



# SCUOLA MEDICA OSPEDALIERA

BOLLETTINO DELLA SCUOLA MEDICA OSPEDALIERA DI ROMA E DELLA REGIONE LAZIO

## SOMMARIO

### EDITORIALE

- 1** Scuole Mediche Ospedaliere: lavori in corso per la Federazione  
 • *Notizie dalla Presidenza della Scuola Medica Ospedaliera di Roma e della Regione Lazio*

- 2** Nuove nomine per l'ANPO

### ATTUALITA' SCIENTIFICA

- 3** La terapia sopramassimale dei tumori della mammella con cellule staminali emopoietiche del sangue periferico  
 • *di Antonio De Laurenzi*

- 6** La Steatoepatite cronica non alcolica  
 • *di Luciano Persico*

### AGENDA DELLA SCUOLA

- 16** Regolamento per le Attività Editoriali
- 16** - Aggiornamento all'Elenco dei Coordinatori negli ospedali  
 - Scadenze di segreteria

## SCUOLE MEDICHE OSPEDALIERE: LAVORI IN CORSO PER LA FEDERAZIONE

■ *Notizie dalla Presidenza della Scuola Medica Ospedaliera di Roma e della Regione Lazio*

Sono maturati i tempi per la realizzazione di un obiettivo perseguito da anni con non poche difficoltà, quello cioè di riunire in federazione le Scuole Mediche Ospedaliere Regionali, per dare un riconoscimento istituzionale alla loro attività didattica e per adeguare e finalizzare la stessa alle esigenze del Servizio Sanitario Nazionale e dei vari piani Sanitari regionali.

Compresa quella di Roma e della Regione Lazio, attualmente in Italia esistono otto Scuole Mediche Ospedaliere: 1) della Campania e Società di cultura, 2) di Ancona e della Regione Marche, 3) di Salerno, 4) di Verona, 5) di Palermo e della Regione Siciliana, 6) del Piemonte, 7) della Puglia. È inoltre in fase di costituzione una Scuola Medica Ospedaliera di Ravenna.

Con l'intento di costituire una base operativa unica e solida, molti dei Presidenti in carica ed alcuni rappresentanti delle varie

Scuole si sono riuniti il 18 maggio a Ravenna ed hanno deciso di affidare ad un Comitato provvisorio, costituito da Luminari (Roma) con funzioni di coordinatore, Ambrosio (Napoli), Infranzi (Salerno) e Ramello (Torino), il compito di studiare basi e criteri per la formulazione di uno Statuto federativo.

Il 9 giugno a Roma, il Comitato si è riunito per individuare e discutere le linee fondamentali di tale atto costitutivo.

Nel corso dell'incontro sono state messe in evidenza alcune finalità essenziali della Federazione che i presenti hanno così riassunto:

1. istituzione di nuove Scuole medico-ospedaliere laddove non esistono o sono a struttura limitata;
2. promozione e sviluppo della conoscenza e delle finalità presso il pubblico e gli enti interessati delle Scuole Mediche Ospedaliere;
3. rappresentanza per gli interessi comuni ed unitari di tutte le Scuole Mediche Ospedaliere, presso le istituzioni e tutti gli

enti che abbiano rapporti e contatti con il campo della Sanità in genere;

4. elaborazione di suggerimenti e indicazioni agli associati nel rispetto della loro piena autonomia funzionale;

5. possibilità di fornire agli associati modalità e protocolli operativi per la realizzazione di centri di supporto dell'attività didattica per le Aziende del S.S.N.;

6. predisposizione di contatti al fine di illustrare, sostenere e promuovere l'attuazione di provvedimenti legislativi sia da parte degli Organi Internazionali che di quelli Nazionali o Regionali.

Per il primo punto, si è pensato di coinvolgere i Presidenti regionali dell'Associazione Nazionale Primari Ospedalieri, invitandoli a farsi promotori di tali iniziative in linea con quanto ribadito anche nel corso dell'ultimo Congresso ANPO di Montecatini nella relazione del Consigliere Prof. Aldo Pisani.

Il Comitato per i lavori preparatori è stato concorde nell'interpretare la Federazione sia come ente che abbia una valenza giuridicamente operativa e non soltanto culturale, sia come organismo che abbia una sua autonomia di gestione, ma nel rispetto delle varie identità locali che debbono avere pari dignità rappresentativa.

Le discussioni, che hanno avuto luogo nelle riunioni del 18 maggio e del 9 giugno, hanno indubbiamente messo in evidenza le difficoltà che si frappongono alla realizzazione del progetto.

L'esistente è frutto di iniziative locali e di orientamenti culturali

e didattici che, da una prima osservazione dei documenti inviati dalle varie sedi, risultano molto diversi tra di loro, ma per fortuna molto vicini nelle motivazioni ideali che hanno ispirato la nascita delle Scuole, in primo luogo la necessità di dover eludere un cerchio di isolamento culturale e, non ultima, la convinzione che anche l'Ospedaliero può disporre in campo didattico di qualificate capacità intellettuali e operative.

Nel corso degli ultimi anni è emersa anche una rinnovata ed unanime volontà di affrontare in

concreto e con equilibrio i problemi dei rapporti con l'Università e con le nuove realtà Aziendali Ospedaliere.

Consapevole di dover operare in un campo tutt'altro che privo di ostacoli, il Comitato si è proposto di definire il programma istitutivo della Federazione con il concorso di ovvi e qualificati pareri legali, per dar vita quanto prima ad un deciso e più rapido piano di azione diretto a rendere maggiore la credibilità delle Scuole Mediche Ospedaliere e più consistente la capacità contrattuale. ■

## NUOVE NOMINE PER L'ANPO

L'Associazione Nazionale Primari Ospedalieri ha da poco rinnovato i suoi organi direttivi ed è stato nominato Presidente Nazionale il prof. Raffaele Perrone Donnorso, già Presidente Regionale ANPO per il Lazio e Membro della Giunta Nazionale Esecutiva. Sono stati anche rinnovati il Consiglio Nazionale e la Giunta Nazionale.

Quest'ultima risulta costituita da Adriano Ramello (Vice Presidente), Giorgio Bertolizio (Segretario Nazionale), Romano Bonan (Tesoriere), Erasmo Rondanelli, Vincenzo Ferro, Aldo Pisani Ceretti e Giuseppe La Greca (Consiglieri).

Il Professor Raffaele Perrone Donnorso, Primario di Anatomia Patologica presso l'Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena" di Roma e docente di Diagnostica Citologica presso l'Università Cattolica del S. Cuore e presso la II Università di Roma "Tor Vergata", per il suo nuovo incarico ha presentato un programma di ampio respiro che prevede una proposta di ristrutturazione organizzativa dell'Associazione che ha già riscosso unanime consenso.

Al Prof. Donnorso che vanta una lunga carriera professionale, avendo ricoperto numerose cariche scientifiche nazionali ed internazionali, vadano le più vive congratulazioni ed i migliori auguri della Scuola Medica Ospedaliera di Roma e della Regione Lazio.

■

# LA TERAPIA SOPRAMASSIMALE DEI TUMORI DELLA MAMMELLA CON CELLULE STAMINALI EMPOIETICHE DEL SANGUE PERIFERICO

■ di Antonio De Laurenzi

Primario della Divisione di Ematologia - Ospedale S. Camillo, Roma

**N**el carcinoma della mammella, la sopravvivenza libera da malattia per un periodo superiore a cinque anni equivale quasi sempre a guarigione.

