991, perché la giurisprudenza di merito è stata alquanto coinvolta per casi analoghi a questo. Finchè intervenne la Legge 27 dicembre 1975 n. 780, tuttora in vigore che all'articolo 4 così recita: " *Le prestazioni assicurative sono dovute: a) in tutti i casi di silicosi od asbestosi – con le loro conseguenze dirette – da cui sia derivata la morte ovvero una inabilità permanente al lavoro superiore al 10 per cento; b) in tutti i casi di silicosi ed asbestosi associate ad altre forme morbose dell'apparato respiratorio e cardiocircolatorio. In tali casi si procederà alla valutazione globale del danno. Le prestazioni di cui alla lettera b) del comma precedente si intendono dovute anche nei casi di morte derivata da silicosi o da asbestosi, associate ad altre forme morbose dell'apparato respiratorio e cardiocircolatorio* ". E, quindi, l'articolo 5 della medesima legge n 780/1975 specifica: " *La misura della rendita di inabilità permanente da silicosi o da asbestosi può essere riveduta, su richiesta del titolare della rendita o per disposizione dell'Istituto addicuratore, in caso cdi diminuizione o di aumento della attitudine al lavoro ed in genere in seguito a modificazioni fisiche del titolare della rendita purchè, quando si tratti di peggioramento, questo sia derivato dalla silicosi o dalla asbestosi che ha dato luogo alla liquidazione della rendita. Accertata l'esistenza di tale peggioramento assumono rilevanza, agli effetti della misura della inabilità complessiva da valutare, nei limiti ed alle condizioni dell'articolo 145 del Testo Unico (come modificato dall'articolo 4 della legge 27 dicembre 1975 n. 780), le associazioni della silicosi e della asbestosi con le forme morbose dell'apparato*

respiratorio. La rendita può anche essere soppressa nel caso di recupero dell'attitudine al lavoro nei limiti del minimo indennizzabile ".

Vengono pertanto, alla luce della legge 780/1975, valutate, nel caso della silicosi e della asbestosi, anche le compromissioni dell'apparato cardiovascolare e della tubercolosi polmonare.

Secondo l' interpretazione letterale del dettato normativo, quindi, appare che, nel caso quindi di neoplasie polmonari (come conseguenza di silicosi e di asbestosi), preso atto del dispositivo degli articoli 4 e 5 della Legge 27 dicembre 1975, n. 780, andranno valutate tutte le alterazioni dell'apparato respiratorio conco- mitanti e quindi dell'apparato cardiocircolatorio. La circostanza di doversi avere una migliore interpretazione del dettato normativo, ha indotto, poi, il Direttore Generale dell'INAIL, con notiziario n. 34 /1985 del 20 dicembre 1985, ad emettere parere sulla " *Indennizzabilità ai sensi dell'articolo 4 della legge numero 780/1975 delle metastasi polmonari di neoplasie insorgenti inizialmente su altri organi e tessuti* ". E così: " *E' stato posto il quesito se in base al disposto dell'articolo 4 della legge 27 dicembre 1975, n. 780, oltre ai casi di neoplasia primitiva polmonare associata a silicosi o asbestosi, debbano essere indennizzati anche le metastasi pol- monari di neoplasie insorgenti inizialmente su altri organi e tessuti. Dal punto di vista strettamente clinico è comprensibile la risposta negativa che si tenderebbe a dare in proposito, in forza della fondata considerazione che la stessa esistenza di metastasi polmonari di neoplasia extrapolmonare offre certezza di una diffusione ed evoluzione della malattia primitiva tali da fare considerare questa (e non la concomitante silicosi – asbestosi) causa idonea e sufficiente a determinare l'exitus del soggetto. Lo spirito tuttavia della legge non sembra consentire una interpretazione restrittiva della medesima. Sarebbe infatti ben difficile discriminare nel soggetto ancora in vita l'incidenza in concreto delle due diverse manifestazioni morbose ai fi-*

ni valutativi o contrastare tesi interpretative facilmente ipotizzabili considerato che le metastasi sono localizzate su tessuti già offesi dalle alterazioni causate dal biossido di silicio e più ancora dalle fibre di asbesto. La stessa lettera della legge fa peraltro esplicitamente menzione di ' tutti i casi di silicosi o di asbestosi associate ad altre forme morbose e dell'apparato respiratorio e cardiocircolatorio '. Pertanto qualsiasi manifestazione morbosa neoplastica associata a silicosi o asbestosi merita di essere inquadrata nel contesto dell'articolo 4 della citata legge ed essere ammessa al beneficio di legge ".

****

D'altra parte, Christopher G. ed altri (2014) (41) ritengono che il rapporto dell'eritema ab igne e tumori interni non è stato bene studiato negli ultimi anni; gli articoli pubblicati hanno focalizzato soprattutto l'attenzione su dispositivi che possono causare la caratteristica conformazione di iperpigmentazione reticolare oppure di tumori della cute che si manifestano in eritema ab igne di lunga durata. Il loro scopo asserito nell'articolo è mirato ad enfatizzare la capacità dell'eritema ab igne nel cau- sare tumori occulti. Gli autori hanno esaminato una donna di 66 anni per un rash sulla sua regione dorsale media che era caratterizzato da iperpigmentazione reticolare e diagnosticato come eritema ab igne. La paziente riferiva dolore cronico al dorso almeno da quattro mesi, per il quale le applicava una borsa di acqua calda per diverso tempo della giornata per ottenere sollievo dal dolore. Dopo avere effettuato ripetute visite ad un pronto soccorso per fare recedere il dolore ed avere subito una diminuzione di peso di 13,6 kg., la paziente ha effettuato una tomografia computerizzata dell'addome e della pelvi , che ha rivelato la presenza di una massa nella testa del pancreas. L'ultrasuonografia endoscopica con biopsia ha confermato una diagnosi di adenocarcinoma del pancreas. L'eritema ab igne è un eritema reticolare ed iperpigmentato localizzato

in un'area di cute che era cronicamente esposta al calore; tipiche fonti di calore includono strumenti come cuscini caloriferi, borse di acqua calda, lo stare in prossimità di caminetti, e, più recentemente computers portatili (laptop). La presenza di eritema ab igne richiede che va effettuata una seria anamnesi del paziente. Se il paziente riferisce che il dolore cronico lo assilla oppure che utilizza regolarmente strumenti atti a fornire calore, si potrebbe ottenere una completa rassegna dei sistemi utilizzati ed il paziente medesimo potrebbe essere inviato alla cura primaria per ulteriore valutazione. Quando sono presenti sintomi sistemici, ed una patologia si protrae, devono essere considerati tumori maligni primitivi o metastatici. Nella paziente qui osservata, l'eritema ab igne sulla parte media della regione dorsale costituiva un segno significativo di utilizzo di borsa calda nel trattamento di un cronico dolore nel contesto di una recente perdita di peso; la valutazione successiva della paziente ha rivelato la presenza di un carcinoma del pancreas. Una analisi di casi riportati in cui l'eritema ab igne è servito come un indizio di tumori maligni interni è stata riportata nel loro articolo dagli Autori. E questa analisi rilevava che la maggior parte dei tumori erano di carattere gastrointestinale (colon rettale, pancreatico, gastrico); e di minore comune associazione erano il tumore del polmone, del rene, della mammella e tumori ematici. In tutti questi casi l'eritema ab igne era localizzato nella cute sia nella sede degli organi malati sia a livello di altre sedi dove si irradiava ed erariferito il dolore. In sintesi, gli Autori ricordano che l'eritema ab igne è benigno, e che può essere associato al cancro in due differenti modi. Più comunemente, esso si presenta come fattore di rischio per lo sviluppo di neoplasie della cute con un eritema ab igne di lunga data, quali un carcinoma a cellule squamose, un carcinoma a cellule di Merkel, oppure un linfoma. Meno comunemente, esso presagisce un tumore maligno interno. Gli Autori mettono in evidenza che il proprio articolo tende a migliorare lo studio del più complesso scenario, in cui una storia di dolore cronico

sottostante dovrebbe comportare una completa revisione dei metodi di valutazione dal medico che effettua le prime cure. Sebbene non costituisce un segno, di per sé, di una malattia sistemica, l'eritema ab igne talvolta costituisce una stimmata di una malattia maligna interna, e il medico sagace non dovrebbe dimetterlo con la diagnosi di rash cutaneo. Vedi anche quanto riportato da: Butler M.L. ed altri (1977) (39), Mok ed altri (1984) (42), Muckolw ed altri (1990) (43).

NOTA: Ho riportato volentieri questo articolo di Cristopher G. ed altri da International Journal of Dermatology poiché è un esempio evidente che nel caso specifico una lesione causata da un agente anche cancerogeno (quali le radiazioni infrarosse), e cioè l'*eritema ab igne*, costituisce un *segno rivelatore* (cioè un fattore, un sintomo, un segno) che non riveste alcuna importanza nella *catena di causazione,* e che cioè non fa parte nel modo più assoluto di un meccanismo di causazione o di concausazione della patologia che, invece, è presente. Il dolore causato evidentemente dal tumore interno induce il paziente ad utilizzare una borsa di acqua calda che non causa il tumore interno ma che causa una lesione della cute, l'*eritema ab igne,* che pone il paziente ed il medico a focalizzare l'attenzione in particolare in quella regione anatomica, che nella fattispecie è la cute e la regione addominale di interesse internistico, sede di una malattia ben più grave, un tumore, che nella sua eziopatogenesi è del tutto indipendente dalla noxa, radiazioni infrarosse, che causano *eritema ab igne,* che può evolvere in epitelioma cutaneo, giammai in tumore di interesse internistico- oncologico.

Facciamo un break.

[In altra circostanza, invece, mi è capitato di essere testimone di una completamente errata interpretazione della corretta metodologia medico-legale

previdenziale. Un caso assai emblematico ed istruttivo di come la corretta metodologia medico legale previdenziale viene disattesa riguarda i casi di intossicazione da polveri metalliche inalabili e da diossine (tra cui la 3,4,7,8 - dibenzo-para-diossina) liberate da incendio delle strutture, anche in parti metalliche, e degli arredi di un famoso Terminal di un Aereoporto italiano dove:

1) in un caso con palese tosse secca stizzosa persistente e con respiro cavernoso (che erano del tutto obiettivabili secondo la " *Medicina dell'Evidenza* " e sensazione di raschio in rinofaringe da parte della paziente per cui alla medesima assicurata è stata diagnosticata " *depressione reattiva* " (che sarebbe quindi all'origine della tosse secca e stizzosa) a causa della *paura* per l'incendio e non già per reale intossicazione da parte dei predetti agenti tossici, dosati più volte da un Ente Nazionale Pubblico che si occupa di Sanità Pubblica, che, certamente, a causa di questo stato cronico e duraturo dell'apparato respiratorio, ignorandosi del tutto sia la evidente tosse stizzosa e l'atteggiamento continuo di *raschiare la gola* da parte della paziente, avrebbero dovuto indurre e senza alcuna riserva, a prendere in considerazione le conclusioni dell'Ente Pubblico circa le reali e gravi misurazioni degli agenti tossici liberati ed ad effettuare un consapevole e serio approfondimento e non già a " *liquidare* " il tutto e a rimettersi in modo del tutto cieco, al parere del tutto fuorviante del Medico Competente Aziendale. E, come poi dimostrato dal dosaggio della glutatione transferasi eritrocitaria, e dalla sua variazione nel tempo, si era trattato di un reale stato di intossicazione cronica subita dalla paziente. Infatti leggete quanto segue e quanto dedotto da un " *Parere pro- veritate* ":

" Omissis. D'altra parte, se il monitoraggio biologico evidenzia metaboliti specifici di un tossico (certamente anche nel caso degli agenti cancerogeni sia diretti, che agiscono direttamente come tali causando o concausando oncogenesi, che indiretti, che agiscono tramite loro prodotti metabolici, perfino facenti questi parte dei prodotti di detossificazione anche della Seconda fase del Metabolismo degli agenti xenobiotici), esiste, prima di potere individuare i prodotti inquinanti, compito non sempre facile, sia per la non compiuta conoscenza degli agenti inquinanti, sia perché isolatamente considerati possono, ancora a certe dosi, non rappresentare situazione di pericolo dal punto di vista puramente teorico, in riferimento ai Valori Limite sia nel caso dell'ambiente di vita che

nell'ambiente di lavoro, in situazione di effetto sinergico sia di tipo additivo che di tipo moltiplicativo, possono invece, in concreto, esplicare effetto tossico evidente, esiste – dicevo – la possibilità di dimostrare da una analisi di carattere biochimico, seppure di tipo aspecifico, la esposizione a sostanze tossiche. In sostanza le cellule del corpo umano sono "attaccate" da diverse " milizie " di tossici di " tipologia differente " che, unitamente, causano danno alle cellule, all'organismo. La dimostrazione di questa possibilità diagnostica è data da una ricerca effettuata da R., Fabrini, A. Bocedi, E. Del Grosso, L. Morici, G. Federici, A. Palleschi, G. Ricci (Collaborazione tra il Dipartimento di Scienze Chimiche e Tecnologiche dell'Università di Tor Vergata di Roma ed Ospedale Pediatrico Bambin Gesù di Roma), pubblicato su Biochemical and Biophisical Research Communications (426. 2012. 71 – 75).

Si premette che le glutatione trasferasi (glutatione S-trasferasi, GST) promuovono la detossificazione di numerose sostanze esogene ed endogene elettrofile tramite catalisi della loro coniugazione con glutatione ridotto. Alcune GST, tra cui la GSTP1-1, partecipano inoltre alla regolazione di processi quali l'apoptosi e la proliferazione cellulare mediante interazione con mitogen activated protein chinasi [Ruzza et al., 2009].
Alcune GST, in particolare la GSTP1-1, sono notoriamente sovraespresse in numerosi tumori umani, e tale sovraespressione concorre a conferire un fenotipo di poliresistenza a farmaci antineoplastici. Nel corso degli anni sono stati dunque identificati e studiati svariati inibitori di GST o profarmaci attivati da tali proteine; nessuno di essi, tuttavia, è attualmente in uso clinico per la terapia dei tumori [Ruzza et al., 2009; Sau et al., 2010].
Fra gli inibitori di GST ad oggi identificati si annoverano il 6-(7-nitro-2,1,3-benzossadiazol-4-iltio)esanolo (NBDHEX) e il suo analogo strutturale MC3181, entrambi inibitori potenti della GSTP1-1 umana e in fase di valutazione preclinica quali agenti antitumorali [Ricci et al., 2005; Pasello et al., 2011; De Luca et al., 2014]. Un primo obiettivo dell'attività svolta nell'ambito della Ricerca era l'ottenimento di informazioni circa la stabilità metabolica dei due candidati farmaci, considerata l'attuale assenza di informazioni a riguardo. Tale analisi è stata effettuata mediante l'utilizzo, quali fonti degli enzimi di biotrasformazione, di frazioni subcellulari epatiche microsomiali e citosoliche umane, murine, e di ratto. Sono state considerate in particolare le reazioni di ossidazione microsomiale mediata da enzimi richiedenti nicotinammide adenina dinucleotide fosfato ridotto (NADPH), di coniugazione con acido glucuronico, e di ossidazione citosolica mediata da enzimi adenina dinucleotide ossidato (NAD+)-dipendenti.
I risultati ottenuti mediante cromatografia in fase liquida ad elevate prestazioni (HPLC) e cromatografia liquida accoppiata a rivelatore spettrofotometrico a serie di diodi e spettrometria di massa tandem (LC-DAD-MS/MS) dimostrano come entrambi i composti in esame vadano incontro, in tutte le specie considerate, a glucuronidazione, con formazione di un solo prodotto di reazione, e ad ossidazione microsomiale richiedente NADPH, con formazione di almeno due metaboliti. L'NBDHEX, ma non l'MC3181, è soggetto inoltre ad ossidazione citosolica NAD+-dipendente mediata da alcol deidrogenasi, con formazione di un unico prodotto di reazione.
Il glucuronide dell'NBDHEX è stato ulteriormente caratterizzato mediante analisi di risonanza magnetica nucleare. Lo studio ha messo in evidenza l'esistenza di differenze interspecie nella velocità di glucuronidazione di entrambi i composti, e, nel ratto, di differenze tra i due sessi nella velocità di glucuronidazione dell'MC3181 e di ossidazione citosolica dell'NBDHEX.
Tra gli inibitori di GSTP1-1 ad oggi noti vi è anche l'antinfiammatorio-immunomodulatore sulfasalazina (salicilazosulfapiridina, SASP) [Ahmad et al., 1992], il quale, tuttavia, si mostra poco adatto all'utilizzo in vivo nella terapia dei tumori, principalmente a causa della scarsa biodisponibilità orale e della marcata instabilità metabolica, riconducibile per lo più alla presenza di un gruppo azoico [Klotz, 1985]. Una seconda parte del lavoro svolto durante la Ricerca ha avuto come obiettivo la valutazione in vitro di 30 nuovi analoghi strutturali della SASP quali potenziali inibitori della GSTP1-1 umana per il trattamento dei tumori. Tutti gli analoghi considerati (EML) si caratterizzano per la sostituzione del gruppo azoico tipico della SASP con un anello imidazolico. Ulteriori modifiche sono state apportate a carico della porzione sulfonamidica e/o aminosalicilica della SASP.
Sette dei 31 analoghi studiati (EML340, EML277, EML259, EML337, EML357, EML279, ed EML338) esercitano un effetto inibitorio nei confronti dell'attività coniugativa della GST isolata da placenta umana (principalmente GSTP1-1) superiore a quello della SASP; il legame azoico non appare dunque essenziale ai fini dell'attività inibitoria nei confronti dell'enzima.
In saggi di inibizione enzimatica basati sull'impiego delle proteine umane ricombinanti GST A1-1, M1-1 e P1-1, il

composto EML337 mostra un'inibizione preferenziale nei confronti della GSTP1-1. EML277 ed EML340 esibiscono invece marcata selettività d'azione nei confronti della forma GSTM1-1. Infine, gli esteri EML259, EML337 ed EML339 dimostrano, in esperimenti preliminari in vitro, attività inibitoria sulla crescita delle linee di melanoma umano A375 e SK-MEL 23, esprimenti GSTP1-1 [Depeille et al., 2005; Hoey et al., 2009].

I ricercatori, come sopra citati, Prof. G. Ricci e la sua equipe hanno dosato a livelli di contaminazione ambientale un enzima (Glutatione Transferasi – GST) che è in gra do di proteggere il corpo umano da un gruppo di composti tossici. Precedenti studi avevano infatti dimostrato che l'espressione della GST eritrocitaria (e- GST) aumen ta in conseguenza all'aumento di aumento di tossici circolanti nel sangue. La finalità della ricerca è stata quella di verificare se la e- GST (Glutatione Transferasi Eritrocitaria) possa rappresentare un un biomarcatore capace un pericolo da inquinamento ambientale per le persone. Lo studio ha interessato circa 500 soggetti volontari residenti in otto distinte aree nella Valle del Sacco, una regione della provincia di Frosinone, nel Lazio, ben conosciuta per il suo inquinamento atmo- sferico ambientale. Soggetti di sei aree hanno mostrato elevati livelli di e-GST compresi nel range da 18 % a 44 % confrontati con 400 soggetti volontari residenti nell'hinterland della capitale (Roma). I livelli più alti di GSTs sono presenti nelle aree dove il rischio di inquinamento è più altto (area 7 ed 8). Dato interessante, le donne residenti nella Valle del Sacco mostrano una maggiore espressione di e-GST rispetto agli uomini, possibilmente do-vuta al maggior tempo di esposizione alla contaminazione ambientale. Non è stata osservata una possibile alterazione ossidativa dell'attività di GST . In conclusione, lo studio ha dimostrato che e– GST (Glutation Transferasi Eritrocitaria) può rappresentare un precoce e sensibile segnale di inquinamento pericoloso per le persone.