Essa si ottiene in una percentuale molto modesta nello stadio III B, che comprende fra l'altro il carcinoma mammario infiammatorio, e nello stadio IV che comprende i casi con metastasi a distanza; negli altri stadi è molto variabile e dipende da una serie di fattori, il più importante dei quali è rappresentato dall'interessamento dei linfonodi locali, dal loro numero e dal loro rapporto con i tessuti circostanti, se cioè mobili o fissi.

Il rischio di ricaduta della malattia nelle pazienti con linfonodi locali metastatizzati in numero superiore a 7 - 9 è infatti di circa l'80%, ma anche nei casi in cui non si raggiunge un margine così alto di rischio la prognosi non è sempre favorevole; se l'interessamento è di 1 - 3 linfonodi il rischio di ricaduta è del 50%, mentre nelle donne con linfonodi integri la prognosi è variabile, potendosi distinguere un gruppo che non recidiva,

un altro in cui la possibilità di ripresa della malattia è del 20% e un terzo in cui la prognosi è uguale a quella delle malate con 1-3 linfonodi interessati e cioè pari al 50%.

In tutti questi casi entrano in gioco altri fattori prognostici quali: l'età, se superiore a 50 anni (fattore favorevole) o inferiore a 35 - 40 anni (fattore sfavorevole), la positività o meno dei recettori per gli estrogeni o per il progesterone, le dimensioni del tumore, a secondo che sia inferiore a 2 cm, fra 2 o 5 cm o sopra i 5 cm, e infine la diffusione locale di esso.

In conclusione, stabilire la prognosi del carcinoma della mammella non è facile e questo rende difficile e incerta la strategia terapeutica post chirurgica: conviene non far nulla, limitarsi al trattamento radiante e/o a quello chemioterapico usuale ovvero applicare una terapia sopramassimale seguita dalla reinfusione di cellule staminali emopoietiche autologhe del midollo e/o del sangue periferico opportunamente raccolte e criopreservate a -180° C in azoto liquido? Quest'ultima strategia terapeutica, che prende

il nome improprio di trapianto autologo di midollo osseo, si basa su due presupposti: il primo è che esiste un rapporto direttamente proporzionale fra dose dei farmaci e loro efficacia antitumorale; il secondo è che le altissime dosi di farmaci antitumorali possono essere sopportate nella maggior parte dei casi dagli organi cosiddetti nobili, quali cuore, fegato, rene, encefalo, ma danno luogo ad una distruzione totale e definitiva del tessuto emopoietico e quindi alla morte del paziente, a meno che non si provveda a preservarne prima e a restituirgli poi le cellule staminali emopoietiche.

Queste cellule hanno la capacità, una volta trasfuse, di raggiungere il microambiente midollare e qui di moltiplicarsi ricostruendo la struttura e la funzione del tessuto emopoietico.

Questo trattamento è sempre più frequente nei tumori solidi e in particolare nel carcinoma mammario, cosicché in Europa il numero dei pazienti trattati dal 1984 al 1996 è giunto a 4536, di cui 1075 con tumore della mammella; negli Stati Uniti d'America solo i casi di

■ *Nella immagine in basso: il sistema di separazione "Ceprate" usato nell'auto-trapianto di cellule staminali emopoietiche, dopo terapia sopramassimale, nei tumori della mammella.*

quest'ultimo trattati con l'auto-trapianto dal 1989 al 1994 sono stati ben 3148. Questo tipo di approccio terapeutico tuttavia comporta costi non indifferenti ed esiste la possibilità, anche se remota, di danni irreversibili agli organi e agli apparati; tuttavia negli ultimi anni la letalità da trapianto al giorno +100 si è ridotta in modo drastico e nel 1995 è stata solo dell' 1%.

Perciò il vero problema da risolvere è quando applicare il trapianto, giacché mentre è sicuramente opportuno farne uso nei carcinomi infiammatori e metastatici, non è ancora chiaro se conviene utilizzarlo anche negli altri stadi come adiuvante dei classici schemi di chemioterapia.

Alcuni tratterebbero infatti con le alti dosi di chemioterapia seguite da auto trapianto tutti i casi "a rischio", prescindendo dalle dimensioni del tumore e soprattutto dal numero dei linfonodi ascellari interessati; altri le applicherebbero solo a casi con interessamento di almeno 9 -10 linfonodi ascellari.

A questo proposito se si esaminano i dati riportati dal registro europeo dei trapianti nei tumori solidi (EBMT: European Bone Marrow Transplantation) si apprende che il trapianto è stato praticato in 611 casi metastatici, in 62 infiammatori e in 172 casi come terapia adiuvante.

In 151 di questi ultimi pazienti erano esaminati i linfonodi ascellari e il numero medio di linfonodi positivi era 13, con una mediana di 11 e un range fra 0 e 40.

I risultati riportati dall'EBMT sono incoraggianti: nei carcinomi metastatici ed in quelli infiammatori la percentuale di sopravvivenza libera da malattia a 5 anni è rispettivamente del 14% e del 42%; negli altri stadi in cui è usata come adiuvante la sopravvivenza totale è del 72%, mentre quella libera da malattia è del 45%; quest'ultima, a sua volta, varia con il numero dei linfonodi interessati, essendo



del 58% se sono inferiori a 9 e del 27% se superiori a tale cifra. È noto che le cellule staminali emopoietiche totipotenti possono essere ottenute non solo dal midollo osseo ma anche dal sangue periferico, dove si trovano in quantità adeguata al momento della ripresa emopoietica dopo la terapia mielosoppressiva, soprattutto se vengono usati i fattori stimolanti la crescita dei granulociti (G - CFS) o dei granulociti e monociti (GM - CFS).

Numerosi sono i motivi per preferire le cellule del sangue periferico a quelle midollari: la raccolta di quest'ultime richiede l'espianto del midollo osseo in anestesia generale, mentre quella delle cellule emopoietiche del sangue periferico si attua con la leucoferesi che certamente è meno traumatizzante e più sicura dell'espianto; il midollo è più "inquinato" dalle cellule carcinomatose tanto che l'esame cito-istologico mostra che quest'organo è interessato dalla neoplasia nel 40% dei carcinomi della mammella con metastasi e nel 55% dei casi se le metastasi sono ossee; se poi si fa uso di tecniche di colorazione immunocitochimiche, si possono dimostrare singole cellule o micrometastasi carcinomatose anche nelle forme tumorali localizzate, fino al 26 - 28% dei casi.

Le cellule neoplastiche nel sangue periferico sono invece presenti in una percentuale molto più bassa.

Negli ultimi anni si sono comunque messe in atto numerose metodiche di purificazione

del materiale emopoietico raccolto dal midollo o dal sangue periferico.

Se la purificazione consiste nell'eliminare, con meccanismo quasi sempre immunitario, le cellule malate dal materiale da reinfondere, si parla di purging negativo; se viceversa si separano e si recuperano le cellule emopoietiche CD34+, eliminando tutte le altre si parla di purging positivo.

Molti sono i sistemi per attuare la purificazione positiva: uno dei migliori, per quasi unanime riconoscimento, è quello che usa il Ceprate Immunoaffinity Separation System (vedi immagine nella pagina precedente).

Questa procedura consiste nello incubare le cellule staminali, che come è noto posseggono il determinante antigienico CD34, con un anticorpo anti-CD34 biotinilato e cioè legato a biotina.

Durante l'incubazione l'anticorpo si lega in modo specifico con le cellule CD34+ e subito dopo il midollo o il sangue vengono fatti passare attraverso una colonna contenente biglie ricoperte di Avidina.

Questa sostanza è una proteina con elevata affinità per la biotina per cui cattura e lega alle biglie le cellule CD34+; le altre cellule, invece, attraversano la colonna senza fermarsi e vengono eliminate.

Alla fine del processo abbiamo così una colonna ricca di biglie cui aderiscono le sole cellule staminali CD34+ che, con delicata agitazione, sono poi rimosse dalle biglie e criopreservate a - 180° C in azoto liquido.

La divisione di ematologia dell'ospedale S. Camillo ha avuto già da due anni l'autorizzazione dal Ministero della Sanità e dal Comitato etico dell'azienda a procedere con questo metodo dell'autotrapianto di cellule staminali emopoietiche, dopo terapia sopramassimale, nelle neoplasie della mammella, dell'ovaio e nei mieloma multipli; del tutto recentemente, inoltre, ha presentato un progetto di ricerca nell'ambito del programma poliennale comunitario BIOMED 2, denominato "CD34 Positive Selection in breast cancer".

In conclusione il trattamento del tumore della mammella ha fatto un ulteriore passo avanti con la terapia sopramassimale seguita dall'auto-trapianto di cellule staminali emopoietiche ed è augurabile che oncologi ed ematologi continuino a collaborare per rendere la strategia terapeutica delle neoplasie della mammella ulteriormente efficace. ■



# LA STEATOEPATITE CRONICA NON ALCOOLICA

■ di Luciano Persico

Primario Medico Emerito - Ospedale S. Giovanni, Roma

La schiera delle cosiddette “epatiti X” e cioè delle malattie epatiche acute o croniche finora sfuggite ad un più preciso inquadramento, continua ad assottigliarsi.

Ed è proprio da tale schiera che nel corso degli ultimi decenni è venuta alla luce quella entità morbosa battezzata da Ludwig nel 1980 con il nome di steatoepatite cronica non alcoolica (SECNA); una denominazione che viene ormai accolta concordemente anche dalla letteratura medica internazionale.

In verità il substrato morfologico di questa epatopatia si conosceva fin dal secolo scorso e cioè da quando i patologi, studiando il fegato degli alcoolisti, avevano imparato a riconoscere le varie tappe della epatopatia etilica, quali la steatosi, la steato-fibrosi, la steato-epatite cronica ed infine la cirrosi. Ma se è vero che negli ultimi due secoli è stato l'alcool a monopolizzare il ruolo di responsabile delle steato-epatiti croniche e delle loro conseguenze in chiave cirrotica, è pur vero che già da molti anni i patologi ed i clinici avevano cominciato ad accorgersi che a fronte di questi danni epatici con i caratteri morfologici propri della epatopatia alcoolica, non sempre era rintracciabile una storia di abuso etilico cronico; al tempo stesso, però, cominciavano anche a rendersi conto che, alme-

no apparentemente, la insorgenza di tali danni non era attribuibile ad alcun fattore causale noto. Solo in seguito, ma molto più tardi, si cominciò a registrare l'associazione di casi del genere con il diabete mellito o con l'obesità od anche con entrambi.

Nell'ultimo ventennio, infine, ci si è pure accorti che piuttosto spesso la SECNA faceva seguito anche ad interventi chirurgici di by-pass digiuno-ileale confezionati per il trattamento della grande obesità.

Così, proprio grazie a questi ultimi rilievi, l'interesse dei ricercatori per l'epatopatia in causa è tornato a salire, giacché il suo riscontro, in tali pazienti, ha fornito la prova che una malattia cronica di fegato, non distinguibile da quella degli alcoolisti ma del tutto indipendente dalla azione dell'alcool, poteva svilupparsi anche su base dismetabolica.

Più che sul quadro clinico, di per sé assai povero di fenomeni sintomatologici, l'identità della SECNA si basa però su quello morfologico e sull'esclusione di qualsiasi responsabilità dell'etanolo nello sviluppo del danno parenchimale epatico.

In pratica di questa epatopatia cronica si conoscono soprattutto il substrato isto-patologico, gli scarsi eventi semeiotici ed ematocimici con cui può manifestarsi, nonché la possibile evoluzione

verso uno stato cirrotico; viceversa si ignorano ancora molti aspetti patogenetici del processo morboso ed i veri e propri agenti responsabili della sua comparsa, anche se dalle casistiche fin qui raccolte emergono condizioni di vario genere e cioè di ordine medicamentoso, nutrizionale, metabolico, chirurgico e tossico, che sembrano correlarsi, sotto il profilo eziologico, con lo sviluppo della epatopatia (Tabella 1). Senza poi contare che talvolta accade anche di imbattersi in casi nei quali non è rintracciabile alcun evento in grado di aver favorito o determinato la insorgenza della affezione.

## ■ Aspetti morfologici

Come si è già accennato, i contrassegni di maggiore spicco della SECNA sono di ordine morfologico, tanto che una diagnosi definitiva della affezione non può essere posta con sicurezza senza il loro riscontro (Tabella 2).

Cinque principali reperti abnormi possono rinvenirsi con l'esame istologico del fegato nei pazienti affetti da SECNA. Essi sono:

1) **la steatosi:** si tratta in genere di steatosi macrovescicolare, la quale si presenta in forma di grandi vacuoli o “buchi” chiari nel citoplasma degli epatociti. Tali “buchi” corrispondono allo spazio dove si raccolgono i grassi prima che abbia luogo l'allestimento del

Tabella 1

## CONDIZIONI CAUSALI RICONOSCIUTE O PRESUNTE DI STEATO-EPATITE CRONICA

- Abuso alcoolico
- Farmaci: estrogeni  
corticosteroidi  
amiodarone  
colchicina
- Eventi di ordine nutrizionale: Obesità  
Rapida perdita di peso  
Kwashiorkor  
Alimentazione parenterica totale
- Eventi di ordine metabolico: M. di Wilson  
a-betalipoproteinemia  
ipo-betalipoproteinemia  
M. di Weber-Christian  
Lipodistrofia degli arti
- Eventi di ordine chirurgico: By-pass digiuno-colico  
By-pass digiuno-ileale  
Gastroplastica  
Diversione bilio-pancreatica  
Resezioni estensive del piccolo intestino
- altre: cirrosi infantile indiana  
esposizione occupazionale ad agenti epato-tossici

(lievemente modificata da: Neuschwander-Tetri B.A. Bacon B.R. Nonalcoholic steatohepatitis. Med. Clin. North Am. 1996-80-1147)

Tabella 2

## ASPETTI MORFOLOGICI DELLA STEATO-EPATITE CRONICA NON ALCOOLICA

- Steatosi epatica macro e microvescicolare diffusa o prevalente al centro dei lobuli
- Flogosi intralobulare, in genere di modica entità, con infiltrati infiammatori di tipo misto costituiti da polinucleati e da mononucleati
- Incostanti focolai di necrosi epato-cellulare
- Assente o minima la infiltrazione degli spazi portali
- Glicogenosi dei nuclei epatocitari
- Presenza incostante di corpi di Mallory
- Comune, anche se non costante almeno nelle fasi iniziali, la presenza di fibrosi attorno alla vena centrale del lobulo ed attorno ai sinusoidi della terza zona di Rappaport o zona centrolobulare. È possibile il riscontro successivo di fibrosi a ponte fino al quadro della cirrosi
- Occasionale riscontro di lipogranulomi, che rappresentano una risposta aspecifica al disfacimento di epatociti steatosici ed alla liberazione locale di grasso che ne deriva.