Pertanto la paziente X X effettuava visite di controllo presso il Prof. Giorgio Ricci del Dipartimento di Scienze e Tecnologie chimiche dell'Università di Roma di Tor Vergata che emetteva la seguente certificazione:

" Il sottoscritto, Prof. Giorgio Ricci, Ordinario di Biochimica presso l'Università degli Studi di Roma " Tor Vergata " dichiara di avere effettuato nel periodo 2016 – 2017 alcune analisi su campioni ematici di sette dipendenti delle strutture aeroportuali sede dell'incendio in un Terminal (i cui nomi non vengono riportati per privacy). Tali analisi hanno permes so di quantificare alcuni enzimi e proteine ematiche che rappresentano biomarkers di stress ossidativo e tossicità ematica (Rif 1). In particolare è stata quantificata la glutatione transferasi eritrocitaria (biomarker di contaminazione ematica prodot-ta da una svariata quantità di differenti inquinanti), la catalasi (e-cat) e l'albumina ossidata (oxided albumin), biomarkers di contaminazione da tossine che produco- no stress ossidativo. I risultati mostrati nella figura sottostante sembrano indicare che i soggetti non siano esposti a contaminanti che producono stress ossidativo, men tre tutti mostrano un rilevante e generalizzato incremento della glutatione transfera-si eritrocitaria (e-GST) indicativo di esposizione a contaminanti chimici (Rif 1). E' interessante che il minore incremento di GST osservato nei lavoratori aeroportuali è stato riscontrato nel soggetto che lavora part – time. 'incremento osservato è para-gonabile a quello osservato nei pazienti nefropatici allo stadio IV della scala di gra-vità della patologia renale (CKD), stadio che precede l'entrata in dialisi di tali pazienti. Questi soggetti hanno un elevato grado di tossicità ematica determinando una insufficiente funzionalità renale. Tutti i risultati sopra descritti sono fortemente indicativi di contaminazione ambientale in alcune aree aeroportuali di XXXXXXXX, meritevole di approfondire analisi per l'individuazione e caratterizzazione chimica di tali inquinanti. A ulteriore supporto di tale conclusione vi è un interessante stu-dio scientifico, pubblicato su qualificata rivista scientifica statunitense, che descrive un rilevante incremento di concentrazione di glutatione transferasi ematica nella popolazione sana

residente nella Valle di Sacco, zona ad elevatissimo inquinamento ambientale (Rif. 2). E' importante notare che diversi lavoratori intossicati mo-strano valori di tale enzima superiori a quelli riscontrati nelle zone a più elevato tasso di inquinamento nella Valle del Sacco.

A specifica richiesta dell'interessata, comunico i risultati dei dosaggi enzimatici di una singola dipendente della struttura aeroportuale di XXXXXXXXX, la sig.ra X X.

Dosaggio del 03/03/2017

Glutatione transferasi 15,1 U/grHb Valore di soggetti sani 5,8 U/grHb

Catalasi 279 U /mgHb Valore di soggetti sani 225 U/ mg Hb

Dosaggio del 23/7/2018

Glutatione transferasi 10,3 U /gr Hb Valore di soggetti sani 5,8 U / gr Hb

Catalasi 289 U / mg Hb Valore di soggetti sani 225 U / mg Hb

Questi valori sembrano indicare una elevata esposizione della paziente a sostanze tossiche nel periodo al primo esame (03/03/2017) essendo l'espressione di glutatione quasi triplicata rispetto ai valori di soggetti sani abitanti in zone non in-quinate, mentre modesta sembra l'esposizione a sostanze ossidanti, come suggerito dal valore di catalasi, appena lievemente aumentato rispetto ai valori di riferimento.

Il secondo esame effettuato il 23.7.2018 mostra una consistente diminuzione della concentrazione di glutatione transferasi ematica, indicativa di un progressivo proces-so di detossificazione in atto. Il non completo ritorno ai valori basali indica tuttavia la persistenza di contaminanti tossici probabilmente assorbiti da strutture biologiche di natura lipidica e quindi a lenta eliminazione.

Si consiglia di ripetere il dosaggio della glutatione transferasi fra tre / sei mesi per ve rificare il processo di detossificazione in atto ".

In fede Prof. Giorgio Ricci

Rif. 1 A. Bocedi, A. Noce, R. Fabrini, N. Di Daniele, F. Galli, and G. Ricci. Erytrocyte glutathione transferase as a biomarker in kidney health and disease. In Biomarkers in kidney diseases (Patel and Preedy eds) , pp 577-598 (2016).

Rif. 2 R.Fabrini, A. Bocedi, E. Del Grosso, L. Morici, G. Federici, A. Palleschi, G. Ricci. Erytrocyte glutathione transferase: a novel biomarker to check environmental pollu-tion azardous for humans. Biochem. Biophys. Res. Commun. 426, 71 -75 (2012).

Contestualmente a tali misurazioni di laboratorio, la Sig.ra X X veniva più volte sottoposta a visita medica dallo pneumologo e proprio Medico Curante, che, in data 20.4.2017, così certificava: " Sig.ra X X., 41 aa., non fumatrice, non familiarità per asma né allergopatie; microcitemia eterozigote; esposta ai fumi dell'incendio del Terminal 3 (6 – 7/ 5 / 2015) in quanto dipendente aziendale della azienda Dolce e Gabana. Fino ad allora buona salute; accesso al P.S. Aeroporto trattata con steroidi ed antidolorifici, dopo alcuni giorni disfonia e faringodinia, poi tosse stizzosa ostinata che si presenta tuttora; va-lutata da più specialisti con es. spirometrici, risultati nei limiti (non visionati). TC torace 2015 sostanzialmente nei limiti. Obiettività nei limiti, SpO 2 98 %, Spirome- tria normale. Si richiede TC torace senza m.d.c. ad alta risoluzione con acquisizioni in inspirazione ed espirazione per ricerca " bronchiolite " in soggetto esposto ai fumi di incendio aeroportuale. - Bramacedil gola spray: 2 spruzzi 4 volte al dì - Foster 100/6 Spray: 2 puff mattina e sera più 1 puff al bisogno max altre 2 – 3 volte nelle 24 ore - Singular cp 10 mg: 1 cp ore 22 fino a controllo - Aerius 5 mg cp 1 cp ore 19 per 30 giorni ".

Il Medico, che quindi concludeva dando indicazioni per un sei per cento di Danno Biologico con una diagnosi di ordine esclusivamente psichica di " *depressione reattiva* ", oltretutto, aggiungeva la beffa al danno, riportando nella sua relazione " " La visita psichiatrica ed i test somministrati hanno evidenziato una condizione di " *Sindrome mista ansioso – depressiva in reperto anamnestico di disfunzioni vegetative somatiformi, in soggetto con tratti significativi di personalità istrionico narcisistica* ". Non è stato scritto né che la Signora X.X. è ipocondriaca, né che simula, né che pretesta la sintomatologia. Si scrive che ha "*personalità istrionica – narcisistica"*. E qui consultiamo il dizionario della lingua italiana Zingarelli, Edizione 2008, a pagina 1196, circa il significato " *istrionico* ". Si tratta di aggettivo proveniente da " *istrione* ", vocabolo di origine etrusca. I significati riportati sono: 1) Nell'antica Roma, attore di teatro; 2) (Spregiativo) Attore di poco conto. Attore che recita con enfasi caricata per suscitare nel pubblico facili e forti emozioni; 3) Persona che si comporta in pubblico come se stesse recitando, assumendo atteggiamenti ostentati o simulati. In sintesi: Commediante. Vediamo quindi il termine narcisistico a pagina 1446 sempre del Vocabolario Zingarelli, Edizione 2008. L'aggettivo deriva dalla parola narcisismo: (da Narciso, personaggio mitologico che si era innamorato della propria immagine). E quindi: 1) in psicoanalisi: Concentrazione dell'energia psichica su alcuni aspetti di sé in contrapposizione agli oggetti esterni; 2) Ammirazione eccessiva di se stessi o apprezzamento esagerato delle proprie qualità. Non si comprende di cosa avrebbe dovuto vantarsi la Signora X.X., compiacendosi come il personaggio mitologico Narciso: di avere una tosse stizzosa secca, fastidiosa, accompagnata da faringodinia e sensazione di raschio nelle vie respiratorie, che le ha causato e le causa anche disagio nella vita sociale, che le ha provocato problemi

sul posto di lavoro per protratta assenza per individuarne le cause? Oppure dare al prossimo dimostrazione di sapere ben simulare, ben pretestare il sintomo tosse per fare concorrenza ai " *caratteristi* " del teatro, del cinematografo, della televisione, di Internet, richiamandosi all'" *intonarumori* " del teatro Futurista, dove però ai marchingegni " *intonarumori* " del teatro Futurista, si sostituisce " *tosse umana* " ? E che c'è di bello nel recitare questa " *tosse secca e stizzosa ?* " Che c'è di bello nell'autocompiacersi di soffrire dal maggio 2015 di questa " *tosse secca e stizzosa* ? ".

Continuiamo il break

2) Altro caso che mi è rimasto bene in mente è quello di altro paziente rimasto intossicato nelle medesime circostanze dell'incendio con la esposizione ai medesimi agenti tossici (polvere metallica e diossina tra cui 3,4,7,8 – dibenzo-para-diossina) con insorgenza di fibrosi polmonare ingravescente la cui correlazione causale con l'evento - intossicazione da incendio di locale a struttura metallica e di arredi - è troppo evidente in virtù della ingravescente evoluzione peggiorativa della fibrosi polmonare, attestata da più TAC del torace effettuate nel tempo, che mostrano alterazioni evolutive ed ingravescenti (Non esiste da nessuna parte radiografia del torace, TAC del torace, o altra indagine strumentale che testimoniasse che il paziente soffrisse in precedenza di qualsivoglia patologia dell'apparato respiratorio). Valutato con il 10 per cento di Danno Biologico, in causa, invece ha ottenuto il 37 per cento, previa Consulenza Tecnica di Ufficio. Chi ha attribuito il dieci per cento ha effettuato uno scorporo della grave sintomatologia clinica del paziente tenendo conto di una del tutto immaginaria preesistente patologia non documentata da nessun esame strumentale. Paziente che fino a quasi due anni circa prima della intossicazione giocava in squadre di pallone, seppure non di valenza nazionale. Ed ora, con il 37 % di Danno Biologico, per giunta sottostimato rispetto alla gravità della situazione clinica successiva, molto peggiorata, con costrizione di rimanere a casa per parecchi giorni all'anno a causa di frequenti infezioni dell'apparato respiratorio curate con frequenti terapie antibiotiche, il malcapitato paziente si trova nelle condizioni di " *persona fragile* " a dovere fronteggiare la pericolosa pandemia da Covid – 19, che miete tante vittime nei soggetti predisposti, come il medesimo.

Le parti salienti dei pareri, con cui al paziente veniva negato il pieno nesso causale, in una prima fase di " *riesame* " (a danno del paziente dopo che il Dirigente Medico DM2 aveva effettuato la valutazione e, quindi, non ammesso da nessuna norma e procedura e/o consuetudine) , secondo una logica né prevista dalle procedure e dalle consuetudini, né documentata, ma solo *pretestuosa* in tutta la sua evidenza, e con l'effetto di creare un maggior danno al malcapitato paziente sia sul piano della

sfera psichica che materiale. Laddove poi – lo si è già scritto – la negazione di un diritto indennitario nei confronti di un infortunato e/o di un tecnopatico, che ha ragioni da vendere, e né simula né pretesta, ha delle ricadute tutto prevedibli sulla salute del paziente, a causa dello stato di ansia, di stress, di rabbia che determina a costui oltre il già evidente danno psico-fisico, anche secondo la Medicina dell'Evidenza, si può sintetizzare in questi punti:

1) convinzione sulla situazione inerente l'apparato respiratorio del paziente antecedente alla esposizione ai prodotti derivati dall'incendio, che appare *pretestuosa* e non appoggiata su alcun elemento obiettivo e convalidato in sede di consulenza tecnica di ufficio;

2) convinzione del tutto peregrina che l'Istituto avrebbe potuto confutare indagini ambientali prodotte dalle strutture regionali e nazionali, quali perfino l'Istituto Superiore di Sanità il cui parere era inequivocabile circa l'esistenza e la gravità dell'inquinamento ambientale del posto di lavoro;

3) mancanza assoluta di conoscenza degli effetti tossici che possono essere causati dalle particelle metalliche ultrasottili presenti nei fumi derivati dall'incendio;

4) accanimento oggettivo di volere negare un fatto evidente dai dosaggi plurimi effdettuati da strutture pubbliche a volere dare anzi maggiore credito ad una struttura privata;

5) accanimento poi non fondato su nulla nel negare la Medicina della evidenza;

6) il dovere di garanzia nei confronti del paziente è stato completamente disatteso.

Eppure, in sede di consulenza tecnica di ufficio, come da atto di ricorso giudiziario del paziente, essendo andata discorde la collegiale medica (*provocato inutilmente questo perché di contenzioso in Italia ce ne è poco e quindi dobbiamo incrementarlo….*), si evincono come riassunti nella essenza i seguenti fatti:

1) dopo esposizione a fumi di incendio (giorno 7 del mese di maggio 2015) veniva visitato il 30.5.2015 presso il presidio sanitario con diagnosi di " *broncospasmo e faringite acuta* " con due giorni di prognosi. Presso lo stesso presidio sanitario, il 9.9.2015 veniva effettuata una diagnosi di *"…faringodinia, dispnea e tosse che perdura da circa due mesi e per la quale ha eseguito, tramite il curante, Amoxicllina ed Acido clavulonico per 10 giorni senza miglioramento. In seguito alla presenza di espettorato consistente esegue TC SC torace, in data 8.9.2015 che ha evidenziato addensamento parenchimale al 10° segmento a destra ….*" E disponeva la riapertura dell'infortunio sul lavoro. Si può dedurre che pertanto il paziente dall'epoca dell'incendio (7

maggio 2015) è stato esposto alle inalazione di sostanze tossiche (come individuate sopra nel precedente parere pro veritate) per otto ore per i primi due mesi e per quattro ore successivamente fino al giorno 9.9.2015 (data in cui è stato ricollocato sotto infortunio sul lavoro); con probabile interruzione di ulteriori 7 giorni prescritti dal proprio medico curante, in data 18.5.2015, a causa di " *tracheobronchite* ", e di ulteriore periodo di interruzione di lavoro per prescrizione del medico curante a causa di " *tosse, catarro e difficoltà respiratoria ".*

2) La TAC dell'8.9.2015 evidenziava " *… sfumato addensamento polmonare al 10° segmento polmonare di destra con broncospasmo aereo compatibile con fenomeni flogistici in atto, di circa 5 cm di diametro. Sottile stria disventialatoria con raccordo mediastinico a destra…*".

3) Il 9.9.2015 da una visita pneumologica, effettuata presso struttura privata, risultava un quadro di polmonite bilaterale a lenta evoluzione.

4) Il 10.9.2015 il Medico Internista dell'INAIL allì'esame clinico – obiettivo eviden- ziava " *… ronchi diffusi su tutto l'ambito bilateralmente, presenza di tosse produttiva…"*.

5) Il 22.9.2015 lo specialista pneumologo dell'INAIL gli diagnosticava " *Broncospasmo, disturbi alle prime vie respiratorie in seguito a prolungata esposizio- ne a fumi tossici. Tracheo-bronchite, tosse, catarro, dispnea da sforzo. Assume mu- colitici* ",

6) Il 22.9.2015, un esame spirometrico effettuato presso l'INAIL, mette in evidenza " *Lieve defici funzionale ventilatorio ostruttivo a livello delle vie aeree. Buona colla- borazione (FEV1 / VC 71)* ".

7) Il 14.12.2015 ad una visita pneumologica presso Medico privato viene certificato " *… bronchite ipersecretiva batterica persistente / resistente alle terapie …"* .

8) Il 13.1.2016 l'esame endoscopico bronchiale, effettuato presso il Policlinico Agostino Gemelli in Roma, mette in evidenza " *…Abbondanti secrezioni purulente diffuse. Diffusa iperemia della mucosa …* ".

9) il 16. 1.2016 il risultato del lavaggio bronchiale, eseguito presso il Policlinico Gemelli di Roma, mostra positività per Haemofilus influenziae.

10) Il 20.1.2016 un ulteriore esame spirometrico, eseguito presso l'Ospedale San Giovanni Calabita – Fatebenefratelli di Roma mette in evidenza un quadro nei limiti della norma.

11) Il 3.2.2016 controllo pneumologico presso il Policlinico Gemelli di Roma che riassume il quadro clinico sopra documentato.

12) Il 4.2.2016 una ulteriore TC del torace, eseguita presso struttura privata, mette in evidenza " *… strie fibrotiche nella sede dei pregressi addensamenti parenchimali già descritti, nel contesto di entrambi i lobi inferiori. Concomitano piccole bronchie- ctasie da trazione e la presenza di modesto*

impegno flogistico delle piccole vie aeree. Un minimo impegno flogistico delle piccole vie aeree si osserva anche a livel-lo del lobo medio, sul versante anteriore. Esiti fibrotici sono evidenti anche in sede antero-basale sinistra, nel contesto della lingula …".

13) Il 16.2.2016 prescrizione del Medico curante di terapie farmacologiche ed accertamenti nel periodo compreso tra il 24.8.2015 ed il 21.10.2015.

14) Il 17.5.2016 ulteriore visita pneumologica presso Policlinico Agostino Gemelli di Roma, con prescrizione di esame colturale dell'espettorato con antibiogramma.

15) Il 31.5.2016 copia del certificato di visita pneumologica, eseguita privatamente, con prescrizione di terapia polifarmacologica.

16) il 20.7.2016 visita pneumologica certificata eseguita presso l'Ospedale San Giovanni Battista in Roma, con obiettivazione di *"… bronchite cronica con bronchi- ectasie e verosimile colonizzazione batterica da inalazione di sostanze tossiche ".*

17) Copia di referto di TC del torace ad alta risoluzione, eseguita presso l'ASL RM/D, con riscontro di " … grossolana placca di fibrosi retraente subsegmentaria basale destra; nella regione contigua si osserva enfisema vicario e bronchiectasie moniliformi con fenomeni di trazione. Si segnale in sede basale un'altra formazione fibrosa in regione anteriore. Al confine con il lobo medio verosimilmente della stessa origine. Esteso enfisema centrolobulare con fenomeni bronchiolitici diffusi bi-lateralmente. Linfonodi reattivi sono rilevabili in sede mediastinica ".

18) Il 20.12.2016: copia del verbale redatto dalla competente Commissione per l'accertamento dell'handicap della ASL RM/3, con giudizio di portatore di handicap grave e di non rivediblità prima del triennio.

19) Il 3.42017 copia del certificato di visita pneumologica, eseguita presso l'I.N.I. di Grottaferrata, con prescrizione di esame colturale dell'escreato con antibiogramma.

20) 21.6.2017: copia del certificato di visita psichiatrica, eseguita presso la ASL RM/D con prescrizione di terapia psicopolifarmacologica.

21) 18.10.2017: copia del certificato del Dipartimento di Salute mentale della ASL RM/3, attestante che il paziente era seguito dal 19.4.2016 per " *Sindrome ansioso-depressiva reattiva ad importanti problemi medici in ' trattamento polipsicofarmacologico e di sostegno '*.

22) 18.10.2017: copia del certificato di visita pneumologica, eseguita presso l'I.N.I. di Grottaferrata riassumente i quadro clinico documentato e con riscontro di peggioramento della sintomatologia respiratoria.

23) 24.10.2017 copia del certificato del Medico di Base, con prescrizione di terapia psicofarmacologica,

24) 21.2.2018: copia del certificato di visita pneumologica, eseguito presso l'I.N.I. di Grottaferrata, riassumente il quadro clinico documentato e con riscontro di peggio- ramento della sintomatologia respiratoria.

25) 28.11.2018: Copia del certificato di Pronto Soccorso redatto presso l'Ospedale G.B. Grassi di Ostia –Lido Roma per " *Polmonite basale destra in paziente con fibrosi polmonare* ".

26) 29.11. – 7.12. 2018: Copia della Scheda Clinica di dimissione redatta al termine del ricovero avvenuto in tale periodo presso il Policlinico L. Di Liegro di Roma per " *Polmonite in paziente con fibrosi polmonare* ".