(lievemente modificata da Neuschwander-Tetri B.A. Bacon B.R. Nonalcoholic steatohepatitis. Med. Clin. North Am. 1996-80-1147)

preparato istologico, grassi che però vengono poi disciolti dai composti chimici cui si ricorre per il fissaggio delle sezioni prima di colorarle.

Le goccioline lipidiche che vengono a raccogliersi negli epatociti sono talvolta così voluminose da dislocare il nucleo, fino a sospingerlo ai margini della cellula. La steatosi, inoltre, può coinvolgere tutto il lobulo o restare circoscritta ad una parte di esso; in tal caso si localizza nella zona centro-lobulare o zona III di Rappaport.

2) **Fenomeni flogistici:** segni di flogosi, per lo più di lieve entità, costituiscono un reperto obbligatorio nel quadro morfologico di questa epatopatia. L'infiltrazione flogistica è di tipo misto e cioè dovuta in parte a mononucleati ed in parte a polinucleati. Essa ha sede all'interno dei lobuli, mentre è assente o appena apprezzabile negli spazi portal. Una significativa infiltrazione di questi ultimi manca sempre e qualora si rinvenga deve far sospettare altre forme di epatite. I granulociti neutrofili non rappresentano necessariamente le cellule di più comune riscontro, ma possono prevalere in aree di necrosi epatocitaria focale.

3) **Glicogenosi nucleare:** non è una anormalità caratteristica della SECNA giacché può riscontrarsi anche in altre affezioni, come ad esempio nel diabete mellito e nella M. di Wilson. Il glicogeno, ben identificabile con il microscopio elettronico, si accumula nel nucleo degli epatociti, conferendo ad essi l'aspetto, rilevabile però anche con il microscopio ottico, di un anello disposto intorno ad una zona centrale chiara. I motivi e le modalità che portano il glicogeno ad accu-

mularsi nei nuclei non si conoscono; è certo, invece, che tale fenomeno si rinviene più spesso nella SECNA che nelle epatiti croniche alcoliche.

4) **La fibrosi:** è l'anormalità morfologica più preoccupante della SECNA, giacché in primo luogo è indicativa di un danno irreversibile ed in secondo luogo perché può rappresentare la base di partenza di un processo ad evoluzione cirrotica. L'entità dei fenomeni di fibrosi varia da caso a caso, anche in rapporto allo stadio in cui l'affezione viene colta, mentre è ancora incerta la frequenza con cui tali fenomeni tendono ad assumere evoluzione cirrotica.

Una prevalenza di circa il 50% è stata segnalata in casistiche di alcuni anni or sono (1990), ma su queste percentuali gravano comprensibili riserve non essendo stata esclusa la eventualità che, almeno in una parte dei pazienti, allo sviluppo del danno epatico abbia concorso una infezione da HCV, la quale, tra l'altro, può dar luogo anch'essa a fenomeni di steatosi.

Come avviene anche negli alcolisti, all'inizio la deposizione di matrice collagena si verifica attorno alla vena centro-lobulare ed attorno ai sinusoidi, in prossimità del loro sbocco in quest'ultima.

5) **I corpi di Mallory:** si rinvencono incostantemente. Si presentano come isolati ammassi di materiale eosinofilo, costituito da proteine degradate del citoscheletro e si localizzano nel citoplasma degli epatociti, in specie di quelli più rigonfi. In genere sono più piccoli di quelli riscontrabili nella epatite cronica alcolica.

Qualora manchi il riscontro più o meno completo di queste anorma-

lità morfologiche, la diagnosi di SECNA non può essere posta con sicurezza, giacché né i fenomeni sintomatologici né i dati di laboratorio bastano per una identificazione clinica certa della sindrome in esame; possono tuttavia farne sospettare fondatamente l'esistenza allorché siano state escluse affezioni epatiche di ogni altra natura.

#### ■ Aspetti eziopatogenetici

Il quadro istopatologico testé descritto è dunque più o meno sovrapponibile a quello che si rinviene nelle fasi non avanzate della epatopatia etilica. Dal momento, però, che qui l'alcool non è in giuoco, si sono moltiplicati, nel corso degli anni, i tentativi di far uscire la SECNA dal limbo degli eventi patologici privi di paternità. In effetti, specifiche cause di SECNA e cioè cause cui si possa attribuire una documentabile responsabilità eziopatogenetica nei confronti di questa epatopatia, non risultano fino ad oggi identificate; negli ultimi decenni è occorso invece di imbattersi in una serie di circostanze di varia natura, le quali sono apparse associate alla SECNA con una certa frequenza, così da far supporre la eventualità di una correlazione di ordine eziologico tra di esse e lo sviluppo del danno epatico.

Se tuttavia si esamina l'elenco delle circostanze cui si accredita un possibile ruolo casuale (*Tabella 1*), si rimane subito sorpresi della loro eterogeneità, per cui viene anche immediatamente da chiedersi come mai circostanze così diverse siano in grado di dar luogo ad un quadro anatomo-clinico così uniforme.



Fino ad oggi, però, è possibile rispondere a questa domanda solo con congetture e cioè ipotizzando che malgrado la loro diversità, questi eventi chiamati in causa sul piano eziologico, si avvalgono di meccanismi lesivi, i quali, senza riguardo alle modalità con cui operano, hanno però in comune la capacità di provocare il medesimo tipo di danno.

In altri termini, se è vero, come sembra, che il *primum movens* della SECNA è rappresentato dalla steatosi e cioè che è proprio l'accumulo di grasso negli epatociti la lesione comune di partenza in grado di indurre poi lo sviluppo delle altre anomalie morfologiche descritte e la loro possibile evoluzione verso uno stato cirrotico, in tal caso occorrerebbe ammettere che, malgrado risultino tra di loro diversi, ciascuno degli eventi cui si attribuisce un ruolo casuale nella genesi della affezione, sia in grado di provocare comunque un abnorme sovraccarico lipidico del fegato. Anche se a prima vista suscita perplessità, una evenienza del genere, tuttavia, non dovrebbe ritenersi inverosimile se si considera che sebbene il processo steatosico dia luogo ad anomalie morfologiche piuttosto uniformi, i meccanismi con cui esso può instaurarsi sono viceversa molteplici.

Ciò potrebbe quindi spiegare come mai eventi eziologici così eterogenei, pur seguendo strade diverse, siano in grado di far giungere ad un medesimo traguardo, rappresentato appunto dalla steatosi e dalle implicazioni evolutive che ne derivano.

La steatosi epatica, come è noto, consiste nella comparsa entro il citoplasma epatocitario, di vacuoli

di varia grandezza contenenti un accumulo di trigliceridi. Sebbene a questa condizione patologica si attribuisca in genere carattere di benignità, il fatto che essa costituisca la indispensabile base di partenza della SECNA sta ad indicare che non è sempre così.

Che poi il fegato steatosico, da parte sua, sia comunque più vulnerabile del fegato normale, lo si può desumere, ad esempio, dall'alta frequenza con cui va incontro a rigetto allorché venga trapiantato. Qualsiasi anomalia che coinvolga una o più delle varie tappe attraverso le quali si snodano i rapporti tra fegato e metabolismo lipidico, è in grado di dar luogo allo sviluppo di steatosi (*Tabella 3*).

Ciò può accadere, in pratica, perché il fegato riceve un eccesso di acidi grassi o perché l'organo è costretto alla sintesi di un eccesso di questi acidi, tale da soverchiare la capacità del viscere di liberarsene od anche perché c'è difficoltà

ad incorporarli nelle VLDL. Così pure l'accumulo può far seguito ad un decremento dei processi ossidativi mitocondriali, come accade, ad esempio, nella steatosi alcolica, anche se non sembra che questo meccanismo svolga un ruolo significativo nella SECNA.

Ma a fronte delle modalità suindicate con cui è certo che si può giungere ad un abnorme accumulo di grasso nel fegato, occorre però subito far presente che in non pochi casi di SECNA è difficile od impossibile identificare gli esatti meccanismi con cui le presunte condizioni casuali portano allo sviluppo del processo steatosico.

La mancanza di precise cognizioni su come abbia origine l'accumulo intraepatocitario di grasso in molti casi di SECNA, non è però il solo problema che attende di essere risolto nel campo della eziopatogenesi di questa malattia.

Non va infatti dimenticato che nella maggior parte degli individui

*Tabella 3*

### MECCANISMO CON CUI PUÒ INSTAURARSI STEATOSI EPATICA

- Aumento dell'apporto di ac. grassi al fegato (ad esempio: obesità, denutrizione)
- Aumentata sintesi di ac. grassi nel fegato (ad esempio: aumento dell'apporto alimentare glicidico a seguito di abusi dietetici o di alimentazione parenterica totale)
- Riduzione del processo beta-ossidativo degli ac. grassi nei mitocondri (ad esempio: per disfunzione mitocondriale o per deficienza di carnitina)
- Ridotta incorporazione dei trigliceridi nelle VLDL (ad esempio: per ridotta sintesi di apolipoproteine, per ridotta esterificazione del colesterolo, per deficienza di colina, per malnutrizione proteica)
- Ridotta dismissione di VLDL dal fegato

(da Neuschwander-Tetri B.A. Bacon B.R. Nonalcoholic steatohepatitis. Med. Clin. North Am. 1996-80-1147)

con epatosteatosi, quest'ultima non comporta lo sviluppo di danni epatici a carattere evolutivo né si associa a particolari conseguenze anatomiche e funzionali per il fegato.

C'è pertanto anche da chiedersi come mai, invece, in caso di SECNA, all'iniziale accumulo di grasso subentrino poi altri tipi di danno che con il tempo può assumere perfino i connotati propri della cirrosi.

Anche a questa domanda però è difficile oggi dare una risposta convincente.

È solo ipotizzabile che il carattere potenzialmente evolutivo della affezione, oltre che dal processo steatosico in sé, sia condizionato, almeno in parte, da specifiche quanto oscure influenze che gli eventi causali da cui la SECNA dipenderebbe, potrebbero essere in grado di esercitare; né è da escludere che lo stato biologico dei singoli pazienti contribuisca a rendere il loro fegato più vulnerabile.

Come si è visto, in coloro che risultano affetti da SECNA la epatosteatosi si accompagna allo sviluppo di fenomeni infiammatori all'interno dei lobuli.

Per il momento, tuttavia, non si conoscono nemmeno le modalità con cui tali fenomeni vengono innescati. Si è supposto soltanto che la reazione flogistica possa far seguito alla morte degli epatociti ripieni di grasso o che sia invece operante, in caso di SECNA, qualche meccanismo capace di attrarre le cellule della infiammazione nel parenchima epatico. Molte incertezze, infine, incombono anche sulle modalità con cui si giunge, nella SECNA, allo sviluppo della fibrosi.

La comparsa di fenomeni fibrotici viene comunque considerata, almeno in via potenziale, un evento precursore di cirrosi, anche se la progressione verso quest'ultima, qualora abbia luogo, si verificherebbe solo nell'arco di molti anni. Certi casi di "cirrosi criptogenetica", così denominata perché la sua comparsa non è attribuibile ad alcuno dei fattori causali fin qui noti, potrebbero perciò trovare il loro atto di nascita proprio in una SECNA, sottrattasi, per la sua insidiosità evolutiva, ad un più precoce accertamento diagnostico.

### ■ Fattori di rischio

La necessità di aumentare le nostre nozioni sulla SECNA, ha indotto anche alla ricerca di eventuali fattori in grado di predisporre alla insorgenza di questa affezione.

Si è potuto così constatare che molti dei pazienti in cui si sviluppa la SECNA, sono originariamente obesi o diabetici o dislipidici oppure mostrano varie combinazioni di tali stati patologici.

Che l'obesità, in specie se di grado cospicuo, costituisca non solo il più significativo fattore di rischio nei riguardi della epatosteatosi, ma anche un fattore in grado di accrescere l'esposizione al rischio di SECNA, lo si desume da vari rilievi, come ad esempio dal riscontro di flogosi intralobulare nel 9% circa di coloro che vengono sottoposti ad interventi di by-pass per enormi eccedenze ponderali e nel 18,5% degli obesi sottoposti ad autopsia.

È di certo possibile che in questi casi anche altri fattori, come ad esempio il diabete, l'uso di determinati farmaci, la malnutrizione proteica, etc. abbiano concorso

allo sviluppo della SECNA; ma il fatto che quest'ultima possa insorgere anche in individui obesi in cui manchi però l'intervento di qualsiasi altra condizione aggiuntiva di rischio, accreditata la ipotesi che sia proprio la obesità, forse attraverso la epatosteatosi con cui spesso si associa, la condizione patologica capace di predisporre più di altre alla comparsa di questa epatopatia.

Nell'elenco di tali condizioni figura anche il diabete che è pur esso una causa ben nota di epatosteatosi, la quale, però, in questa categoria di pazienti non si ritiene tanto correlata alla iperglicemia, quanto piuttosto alla elevazione cronica dei livelli insulinemici, come può desumersi anche dal fatto che il processo epatosteatosico è di gran lunga più comune nei diabetici di 2° tipo che in quelli di 1° tipo.

Ma mentre è documentata la responsabilità della malattia diabetica nello sviluppo dell'epatosteatosi, rimane invece controverso il suo rapporto con la SECNA, giacché non esistono prove sicure del ruolo che il diabete sarebbe in grado di svolgere nella genesi di questa malattia cronica di fegato.

Che un rapporto tra i due eventi sia comunque ipotizzabile sembra potersi arguire da almeno due dati di fatto: il primo è che nella SECNA la steatosi costituisce uno degli aspetti di maggiore spicco del danno cui il fegato va incontro; il secondo è che il diabete induce spesso steatosi epatica e cioè la lesione di fondo propria della SECNA.

Molto più difficile da definire è invece l'eventuale parte che spetterebbe alla ipertrigliceridemia, poiché essa quasi sempre si associa al

diabete ed alla obesità, circostanza questa che in genere ostacola la delimitazione del rispettivo ruolo predisponente di ciascuno dei fenomeni patologici in esame.

Per quanto riguarda il sesso, infine, contrariamente a quanto si riteneva in passato e cioè che fossero colpiti in grande prevalenza gli uomini e che quindi l'appartenenza al sesso maschile aumentasse il rischio di ammalare di SECNA, si è visto invece che la prevalenza di quest'ultima è uguale sia negli uomini che nelle donne, per cui oggi al genere dei pazienti non si attribuisce più alcun peso.

#### ■ Aspetti clinici

Sul piano clinico, come si è già accennato, la SECNA è abitualmente priva di particolari manifestazioni. L'unico disturbo che in qualche caso viene denunciato è un senso di ripienezza e di distensione all'ipocondrio d. e/o all'epigastrio, per lo più in fase postprandiale, avvertibile qualora la crescita di volume del fegato sia divenuta ragguardevole.