27) 5.12.2018: Copia della consulenza psicologica eseguita presso il Policlinico L.Di Liegro di Roma, riassumente il quadro psicopatologico documentato.

28) 7.1.2019: Copia del certificato della ASL RM/3, con invio in Pronto Soccorso per bronchite.

29) 11.1.2019: Copia del referto di esame colturale dell'espettorato, eseguito presso struttura privata, con riscontro di positività per Streptococcus pneumoniae e Aspergillus niger.

30) 30.1.2019: Copia del referto di esame colturale dell'espettorato, eseguito presso il Policlinico Umberto I di Roma, con riscontro di positività per Branhamella catarrhalis.

31) 6.2.2019: Copia del certificato di visita pneumologica, eseguito presso il Poli- clinico Agostino Gemelli di Roma, con obiettivazione di *"… bronchite cronica con frequenti riacutizzazioni complicata con focolai broncopneumonici. Colonizzazione delle vie aeree multimicrobica resistente clinicamente alle terapie mediche* " e prescrizione di terapia riabilitativa respiratoria e polifarmacologica.

32) 15.2.2019: Copia del certificato di visita pneumologica, eseguita presso l'I.N.I. di Grottaferrata riassumente il quadro clinico documentato.

Il fatto che più sorprende in questa seconda vicenda, è che, mentre nella relazione di riesame dell'Istituto Previdenziale, quasi questa fosse mirata se non nelle intenzioni, quantomeno nel risultato, ad operare un vero e proprio accanimento nel contestare la patologia del paziente, emerge che, oltretutto, in epoca antecedente l'episodio di intossicazione da prodotti di fumi di incendio, il periziando, come confermato dall'attestazione della A.D.S. Borgorosso F.C. di Roma,

era stato tesserato nella categoria " Campionato d'Elite " per la stagione 2013 – 2014. Ed era stato anche tesserato per le stagioni dal 2008 al 2012 alla A.D.S. Virtus di Roma, come da attestato . Ed ancora, il Consulente Tecnico di Ufficio ha preso atto della copia della dichiarazione redatta dal Comitato Regionale Lazio – Lega Nazionale Dilettanti di Roma, attestante che il periziando era stato tesserato presso la Società A.S.D. del Divino Amore dal 13.11.2010 al 16.7.2012. Certamente se avesse già sofferto di grave patologia polmonare evoluta come sappiamo, come avrebbe mai potuto giocare a foot-ball ?

Fatto sta' che la consulenza tecnica di ufficio ha confermato invece il nesso causale della prima valutazione effettuata dall'Istituto Previdenziale del 30 per cento di Danno Biologico e per il 37 % di valutazione per l'applicazione degli istituti accessori, attribuendo una valutazione del 37 per cento per il Danno Biologico con la diagnosi medico legale di: "*dispnea da sforzo medio in tracheobroncopneumopatia cronica secondaria alla inalazione d sostanze chimiche da combustione (incendio sul luogo di lavoro avvenuto il 6.5.2015) con evoluzione enfisematico-fibrotica, brochiectasie ed infezioni ricorrenti in trattamento farmacologico continuo; sindrome ansioso -. depressiva in trattamento polipsicofarmacologico e di sostegno "*.

Insomma si è trattata di una " *bravata* " che ha procurato maggior danno a tutti: quella di avere costretto il paziente ad un contenzioso (che ritengo ancora una volta inutile) avendo confutato, e senza alcun fondamento concreto, l'interpretazione dei dosaggi ambientali più volte ripetuti da struttura pubblica per giunta autorevole sostenendo quelli " *di parte* " del Medico Competente Aziendale, e una patologia la cui diagnosi derivava dalla Medicina della evidenza. E quali erano le diverse mire di chi ha fatto questa cosa: all'interno ed all'esterno ? Io non mi pronuncio perché " *non ho parole* ". L'omissione da parte del Responsabile Amministrativo nel dare senza alcun indugio corso alla rendita già costituita è di carattere grave ed è costata anche danno economico all'Ente che ha avuto torto in giudizio. E non avrebbe potuto essere altrimenti.

Poi ci sarebbe molto di più da parlare circa questi due casi molto emblematici e di altri casi analoghi, che sollevano problematiche che devono essere risolte circa la eticità e la terzietà della Medicina del Lavoro e della Medicina Legale anche Previdenziale. Laddove, Emile Zola, appunto, oggi scriverebbe *" J'accuse. Jaccuse que souvent l'Industrie, l' Haute Finance, la connivence de nombreuses hommes politiques et du syndacat, la complicité des Institutions avec l'objectif de la sauvegarde des travailleurs sont responsables de beaucoup de graves maladies professionnelles et du déces d'un très grande nombre de humains, en conséquence*

des agents carcinogenics, et du manquè indemnisation ". Ma non si può per esigenze di spazio.

In Appendice al presente Capitolo ho ritenuto di riportare tre allegati sulla: 1) Responsabilità professionale del Medico Legale con Linee Guida ancora mancanti ai sensi dell'articolo 5 della Legge Gelli / Bianco; 2) Responsabilità Professionale del Medico Competente; 3) Responsabilità Professionale del Medico Previdenziale INPS: buona traccia per scrivere riguardo alla responsabilità, comunque, del Medico Previdenziale anche INAIL].

Per *il diritto di garanzia* da parte del paziente e per *l'obbligo di garanzia* da parte della Struttura Sanitaria nei confronti del paziente, che possono essere violate, si veda quanto già scritto da me in un Capitolo precedente. Anche nei casi sopra citati appare lapalissiano che il " *Diritto di garanzia* " non è stato affatto esaudito.

Ecco, quindi: l'articolo di Cristopher G. ed altri, sopra riportato (2014) (41), ci mette in guardia dal confondere il *momento rivelatore* con una *causa* o *concausa* efficiente e determinante, eritema ab igne causato da utilizzo di borsa calda (e quindi radiazioni infrarosse) per placare il dolore di soggetto affetto da carcinoma del pancreas, in quanto l'eritema ab igne in questo caso provocato da radiazioni infrarosse, è del tutto privo di caratteri tali da farlo partecipare alla catena causale che ha determinato il cancro del pancreas. Ma è anche vero: che il Medico che ha negato che l'intossicazione cronica da agenti metallici e da diossina sviluppatisi a seguito dell'incendio di locale metallico e di altri arredi in un noto Aereoporto d'Italia ha fatto anche confusione, nella epicrisi che deve sottendere un sereno ed equilibrato studio del nesso di correlazione causale, ha fatto confusione, dicevo, con il concetto medico – legale di *momento rivelatore*, che non è causa o concausa ma semplice occasione con cui si viene a conoscenza di una malattie comunque preesistente e indipendente dall'evento con *momento sciogliente* o *momento liberatore* (attenzione: anche esso dotato di valore causale, seppure di piccola entità, nel determinare un evento lesivo), che può essere, magari, utile ed in altre circostanza qualificare come tale per potere graduare la pena in campo di processo penale, e giammai in ambito previdenziale - fermo restando che, come documentato molto bene dal suddetto Ente Pubblico Nazionale con molteplici dosaggi e non solo uno, gli agenti tossici erano in quantità notevole, tale da rispettare il criterio di adeguatezza lesiva ed il criterio quantitativo idoneo, come anche idoneo sotto il profilo del criterio qualitativo e modale (dispersione nell'aria degli agenti tossici con assorbimento per via aerea da parte dell'organismo). E pertanto, la intossicazione da prodotti derivati nella fattispecie di incendio ha la dignità di vera e propria causa. Pertanto la valutazione del sei per cento,

attribuendo alla paziente la diagnosi non prevista poi dal DSMV di " *Sindrome mista ansioso – depressiva in reperto anamnestico di disfunzioni vegetative somatiformi, in soggetto con tratti significativi di personalità istrionico narcisistica* ", e la valutazione del Danno Biologico del dieci per cento nell'altro caso concluso in contenzioso, appare completamente frutto di un risultato da *gioco a dadi.*

E ancora, alla luce di questi due casi, descritti in modo sommario e sintetico, la valutazione del sei per cento di Danno Biologico nel primo caso nel soggetto con " *personalità istrionica – narcisistica* " secondo il collega, e la valutazione del dieci per cento nel secondo, omettendo poi, oltretutto, l'applicazione contabile dell'*atto di ufficio* di una valutazione del trenta per cento, già eseguita in modo regolare ben motivata e che, poi, ha avuto conferma in contenzioso, anzi, con il trentasette per cento di Danno Biologico, dimostrano in quanta scarsa considerazione può accadere che sia tenuta la salute umana. (*Che ne direbbero i proprietari dell'Aeroporto in questione ed i Sindacati di allora ?*). Quando poi, apparirebbe nel caso della " *depressione reattiva* ", che la paziente non sia stata sottoposta né a visita psichiatrica né alla somministrazione di tests, almeno a quanto dedotto dalla paziente e dalla documentazione sanitaria alla medesima consegnata e quindi di quanto allegato nella sua Cartella Clinica.

Break, non piacevole, anzi, anche per certi aspetti struggenti, terminato qui.]

°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°

Ritorniamo alla rassegna degli articoli sul rapporto tra eritema ab igne da R.I. ed e-ritema ab igne ed epitelioma cutaneo.

Arrington J. H. e Lockman D. S. (1979) (44) descrivono il caso di una donna di 60 anni di età che aveva una grande lesione ipercheratosica e papule e placche ipercheratosiche multiple sulla parte più bassa delle gambe in zone di eritema ab igne. L'esame istologico della lesione più grande ha mostrato un carcinoma iperplastico in situ e le lesioni multiple più piccole hanno mostrato gradi variabili di cellule squamose atipiche ed elastosi dermica. Istologicamente, queste lesioni erano identiche alle lesioni atipiche indotte dalle radiazioni solari: ciò che indica che il carcinoma a cellule squamose che si manifesta nell'eritema ab igne può essere simile al carcinoma attinico.

In una lettera indirizzata al J. Am. Acad. Dermatol. Maya Bilic e Brian B. Adams (2004) (45) hanno descritto il caso di un uomo di 50 anni che presentava una storia clinica nelle ultime due settimane di una chiazza asintomatica sulla sua coscia destra. All esame clinico, c'era una chiazza abbastanza ben definita, marrone, lievemente eritematosa reticolare, sulla coscia anteriore destra. Questa eruzione a – sintomatica si era manifestata due settimane dopo che il paziente aveva acquistato un nuovo computer portatile (laptop). Il paziente era un analista informatico di sistema che impiega una considerevole quantità di tempo di ogni giorno per utilizzare il computer. Il medesimo aveva con molta frequenza sistemato il computer sulla faccia anteriore della coscia destra durante il lavoro. Egli ha smesso di appoggiare il computer sulle cosce dopo avere sperimentato un discomfort dal calore emesso dalla base del laptop. La lesione era isolata sulla faccia anteriore della coscia destra, poiché la fonte di calore (radiazione ottica) era localizzata sulla base destra del computer. L'eritema ab igne insorge sempre come lieve eritema localizzato. Ripetute esposizioni a calore moderato possono esitare in eritema reticolare, iperpigmentazione, telangectasie, squamanti ed atrofia; sono state anche riportate bolle sub epidermiche. Storicamente, l'eritema ab igne è stato comunemente visto sugli stinchi di coloro che hanno lavorato di fronte a fuochi o stufe al carbone. L'eritema ab igne compare sulla cute esposta di individui che sono seduti davanti a focolari, caloriferi, sorgenti di vapore caldo e focolai accesi nella foresta. Esso è anche visto dopo ripetute applicazioni di borse di acqua calda e di scaldini utilizzati per trattare indisposizioni come il dolore addominale ed il dolore cronico della schiena. Arredi con unità calorifere, riscaldamento di autovetture e termocoperte sono sorgenti addizionali riportate in letteratura di eritema ab igne. Le alterazioni istopatologiche comprendono ipercheratosi, atrofia epidermica, atipia squamosa, e dermatite limitrofa con cheratinociti necrotici. Può anche essere os – servata una accresciuta massa di tessuto dermico elastico. Istologicamente, l'eritemaab igne è simile alla cheratosi attinica, e queste lesioni, per questo motivo, sono definite " cheratosi da calore ". Le analogie tra la cheratosi attinica e la cheratosi da calore suggerisce che il calore può indurre modifiche dell'epitelio come il risultato di mutazione clonale nella medesima maniera che la luce ultravioletta produce modifice epiteliali. Gli Autori evidenziano che sono stati riportati in lettteratura rari casi di carcinoma delle cellule squamose (SCC) e di carcinoma di Merkel che si manifestano nelle lesioni di eritema ab igne. I tumori indotti dal calore sono di solito epiteliomi squamo cellulari (SSC) ed insorgno dopo l'età di 30 anni. Gli Autori concludono che il caso da loro presentato illustra una non usuale dimostrazione attuale dell'eritema ab igne. E ciò, a loro giudizio, è importante per i medici per essere consapevoli delle nuove fonti di calore che possono causare lesioni cutanee correlate con il calore. Vedi anche: Wilkinson (1972) (46), Finlason ed altri (1996) (47), Page ed altri (1988) (48) , Flanagan ed altri

1996) (49) , Hurwitz ed altri (1987) (50), Meffert ed altri (1996) (51), Helm ed altri (1997) (52), Dellavalle ed altri (2000) (53), Johnson ed altri (1971) (54), Reed ed altri (1970) (55), Iacocca ed altri (1988) (56), Hewitt ed altri (1993) (57), Jones ed altri (1998) (58), Treves ed altri (1930) (59), Kaplan ed altri (1987) (60).

°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°

Marissa ed altri (2016) (61) riportano il caso di un uomo di 38 anni che era stato ricoverato in ospedale con diagnosi di porfiria acuta intermittente che si manifestava come dolore severo addominale, del dorso e delle estremità più basse. Il soggetto era stato trattato con liquido IV, emina e ossidecone. Era stato consultato un dermatologo per studiare un'area reticolata scura sulla parte più bassa del dorso e delle natiche. L'area non causava prurito. Egli aveva notato la lesione 3 – 4 settimane prima del ricovero ospedaliero. Il paziente aveva utilizzato un cuscino termo elettrico sulla parte più bassa del dorso ed era stato informato dal suo medico di base dopo che per diversi mesi aveva avuto sollievo dal dolore. Veniva fatta diagnosi di eritema ab igne data la storia del paziente di persistente esposizione della cute dove era localizzato il dolore. L'analisi istologica era coerente con la diagnosi di eritema ab igne. Il paziente era stato informato sull'uso del cuscino ter – mico ed era stato dimesso dopo il ricovero ospedaliero. Gli Autori ricordano che l'eritema ab igne inizialmente, come eritema transeunte pallido evolve verso un modello di iperpigmentazione reticolare con atrofia epidermica e teleangectasie dopo continuata esposizione al calore. Essi ricordano che, sebbene l'eritema ab igne è storicamente associato con esposizione a bracieri aperti e caminetti, la condizione è attualmente correlata a fonti di esposizione più moderne come i cuscini termici, caloriferi, riscaldamento di autovetture, e computers laptop. Poiché esso è causato da prolungata esposizione a fonti di calore a temperature insufficienti per causare scottature (tra i 37 ed il 113 ° Farheneith), l'eritema ab igne è tipicamente asintomatico. Data la natura asintomatica e la frequente difficoltà nella visualizza – zione della sede (specialmente quando si tratta della regione dorsale), i pazienti con eritema ab igne possono non accorgersi che essi hanno sviluppato questa der – matosi con iperpigmentazione. La biopsia della cute può dimostrare un range di segni, da un infiltrato sparso di tipo reticolare nelle lesioni iniziali ad atrofia epidermica, telangectasia, atipia cheratinocitica e deposizione di emosiderina. Più tardi, le lesioni stabilizzate possono dimostrare fibre aumentate di elastina, che possono far rilevare speciali macchie per la identificazione. Poiché le lesioni istopatologiche sono generalmente non specifiche, la biopsia è più utile ad escludere altre diagnosi differenti (come vasculiti cutaneea) piuttosto che confermare una diagnosi di eri – tema ab igne. Mentre l'eritema ab igne conduce ad una prognosi favorevole, il

cancro della cute squamo cellulare ed il carcinoma di Merkel sono stati riferiti come manifestarsi come lesioni di accompagnamento dell'eritema ab igne. Se la lesione di eritema ab igne continua ad evolvere oppure si ulcera, la biopsica può mettere in evidenza il suo ruolo di malignità. Vedi anche Jones C.S. ed altri (1988) (62) in " Development of neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma mixed with squamous cell carcinoma in eritema ab igne ".

°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°

Arnold Andreas W. ed altri (2010) (63) descrivono il caso di un ragazzo di 12 anni che ha giocato con i computer games per diverse ore al giorno con un laptop appoggiato sulle sue cosce. Dopo pochi mesi il ragazzo ha sviluppato una lesione reticolare marrone a livello sopra la gamba destra. Nell'articolo gli Autori si prodigano ad effettuare una review dell'eritema ab igne che comprende la sua origine da esposizione termica e che induce a cancro squamo cellulare della cute (Kang cancer, Kangri cancer e Turk cancer).

°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°

Riahi ed altri (2010) (64) riportano un caso di una ragazza di 19 anni asiatica che si è presentata per le prime cure dal medico con 2 mesi di storia di una iperpigmentazione reticolare sulle estremità più basse. Una visita dermatologica successiva ha messo in evidenza la diagnosi di eritema ab igne, anche tenendo conto che l'ana – mnesi ha messo in evidenza l'utilizzo da parte della ragazza di stufa con emissione di notevole calore mentre era al lavoro.

°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°

Sahl W.J. ed altri (1992) (65) descrivono il caso di una donna di 72 anni che manifestava iperpigmentazione reticolare nel cavo popliteo coerentemente con una storia di una frequente esposizione a stufa a gas per riscaldarsi. E' stata eseguita una biopsia che ha rivelato alterazioni coerenti con eritema ab igne come cheratinociti che mostravano displasie. La paziente è stata trattata con cicli di 5 – fluorouracile. E la biposia, dopo 5 mesi, ha dimostrato assenza di atipie cellulari.

°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°

T. Akasaka T. e S. Kon S. (1989) (66) descrivono due casi di due pazienti di sesso femminile, giapponesi, di 69 e 79 anni, con carcinoma a cellule squamose (SCC) che si sono sviluppati da un erythema ab igne (EAI) causato da irradiazione termica proveniente dall'utilizzo di un focolare incavato (irori in lingua giapponese) oppure

da un braciere sotto il pavimento coperto con un sopra una trapunta (kotatsu in lingua giapponese). L'eritema ab igne sulle ginocchia e sulla parte bassa delle cosce ha mostrato una pigmentazione reticolare alla sua periferia e poichiloderma al centro con moltissimi noduli cheratosici. In tutti e due i casi, il carcinoma a cellule squamose erano localizzati quasi simmetricamente sul terzo anteriore della parte più bassa delle cosce. Le lesioni neoplastiche erano circondate da moltissimi noduli cheratosici. Istologicsmente, questi noduli hanno mostrato una atipia delle cellule dell'epiderma, che indicano un carcima in situ somiglianti a cheratosi attinica oppure malattia di Bowen. E' stato anche fortemente suggerito che l'epitelioma a cellule squamose in questi pazienti si è sviluppato da noduli cheratosici. L'eritema ab igne ha giocato un ruolo patogenetico nel carcinoma cutaneo. T. Akasaka ha effettuato anche una review di casi di eritema ab igne (1998) (67).

BIBLIOGRAFIA

1) Parmia Forouzan, Ryan R. Riahi, Philip R. Cohen (2020): Heater – Associated Erythema Ab Igne: Case Report and Review of Thermal – Related Skin Conditions dal web. 1 - 9

2) Riahi R.R., Cohen P.R. (2012): Laptop – induced erythema ab igne: report and review of literatura. Dermatol. On line J. 49: 1314 – 1317.