Sul piano semeiologico il solo elemento di richiamo è l'epatomegalia. Il margine anteriore del viscere, la cui consistenza resta a lungo parenchimatosa ma che poi può aumentare con lo sviluppo della componente fibrotica, non di rado giunge, nelle profonde inspirazioni, anche a 10 e più cm dalla arcata costale.

Non si rinvenivano invece altri fenomeni sintomatologici indicativi di epatopatia cronica, fatta eccezione per i casi in cui, nel corso degli anni, abbia avuto luogo l'insidioso sviluppo di una sindrome cirrotica.

Il riscontro di epatomegalia induce ovviamente ad approfondire lo studio dello stato anatomico e funzionale del fegato, per cui è proprio partendo da questo isolato reperto che inizia di solito il cammino di avvicinamento al traguardo diagnostico.

C'è da aggiungere che nella maggior parte dei casi il rilievo della epatomegalia è del tutto fortuito; ad esempio non di rado avviene che a portare al suo cospetto siano esami di laboratorio proposti con lo scopo di effettuare un comune check-up, ma ancor più spesso accade che il riscontro della epatomegalia abbia luogo durante una visita richiesta per altri motivi.

#### ■ Dati di laboratorio

Gli esami di laboratorio in caso di SECNA non sono molto prodighi di informazioni.

L'anormalità più costante è rappresentata dalla crescita del tasso sierico delle transaminasi, il cui livello, però, non supera mai di oltre quattro volte i valori fisiologici. In contrasto con ciò che avviene negli alcoolisti, nei quali di regola le AST prevalgono sulle ALT, in caso di SECNA si verifica invece il contrario e cioè che l'aumento delle ALT prevale su quello delle AST.

C'è da aggiungere che il livello delle transaminasi è talora fluttuante e che può temporaneamente anche normalizzarsi; esso inoltre non consente di differenziare la steatoepatite dalla epato-steatosi isolata, così come non rispecchia fedelmente la entità del danno parenchimale. In conclusione, benché il dosaggio delle transaminasi non rappresenti per

specificità e per sensibilità un mezzo ideale per sospettare la esistenza di una SECNA, occorre tuttavia riconoscere che non ve ne sono di migliori. Insolito, viceversa, è il riscontro di un modico aumento della gamma-GT, aumento che si correla, almeno in parte, con il grado di accumulo del grasso nel fegato e che quando è di una certa entità, in genere non rimane isolato ma si accompagna a quello delle transaminasi.

Anche la fosfatemia alcalina, infine, può talvolta salire al di sopra dei limiti fisiologici, ma il suo tasso sierico non giunge quasi mai al di là del doppio del livello normale, mentre la bilirubinemia, l'albuminemia e l'attività protrombinica non subiscono di regola alcuna variazione.

Solo nel caso in cui si verifichi, come può accadere dopo anni di decorso, la transizione verso la fase cirrotica, le anormalità ematochimiche assumono le caratteristiche riscontrabili nelle epatopatie terminali.

#### ■ Studio per immagini

La principale anormalità riscontrabile nel parenchima epatico in caso di SECNA e cioè la steatosi, può essere documentata facilmente con tutti i mezzi di studio per immagini di cui oggi si dispone e cioè con la ultrasuono-grafia, con la TC, con la RM e con tecniche scintigrafiche. Nessuna di queste metodiche, però, è in grado di differenziare la semplice steatosi dalla steato-epatite.

Ciò malgrado, se, come sembra, l'accumulo intraepatocitario di grasso costituisce la lesione di base da cui poi la SECNA può

svilupparsi, il riconoscimento del processo epatosteatosico assume notevole rilevanza sia sul piano diagnostico che, come si vedrà, su quello preventivo. Il mezzo di più comune impiego è in genere rappresentato dalla ecografia, la quale, in questi pazienti, evidenzia un diffuso aumento di ecogenicità del parenchima, che talvolta configura la immagine del cosiddetto "fegato brillante".

La sensibilità della ecografia non è però molto elevata, giacché il rilievo ecografico di epatosteatosi è possibile solo allorché l'accumulo lipidico sia piuttosto notevole.

Sebbene la ipercogenicità diffusa non sia esclusiva dei processi steatosici ma possa riscontrarsi anche nella cirrosi, gli ecografisti sono però in grado di distinguere i due eventi, basandosi, tra l'altro, sulla maggiore grossolanità dell'ecostruttura in caso di epatopatia cirrotica.

### ■ Diagnosi

La diagnosi di SECNA, oltre che la esclusione tassativa dell'alcool dal novero dei fattori casuali, richiede quella di qualsiasi altra malattia cronica di fegato che con la SECNA possa confondersi; occorre inoltre quanto meno il riscontro dei pochi dati semeiologici e di laboratorio cui si è poc'anzi accennato e la cui valorizzazione, sul piano diagnostico, può essere esaltata dalla eventuale concomitanza di uno o più dei cosiddetti fattori di rischio.

Benché prospettabile sul piano clinico con sufficiente attendibilità, la diagnosi di certezza della SECNA richiede però la verifica istologica, giacché almeno una

parte dei connotati più significativi che la contrassegnano, quali in specie i fenomeni flogistici intra-lobulari e quelli fibrotici, non posseggono alcuno specifico corrispettivo di ordine semeiotico.

In non pochi casi, tuttavia, la diagnosi, a nostro avviso, è destinata a rimanere presuntiva, anche se del tutto verosimile sul piano clinico.

Infatti, trattandosi di individui in genere esenti da particolari disturbi di pertinenza epatica, la proposta di sottoporsi ad agobiopsia, accompagnata, come prevede la legge, dalle informazioni sui rischi e sui benefici che la manovra comporta, viene quasi sempre respinta.

Un nostro malato di 93 kg, ad esempio, rassicuratosi sulle condizioni funzionali del suo fegato, messo al corrente che nel suo caso l'unico mezzo di cura adottabile sarebbe consistito in una dieta restrittiva in grado di farlo dimagrire e che infine nulla di più si sarebbe potuto aggiungere sul piano terapeutico anche dopo il responso istologico, ha rifiutato di esporsi al rischio, benché minimo, del prelievo bioptico, facendo rilevare che in cambio di tale rischio non avrebbe ottenuto alcun ulteriore vantaggio in grado di compensarlo.

Si comprende perciò come possa risultare non di rado difficile il conseguimento della convalida istologica, e come tale difficoltà ostacoli non poco sia lo studio epidemiologico del processo morboso, sia quello di una eventuale evoluzione cirrotica cui tale processo può andare incontro. C'è da ribadire, inoltre, che quella di SECNA è una diagnosi sindromi-

ca, la quale indirizza perciò verso evenienze casuali diverse, la cui ricerca può prendere le mosse partendo dal panorama eziologico già riassunto nella tabella 1.

Né va ignorato, poi, che anche la comune epatosteatosi, al di fuori di qualsiasi evoluzione steato-epatitica, può assumere occasionalmente, sul piano semeiologico, strumentale e di laboratorio, connotati simili a quelli della SECNA, anche se per nostra esperienza è pur vero che il semplice fegato grasso, quale è ad esempio quello degli obesi, di regola non si accompagna a reperti ematochimici indicativi di danno parenchimale.

Poiché, tuttavia, non si può escludere che occasionalmente ciò accada, tale circostanza fa comprendere una volta di più come in genere sia necessario il ricorso alla verifica istologica per esser certi che si abbia effettivamente a che fare con una SECNA.

### ■ Prognosi

Il riconoscimento diagnostico di una SECNA, oltre che essere motivato da esigenze di ordinogramma ed epidemiologico, lo è soprattutto da implicazioni di ordine prognostico. La SECNA, infatti, pur essendo in genere una malattia benigna, in grado di rispettare a lungo l'integrità funzionale del fegato, è contrassegnata, però, talvolta, anche da attitudine evolutiva e cioè dalla potenziale capacità di indurre la comparsa di un quadro di cirrosi, attraverso una lenta, pluriennale estensione dei fenomeni fibrotici cui dà luogo. Occorre tuttavia ribadire che fino ad oggi non si conosce con esattezza qual'è la



effettiva portata di questo rischio evolutivo, giacché mancano per ora, in proposito, indagini prospettive esaurienti.

Come si è già accennato, infatti, le ricerche svolte nel penultimo decennio (1980-1990) e secondo le quali lo sviluppo di un processo cirrotico si verificherebbe perfino nel 50% dei casi, non offrono garanzie sufficienti per escludere del tutto la eventuale corresponsabilità eziologica dell'HCV nella genesi di un epilogo così grave della epatopatia.

Poiché dunque questi dati non possono essere accolti senza riserve, occorreranno altre indagini per conoscere la reale frequenza di questa evoluzione cirrotica, che, comunque, è da quasi tutti ammessa.

#### ■ Misure terapeutiche

Allorché la SECNA si accompagni ad eccedenza ponderale, ciò che d'altra parte avviene almeno nel 60% dei casi, l'unica misura terapeutica cui si può ricorrere consiste nell'impiego di diete restrittive, le quali, determinando progressivamente un calo del peso corporeo, rendano possibile anche una contemporanea perdita del grasso accumulatosi in quantità abnorme negli epatociti.

La base razionale del trattamento dietetico va ricercata nella supposizione, di certo verosimile ma priva per ora di conferme, che la steatosi rappresenti la anormalità da cui prendono le mosse i fenomeni flogistici e quelli fibrotici, motivo per cui, regolarizzando il contenuto epatico in lipidi, dovrebbe rallentare od arrestarsi la eventuale progressività del danno cui il fegato può andare incontro.

La restrizione dietetica, però, deve essere equilibrata, poiché, un eccessivo affamamento od ancor peggio il digiuno, se da una parte determinano perdita di peso, dall'altra possono aggravare la epatosteatosi, incrementando l'arrivo negli epatociti, a scopo energetico, di ac. grassi provenienti dai depositi periferici.

L'efficacia del calo ponderale è ben documentata sia nei bambini che negli adulti. Il dimagrimento, infatti, si accompagna a riduzione di volume del fegato, a progressiva scomparsa del suo contenuto lipidico e a normalizzazione dei livelli sierici degli enzimi epatici. Rimane tuttavia da dimostrare se a queste rettifiche di origine dietetica facciano poi realmente seguito vantaggi a lungo termine per lo stato anatomico e funzionale del viscere. Poiché spesso i pazienti con SECNA sono anche affetti da diabete, occorre sempre assicurarsi un accurato e stabile controllo dei valori glicemici, giacché la iperglicemia, senza riguardo al tipo di sindrome diabetica in causa, può contribuire allo sviluppo ed all'aggravamento della epatosteatosi.

Ma sono in particolare i casi di SECNA con obesità e diabete di 2° tipo che beneficiano maggiormente delle restrizioni dietetiche. In questi casi, infatti, torna in primo piano il ruolo del dimagrimento, non solo per le già ricordate implicazioni positive che esso comporta, ma anche perché nel diabete di 2° tipo è solo eliminando l'eccedenza di peso che si riesce ad ottenere la stabile regolarizzazione dei livelli glicemici.

Mezzi farmaceutici appositi per la cura della SECNA fino ad oggi non esistono.

Tentativi sono in corso per saggiare la utilità dell'ac. ursodesossilico, dopo l'occasionale rilievo di normalizzazione delle transaminasi e di riduzione dei fenomeni steatosici in seguito all'impiego di questo medicamento.

Si è supposto in proposito che gli effetti riscontrati potrebbero dipendere da una diretta azione citoprotettiva del farmaco e dal fatto che il suo uso ne aumenta la quota percentuale nel pool dei sali biliari, a spese di alcuni di questi ultimi provvisti invece di citotossicità.

È ovvio, infine, che nei singoli casi occorrerà rimuovere e correggere qualunque circostanza che direttamente od indirettamente si presuma in grado di facilitare, di indurre e di aggravare lo sviluppo ed il decorso della affezione. ■

(Lezione tenuta da L. Persico al corso su "ARGOMENTI DI CLINICA MEDICA" per la Scuola Medica Ospedaliera di Roma e della Regione Lazio nell'anno accademico 1996/97).

(Giunto in redazione il 6 febbraio 1997)

## BIBLIOGRAFIA



- 1) LUDWIG I., VIGGIANO T.R., MC GILL D.B.: *Nonalcoholic steatohepatitis*. Mayo Clin. Proc. 1980-55-434.
- 2) Neuschwander-Tetri B.A., Bacon B.R.: *Nonalcoholic steatohepatitis*. Med. Clin. North Am. 1996-80-1147 (september).
- 3) PERSICO G., GIORDANO G., PERSICO L.: *La steatoepatite cronica non alcoolica*. In corso di stampa su: Policlinico Sez. Prat.
- 4) PERSICO L.: *Le epatiti X*. Boll. S.M.O. 1996-2 (n. 3) 5.



## REGOLAMENTO PER LE ATTIVITÀ EDITORIALI

### RICORDATO

- Che l'art. 16 delle Norme di organizzazione allegate allo Statuto della SMORRL, disciplina l'attività di documentazione e pubblicistica;
- che il Consiglio Direttivo nella riunione del 3 ottobre 1996 ha nominato come Presidente della Commissione Attività Editoriali il Prof. Luciano Persico e Vice-Presidente il Prof. Giuseppe Visco;
- che il Prof. Persico ed il Prof. Visco hanno indicato come membri della Commissione in oggetto, il Dott. Luigi Cardillo, il Dott. Piergiulio Ronchetti ed il Prof. Vincenzo Rulli, i quali hanno accettato l'incarico loro conferito;

### CONSIDERATO

- che il Direttore Responsabile di tutte le pubblicazioni è il Presidente della SMORRL;
- che il Direttore Scientifico delle pubblicazioni è il Presidente della Commissione attività editoriali;
- che il Comitato di Redazione è costituito da tutti i componenti della Commissione Attività Editoriali;
- che il coordinamento redazionale è curato dal Segretario della SMORRL;
- che la proprietà delle pubblicazioni è della Scuola Medica Ospedaliera di Roma e della Regione Lazio che è anche Casa

Editrice delle medesime;

- che il programma editoriale viene stabilito annualmente e sottoposto al parere decisionale del Consiglio Direttivo.

Tutto ciò ricordato e considerato, la Commissione stabilisce le seguenti

### NORME REDAZIONALI

#### Premessa

La Scuola Medica Ospedaliera di Roma e della Regione Lazio edita le seguenti pubblicazioni.

- Bollettino: notiziario informativo a cadenza trimestrale, di 12 o più pagine, composto in linea di massima da un editoriale che è a cura della direzione scientifica e redazionale, da uno o più articoli di attualità scientifica e da una rubrica-agenda con informazioni sulle iniziative della Scuola e sulle scadenze di Segreteria.
- Quaderni: supplementi del bollettino, composti da non meno di 32-40 pagine e pubblicati con una periodicità di due/tre numeri annui. Il loro contenuto è monospecialistico e costituito dal testo delle 4 o 5 lezioni più rappresentative del corso biennale di provenienza.
- Collana di Aggiornamenti: pubblicazione monotematica di 24-32 pagine, a periodicità variabile, su argomenti specifici di area medica,

chirurgica o specialistica.