3) Riahi R.R., Cohen P.R., Robinson F.W., Gray J.M (2010).: Erythema ab igne mimicking livido reticularis. Int. J. Dermatol. 49: 1314 – 1317.

4) McEnery-Stonelake M.E., Clark M.A. Vidimos A.T. (2020): Vulvar basal cell carcinoma ari- sing in the setting of repeated perilamp exposure. JAAD Case Rep. 6: 103 - 104

5) Corson E.F., Knoll G.M., Luscombe H.A., Decker H.B.(1949): Role of spectrale lenses in poduction of cutaneous chenges, especially epithelioma. Arch. Derm. Syphilol, 59: 435 – 448.

6) Bagazgoitia L., Bea S., Santiago J.L., Cuevas J., Juarranz A., Jaén P. (2009): Multiple basal cell carcinomas arising on a thermal-burn scar. Successful treatment with photodynamic therapy. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol., 23: 459 – 461.

7) Sisti A., Pica Alfieri E., Cuomo R., Grimaldi L., Brandi C., Nisi G.: Marjolin's ulcer arising in a burn scar. (2018) J. Burn Care Res., 39: 636 -639.

8) Arrington J.H., Lockman D.S. (1979): Thermal keratoses and squamous cell carci- noma in situ associated with erythema ab igne. Arch. Dermatol. 115: 1226 – 1228.

9) Wani I. (2010): Kangri cancer. Surgery, 147: 586 – 588.

10) Cohen P.R. (2020): Beach feet: a sand – associated thermal injurj to the soles of the feet and the plantar aspect of the toes. Cureus

11 Ozturk S. , Karagoz H. (2015): Severe sunburn after a hot air balloon ride: a case report and literature review. J. Travel Med. 22: 267-268.

12) Friedman Adam (2020): Erythema ab igne (Toasted skin syndrome, fire stains, ephelis ignealis, erythema ab calore). Dermatology Adviosor (dal web) 1- 6.

13) Preliminary report of the Conference on geographical pathology and demography of cancer. Oxford 1949. Cancer J. Nat. Giugno 1950.

14) Lisai T. (1951): Su una particolare forma di neoplasia del palato duro. Min. Chir.VI, 18.

15) Lampis V. (1950): Su tre casi di carcinoma del palato " foigu aintru ". Min. Chir. V, 5.

16) Redi R. (1954): Carcinoma del palato in fumatori “ foigu aintru “ (1954). Rass Clin. Sci. XXX, 3.

17) Racugno V. (1958): Leukoplakia of palate in smokers holding lighted end of cigarette inside mouth: pathogenic and clinical aspects of 300 cases. Radioter. Radiobiol. Fis. Medica, 1958; 13 (2): 157 – 166.

18) Racugno V. (1958): Carcinoma of the palate in smokers letting the fire burn inside of their mouths; pthogenetic, clinical & raditherapeutic report on 31 cases. Radioter. Radiobiol. Fis. Medica, 1958; 13 (4): 321.

19) Reddy C.R., Kameswari V.R. (1974): Oral exfoliative cytology in reverse smokers having carcinoma of hard palate. Acta Cytol. 18 (3): 201 – 204.

20) Sela B.A. (2002): Dermatological manifestations of smoking. Harefuah, 141 (8): 736 – 740.

21) Sthar H. (1930): Sulla questione del precancro. Zeitschut fur krebs forschung, 31 marzo.

22) Bauer K. H. (1949): Das krebsproblem. Heidelberg. Springer. Verlag. Berlin. Cottigen.

23) Nuytten J., Drissens J. (1936): Cancer sur balure apein quatre mois après l’accident. Annn. Anat. Path. Med. Chir. Paris I.

24) Lawrence V.A. (1952): Carcinoma arising in scars of thermal burns: with special reference to influence of age at burns on lenht of incuction period. Surg. Fryn. Obstrect, 95, 579.

25) Treves N., Pack G.T. (1930): Le dèvelopment du cancer sur lescicatrices des brulures. Rapport et analyse de 34 cas. Surg. Fryn and Obstret. Chicago T, 51.

26) De Felice L. (1946): Il carcinoma su cicatrice da ustione nel suo significato biologico. Arch. De Vecchi 8: 697

27) Testa G., Lisai T. (1951): Contributo allo studio degli epiteliomi insorti su vecchie cicatrici da ustione. Ann. Ital. Chir. 28: 205.

28) Lampis V. (1950): Su tre casi di carcinome del palato " fogu aintru ". Min. Chir. V, 5, 1951.

29) Lisai T. (1951): Su una particolare forma di neoplasia del palato duro. Min Chir. VI, 18, 1951.

29 bis) Chiurco G.A. (1954): Contributo alla conoscenza dei tumori professionali. Riv. Inf. e Mal. Prof. 325, XLI.

30) Puccini C. (1954): Tumori cutanei (carcinomi e sarcomi) su cicatrici daustione (13 osservazioni). Min. Med. Leg. 74: 3.

31) Graev M., Colombo S. (1966): Osservazioni casistiche in tema di rapporti fra traumi e tumori. Sicurezza Sociale. 5, 6, 7, 272.

32) Doufurmentel C., Mouly R., Preaux J. (1962): Cancer in old cicatrices of thermal burns. Press. Med. 70: 567.

33) Gaynor W.B., Delashmutt R.E. (1957): Malignant mesenchymoma arising in the scar of a thermal burn; report of a case. Am. J. Clin. Path. 28, 74.

34) George P., Bournet J. (1962): Epithéliome spinocellulare traumatique du dos de la main sur cicatrices de brulure ancienne. Problèmes médico-legaux. Arch. Mal. Prof. 23: 841.

35) Lavigne J. (1958): Epithélioma épidermoide de la main apparu moins de trois mois après une brulure de la mème region. Lyon Chir. 54: 282.

36) Bonadonna G., Robustelli della Cuna G. (2010): Manuale di oncologia medica. Ed. Masson. Milano. 2010.

37) Batsakis J.G. (1980): Tumors of the head and neck clinical and pathological considerations. Seconda edizione. William and Wilkins. Ed. Baltimore.

38) Chretien P.B., Johns M.E., Schedd D.R. e coll (Ed.) (1984): Head and neck cancer. Vol. I Proc. Int. Conference Baltimore 1984. B.C: Decker Inc. C.V. Mosby Co. St Louis. 1985

39) Butler M.L. (1977): Erythema ab igne: a sign of pancreatic disease. Am. J. Gastroenterol. 67: 77 – 79.

40) Ceino A., Marmo C. (1991): Oncologia e traumi. (Monografia). Casa Editrice Colosseum. Roma.

41) Christopher G. Bunick , Omer Ibrahim, Brett A. King (2014): When erytema ab igne warrants an evaluation for internal malignancy. Internat. J. of Dermat. 53, 7: 1-5.

42) Mok D.W.H., Blungart L.H. (1984): Erythema ab igne in chronic pancreatic pain: a diagnostic sign. J. R.Soc. Med. 77: 299 – 301.

43) Mucklow E.S., Freeman N. V. (1990): Pancreatic ascites in childhood. Br. J. Clin. Pract. 44: 248 – 251.

44) Arrington John H. and Lockman David S. (1979): Thermal Keratoses and Squamous Cell Carcinoma in Situ Associated With Erythema Ab Igne. Arch. Dermatol 115 (10): 1226-1228.

45) Maya Bilic, Brian B. Adams (2004): Erythema ab igne induced by laptop computer. (lettera) J. Am. Acad. Dermatol. giugno 2004. pp. 973 – 974

46) Wilkinson D.S. (1972): Cutaneous reactions to mechanical and thermal injury: In " Rook A., Wilkinson D.S., Ebling FJG Editors. Texbook of Dermatology. 2nd ed, Oxford (UK): Blackwell Scientific Publications. 1972. pp.435-436.

47) Finlason G.R., Sams W.M., Smith J.G. Jr. (1996): Erythema ab igne: a histopathological study. J. Invest. Dermatol. 46: 104 – 108.

48) Page E.H., Shear N.H. (1988): Temperature-dependent skin disorders. J. Am. Acad. Dermatol. 18: 1003 – 1019.

49) Flanagan L.H., Watson R., Sweeney E., Barnes L. (1996): Bullous erythema ab igne (lettera). Br. Dermatol. 134: 1003 – 1159 – 1160.

50) Hurvitz R.M., Tisserand M.E. (1987): Erythema ab igne in chronic pancreatic pain: a diagnostic sign. J. R. Soc. Med. 77: 299 – 301.

51) Meffert J.J., Davis B.M. (1996): Furniture- induced erythema ab igne. J. Am. Acad. Dermatol. 34: 516 – 517.

52) Helm T.N., Spigel G.T., Helm K.F. (1997): Erythema ab igne caused by a car heater. Cutis, 59: 81-82.

53) Dellavalle R.P., Gillum P. (2000): Erythema ab igne following heating / cooling blande use in the intensive care unit. Cutis 66: 136 – 138.

54) Johnson W.C., Butterworth T. (1971): Erythema ab igne elastosis. Arch. Dermat 104: 128- 131.

55) Reed R.J., Leone P. (1970): Porokeratosis: a mutant clonal keratosis of the epidermis. Arch. Dermatol. 101: 340-347.

56) Iacocca M.V., Albernethy J.L., Stefanato C.M., Allan A.E., Bhawan J. (1998): Mixed Merkell cell carcinoma and squamous cell carcinoma of the skin. J. Am. Acad. Dermatol. 39: 882 – 887.

57) Hewitt j.B., Sherif A., Kerr K.M. Stankler L. (1993): Merkell cell and squamous cell carcinoma arising in erythema ab igne . Br. J. Dermatol. 128: 591-592.

58) Jones C.S., Tyring S.K., Lee P.C., Fine J.D. (1998): Development of neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma mixed with squamous cell carcinoma in erythema ab igne. Arch. Dermatol. 124: 110 – 113.

59) Treves N., Pack G.T. (1930): The development of cancer in burn scars. Surg. Gynecol. Obstet. 60: 749- 782.

60) Kaplan R.P. (1987): Cancer complicating chronic ulcerative and scarifying mucocutaneous didorders. Adv. Dermatol. 2: 19- 46.

61) Milchak M., Smucker J., Chung C.G., Seiverling A. (2016): Erythema Ab Igne due to Heating Pad User: A Case Report and Review of Clinical Presentation, Prevention, and Complication. Hindawi Publishing Corporation. Case Report in Medicine. 10: 1155.

62) Jones C.S., Tyring P.C. Lee, J-D. Fine (1988): Development of neuroendocrine (Merkell Cell) carcinoma mixed with squamous cell carcinoma in erythema ab igne. Archives of Dermatology. 124. 1: 110- 113

58) Milchak M., Smucker J., Chung C.G., Seiverling E.V. (2016): Erythema ab igne due to heating pad use: A case report and review of clinical presentation, prevention and complications. Hindawi Publishing Corporation Case Report in Medicine. Volume 2016.

63) Arnold A.W., Itin P. H. (2010): Laptop computer-induced erythema ab igne in a child and review of the literature. Pediatrics, 126 (5): e1227-1230.

64) Riahi R. R., Cohen P.R., Robinson F. W. Gray J. M. (2010): Erythema ab igne mimicking livido reticuolaris. Int. J. Dermatol. 49 (11): 1314 – 1317.

65) Sahl W.J., Taiara J.W. (1992): Erythema ab igne: Treatment with 5-fluoroura-cile cream. J. Am. Acad. Dermat. 27: 109 – 110.

66) Akasaka T., Kon S. (1989): Two cases of squamous cell carcinoma arising from erythema ab igne. Nippon Hifuka Gakka zasshi 99 (6): 735 – 742.

67) Akasaka Toshihide (1998): Erythema ab igne (1998): J . Global Id 40 (8): 1235 – 1240.

****

IN QUALE MODO E SECONDO QUALI MECCANISMI LE RADIAZIONI INFRAROSSE POSSONO FAVORIRE L'INSORGENZA DI TUMORI CUTANEI NON MELANOMA ?

Una risposta immediata alla domanda del titolo di questo paragrafo è costituita dal fatto che le radiazioni infrarosse possono contribuire allo sviluppo di un tumore cutaneo non melanoma non secondo un meccanismo diretto ma secondo un meccanismo indiretto. Vediamo ora che cosa significa avere risposto al quesito in questo modo. Le radiazioni infrarosse sono classificate all'interno delle radiazioni ottiche. E si tratta di onde comunque elettromagnetiche. Queste, con una frequenza compresa in un range da 100 nm ad 1 nm sono conosciute come radiazioni ottiche e comprendono la radiazione ultravioletta, lo spettro di luce visibile e le radiazioni infrarosse. Gli effetti biologici deleteri ed a lungo termine delle radiazioni ultraviolette (naturali solari ed artificiali) comprendono il melanoma cutaneo ed oculare (questo concetto ora dopo tutta la bibliografia esaminata e lo stesso parere della IARC dovrebbe risultare molto chiaro). Anche i raggi infrarossi, d'altronde, possono produrre effetti biologici. Si è quindi visto che esiste chiara evidenza tra l'esposizione alle radiazioni ultraviolette ed il rischio di melanoma cutaneo ed oculare e, quindi, di altri tipi di cancro cutaneo (epitelioma a cellule basali ed epitelioma a cellule squamose). E' molto forte la correlazione causale tra l'esposizione alle radiazioni ultraviolette naturali (solari) ed artificiali, come per esempio l'esposizione al sole oppure ai lettini abbronzanti e lampade solari per l'abbronzatura e, quindi, l'insorgenza di tumori cutanei non melanoma (epitelioma a cellule basali ed a cellule squamose) e melanoma cutaneo ed oculare. E questo secondo un meccanismo oncogenetico diremo *diretto*, pur in presenza di fattori endogeni (di natura costituzionale o genetici di malattie ereditarie) e di ulteriori fattori esogeni sia di natura lavorativa che extralavorativa. E ripeto per l'ennesima volta che, poiché il cancro è una *malattia complessa* e l'oncogenesi è un *processo multistage*, la biologia

viaggia in tandem con la medicina legale laddove le concause biologiche corrispondo no alle concause come definite dalla medicina legale [con la dovuta accortezza di non confondere, come si è detto sopra, una *concausa efficiente e determinante*, che di volta in volta può variare in un processo di oncogenesi, con il *momento rivelatore* (che non è concausa ma che, per esempio, pone l'attenzione del paziente e del medico su di una regione anatomica dove, per pura combinazione o coincidenza, si era sviluppata una neoplasia che non ha nulla a che vedere con l'agente che, ad un esame superficiale, apparirebbe avere valore di concausa o addirittura di causa). Al contrario di quanto è stato già scritto a proposito delle radiazioni ionizzanti e delle radiazioni ultraviolette solari ed artificiali non esiste, allo stato attuale delle conoscenze, che le radiazioni infrarosse aumentino il rischio di insorgenza di cancro alla cute o in altra regione del corpo secondo un meccanismo diretto (ovverosia intervenendo sulla vita delle cellule mediante fenomeni diretti quali mutazioni oppure azioni o di natura epigenetica secondo un intervento di metilazione o di de metilazione del DNA). Possiamo però inserire in altre condizioni epigenetiche l'intervento delle radiazioni infrarosse secondo un meccanismo indiretto mediato. D'altra parte, Jantschitsch ed altri (2011) (1) hanno dimostrato che nei topi che il pretrattamento con radiazioni infrarosse riduce l'apoptosi indotta dalle radiazioni ultraviolette. Ciò comporta che la sopravvivenza delle cellule danneggiate dalle radiazioni ultraviolette e pertanto la carcinogenesi potrebbe atribuire un ruolo alle radiazioni infrarosse nel processo di oncogenesi. Gli Autori hanno trattato un gruppo di topi con radiazioni infrarosse prima di ogni esposizione a radiazioni ultraviolette. Gruppi di controllo di topi sono stati trattati o solo con radiazioni infrarosse o solo con radiazioni ultraviolette. La formazione di tumori indotti dalle radiazioni ultraviolette non era aumentata nei topi pre-trattati con raggi infrarossi, ma, per contro, appariva avvenire con ritardo. Questo fatto era correlato con una riduzione dei cloni mutati per il gene p53 nella pelle. D'altra parte, una volta sviluppati, i

tumori nei topi pre- trattati con radiazioni infrarosse aumentavano più fermanente, ciò che era confermato dalla aumentata espressione del gene Ki- 67.

L'aumentata aggressività dei tumori derivati era derivata dai topi pre- trattati con radiazioni ultraviolette era associata con più alta prevalenza di sarcomi piuttosto che di tumori epiteliali. Pertanto, gli Autori hanno interpretato con prudenza l'impatto delle radiazioni infrarosse sulla carcinogenesi indotta dalle radiazioni ultraviolette. Gli Autori evidenziano che, sebbene le radiazioni infrarosse possano differire temporalmente l'attacco dei tumori indotti dalle radiazioni ultraviolette, ciò potrebbe contribuire ad un peggiore esito attraverso la modifica di questi tumori ad un fenotipo più aggressivo.

Jantschitsch ed altri (2020) (2)nel loro articolo ritengono che l'impatto delle radiazioni infrarosse sulla carcinogenesi indotta dalle radiazioni ultraviolette ancora non è chiaro. Pertanto gli Autori hanno condotto uno studio per evidenziare il rapporto tra radiazioni infrarosse e radiazioni ultraviolette con riguardo all'apoptosi indotta dalle radiazioni ultraviolette. Il pre- trattameno dei cheratinociti dei topi con radiazioni infrarosse prima della esposizione a radiazioni ultraviolette ha ridotto la frequenza di apoptosi. Similmente, il numero delle cellule delle scottature solari era ridotto nei topi pre trattati con radiazioni infrarosse. La quantità di danno al DNA indotto dalle radiazioni ultraviolette era ridotto dalle radiazioni infrarosse sia in vivo che in vitro. Questo fatto non era osservato nei topi con meccanismo di DNA Repair difettoso. La disregolazione indotta dalle radiazioni ultraviolette delle proteine anti apoptoiche $FLIP_L$ e $BCL\text{-}X_L$ era prevenuta dalle radiazioni infrarosse, laddove la proteina BAX era disregolata. Questi dati indicano, a giudizio degli Autori, che le radiazioni ultraviolette riducono l'apoptosi indotta dalle radiazioni ultraviolette, ciò che può essere mediato da diversi meccanismi, che includono la riduzione del danno al DNA e l'induzione di proteine anti apoptosiche. Gli effetti

antiapoptosici delle radiazioni infrarosse possono supportare la sopravvivenza di cellule danneggiate dalle radiazioni ultraviolette e pertanto la carcinogenesi. Cos' come, comunque, le radiazioni infrarosse riducono il danno al DNA, il bilancia – mento tra questi due effetti può essere importante. Pertanto, sono necessari studi in vivo di carcinogenesi per definire il ruolo delle radiazioni infrarosse e la loro interazione con la fotocarcinogenesi.

Chang ed altri (2013) (3) hanno effettuato studi circa gli effetti delle radiazioni infrarosse a banda larga sulle cellule cancerose, poiché l'influenza delle radiazioni infrarosse a media frequenza (MIR) non sono ancora ben conosciute. Nel loro studio, un emettitore di MIR con emissione di onde a banda larga nella regione di 3 – 5 µm è stato costruito per irradiare le cellule di un adenocarcinoma del polmone A549. Si è trovato che l'esposizione a MIR ha inibito la proliferazione cellulare ed ha indotto cambiamenti morfologici attraverso l'alterazione della distribuzione cellulare dei componenti del citoscheletro. Utilizzando PCR quantitativa, si è trovato che MIR ha promosso livelli di espressione di ATM (mutazioni di atassia teleangectasia), ATR (atassia telangectasia e correlata a Rad 3 e a Rad 5, TP53 (prote- ina tumorale p53), p21 (CDKN1A, inibitore 1 A chinasi ciclina dipendente e GADD45 (arresto della crescita e del danno DNA inducibile), ma ha diminuito i livelli di espressione dei geni codificanti CCNB1 e CCNB2, così come CDK1 (chinasi ciclina-dipendente). La riduzione dei livelli di espressione di CDC25C, ciclina B1 e la fosforilazione di CDK1 a Thr- 161 completamente suggerisce l'arresto G_2 / M occorso nelle cellule A549 dai MIR. I foci della riparazione del DNA delle lesioni della doppia elica (DSB) marker γ- H2AX ed il sensore 53BP1 erano indotti dal trattamento con MIR , ciò che significa che l'arresto del ciclo cellulare a livello G_2 è risultato daDSB. A giudizio degli Autori, questo studio dimostra un ruolo potenziale

per l'uso di MIR nella terapia del cancro del polmone attraverso l'innesco di DSB ed il blocco del ciclo cellulare.

NOTA: Come può ben vedersi, gli effetti delle radiazioni infrarosse, d'altra parte non ancora sufficientemente studiati, sono spesso contraddittori. Ma, nei Capitoli Dodicesimo, Tredicesimo e Quattordicesimo, abbiamo verificato che anche per quanto riguarda le radiazioni ionizzanti, queste possono essere utilizzate nelle applicazioni di radioterapia per la cura dei tumori, quando anch'esse possono essere all'origine dei tumori, abbiamo verificato che esiste anche un dibattito tra scienziati a livello internazionale circa il differente effetto delle irradiazioni acute e croniche, la dose di radiazioni nelle esposizione acuta e cronica, l'effetto della irra – diazione cronica a basse dosi, che addirittura alcuni ricercatori sostengono anche benefico. Anche nel caso delle radiazioni ionizzanti si è visto che di esse, molto spesso, è stato fatto un uso sconsiderato ritenendo, ed a torto, che svolgessero un ruolo benefico e ricostruente (vedi la vendita di compresse di radio negli Stati Uniti negli anni Venti e Trenta, effettuato perfino nei negozi di generi alimentari). Però, mentre per l'irradiazione solare, senza fenomeni di scottatura (dove in questo ultimo caso potrebbero svolgere un ruolo cruciale i raggi infrarossi), è difficile scorporare l'azione delle radiazioni ultraviolette dall'azione delle radiazioni infrarosse, si è potuto verificare, da numerosi studi e pubblicazioni, che l'rradiazione da raggi infrrossi artificiali, isolatamente dalle radiazioni ultraviolette, nelle applicazioni artificiali (forni, stufe, coperte termoelettriche, soffiatura del vetro, computers portatili, etc.) può determinare *eritema ab igne*. Questo è una condizione patologica della cute che può evolvere verso un cancro della pelle non-melanoma. Possiamo dunque ammettere che anche i raggi infrarossi, mediati da irritazione della cute causata dal calore che essi trasmettono sul corpo umano, allo stato attuale delle conoscenze, possono determinare lesioni della cute che

evolvono in direzione del cancro cutaneo non – melanoma. Quindi, in questo caso i raggi infrarossi, in base a meccanismi di biologia molecolare, ancora non bene conosciuti, possono costituire il *primum movens*, mediato da formazione di *eritema ab igne* di una evoluzione in senso neoplastico, s'intende, unitamente ad altri fattori costituzionali, genetici ed ambientali lavorativi ed extralavorativi. Se ci trovassimo di fronte ad un unico oppure a due, tre – pochi insomma, case rports, potremmo dire che la corrispondenza anatomica tra eritema ab igne e, a distanza di tempo, comparsa di una lesione neoplastica, potremmo anche sostenere che si tratta di semplici coincidenze. Ma la numerosità delle osservazioni ci induce ad ammettere che, nella insorgenza di un tumore della pelle, le radiazioni infrarosse possano avere un ruolo causale, anche se, certamente mediato da una lesione: l'*eritema ab igne*.

°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°°

D'altra parte, le radiazioni infrarosse, sotto forma di raggio laser vengono utilizzate per il trattamento di tumori unitamente alla chemioterapia (Obayashi ed altri, 2015) (4).

La fototerapia con infrarossi è utilizzata anche utilizzando un anticorpo fotoassor - bente coniugato che si lega alle cellule tumorali. Quando è applicata la luce infrarossa, le cellule si rigonfiano e poi esplodono, portando le cellule cancerose alla morte. La fototerapia è una metodica clinica utilizzata nei pazienti con tumori inoperabili (Sheethal Jha., 2016) (5).

Possiamo quindi formulare il seguente assioma: *Le radiazioni infrarosse sono utilizzate in terapia specialmente nei casi di interventi chirurgici e di terapia dei tumori. Producono effetti benefici (come per esempio nelle applicazioni chirurgiche e di fisioterapia, in quanto utilizzati come bisturi elettronico per escidere anche tumori). Possono produrre effetti di danno alla cute e di danno cellulare e cutaneo (*

scottature). L'esposizione della cute degli umani a radiazioni infrarosse cronica nel tempo può causare una patologia della pelle " eritema ab igne ", con possibile evoluzione in tumori della cute non- melanoma localizzati nella sede di comparsa di eritema ab igne. Pur non essendo ben conosciuti gli effetti delle radiazioni infrarosse a livello biomolecolare, accertata la coincidenza topografica tra un tumore cutaneo non- melanoma ed il pregresso " eritema ab igne ", è da ritenere che questo, unitamente ad eventuali fattori predisomenti, a fattori esogeni ambientali, costituisca il " primum movens " della neoplasia cutanea che insiste sulla medesima area della cute. A supporto esistono numerose pubblicazioni scientifiche che inducono a ritenere che non si tratti di semplice coincidenza topografica. Viceversa, in altre situazioni, che concernono tumori di interesse internistico, la corrispondenza topografica tra tumore interno ed "eritema ab igne", costituisce semplice coincidenza, in medicina legale " momento rivelatore " che ha comportato l'attenzione del paziente e del medico sulla regione anatomica sede di un tumore interno ivi localizzato.

BIBLIOGRAFIA

1) Jantschitsch C., Weichenthal M., Maeda A., Proksch E., Schwarz T., Schwarz A. (2011): Infrared radiation does not enhance the frequency of ultraviolet radiation-induced skin tumors, but the growth behaviour in mice. Experim. Deramatol. 20(4).

2) Jontschich C., Majewski S., Maeda A., Schwarz T., Schwarz A. (2009): Infrared Radiation Cancer Resistence to U.V. – Induced Apoptosis Via Reduction of DNA Damage and Upreregulation of Antiapoptoic Protein. J. of Investigative Dermatology, 129: 1271 – 1279.

3) Hsin-Yi Chang, Meng Her- Hsih, Hsanan –Chang Huang, Shang – Ru Tsai, Hsueh – Fen Juan, Si – Chen Lee (2013): Middle Infrared Radiation Induces G_2 / M Cell Cycle Arrest in A549 Lung Cancer Cells. Plos – One Line (8 (1): 54117.

4) Obayashi T., Funasaka K., Ohno E., Miyahara R., Hirooka Y. (2015): Treatment with near – infrared radiation promotes apoptosis in pancreatic cancer cells. Oncol. Letters 10: 1836 – 1840.

5) Sheetal Jha., Pramod K.S.. Rishabha M. (2016): Hypertermia: Role an d Risk Factor for Cancer Treatment 10 (2): 161 -167.

****

APPENDICE

1) PROFILI DI RESPONSABILITA' PROFESSIONALE DEL MEDICO LEGALE: IL MEDICO LEGALE E LE LINEE GUIDA.

Si riporta, in primo luogo, l'articolo 5 della legge n. 24/2017 (cd. Legge Gelli-Bianco):

Art. 5 - Buone pratiche clinico-assistenziali e raccomandazioni previste dalle linee guida 1. Gli esercenti le professioni sanitarie, nell'esecuzione delle prestazioni sanitarie con finalita' preventive, diagnostiche, terapeutiche, palliative, riabilitative e di medicina legale, si attengono, salve le specificita' del caso concreto, alle raccomandazioni previste dalle linee guida pubblicate ai sensi del comma 3 ed elaborate da enti e istituzioni pubblici e privati nonche' dalle societa' scientifiche e dalle associazioni tecnico-scientifiche delle professioni sanitarie iscritte in apposito elenco istituito e regolamentato con decreto del Ministro della salute, da emanare entro novanta giorni dalla data di entrata in vigore della presente legge, e da aggiornare con cadenza biennale. In mancanza delle suddette raccomandazioni, gli esercenti le professioni sanitarie si attengono alle buone pratiche clinico-assistenziali. 2. Nel regolamentare l'iscrizione in apposito elenco delle societa' scientifiche e delle associazioni tecnico-scientifiche di cui al comma 1, il decreto del Ministro della salute stabilisce: a) i requisiti minimi di rappresentativita' sul territorio nazionale; b) la costituzione mediante atto pubblico e le garanzie da prevedere nello statuto in riferimento al libero accesso dei professionisti aventi titolo e alla loro partecipazione alle decisioni, all'autonomia e all'indipendenza, all'assenza di scopo di lucro, alla pubblicazione nel sito istituzionale dei bilanci preventivi, dei consuntivi e degli incarichi retribuiti, alla dichiarazione e regolazione dei conflitti di interesse e all'individuazione di sistemi di verifica e controllo della qualita' della produzione tecnico-scientifica; c) le procedure di iscrizione all'elenco nonche' le verifiche sul mantenimento dei

requisiti e le modalita' di sospensione o cancellazione dallo stesso. 3. Le linee guida e gli aggiornamenti delle stesse elaborati dai soggetti di cui al comma 1 sono integrati nel Sistema nazionale per le linee guida (SNLG), il quale e' disciplinato nei compiti e nelle funzioni con decreto del Ministro della salute, da emanare, previa intesa in sede di Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, con la procedura di cui all'articolo 1, comma 28, secondo periodo, della legge 23 dicembre 1996, n. 662, e successive modificazioni, entro centoventi giorni dalla data di entrata in vigore della presente legge. L'Istituto superiore di sanita' pubblica nel proprio sito internet le linee guida e gli aggiornamenti delle stesse indicati dal SNLG, previa verifica della conformita' della metodologia adottata a standard definiti e resi pubblici dallo stesso Istituto, nonche' della rilevanza delle evidenze scientifiche dichiarate a supporto delle raccomandazioni. 4. Le attivita' di cui al comma 3 sono svolte nell'ambito delle risorse umane, finanziarie e strumentali gia' disponibili a legislazione vigente e comunque senza nuovi o maggiori oneri per la finanza pubblica.

Come scrive Cristina Finto su Filodiretto (www.filodiretto.com): " *La legge n. 24/2017 (cd. Legge Gelli-Bianco), recante "Disposizioni in materia di sicurezza delle cure e della persona assistita, nonché in materia di responsabilità professionale degli esercenti le professioni sanitarie" è entrata in vigore il 1 aprile 2017 ed ha come tema centrale la responsabilità medica.*

La legge è strutturata in modo eterogeneo: i primi articoli si soffermano sulla sicurezza delle cure in ambito medico, quale parte integrante del diritto alla salute.

L'art. 5 (Buone pratiche clinico assistenziali e raccomandazioni previste dalle linee guida) e l'art. 6 (Responsabilità penale dell'esercente la professione sanitaria) costituiscono il cuore della nuova legge.

In particolare, l'art. 5 prevede l'obbligo in capo agli esercenti le professioni sanitarie di seguire le raccomandazioni indicate dalle linee guida o, in mancanza di queste, l'obbligo di attenersi alle buone pratiche clinico-assistenziali.

L'art. 6 (Responsabilità penale dell'esercente la professione sanitaria) introduce nel codice penale l'art 590 sexies, relativo alla fattispecie di omicidio colposo e di lesioni personali colpose compiute in ambito medico. La nuova norma prevede una ipotesi di non punibilità del medico in presenza di specifici elementi: "Qualora l'evento si sia verificato a causa di imperizia, la punibilità è esclusa quando sono rispettate le raccomandazioni previste dalle linee guida come definite e pubblicate ai sensi di legge ovvero, in mancanza di queste, le buone pratiche clinico-assistenziali, sempre che le raccomandazioni previste dalle predette linee guida risultino adeguate alle specificità del caso concreto".

Viene inoltre abrogata la previgente normativa prevista dal cd. Decreto Balduzzi, come convertito (articolo 3 del decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158, convertito, con modificazioni, dalla legge 8 novembre 2012, n. 189). Questa norma escludeva la

responsabilità penale per condotte connotate da colpa lieve in contesti regolati da linee guida e da buone pratiche accreditate dalla comunità scientifica.

L'art.7 (Responsabilità civile della struttura e dell'esercente la professione sanitaria) della legge 24/2017 prevede che, qualora una struttura sanitaria si avvalga di esercenti la professione sanitaria, anche se scelti dal paziente e non dipendenti dalla struttura, quest'ultima resti responsabile per le loro condotte dolose o colpose. Tuttavia, l'esercente la professione sanitaria risponderà personalmente qualora abbia causato il danno al di fuori dell'adempimento dell'obbligazione contrattuale assunta con il paziente.

L'art. 8 prevede l'obbligo, prima di rivolgersi al giudice, di esperire un tentativo di conciliazione in capo a chi esercita un'azione volta ad ottenere un risarcimento danni derivante da responsabilità sanitaria.

Gli articoli successivi (artt. 10 ss.) disciplinano nel dettaglio l'obbligo di copertura assicurativa e le modalità di svolgimento dei giudizi aventi ad oggetto la responsabilità medica. Nello specifico, l'art.10 stabilisce l'obbligo per le strutture sanitarie e sociosanitarie pubbliche e private di possedere una copertura assicurativa per la responsabilità civile verso terzi e verso prestatori d'opera.

AGGIORNAMENTO

Alla luce delle nuove norme relative alle linee guida in ambito medico, il Ministero della Salute, con D.M. 27 febbraio 2018 ha aggiornato il Sistema Nazionale delle Linee guida (SNLG), che era stato istituito con D.M. 30 giugno 2004. Tale intervento si è reso necessario per adeguare il SNLG alle novità introdotte dalla Legge Gelli .

Il SNLG è istituito presso l'Istituto Superiore della Sanità e la sua gestione è attribuita ad un Comitato strategico composto da varie figure professionali, tra le quali il direttore della ricerca e dell'innovazione in sanità e il direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco. Il Comitato, in base a quanto indicato nel Decreto, definisce le priorità del SNLG in merito alle tematiche cliniche, di salute pubblica e organizzative, tenendo conto di una serie di criteri. Gli enti pubblici e privati, così come le società scientifiche e le associazioni tecnico-scientifiche delle professioni sanitarie iscritte nell'elenco contenuto in un apposito decreto, possono elaborare delle proposte di linee guida le quali saranno successivamente valutate dal Comitato ".

Circa la responsabilità professionale del medico legale viene, quindi, aggiunto:

" 1. Premessa

In tempi recenti l'intervento legislativo in ambito sanitario è risultato sempre più problematico, in conseguenza del rapido avanzamento tecnico, scientifico e organizzativo, che spesso rendeva le norme già superate, al momento della loro promulgazione.

Pertanto, il legislatore ha rinunciato ad intervenire con norme specifiche, promuovendo l'aggiornamento in materia diagnostica, terapeutica e organizzativa attraverso lo strumento più duttile delle linee-guida. Infatti, il Decreto Ministero della Salute 30 giugno 2004 istituiva il Sistema Nazionale per le Linee Guida, designando a tal fine un comitato strategico, un comitato organizzativo e dei gruppi di lavoro nazionali.

D'altra parte, nello svolgimento della sua attività, il medico deve attenersi al Codice Deontologico, il quale all'articolo 64 prevede che, nell'espletamento dei compiti e delle funzioni di natura medico legale, egli deve procedere in modo da soddisfare le esigenze giuridiche attinenti al caso in esame nel rispetto della verità scientifica.

Tale obbligo in via generale è previsto anche dall'articolo 5 del Codice Deontologico, secondo il quale nell'esercizio professionale il medico deve attenersi alle conoscenze scientifiche.

È vero che le norme del Codice Deontologico, al di fuori dell'ambito disciplinare, non sono assimilabili a norme di diritto operanti nell'ordinamento generale, ma l'esigenza di attenersi all'evoluzione delle conoscenze scientifiche è ormai entrata appieno nel diritto con la legge n. 24/2017, che all'articolo 5 obbliga gli esercenti le professioni sanitarie nell'esecuzione di prestazioni, anche medico-legali, ad attenersi alle raccomandazioni previste dalle Linee Guida pubblicate ai sensi del terzo comma dello stesso articolo o, in mancanza, alle buone pratiche clinico-assistenziali, salve le specificità del caso concreto.

2. La medicina giuridica

Come noto, la medicina legale si occupa dei rapporti tra Medicina e Legge. L'obbligo per le prestazioni medico-legali di attenersi alle linee-guida appare scontato per la Medicina Forense, mentre, per quanto riguarda la Medicina Giuridica, va inteso non solo come controllo del buon operato di altri professionisti in ambito diagnostico-terapeutico-organizzativo, ma anche come corretta applicazione delle linee-guida medico-legali esistenti in specifici ambiti, compresi quello previdenziale, infortunistico e assicurativo, elaborati dalle rispettive istituzioni pubbliche o private.

Nella realtà medico-legale le linee-guida corrispondono ai criteri applicativi in tema di valutazione del danno e le buone pratiche alle tabelle di valutazione, come la tabella delle micro-permanenti ex *D.M. Salute 3 luglio 2003, la tabella INAIL* ex *D.M. Lavoro n. 45 del 23 aprile 2019 e la tabella invalidità civile* ex *D.M. Sanità 5 febbraio 1992, come rettificata dal D. M. 14 giugno 1994.*

3. I problemi di aggiornamento

Le linee-guida in generale non possono essere innalzate al rango di regole cautelari ai sensi dell'articolo 43 Codice Penale, ma per la medicina legale i criteri di valutazione ex-lege *assumono il valore di regola cautelare.*

Come è possibile garantirne l'aggiornamento?

Gli Istituti deputati ex-lege *ad effettuare gli accertamenti medico-legali (INAIL, INPS, ASL) sono gli unici titolari della potestà di elaborare le linee-guida nella pertinente branca medico-legale, ma tali linee-guida dovrebbero essere integrate nel Sistema Nazionale per le Linee Guida e pubblicate sul sito internet dall'Istituto Superiore di Sanità.*

Ad esempio, il Coordinamento Medico Scientifico dell'INPS aveva pubblicato già il 30 luglio 2012 le Linee Guida, con le quali aveva rivisto ed aggiornato le tabelle ministeriali sulle percentuali d'invalidità, invitando ad applicarle, ma non risultano al momento pubblicate sul sito dell'Istituto Superiore di Sanità. Successivi aggiornamenti hanno riguardato singoli temi scientifici.

La legge Gelli-Bianco ha ricevuto applicazione con il Decreto Ministero della Salute 2 agosto 2017 (istituzione elenco delle società scientifiche e delle associazioni tecnico-scientifiche delle professioni sanitarie, riconosciute per la redazione e l'aggiornamento delle Linee Guida) e con il Decreto Ministero della Salute 27 febbraio 2018 (istituzione del Sistema Nazionale per le Linee Guida presso l'Istituto Superiore di Sanità).

*L'Istituto Superiore di Sanità ha recentemente pubblicato gli standard metodologici per la predisposizione delle Linee Guida, optando per il sistema GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*) e prevedendo di esprimere 4 categorie di raccomandazioni, cioè "forte", "debole", "condizionata a favore", "condizionata contro".*

La complessità metodologica per la redazione delle Linee Guida e la necessità di revisione almeno triennale delle stesse rende difficile la loro utilizzabilità a fini giudiziari.

Del resto, già le Sezioni Unite della Corte di Cassazione con la sentenza n. 8770 del 22 febbraio 2018 hanno riconosciuto l'esimente ex articolo 590-sexies, comma 2, Codice Penale nei soli casi di imperizia derivante da un lieve errore esecutivo di linee guida adeguate alle specificità del caso concreto ed inoltre la sentenza Cassazione n. 47748 del 19 ottobre 2018 ha chiarito che, in mancanza di Linee Guida approvate ed emanate mediante il procedimento di cui all'articolo 5 della legge n. 24 del 2017, non può farsi riferimento all'articolo 590 sexies *Codice Penale, se non nella parte in cui questa norma richiama le buone pratiche clinico-assistenziali.*

Al momento sul sito internet dell'Istituto Superiore di Sanità sono state pubblicate soltanto poche linee-guida e buone pratiche clinico-assistenziali, con totale esclusione di linee-guida utilizzabili in medicina giuridica. Permangono, quindi, i problemi di applicazione per dettati normativi non aggiornati ".