### ART. 1

#### Autori delle pubblicazioni

Tutti i Soci-docenti della SMORRL possono essere Autori di pubblicazioni, assumendosi la piena responsabilità di quanto da loro scritto. Possono essere ospitati, previo parere del comitato redazionale, anche articoli di autori non docenti della Scuola, ma riconosciuti come esperti nelle branche di loro competenza.

Gli Autori possono proporre solo lavori che non siano già stati ammessi alla stampa da parte di altri giornali o riviste.

Possono essere tuttavia accolti articoli che rappresentino sintesi, rielaborazioni od aggiornamenti di lavori pubblicati altrove.

Gli Autori accettano che il loro manoscritto venga sottoposto a valutazione del comitato redazionale e che la eventuale pubblicazione di tale manoscritto venga decisa, con giudizio insindacabile, dallo stesso comitato di redazione. In caso di pubblicazione del lavoro proposto, la proprietà del copyright passa alla Casa Editrice.

### ART. 2

#### Invio della richiesta di pubblicazione

I Soci SMORRL possono presen-

tare alla Segreteria della Scuola, indirizzandola al responsabile della Commissione Attività editoriali, la richiesta di pubblicazione di:

- articoli, da destinare al Bollettino, a contenuto scientifico, o di carattere informativo o che riguardino argomenti di interesse giuridico-amministrativo per l'area sanitaria;
- una raccolta di 4-5 lezioni di un corso biennale da destinare ai Quaderni;
- un argomento monotematico da destinare alla Collana di Aggiornamenti.

## ART. 3

### Criteria di scelta e di approvazione degli argomenti

I criteri di scelta per l'accettazione degli articoli si propongono di privilegiare argomenti che richiamino l'interesse del maggior numero possibile di lettori.

Per gli articoli accolti, i tempi e le modalità di pubblicazione vengono decisi in base al programma editoriale.

Il Comitato di redazione sottopone al parere del Consiglio Direttivo il menabò di ogni numero del Bollettino ed i temi delle pubblicazioni che ha già ritenuto accettabili e che sono destinate ai Quaderni ed alla Collana di Aggiornamenti.

## ART. 4

### Modalità di presentazione dei lavori (Norme generali raccomandate)

Il materiale da pubblicare deve essere presentato in forma dattiloscritta, in cartelle composte da 25 righe spazio 2, di 60/65 battute ciascuna.

Per tutte le pubblicazioni è necessario non eccedere il numero di cartelle approssimativamente indicato di volta in volta dal Comitato di Redazione e di tenere conto dello spazio occupato da eventuali grafici, tabelle, figure e relative didascalie, nonché dalla bibliografia.

Figure, grafici e tabelle devono essere forniti in originale, numerati secondo l'ordine di comparsa nel testo e corredati da didascalie su un foglio a parte.

È inoltre importante indicare, ove necessario, l'angolo superiore destro della figura onde poterla sempre collocare in posizione corretta.

La riproduzione di una figura tratta da altra pubblicazione potrà avvenire solo previo consenso dell'Editore e citandone la fonte di origine.

*Specificare sempre per esteso:*

- a) il titolo del lavoro;
- b) il nome e cognome dell'autore/i con l'eventuale qualifica;
- c) l'Ospedale o l'Istituto di appartenenza.

*Bibliografia:* limitarsi all'essenziale (non oltre le 8-10 voci) indicando nome e cognome dell'Autore o degli autori - Titolo per esteso dell'articolo citato - Nome della Rivista (abbreviato secondo le norme internazionali, ad es. Med. Clin. North Am.) - Anno, volume, pagina.

Oltre che in forma dattiloscritta, è possibile consegnare il materiale da pubblicare anche su floppy disk da 3,5" in formato DOS/WINDOWS o MACINTOSH, tanto per citare i più diffusi sistemi di videoscrittura, avendo cura di specificare sull'etichetta del disco l'autore del testo, il titolo ed il programma utilizzato.

## ART. 5

### Tempi di invio e di restituzione delle bozze

I lavori accettati, dopo essere stati impaginati, vengono restituiti agli autori, secondo le seguenti modalità.

- *Prima bozza:* la restituzione agli autori della prima bozza avverrà entro 14 gg. dalla presentazione del lavoro. Sarà cura dell'autore effettuare le eventuali correzioni e restituire il testo corretto entro un tempo massimo di 14 giorni;
- *seconda bozza:* verrà fornita dopo almeno 7 giorni dalla restituzione della prima bozza; dopo la nuova verifica da parte dell'autore, dovrà essere reinviata alla redazione dopo non più di 7 giorni;
- *visto per la stampa:* la direzione scientifica e redazionale si riserva la facoltà di rilasciare il "visto si stampi";
- gli estratti verranno forniti a richiesta e concessi gratuitamente in numero non superiore a dieci.

### Modalità di distribuzione e destinatari

La distribuzione di tutte le pubblicazioni della Scuola Medica avviene tramite spedizione gratuita in abbonamento postale.

Il Bollettino viene spedito a tutti i Soci docenti dell'anno corrente, mentre i Quaderni ai Docenti e ai discenti dell'area specialistica di competenza.

Entrambe le pubblicazioni vengono inoltre inviate ai Direttori Generali, Sanitari ed Amministrativi delle Aziende ospedaliere,

agli Ordini dei Medici e degli Odontoiatri di Roma e delle provincie del Lazio, all'Ordine dei Farmacisti, all'Ordine degli Psicologi, all'Ordine dei Biologi, alle Scuole Mediche Ospedaliere esistenti in Italia, ad alcune redazioni di riviste scientifiche.

I numeri della Collana di Aggiornamenti, data la specificità degli argomenti trattati, vengono spediti ai docenti ed ai discenti dell'area specialistica interessata oltre che a destinatari indicati dall'autore.



Si raccomanda agli Autori dei Quaderni e della Collana di Aggiornamenti di attivarsi nella ricerca di contributi da parte di enti pubblici o privati, per concorrere al finanziamento del proprio lavoro.



**S** i invitano i Soci docenti, che ne siano interessati, a partecipare attivamente alle pubblicazioni della Scuola, inviando i propri lavori presso la Segreteria. Ogni contributo sarà gradito.

### AGGIORNAMENTO ALL'ELENCO DEI COORDINATORI NEGLI OSPEDALI

#### COORDINATORI DIMISSIONARI:

OSPEDALE FORLANINI	Prof. Eugenio Del Toma Dr. Giacomo Gucciardo
OSPEDALE NUOVO REGINA MARGHERITA	Dr. Gaetano Minniti
OSPEDALE L. SPALLANZANI	Prof. Valerio Giannini

#### NUOVE NOMINE:

OSPEDALE FORLANINI	Dr. Aldo Clementi Dr. Clemente Patrizi
--------------------	---

### SCADENZE DI SEGRETERIA

**30 giugno:**

PRESENTAZIONE NUOVE PROPOSTE DI CORSI BIENNALI

**16 luglio:**

CONSEGNA DEI VERBALI DEI CORSI SEMESTRALI A/A 1996/97

**31 luglio:**

PRESENTAZIONE PROGRAMMI DEI CORSI BIENNALI DA RINNOVARE

**dal 10 al 21 novembre:**

ISCRIZIONI AI CORSI SEMESTRALI 1997/98

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

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

#### CONSIGLIO DIRETTIVO

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

#### BOLLETTINO DELLA SMORRL

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

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