****

2) PROFILI DI RESPONSABILITA' PROFESSIONALE DEL MEDICO COMPETENTE:

Secondo la definizione fornita ***D.lgs. n. 81 del 2008***, art.2, lett. h), il "*medico competente*" è il professionista dotato dei titoli e dei requisiti formativi e professionali di cui all'art. 38 del predetto T.U. che, ai sensi dell'art. 29, comma 1, collabora con il datore di lavoro ai fini della valutazione dei rischi ed è nominato

dallo stesso per effettuare la sorveglianza sanitaria e per assolvere a tutti gli altri compiti di cui al decreto n. 81/2008.L'attività di collaborazione del medico competente, rispetto a quanto previsto dall'abrogato art. 17 D.lgs. 626 del 1994, risulta ampliata dal D.lgs. n. 81 del 2008 che, secondo il disposto dell'art. 25, la estende anche alla programmazione (ove necessaria) della sorveglianza sanitaria, all'attività di formazione ed informazione nei confronti dei lavoratori per la parte di competenza e alla organizzazione del servizio di primo soccorso, considerando i particolari tipi di lavorazione ed esposizione e le peculiari modalità organizzative del lavoro.Partendo da tali premesse, la più recente giurisprudenza di legittimità (*cass. pen. sez. III, sentenza 15.01.2013 n.1856*, intervenuta per definire l'ambito della responsabilità penale del medico competente previsto dal combinato disposto degli artt. 25 comma 1, lett. a) e 58, comma 1), lett. e), ha statuito il seguente principio di diritto: *"Il ruolo di "collaborazione" con il datore di lavoro attribuito al medico competente, la cui inosservanza è sanzionata espressamente dall'art. 58, comma 1, lett. c), d.lg. 9 aprile 2008 n. 81, "con riferimento alla valutazione dei rischi", non può essere limitato a un ruolo meramente passivo in assenza di opportuna sollecitazione da parte del datore di lavoro, ma va inteso ed esercitato anche mediante una attività propositiva e di informazione che il medico deve svolgere con riferimento al proprio ambito professionale e il cui adempimento può essere opportunamente documentato o comunque accertato dal giudice caso per caso. Del resto, in tema di valutazione dei rischi, il medico competente assume elementi di valutazione non soltanto dalle informazioni che devono essere fornite dal datore di lavoro (cfr. art. 18, comma 2, d.lg. n. 81 del 2008), ma anche da quelle che può e deve direttamente acquisire di sua iniziativa, ad esempio in occasione delle visite agli ambienti di lavoro di cui all' art. 25, lett. l dello stesso decreto o da quelle fornitegli direttamente dai lavoratori sottoposti a sorveglianza sanitaria o da altri soggetti".* Per comprendere la portata concreta della predetta pronunzia si segnala che la fattispecie concreta oggetto di disamina da parte della Corte di legittimità, si riferiva alla penale responsabilità affermata dal Tribunale Penale di Pisa in composizione monocratica in data 01.12.2011 nei confronti di una dottoressa che ricopriva l'incarico di "medico competente" presso un'azienda, per non aver collaborato con il datore e con il servizio di prevenzione e protezione alla valutazione dei rischi e all'attività di formazione informazione nei confronti dei lavoratori.La difesa dell'imputata, con l'interposto ricorso, aveva dedotto la violazione di legge da parte del Giudice di prime cure, assumendo che il Tribunale di Pisa aveva interpretato estensivamente l'ambito della condotta punibile oltre quanto previsto dalle norme sopra richiamate, sostenendo la diversa tesi, peraltro elaborata da autorevole dottrina, secondo la quale l'ambito di imputazione della responsabilità doveva essere limitato ai compiti affidatigli dai soggetti obbligati in via principale (datore di lavoro o responsabile della sicurezza), ai quali spetta chiedere la collaborazione del medico competente.La

Suprema corte, affermando il difforme principio di diritto sintetizzato nella massima sopra riportata, che il lettore potrà approfondire leggendo l'ampia motivazione redatta nella sentenza allegata per esteso (all.1) ha, quindi, fornito una rigorosa linea di interpretazione del ruolo del medico competente e della relativa responsabilità penale, che potrà essere affermata qualora dall'istruttoria dibattimentale emerga una colpevole omissione in ordine alla valutazione dei rischi da parte del medico competente da verificare di propria iniziativa in occasione delle visite agli ambienti di lavoro di cui all'art. 25, lett. I), ovvero perché fornitegli direttamente dai lavoratori sottoposti alla vigilanza sanitaria, oppure da altri soggetti che operano all'interno dell'impresa.Orbene, tenuto conto che l'illustrato principio di diritto, attualmente costituisce il paradigma di riferimento in ordine all'interpretazione delle norme di cui al combinato disposto degli artt. 25 comma 1, lett. a) e 58, comma 1), lett. e), sia per le Procure della Repubblica nella fase delle indagini preliminari, sia per i giudici di merito che devono dichiarare il diritto nel caso concreto, la regola cautelare di condotta consigliata è quella che coincide con l'espressione del più alto livello di professionalità, anche in termini di autotutela.Conseguentemente, il *medico competente,* nella prospettiva della piena collaborazione con il datore di lavoro che lo nomina quale proprio consulente, dovrà eseguire i compiti da quest'ultimo assegnatigli e adempiere a quanto prescritto dalla legge, per perseguire l'obiettivo dell'eliminazione o comunque la più alta riduzione possibile dei rischi sanitari legati all'attività di sorveglianza (art, 41 T.U.), avendo però al contempo l'accortezza di documentare *per tabulas* l'attività svolta con atto ricettizio (regolarmente sottoscritto ed avente data certa, ad a mezzo raccomandata A.R) da inviare ai soggetti che hanno potere decisionale e di spesa all'interno dell'impresa, specificando l'attività svolta e quella da svolgere, con l'indicazione degli eventuali rimedi da porre in essere.Tutto ciò nella prospettiva processuale, qualora venga elevata comunque imputazione a carico del medico competente per una delle fattispecie di reato previste dall'art. 58, comma 1, alle lettere a, b,c) del d.lg. 9 aprile 2008 n. 81, costituisce il presupposto indefettibile per adottare una corretta e prudenziale linea difensiva che tenga conto dell'attuale orientamento giurisprudenziale, consentendo di perseguire l'obiettivo della piena assoluzione per difetto della condotta colposa ascritta all'imputato ovvero, in subordine, per poter accedere all'istituto dell'oblazione con conseguente estinzione del reato, che comporta una valutazione discrezionale del giudice (acquisito il parere favorevole del PM) secondo quanto disposto dall'art. 141 disp. att. c.p.p., trattandosi di reati contravvenzionale puniti con pena alternativa (ammenda o arresto).

Con la sentenza n. 38402, del 09 agosto 2018, la Cassazione Penale ha ribadito ancora una **volta l'obbligo del medico competente di collaborare alla valutazione**

dei rischi, attraverso un'attività propositiva e di informazione da svolgere con riferimento al proprio ambito professionale, senza attendere la sollecitazione del datore di lavoro (art. 25 del D.lgs. 81/08 e sanzionato penalmente dall'art. 58 del D.lgs. 81/08)

La Cassazione, infatti, ricorda che nel procedere alla valutazione dei rischi il Datore di lavoro: *"deve essere necessariamente coadiuvato da soggetti quali, appunto, il «medico competente», portatori di specifiche conoscenze professionali tali da consentire un corretto espletamento dell'obbligo mediante l'apporto di qualificate cognizioni tecniche. L'espletamento di tali compiti da parte del «medico competente» comporta una effettiva integrazione nel contesto aziendale e non può essere limitato ad un ruolo meramente passivo in assenza di opportuna sollecitazione da parte del datore di lavoro, anche se il contributo propulsivo richiesto resta limitato alla specifica qualificazione professionale…. L'ambito della responsabilità penale resta confinato nella violazione dell'obbligo di collaborazione, che comprende anche un'attività propositiva e di informazione che il medico deve svolgere con riferimento al proprio ambito professionale ed il cui adempimento può essere opportunamente documentato o comunque accertato dal giudice del merito caso per caso. In ogni caso, in tema di valutazione dei rischi, il «medico competente» assume elementi di valutazione non soltanto dalle informazioni che devono essere fornite dal datore di lavoro, ma anche da quelle che può e deve direttamente acquisire di sua iniziativa, ad esempio in occasione delle visite agli ambienti di lavoro di cui all'art. 25, lettera I) o perché fornitegli direttamente dai lavoratori sottoposti a sorveglianza sanitaria o da altri soggetti (cfr. in motivazione, Sez. 3 n. 1856)*

Fatto

1.Con sentenza del 27 aprile 2017 il Tribunale di Pistoia, applicando i doppi benefici di legge, ha condannato M.B., nella qualità di medico competente della s.p.a. Gruppo Nord, alla pena di euro 700 di ammenda per il reato di cui agli artt. 25, comma 1, lett. a), 41, comma 2, in relazione all'art. 58, comma 1, lett. c) d.lgs. 9 aprile 2008, n. 81.
2.Avverso la predetta decisione è stato proposto ricorso per cassazione articolato su quattro motivi di impugnazione.
2.1. Col primo motivo il ricorrente ha osservato che non era stata assunta prova decisiva del teste A., nonostante la citazione tempestivamente avvenuta (e della quale veniva prodotta copia della distinta resi, stante la compiuta giacenza). In relazione alla decisività dell'incombente, il ricorrente ha dedotto che il teste aveva partecipato alle riunioni nelle quali era stato discusso il documento di valutazione dei rischi, ed avrebbe potuto dare conto dell'attività di vigilanza sanitaria effettivamente svolta, mentre in giudizio non era stato neppure prodotto il verbale ispettivo, risultando del tutto insufficiente, al riguardo, la deposizione del teste del Pubblico Ministero. Sì che in ogni caso avrebbe dovuto darsi corso all'attività istruttoria, invece mancata, laddove la citazione del teste non comparso doveva ritenersi del tutto tempestiva.
2.2. Col secondo motivo il ricorrente ha ricordato che la legge non disciplinava le modalità con

le quali avrebbe dovuto concretizzarsi la collaborazione del medico col datore di lavoro in relazione alla sorveglianza sanitaria dei dipendenti, e nel provvedimento impugnato la mancanza di collaborazione era stata ricondotta alla sola mancata sottoscrizione del documento di valutazione dei rischi, senza dare luogo ad alcuna attività istruttoria. In ogni caso, poi, il sanitario non poteva essere chiamato a rispondere di eventi, quali la mancata visita di lavoratori interinali di cui il datore di lavoro non aveva comunicato l'esistenza al medico, che esulavano dalla sfera di conoscenza del professionista, né il medico aveva autonomi poteri nell'ambito aziendale, se non nei limiti di quanto comunicatogli dal datore di lavoro.
2.3. Col terzo motivo, in relazione all'errata applicazione della norma di cui agli artt. 25 e 41 del decreto legislativo n. 81 cit., nulla era dato sapere sull'infortunio che aveva coinvolto i lavoratori interinali, sì che non era possibile conoscere il nesso causale tra infortunio e mancata sottoposizione a visita medica preventiva.
2.4. Col quarto motivo infine il ricorrente ha rilevato che non vi era alcuna comunicazione del datore di lavoro circa la richiesta di intervento in conseguenza dell'utilizzazione dei lavoratori interinali successivamente infortunatisi. Al contrario, la sentenza impugnata aveva erroneamente posto in collegamento la mera sottoscrizione del documento di valutazione dei rischi con la responsabilità tout court del professionista.
3.Il Procuratore generale ha concluso nel senso del rigetto del ricorso.

Diritto

4.Il ricorso è infondato.
4.1. In relazione al primo motivo di impugnazione, va ricordato il costante principio secondo il quale la mancata riproposizione della richiesta di prova testimoniale, nel momento in cui sono rassegnate le conclusioni, implica rinuncia all'assunzione dell'incombente istruttorio. In proposito, infatti, la dichiarazione di chiusura dell'Istruttoria dibattimentale, ove la parte presente non abbia eccepito il mancato esame di un testimone, comporta la revoca della ammissione di tale deposizione, ed eventuali nullità concernenti la suddetta deliberazione di esaurimento delle prove dovranno essere eccepite, a pena di decadenza, in sede di formulazione e precisazione delle conclusioni (Sez. 6, n. 42182 del 16/10/2012, Statella e altri, Rv. 254338)
Qualora il giudice dichiari invero chiusa la fase istruttoria senza che sia stata assunta una prova in precedenza ammessa e le parti, corrispondendo al suo invito, procedano alla discussione senza nulla rilevare in ordine alla incompletezza dell'istruzione, la prova in questione deve ritenersi implicitamente revocata con l'acquiescenza delle parti medesime (Sez. 5, n. 7108 del 14/12/2015, dep. 2016, Sgherri, Rv. 266076).
4.1.1. In specie, il provvedimento impugnato ha dato conto della revoca dell'ordinanza ammissiva del teste non comparso indicato dalla difesa (della cui corretta citazione non vi era prova), nonché della chiusura dell'istruttoria dibattimentale e del l'utilizzabilità degli atti acquisiti nel fascicolo del dibattimento. Né, al riguardo, vi è traccia di eccezioni processuali anteriormente alla chiusura del dibattimento ed alla precisazione delle conclusioni, nell'ambito delle quali l'odierno ricorrente aveva infatti formulato richiesta di assoluzione, nonché in subordine di applicazione del minimo della pena e di concessione dei benefici di legge.
4.2. In relazione al successivo motivo di ricorso, ed in tema di sicurezza sul lavoro, l'obbligo di collaborazione col datore di lavoro cui è tenuto il medico competente e il cui inadempimento integra il reato di cui agli artt. 25, comma primo, lett. a) e 58, comma primo, lett. c), del D.Lgs. n. 81 del 2008, non presuppone necessariamente una sollecitazione da parte del datore di lavoro, ma comprende anche un'attività propositiva e di informazione da svolgere con riferimento al proprio ambito professionale (Sez. 3, n. 1856 del 11/12/2012, dep. 2013, Favilli, Rv. 254268).
Invero è stato colà osservato che occorre innanzitutto non dimenticare che le finalità del d.lgs.

81\2008 sono quelle di assicurare la tutela della salute e della sicurezza sui luoghi di lavoro e che la valutazione dei rischi – definita dall'art. 2, comma 1, lett. q) del d.lgs. 81\2008 come la «valutazione globale e documentata di tutti i rischi per la salute e sicurezza dei lavoratori presenti nell'ambito dell'organizzazione in cui essi prestano la propria attività, finalizzata ad individuare le adeguate misure di prevenzione e di protezione e ad elaborare il programma delle misure atte a garantire il miglioramento nel tempo dei livelli di salute e sicurezza» – è attribuita dall'art. 29 del medesimo d.lgs. al datore di lavoro, per il quale costituisce, ai sensi dell'art. 17, un obbligo non derogabile. E' evidente, avuto riguardo all'oggetto della valutazione dei rischi, che il datore di lavoro deve essere necessariamente coadiuvato da soggetti quali, appunto, il «medico competente», portatori di specifiche conoscenze professionali tali da consentire un corretto espletamento dell'obbligo mediante l'apporto di qualificate cognizioni tecniche. L'espletamento di tali compiti da parte del «medico competente» comporta una effettiva integrazione nel contesto aziendale e non può essere limitato ad un ruolo meramente passivo in assenza di opportuna sollecitazione da parte del datore di lavoro, anche se il contributo propulsivo richiesto resta limitato alla specifica qualificazione professionale. Del resto, l'importanza del ruolo sembra essere stata riconosciuta dallo stesso legislatore il quale, nel modificare l'originario contenuto dell'art. 58, ha introdotto la sanzione penale solo con riferimento alla valutazione dei rischi. L'ambito della responsabilità penale resta confinato nella violazione dell'obbligo di collaborazione, che comprende anche un'attività propositiva e di informazione che il medico deve svolgere con riferimento al proprio ambito professionale ed il cui adempimento può essere opportunamente documentato o comunque accertato dal giudice del merito caso per caso. In ogni caso, in tema di valutazione dei rischi, il «medico competente» assume elementi di valutazione non soltanto dalle informazioni che devono essere fornite dal datore di lavoro, ma anche da quelle che può e deve direttamente acquisire di sua iniziativa, ad esempio in occasione delle visite agli ambienti di lavoro di cui all'art. 25, lettera l) o perché fornitegli direttamente dai lavoratori sottoposti a sorveglianza sanitaria o da altri soggetti (cfr. in motivazione, Sez. 3 n. 1856 cit.).
4.2.1. Ciò posto, alcuna prova è stata somministrata circa l'attività concretamente svolta dal medico competente della s.p.a. Gruppo Centro Nord, laddove da un lato non risulta sottoscritto il documento di valutazione dei rischi, e dall'altro il teste assunto su istanza della stessa difesa aveva ricordato un'attività del tutto episodica di sorveglianza sanitaria. Alla stregua pertanto dei principi richiamati, il ricorrente non ha in realtà fornito alcun riscontro di quello che avrebbe potuto essere l'adempimento di un obbligo di collaborazione, che non poteva – proprio per i richiamati rilievi, che questa Corte non può che ribadire – tradursi in una mera inerte attesa delle iniziative del datore di lavoro.
4.3. In conseguenza delle considerazioni che precedono, e proprio avuto riguardo alle finalità della normativa quanto alla tutela della sicurezza sui luoghi di lavoro, le omissioni hanno natura di reato permanente e di pericolo astratto, per cui – ai fini della configurazione – non era necessario che dalla violazione delle prescrizioni derivasse un danno alla salute o alla incolumità del lavoratore (cfr. Sez. 3, n. 6885 del 23/11/2016, dep. 2017, Gucciardi, Rv. 269253). Né, infatti, all'odierno ricorrente risulta ascritta responsabilità alcuna per il sinistro occorso ai due lavoratori stranieri, episodio dal quale aveva preso le mosse il procedimento penale.
4.4. In definitiva, pertanto, alcuna illogicità, ed ancor meno manifesta, si ravvisa nel provvedimento impugnato, ben avendo potuto semmai la parte interessata fornire la prova liberatoria, ovvero l'adempimento delle proprie obbligazioni, ovvero ancora l'impossibilità di adempiere, come ricordato dal richiamato precedente, senza limitarsi a concentrare le censure sulle condotte, in tesi omissive, del datore di lavoro.
4.5. I motivi di ricorso, che in realtà sono connessi perché riguardano tutti le medesime tematiche, rimangono assorbiti e sono pertanto infondati.
5.Ne consegue pertanto il complessivo rigetto del ricorso, tenuto conto della corretta

applicazione di legge da parte del provvedimento impugnato, unitamente alla condanna del ricorrente al pagamento delle spese processuali.

P.Q.M.
Rigetta il ricorso e condanna il ricorrente al pagamento delle spese processuali. Così deciso in Roma il 27/04/2018

****

3) PROFILI DI RESPONSABILITA' DEL MEDICO PREVIDENZIALE INPS.

RIFLESSIONI E CONSIDERAZIONI IN TEMA DI RESPONSABILITÀ PROFESSIONALE NELL'ATTIVITÀ DEL DIRIGENTE MEDICO I.N.P.S. Autore: Dr. Mauro Gianfelice (Rivista Tagete 4 – 2005 Anno XI):

1. Il problema della responsabilità professionale del medico Secondo autorevole dottrina, l'attività del medico è un'attività autorizzata che comporta, ai fini del suo espletamento, un ragionevole livello di rischio ed è certamente tra le professioni umane una delle più difficili e complesse, perché va ad interagire e ad incidere non solo su beni assolutamente primari ed irrinunciabili dell'uomo come la vita o l'incolumità psicofisica, e quindi sulla salute dell'individuo, ma spesso anche sulla sua sopravvivenza economica. Se a questo aggiungiamo che, da sempre, la figura del medico ha avuto nella società un ruolo di rilievo e di prestigio, rappresentando anche per il singolo individuo un sicuro punto di riferimento, soprattutto in determinate circostanze della vita; si può comprendere perché la sua attività sia sottoposta ad un continuo vaglio critico: non è dunque un caso se contro di essa si concentrano tante critiche e tanti risentimenti in caso di vere o presunte inadempienze, di veri o presunti errori, di insuccessi o di danni. I rapporti tra Medicina e Società e tra medico e paziente sono sempre stati caratterizzati da una profonda ambivalenza, è la storia stessa che ce lo dimostra: se da una parte è presente un sentimento positivo nei confronti della Medicina e dei medici, dai quali ci si attende sempre più salute ed il prolungamento della vita perché grazie al processo tecnologico l'attività medica ha sicuramente guadagnato in efficienza e precisione, dall'altro lato affiorano e molto spesso si evidenziano anche un sentimento negativo di sfiducia, di risentimento e di condanna quando tali speranze sono frustrate dall'insuccesso di un trattamento o dall'idea di un danno verificatosi per cause iatrogene. In questi casi ovviamente tanto più grande è l'aspettativa di successo e la fiducia, spesso impropriamente indotta dai mass - media, tanto più forte e reattiva la delusione da parte del paziente. Date queste premesse appare chiaro che il rapporto tra medico e paziente non può che essere estremamente complesso e ciò è dovuto al fatto che qualsiasi aspetto dell'attività medica, in qualsiasi ambito venga esercitata, ha una valenza del tutto peculiare. Da qui discende anche la estrema delicatezza e la complessità del problema dell'accertamento della responsabilità professionale del medico, come sta a dimostrare il serrato e travagliato dibattito dottrinario e giurisprudenziale, soprattutto in ambito penale: se si esamina infatti la giurisprudenza della Cassazione si possono individuare vari indirizzi, che solamente in parte sono in successione logica o cronologica e che segnano una evoluzione interpretativa non sempre intellegibile. Se ad esempio ripercorriamo brevemente l'iter giurisprudenziale della responsabilità penale del medico, dal secondo dopoguerra ad oggi si possono distinguere vari periodi: · La prima fase, iniziata nel secolo scorso, che comprende il periodo prebellico ed arriva a coprire il ventennio successivo alla fine della seconda guerra mondiale, caratterizzata da una certa "larghezza di vedute" e che possiamo definire come

“fase della comprensione”: la responsabilità del medico era di fatto limitata ai casi in cui egli commetteva un “grossolano errore” e si arrivava alla condanna solo nei casi in cui veniva dimostrata l’esistenza di un errore macroscopico ed inescusabile o nel caso in cui fosse chiaramente ravvisabile nel comportamento del medico una condotta incompatibile con quel minimo di cultura ed esperienza che legittimamente si doveva pretendere da chi era stato abilitato all’esercizio della professione medica. · La fase successiva arriva sino ai primi anni settanta, è antecedente alla Sentenza della Corte Costituzionale del 28 novembre 1973 ed è nota come la fase della “colpa grave”: viene richiamato l’art. 2236 del Codice civile secondo il quale, se la prestazione implica la soluzione di problemi tecnici di speciale difficoltà, il prestatore d’opera risponde dei danni solamente in caso di dolo o colpa grave. Veniva all’epoca argomentato che siccome la Medicina implica la risoluzione di problemi tecnici di particolare difficoltà l’errore penalmente rilevante era solo quello determinato da colpa grave. · Nella terza fase l’art. 2236 del Codice civile viene interpretato in maniera più restrittiva e tutto prende l’avvio con la sentenza n. 166 del 28 novembre 1973, con la quale la Suprema Corte volle definire con più chiarezza i limiti della colpa medica e venne operata una differenziazione nell’ambito della condotta del medico tra l’imperizia da un lato e l’imprudenza e la negligenza dall’altro. · La quarta fase, che arriva ai giorni nostri, si caratterizza per la coesistenza di orientamenti diversi. Alcune sentenze recepiscono i principi enunciati dalla Corte Costituzionale nella sentenza n. 166 del 1973, in altre sentenze invece il riferimento all’ art. 2236 del Codice civile viene accettato limitatamente ai casi in cui si prospettino problemi tecnici di particolare difficoltà, per cui assume rilevanza anche quella colpa medica da imperizia in cui non sia accertata la colpa grave, viene dato inoltre assoluto rilievo al livello di qualificazione professionale del medico, pretendendo da un medico specialista cognizioni tecniche e scientifiche più approfondite. La Sentenza n. 27, del 10 luglio 2002, appare destinata a diventare una pietra miliare della giurisprudenza in materia di responsabilità professionale del sanitario, perché fissa una volta per tutte anche quei criteri cui i giudici dovrebbero ispirarsi nella valutazione dei casi in cui il medico viene chiamato in giudizio da pazienti e familiari. Non è tuttavia tra gli obiettivi di questo intervento una analisi ed una approfondita discussione sulla dottrina o sulla giurisprudenza relativa all’argomento; per questo si rinvia a testi sicuramente più autorevoli come quello del Fiori e agli autorevoli interventi che mi hanno preceduto e che seguiranno.

2. **La responsabilità professionale del medico previdenziale dipendente dell’ I.N.P.S.** E’ in questo clima generale, così sinteticamente tracciato che si muove ed opera il medico-legale ed in particolare la figura del Dirigente medico-legale il quale svolge la sua attività professionale alle dipendenze dell’I.N.P.S: anche in questo settore infatti, come già è avvenuto in altre branche specialistiche della medicina e della chirurgia, comincia ad emergere e timidamente a manifestarsi un contenzioso per responsabilità professionale che potrebbe arrivare a coinvolgere presto ed in modo rilevante questa come le altre branche della medicina legale. La medicina legale è, contrariamente a quanto viene diffusamente percepito, un’attività professionale molto difficile. Spesso i medici delle assicurazioni ed in particolare i medici previdenziali vengono considerati, anche dai colleghi che esercitano la loro attività in altre branche specialistiche, una categoria di più modesto profilo rispetto ai cultori delle discipline mediche terapeutiche; molto spesso e mi spiace dirlo, sono gli stessi medici legali che accettano pacificamente questa sottovalutazione e rinunciano a far leva sulla propria dignità ed orgoglio professionale, elementi indispensabili per credere nel valore della propria opera e che sono il motore per impegnarsi a svolgerla nel modo migliore. In particolare i medici legali che operano in campo previdenziale hanno un compito importante: essi portano sulle loro spalle responsabilità che a prima vista non appaiono molto diverse da quelle di tutti gli altri medici ma in realtà l’attività svolta dal medico previdenziale (e dal medico INPS in particolare) produce rilevanti effetti individuali e collettivi i quali vengono molto spesso sottovalutati e non tenuti nella debita considerazione. Sia l’opinione pubblica che i legislatori, non sembrano infatti rendersi conto di quanto importante sia questa funzione, in campo sociale ed economico, e della responsabilità che grava su dai medici legali previdenziali. Basti pensare al peso che le multiformi attività del dirigente medicolegale dell’INPS hanno in termini economici su una rilevante quota dell’economia del paese, certamente molto più consistente di quella rilevabile e quantificabile ad esempio nell’ambito della cosiddetta “sanità terapeutica”. Il dirigente

medico legale dell'Istituto, quale medico dipendente di un ente pubblico, ricopre un ruolo essenziale nei nodi nevralgici del cosiddetto "Stato sociale", stato sociale che dà attuazione alle sue leggi proprio attraverso prestazioni medico-legali, diagnostiche e valutative svolte da questa figura: tutte queste prestazioni professionali si traducono in certificazioni, relazioni valutative e giudizi medico-legali sulla base delle quali viene consentito, o negato, l'accesso a una innumerevole serie di prestazioni economiche a vantaggio del cittadino. Si ritiene utile, vista la delicatezza e l'importanza del ruolo professionale svolto, visti gli interessi (anche di natura economica) che ruotano attorno alla medicina previdenziale, prendere in esame alcuni aspetti del tutto peculiari della figura del dirigente medico-legale che svolge la sua attività professionale all'interno dell'Istituto, cercando di concentrare l'attenzione soprattutto su quegli elementi che lo differenziano dalle altre figure mediche che operano in ambiti diversi e ponendo l'accento su quegli elementi di criticità che potrebbero esporre il medico dipendente dell'INPS a conseguenze di natura legale in ambito di responsabilità professionale. Il medico-legale dell'Istituto deve essere ben consapevole delle molteplici responsabilità che si assume nello svolgimento della sua attività, molto più complessa ed articolata di quanto possa sembrare ad una prima superficiale analisi. Per quanto riguarda la responsabilità nell'ambito della sua attività, il dirigente medico legale I.N.P.S. risponde: · Ai doveri imposti dal codice deontologico per il fatto di essere medico, ma anche a doveri morali non contemplati nel codice stesso o da altre leggi (non commettere abusi o azioni moralmente riprovevoli o scorrette); · In quanto medico-legale, nel suo ruolo di medico valutatore, ha la responsabilità professionale (della quale risponde in ambito penale, civile ed amministrativo) degli atti che compie e per i quali si trova ad applicare le proprie conoscenze tecniche su una determinata problematica medicolegale, la quale è a sua volta inserita in un ben preciso contesto giuridico dovendo necessariamente conciliare e coniugare tutto questo con i doveri deontologici, giuridici e di ufficio. · All'obbligo di essere, in quanto medico funzionario dipendente, diligente nell'ottemperare ai doveri dettati dai regolamenti interni e dal ruolo gerarchico legato al rapporto di impiego (per il suo ruolo di medico dipendente inserito in una struttura complessa), · Ai doveri che il ruolo di pubblico ufficiale gli impone; · Altra forma di responsabilità è quella prevista nei confronti degli assicurati ai quali possono essere richiesti esami, non invasivi ma potenzialmente pericolosi. Si tratta di un rischio che tuttavia è limitato e spesso più teorico che pratico, perché non è consentito per fini medico-legali previdenziali richiedere esami invasivi: gli unici problemi possono essere rappresentati dagli esami radiologici e dal test da sforzo al cicloergometro. · Nei centri polispecialistici dell'Istituto può configurarsi una forma di responsabilità professionale per danni provocati dalle apparecchiature impiegate e che il Centro ha in custodia; · Di rilevante importanza è anche la cosiddetta Responsabilità Sociale del medico INPS, e che deriva dai riflessi economici conseguenti agli atti professionali svolti e cui sono vincolata la concessione di prestazioni economiche all'assicurato. · Se poi facciamo riferimento alla figura del Dirigente Medico di II livello si aggiunge anche una responsabilità di tipo manageriale (responsabilità di risultato).

A) Responsabilità deontologica:

Ruolo prioritario è quello svolto dalla responsabilità etica e deontologica che può però assumere un aspetto a volte secondario rispetto a quella amministrativa, civile e penale. Fonte della responsabilità deontologica è il Codice Deontologico;. si tratta di un insieme organico di regole di autodisciplina e vincolanti per gli iscritti all'Ordine, i quali sono tenuti ad uniformare il loro comportamento a quelle norme la loro condotta professionale. Il Codice deontologico contiene norme che illustrano i doveri del medico e ne disciplinano i rapporti con il pazienteutente che richiede la prestazione, con la sua famiglia, con i colleghi, con i terzi, con il SSN e gli enti pubblici o privati. Il rispetto del Codice deontologico è demandato agli ordini professionali cui spetta, ai sensi del D.P.R. n. 221 del 5 aprile 1950, l'esercizio del potere disciplinare, con l'erogazione delle sanzioni previste che comprendono, ordine di gravità: l'avvertimento, la censura, la sospensione e la radiazione dall'Albo professionale. In particolare il dirigente medico-legale dell'INPS potrebbe trovarsi in situazioni particolari nelle quali i suoi doveri deontologici possono entrare in contrasto con quelli amministrativi: il codice deontologico vigente prevede specificamente alcuni articoli che riguardano il medico dipendente (artt. 69, 72 e 73). Siccome la Medicina Legale è universalmente riconosciuta come una

disciplina culturale e tecnica che si sostanzia come "medicina dei diritti", essa si caratterizza per la sua terzietà rispetto agli interessi a contenuto biologico che si vengono a contrapporre. Per tale motivo la prestazione medico-legale rappresenta (o dovrebbe rappresentare) una prestazione tecnica invariante rispetto a qualsivoglia fattispecie giuridica o professionale ed al di sopra dei diversi interessi delle parti, caratterizzata da correttezza tecnica e rispetto della verità. E questo dovrebbe essere particolarmente vero in ambito previdenziale. Il Franchini, uno dei più grandi maestri della medicina legale, in uno dei suoi scritti ha affermato: "… il fatto che l'accertamento medico-legale sia richiesto da un Ente o da una parte è una circostanza di fatto del tutto estranea ad una impostazione pregiudiziale, che non ha ragione di essere: una è la Medicina Legale e una deve essere la consulenza medico-legale". In tale senso il medico-legale previdenziale dovrebbe saper perseguire con coerenza la sua strada, nell'interesse del sapere, della verità e della giustizia; dovrebbe inoltre essere indipendente da pressioni, minacce, seduzioni, timore di critiche o disappunto altrui; dovrebbe saper prendere le distanze da tutti e da tutto, comprese le attese dei Magistrati ed infine dovrebbe essere rispettoso della Legge ma anche imparziale, riservato e sobrio, completo ed accurato.

B) Responsabilità giuridica:

Si tratta dell'attitudine a rispondere in sede penale e civile del danno arrecato ad altri per colpa di un illecito comportamento, doloso o colposo. Fonte di una tale responsabilità è l'errore professionale, ma solo quando questo si risolva in colpa: il problema centrale è dunque l'accertamento della colpa e la sua gradazione. In questo il ruolo rivestito dal medico nel momento in cui commette l'errore ha una sua rilevanza: i medici rivestono tutti, ai sensi dell'art. 359 del Codice Penale, il ruolo di esercente ad un servizio di pubblica utilità, ma sempre più spesso assumono il ruolo di incaricati di pubblico servizio (art. 358 del c.p.) o di pubblico ufficiale (art. 357 del c.p.): questa distinzione ha ovviamente una sua rilevante valenza perché a ciascuna di queste corrisponde un diverso grado di esposizione alla responsabilità penale o una diversa protezione rispetto alla legge penale. E' un pubblico ufficiale chi svolge funzione legislativa, amministrativa o giudiziaria: il dirigente medico-legale dell'INPS è, sulla base della definizione resa dall'art. 357 c.p., un pubblico ufficiale e come tale risponde anche, in ambito penale di tutti i delitti contro la Pubblica Amministrazione (truffa, peculato corruzione, interesse privato in atti d'ufficio, rivelazione del segreto d'ufficio, falso ideologico etc.) Fonte della responsabilità civile, anche per il dirigente medico dipendente dell'INPS, è l'art. 2043 del Codice civile, per il quale "chiunque causa ad altri un danno ingiusto è tenuto alla riparazione del danno". Nel caso del Dirigente medico-legale dell'INPS il classico al classico rapporto medico - paziente si è sostituito un triplice rapporto: · tra Ente ed assicurato; · tra medico ed ente; · tra medico ed assicurato Qualora si verifichi un danno per l'assicurato, chi ne risponde civilmente? L'Ente, il medico o entrambi? Per rispondere occorre prima di tutto analizzare la natura del rapporto che intercorre tra i tre soggetti: 1) Esistendo un rapporto di dipendenza tra INPS e medico assunto con contratto pubblico appare scontato che il rapporto tra i due sia di natura contrattuale. I rapporti tra Ente e medico sono regolati dal DPR 761 del 1979; in particolare l'art. 28 dispone che si estendano ai sanitari le norme, di cui all'artt. 22 e 23 del DPR n. 3 del 1957 (valevoli per gli impiegati civili dello Stato), per le quali il dipendente (e quindi anche il medico) rispondono all'Ente dei danni cagionati ad altri solo in caso di dolo o colpa grave e questo indipendentemente dalla tipologia delle prestazioni rese (se di particolare difficoltà o meno). 2) Anche tra Ente ed assicurato appare pacifica l'esistenza di un rapporto di natura contrattuale: da una parte l'INPS si assume l'obbligazione di erogare delle prestazioni all'assicurato nel momento in cui il rischio assicurato si realizza (malattia, Tbc, Invalidità, Inabilità, etc.) e tutto questo si attua dietro versamento di un "premio" da parte dell'assicurato o per lui dal datore di lavoro. La responsabilità contrattuale dell'ente si concretizza anche in caso di errore del medico, perché l'Ente è responsabile direttamente anche del comportamento errato del medico suo dipendente. Nei rapporti tra INPS e assicurato, la responsabilità dell'Istituto è considerata in dottrina come responsabilità contrattuale per fatto dell'ausiliario: l'Ente risponde quindi per fatti cagionati dal medico suo dipendente, secondo il principio della "res ipsa loquitur" ed il diritto si prescrive dopo dieci anni. 3) Molto più dibattuta la natura del rapporto che intercorre tra il

Dirigente medico-legale INPS (di primo o secondo livello) e l'assicurato. I rapporti tra medico e utente (o assicurato) vengono disciplinati dalle stesse regole del DPR 761 del 1979, per cui il medico dipendente dell'Istituto è chiamato a risarcire solo i danni cagionati per dolo o colpa grave; trattandosi quindi di una responsabilità di tipo extracontrattuale, disciplinata dall'art.2043 del c.c. La responsabilità in esame sorge in capo al soggetto che abbia violato il principio del "neminem laedere", indipendentemente da un inadempimento contrattuale. Una volta che sia dimostrabile il danno ingiusto e l'esistenza di un nesso causale tra la condotta umana ed il danno, la legge prevede a carico dell'attore un onere probatorio che deve comprendere la condotta, il danno ingiusto, il nesso di causalità e l'elemento psicologico del dolo o della colpa (diversamente dalla responsabilità contrattuale, nella quale l'attore deve provare solamente l'inadempimento negoziale). Tuttavia, una sentenza della Corte di Cassazione, Sez. terza, (n. 589 del 22 gennaio 1999), riferita nella fattispecie al caso di un medico dipendente dal SSN, recita: "l'obbligazione del medico dipendente …ha natura contrattuale… Consegue che relativamente a tale responsabilità, come per quella dell'Ente, i regimi di ripartizione dell'onere della prova, del grado della colpa e della prescrizione sono quelli tipici delle obbligazioni da contratto d'opera intellettuale professionale". Personalmente ritengo che un tale orientamento non possa trovare applicazione nel caso del Dirigente medico-legale dell'Istituto per tutta una serie di elementi sui quale si potrà aprire un confronto in sede di discussione:

· Il Dirigente medico-legale dell'Istituto non partecipa direttamente al rapporto tra l'Istituto e l'assicurato: egli infatti provvede a valutare, quale organo dell'ente assicuratore pubblico, se ricorrano o meno le condizioni per l'erogazione della prestazione richiesta, ed in alcuni casi svolge attività diagnostica (esami specialistici presso i centri polispecialistici di primo e secondo livello dell'Istituto); egli, in quanto dipendente dell'ente stesso, non è legato all'assicurato da alcuna obbligazione contrattuale ed il suo ruolo di valutatore deriva dal rapporto di diritto pubblico con l'INPS. L'INPS infatti ha personalità giuridica ed è una istituzione pubblica, strutturata nell'organizzazione del personale e di mezzi materiali, con il fine di svolgere attività di medicina legale previdenziale (erogazione di prestazioni economiche dietro accertamento dello stato di invalidità o di inabilità dell'assicurato o del realizzarsi di qualsiasi altro rischio assicurato). Il Dirigente medico-legale dell'Istituto è inserito nell'organizzazione costituendone una delle componenti essenziali e proprio nell'ambito del rapporto organico che lo lega all'Ente, provvede a svolgere l'attività professionale che l'Ente gli chiede di svolgere. Nella sostanza di fronte all'assicurato si pone esclusivamente la soggettività giuridica dell'INPS e nella quale il medico dipendente si immedesima per effetto del rapporto organico: egli è infatti organo per mezzo del quale l'Istituto accerta la condizione dell'assicurato e quindi l'esistenza dei requisiti per l'erogazione della prestazione assicurativa richiesta. · L'attività del Dirigente medico-legale dipendente dell'Istituto, va ad inserirsi su un preesistente rapporto contrattuale, infatti l'attività del medico INPS va ad inserirsi in un rapporto contrattuale che si è nato tra assicurato ed istituto assicuratore, molti anni prima. E' evidente che sia l'Ente che il medico dipendente debbano all'assicurato una attività professionale diagnostico - valutativa, ma ciascuno con un diverso profilo: a) l'istituto assicuratore è obbligato per contratto ad assolvere l'obbligazione assunta con l'assicurato (erogazione della prestazione) previo accertamento delle condizioni richieste e si serve della indispensabile professionalità del Dirigente medico-legale dipendente; b) quanto a quest'ultimo l'attività professionale svolta è dovuta all'Ente (al quale l'assicurato chiede la prestazione) nell'ambito del rapporto di pubblico impiego che lo lega all'Istituto previdenziale e quale esplicazione della funzione che è obbligato a svolgere. Da queste diversità discende anche una bipartizione in ordine alla natura della responsabilità (contrattuale o extracontrattuale): nel rapporto contrattuale esistente tra Istituto assicuratore ed assicurato, l'errore si traduce in un inesatto adempimento dell'obbligazione assunta, mentre in conseguenza del rapporto di impiego pubblico esistente tra Ente e medico dipendente , l'errore si traduce in un inesatto svolgimento della funzione di cui il medico è investito, con la conseguente responsabilità di quest'ultimo verso l'ente e una responsabilità di natura extracontrattuale verso l'assicurato - utente. Per tutto quanto in precedenza esposto non appare configurabile una responsabilità contrattuale del medico dipendente INPS nei confronti dell'assicurato, in seguito ad un errore diagnostico - valutativo. In mancanza di un preesistente rapporto tra medico ed assicurato l'errore si configura come atto illecito causativo di un

evento dannoso da cui sia derivato un danno all'assicurato: in questo caso il medico dipendente dell'Istituto è tenuto al risarcimento del danno nei confronti dell'assicurato a titolo di responsabilità extracontrattuale e non anche a titolo di responsabilità contrattuale: una delle conseguenze, oltre al diverso onere probatorio a carico della parte attrice, sta nel fatto che il diritto al risarcimento del danno spettante all'assicurato si prescrive nel termine quinquennale, come stabilisce il 1° comma dell'art. 2947 del Codice Civile. Cardine fondamentale della attività medico legale del Dirigente medico dipendente dall'Istituto è l'applicazione della Legge 222, del giugno 1984 (Revisione della disciplina della invalidità pensionabile): questa legge prevede che il requisito biologico per il riconoscimento dell'assegno di invalidità sia la riduzione in modo permanente a meno di un terzo della capacità di lavoro, in occupazioni confacenti alla proprie attitudini, a causa di infermità o difetto fisico o mentale (art. 1); mentre per il riconoscimento della pensione ordinaria di inabilità, il requisito biologico è rappresentato dall'assoluta e permanente impossibilità a svolgere qualsiasi attività lavorativa (art. 2). E' doveroso sottolineare tuttavia che il medico dipendente dell'INPS non è solo il medico "della invalidità pensionabile", ma è chiamato a pronunciare giudizi valutativi in un campo che è vastissimo: basti pensare alla concessione delle cure balneo-termali al fine di prevenire l'invalidità, ai giudizi richiesti in merito ad azioni di surroga, alla concessione di prestazioni tubercolari, agli assegni del nucleo familiare, alla incumulabilità di rendite INPS e INAIL, alla riacquistata capacità lavorativa di soggetti iscritti alle liste di disoccupazione, alla indennità di malattia etc. Risulta evidente le difficoltà che deve affrontare il medico dell'Istituto nel formulare un giudizio medico-legale ottenibile coniugando la gravità e la permanenza nel tempo delle infermità accertate (senza l'utilizzo di esami potenzialmente dannosi o pericolosi) con le attitudini dell'assicurato, al fine di accertare la riduzione permanente della sua capacità lavorativa nei termini fissati dalla legge. Un tale grado di difficoltà rende necessario un costante aggiornamento non solo in ambito strettamente medico, al fine di giungere ad una sempre più completa definizione diagnostica e prognostica della patologia invalidante, ma anche in campo giuridico, dove la produzione ed applicazione di nuove leggi rende ancora più insidiosa la sua attività professionale. All'interno del Centro Medico_legale (CML) delle Sedi INPS operano medici che sono inquadrati in due qualifiche principali: il Dirigente Medicolegale di primo livello, che di solito opera in équip ha funzione di Coordinatore del CML e che ha la responsabilità globale di tutta l'attività svolta. Nel corso della procedura accertativa (L. 222/84) che viene svolta all'interno del CML, l'équipe medica, composta generalmente da due dirigenti medico-legali di I livello, visita l'assicurato e formula una diagnosi ed un giudizio medico-legale conclusivo di accoglimento o reiezione per invalidità e/o inabilità. Gli scopi per i quali si è preferito impiegare una équipe di medici piuttosto che un singolo sanitario nella visita e nella valutazione medico-legale sono riportati nella Circolare n. 187 del 1989 ("Al fine di garantire completezza ed esaustività di giudizio nonché di pervenire ad una progressiva uniformità di comportamenti sul territorio nazionale"). In ambito INPS l'équipe è composta da due medici (entrambi a rapporto di impiego) che svolgono una attività in regime di complementarietà (pur essendo possibile un rapporto gerarchico in questo caso disciplinato dal MSG 6885/1994: "…i due medici si identificano in ordine decrescente di qualifica e/o anzianità….In caso di pari funzioni o anzianità, ove ricorra …va disciplinato dal Primario…"). Un cenno a parte merita il dibattito sul tema della responsabilità medica nel lavoro in équipe: la responsabilità decisionale degli atti sanitari, per ciò che attiene specificamente alla diagnosi ed alla valutazione medico-legale, secondo quanto stabilito dalla Circolare n. 187 del 1989 e dal messaggio n. 16409 del 1994, ricade pariteticamente su entrambi i medici per la formulazione della diagnosi, mentre la responsabilità del giudizio finale è del sanitario che nell'équipe riveste una qualifica superiore o può far valere una maggiore anzianità nella qualifica. In una seconda fase interviene il Dirigente medico-legale di II livello e Coordinatore del CML il quale, nella parte a lui riservata del Mod. SS4 (Conclusioni del Dirigente medico-legale di II livello), può comprovare o discostarsi dal giudizio espresso dall'équipe medica apponendo nel primo caso la firma e nel secondo motivando la difformità del giudizio. La figura apicale del Centro medico legale, rappresentata dal Dirigente medico di II livello, ha una responsabilità che si può definire "globale"; egli è infatti responsabile: · da un punto di vista organizzativo, in quanto responsabile della funzionalità operativa ed organizzativa del CML (Circ. INPS n. 74/2001); · professionalmente per quanto attiene alla congruità ed omogeneità dei giudizi formulati dagli altri dirigenti medici che operano nella medesima struttura (MSG INPS n. 6885/1994; n.

16409/1994 e n. 7/2002). Inoltre il Dirigente medico-legale di II livello (Messaggio n. 7/2002) ha la facoltà di disattendere il giudizio diagnostico - valutativo espresso al termine dell'iter accertativo della invalidità, purché lo motivi formalmente in base ad elementi da lui direttamente acquisiti o per diverso convincimento, assumendone personalmente la responsabilità e previa informativa al collega che ha visitato il soggetto il quale, se non è d'accordo, deve manifestare il proprio dissenso espressamente: in caso contrario presenta la stessa responsabilità penale della figura apicale (Cassazione, Sentenza n. 556 del 2000) · per la natura del contatto individuale di lavoro, ha responsabilità manageriale in quanto responsabile della realizzazione degli obiettivi gestionali individuati dai piani ordinari e straordinari, relativi all'area medica e fissati annualmente dal Consiglio d'Amministrazione.

C) Responsabilità Disciplinare ed Amministrativa. Per il dirigente medico-legale INPS è il Regolamento organico del Personale (ROP), approvato con delibera consiliare del 12 ottobre 1990, che stabilisce la responsabilità disciplinare; a tal proposito deve farsi riferimento al Capo II, artt. 9-12, che trattano dei doveri del dipendente (art. 9), delle incompatibilità e e che ha la responsabilità degli atti sanitari effettuati ed il Dirigente medico-legale di secondo livello che e delle deroghe (art. 10), della responsabilità verso terzi (art. 11). Queste norme non si riferiscono ai medici in particolare, ma trovano applicazione per la generalità dei dipendenti. La violazione di uno dei doveri del dipendente (dovere di diligenza, di uniformarsi alle leggi dell'Istituto, di trasparenza, di tempestività e qualità delle prestazioni rese etc.) comporta delle sanzioni. Le sanzioni previste per le violazioni dei doveri sopra citati sono rappresentate dalla censura, dalla riduzione dello stipendio, dalla sospensione dalla qualifica e dalla destituzione. La responsabilità amministrativa è caratterizzata da un triplice ordine di elementi: a) l'elemento psicologico, rappresentato dal dolo o dalla colpa grave, b) il danno alla pubblica amministrazione, c) il nesso causale tra condotta illecita e l'evento del danno. La colpa grave consiste nell'evidente e marcata trasgressione di obblighi di servizio o di regole di condotta e si concretizza quando non viene osservata neppure quel minimo di diligenza richiesta, per evidente imprudenza o imperizia. Per ciò che attiene al secondo punto, è necessario che il comportamento del dipendente abbia cagionato un danno all'Amministrazione. A tale riguardo va sottolineato che il danno deve essere concreto ed attuale e non meramente potenziale; esso può essere inoltre di qualsiasi natura, anche non necessariamente patrimoniale. Peraltro l'art. 52 della L. 88 del 9 marzo 1989 prevede un'unica tipologia di danno, di tipo patrimoniale, consistente nel mancato recupero di somme corrisposte per prestazioni pensionistiche indebite. Accanto a questi classici aspetti troviamo un'altra forma di responsabilità legata alla Legge 88/89 che ha ridisegnato un nuovo modello organizzativo dell'INPS e dell'INAIL e che ha inserito nella pubblica amministrazione criteri di economicità ed imprenditorialità. Per questo motivo il target strategico dell'Istituto è quello di raggiungere la qualità totale attraverso una logica di processo, sostituendo la logica di risultato a quella dell'adempimento. Questi rilevanti cambiamenti hanno portato a ridisegnare anche il ruolo svolto dal Dirigente medico legale (soprattutto quello di II livello) il quale, inserito oggi più che mai in una struttura organizzativa improntata a criteri di efficacia ed efficienza si trova a dover armonizzare la logica del risultato (che coinvolge il lavoro sia sotto il profilo quantitativo che temporale) con i principi deontologici e la correttezza tecnico - professionale, elementi che spesso non vanno nella stessa direzione. Il Dirigente medico-legale che opera all'interno dell'Istituto ha dunque una responsabilità in più: la responsabilità di risultato; egli è tenuto a rispettare degli standard produttivi (in termini di quantità, tempi di lavorazione e qualità del servizio) ed è di fatto obbligato a raggiungere determinati obiettivi, il mancato raggiungimento dei quali deve essere debitamente motivato. Qualora gli obiettivi prefissati non dovessero essere raggiunti sono previsti provvedimenti disciplinari e, nelle forme di responsabilità più grave, anche risvolti giuridici di natura civilistica: basti pensare che se per gravi negligenze non viene raggiunto un certo grado di produttività, al personale di sede potrebbero essere corrisposti i premi di produttività, il che potrebbe configurare un danno economico risarcibile. Un ulteriore esempio può essere rappresentato dalla concessione, basata su un errato giudizio medico-legale, di una prestazione pensionistica (assegno , pensione, etc.) che porti l'assicurato a percepire indebitamente un beneficio: questa è un situazione che comporta per l'Istituto un danno economico: in questo caso è la stessa Legge 88/89 che regola il recupero degli indebiti pensionistici ed il mancato recupero delle somme

erroneamente erogate può essere addebitato al medico solamente in caso di dolo o colpa grave. L'aspetto per il quale il dirigente medico-legale dell'INPS può essere chiamato più frequentemente in causa a rispondere del suo operato, riguarda comunque la formulazione del giudizio medico-legale, che rappresenta l'elemento fondamentale, più qualificante della sua attività professionale e perché ad esso è subordinata la concessione dei benefici economici richiesti dagli assicurati. Anche quando si sia in possesso di un adeguato bagaglio culturale e si adoperi nell'attività svolta la massima diligenza compatibilmente con le circostanze, non si riesce tuttavia ad eliminare completamente l'errore. La possibilità di errore è infatti insita in ogni attività umana e soprattutto in quelle più complesse come quella medica in generale e medico-legale in particolare. L'errore può dunque essere connaturato alla stessa metodologia clinica ed in questo caso, pur rimanendo "errore" può essere giustificato; tuttavia il confine tra l'errore colposo lieve e quello grave (e quindi ingiustificabile) è ancora oggi non sempre ben distinguibile ed incerto e comprensibili sono anche le difficoltà che si presentano a chi è tenuto a giudicare la vera natura dell'errore. Al medico dell'INPS ed al medico legale in generale non solo si ripropongono le stesse problematiche che si presentano al clinico, ma sono presenti ulteriori elementi di interferenza rappresentati ad esempio: · dalla pretestazione e dalla simulazione di malattia, finalizzate ad indurre in errori diagnostici, prognostici e valutativi; · da un limitato tempo di osservazione · dalla possibilità assolutamente limitata di ricorrere ad accertamenti complessi perché non si può fare ricorso ad accertamenti invasivi. Si deve pertanto prendere atto che esistono nell'attività del Dirigente medico legale INPS non irrilevanti margini di incertezza (valutazione della permanenza di uno stato invalidante, giudizio sul nesso di causalità materiale ad esempio nella richieste di pensione privilegiata di inabilità o assegno privilegiato di invalidità) che possono favorire in modo evidente l'errore colposo o le distorsioni di natura dolosa. La garanzia per una migliore tutela, che consente di limitare ma non eliminare completamente la possibilità di errore, resta quella di seguire alcune semplici regole comportamentali che rispondano a precise esigenze e che, proprio perché semplici e possono sembrare quasi ovvie, finiscono per non essere sufficientemente tenute nella giusta considerazione: 1) Acquisire la necessaria competenza generale e saper riconoscere la propria perizia, ma anche i propri limiti di fronte ad un determinato problema tecnico; 2) Acquisire una buona impostazione medico - giuridica, necessaria ad esprimere con chiarezza le risultanze delle indagini effettuate, adottando una terminologia scientificamente rigorosa; 3) Impostare la propria continua formazione in senso interdisciplinare, sviluppando la capacità di confrontarsi apertamente con altre diverse competenze e con posizioni concettualmente diverse dalle proprie; 4) Adottare un criterio decisionale improntato sul rigore morale, che sgomberi il campo da impostazioni precostituite: il medico dell'Istituto ha il compito di salvaguardare con la sua competenza tecnica gli interessi dell'INPS, ma non deve avere preconcetti nei confronti dell'assicurato, esprimendo un giudizio concessivo quando esistano ovviamente le condizioni per poterlo fare e senza ricorrere ad atteggiamenti ostruzionistici o tuzioristici; 5) Evitare un atteggiamento di chiusura verso ogni rapporto comunicativo con l'assicurato che viene a visita, adottando un comportamento improntato alla tutela ed al rispetto della persona e che non può non tenere conto dei diritti del cittadino, nel rispetto della sua libertà, dignità della sua privacy e, ovviamente, della sua integrità psico-fisica. 6) Non pretendere la effettuazione di indagini (utili magari ma no indispensabili) che non siano accettate dal soggetto. A tale proposito una estrema cautela è prevista dalla norme vigenti sull'uso delle radiazioni ionizzanti nella pratica medico legale (D.L. 187 del 26 maggio 2000). La migliore garanzia per il Dirigente medico-legale dell'INPS come per tutti i medici, indipendentemente dalla branca specialistica nella quale operano, resta sempre l'impegno di perseguire con costanza nello svolgimento della propria attività professionale la strada della Scienza e dell'Etica le quali sono garanzia di Equità e Verità.

Bibliografia: 1) Aa.Vv. "Responsabilità medica in ambito civile" Giuffrè Ed., Milano, 1989; 2) Aa.Vv. "Deontologia medica e responsabilità professionale. Atti del Convegno di Sulmona (AQ), ottobre 1992; 3) Anfora G. "una vexata questio: colpa professionale, grado di colpa, responsabilità penale del sanitario. Rilevano le regole deontologiche?" Giust. Pen. 1990, II, 683; 4) Baldassarri A, Baldassarri S. "La responsabilità civile del professionista" Giuffrè Ed., 1993 5) Barni M. "Le nuove frontiere della responsabilità medica" Medic. 2, 257, 1994; 6) Barni M. "Impunità e colpa: il concetto di responsabilità

professionale alla luce dell'evoluzione sociale e giuridica" Riv. It. Mad. Leg. 18, 353, 1996; 7) Bilancetti M. "La responsabilità penale e civile del medico", CEDAM, Padova, 1998, 8) Busnelli F.D. e Patti S. "Danno da responsabilità civile" Giapichelli, Torino 1997; 9) Caputo G. "La responsabilità disciplinare dei medici". Napoli 1976; 10)Carusi D. "Responsabilità del medico, prestazioni professionali di speciale difficoltà e danno alla persona", Giur. It., 1991, I, 599. 11)Carusi D. "Contratto d'opera intellettuale, responsabilità per inadempimento e risarcimento del danno", Giur. It., 1994, II, 1033. 12)Crespi A. " I recenti orientamenti giurisprudenziali nell'accertamento della responsabilità professionale del medico-chirurgo: evoluzione o involuzione?" Riv. It. Med. Leg., 14, 785, 1992; Tagete n. 4-2005 Ed. Impronte 13)Cucurnia M. G.: "La responsabilità professionale del medico previdenziale", Rassegna di Medicina Legale Previdenziale, XIV, n.2, 2001; 14)David D.S. e Abramson E.M.: "Medical Malpractice: a non adversarial suggestion", Am. J. Med, 92, 197, 1992. 15)Fiori A.: "Medicina legale della responsabilità medica" Giuffrè Ed., 1999; 16)Iandolo C. "Malattie iatrogeniche e formazione permanente del medico", Armando, Roma 1994; 17)Introna F. " Metodologia medico-legale nella valutazione della responsabilità medica per coilpa", Riv. It. Med. Leg. 18, 1295, 1996. 18)La Spina P. "Nota a sentenza Corte di Cass. del 21.3.1997". Foro. It. 1997, II, 771. 19)Masera C. "La nuova responsabilità del medico". Giuffrè, Milano, 1989 20)Meloni C., Alecce G., Sapone A. " Il consenso in medicina legale previdenziale" Rass. Med. Leg. Previd. 11, 8, 1998; 21)Myerscough P. R. "Come parlare con i pazienti" Napoli 1996. 22)Nuovo Codice di Deontologia Medica 23)Palmieri A. "Relazione medico-paziente tra consenso "globale" e reponsabilità del professionista. Nota alla sentenza della Corte di CassazioneCivile n364 del 15 gennaio 1997", Foro It. 1997, I, 771; 24)Reason J. "Human Error" Cambridge University Press, Cambridge, Mass. 19921Tassone L. "Evoluzione del rischio di responsabilità civile e suoi riflessi sull'assicurazione degli operatori sanitari"" Dir. Econ. Assic. Ann. Intern. Med., 117,780,1992. 25)Vassalli G. "Sulla responsabilità del medico: un commento". Medic. 2, 263, 1994. 26)Visintini G. "trattato breve della Responsabilità civile". CEDAM, Padova, 1996