



SCUOLA MEDICA OSPEDALIERA

BOLLETTINO DELLA SCUOLA MEDICA OSPEDALIERA DI ROMA E DELLA REGIONE LAZIO

SOMMARIO

EDITORIALE

- 1 Iscrizioni ai Corsi Trimestrali e Semestrali A. A. 1998/99
- 2 L'Ospedale San Giacomo in Augusta tra storia, assistenza e cultura
• di Enrico Fedele

ATTUALITA' SCIENTIFICA

- 7 Cosa è opportuno che si sappia sull'Epatite E anche nel nostro paese
• di Luciano Persico
- 10 Ridurre la Colesterolemia e normalizzare la Lipemia. Effetti sulla progressione e sulla regressione dell'Arterosclerosi
• di Vincenzo Rulli
- 14 Polimialgia reumatica e Arterite gigante-cellulare: una diagnosi misconosciuta
• di Dario Manfredotto

APPUNTAMENTI

- 18 La Scuola Medica Ospedaliera nella Azienda Latina
• di Antonietta Centra

AGENDA DELLA SCUOLA

- 19 Informazioni di segreteria per le prossime iscrizioni ai corsi '98/99
- 20 Aggiornamento all'Elenco dei Coordinatori negli ospedali

DAL 2 AL 13 NOVEMBRE SONO APERTE LE ISCRIZIONI AI CORSI TRIMESTRALI E SEMESTRALI DI AGGIORNAMENTO E FORMAZIONE PROFESSIONALE PER L'ANNO ACCADEMICO 1998/99

ISCRIZIONI AI CORSI TRIMESTRALI E SEMESTRALI A. A. 1998/99

Inizia il nuovo anno accademico della Scuola Medica Ospedaliera e dal 2 al 13 novembre si terranno le iscrizioni ai corsi annuali di aggiornamento e di formazione professionale per il 1998/99.

Tali corsi, a carattere pratico e teorico-pratico della durata rispettivamente di tre e sei mesi, si evidenziano per la loro impronta tutoriale e per essere articolati in attività diagnostiche strumentali, esercitazioni dirette e prove conclusive di profitto.

Volendo porre le basi per realizzare una più severa selezione dei corsi, valorizzando quelli più frequentati e cercando di eliminare il fenomeno dei corsi con uno o due soli discenti, ricordiamo che già dallo scorso anno è stata applicata una delibera consiliare piuttosto severa ma necessaria che ha inserito il limite minimo di 3 iscritti affinché il corso proposto possa essere attivato.

Tale iniziativa rientra in quel piano generale di rinnovamento che l'attuale Direttivo ha posto in essere, basato su verifiche e controlli ma anche su idee e metodi nuovi di insegnamento più vicini

ai nuovi indirizzi educativi e formativi e, soprattutto, ai nuovi coinvolgimenti di tipo organizzativo e gestionale che stanno investendo il mondo dell'assistenza sanitaria.

Fermamente convinti della necessità di migliorare la qualità della didattica, si è cercato di verificare il reale interesse degli iscritti e di raccogliere attraverso la loro esperienza dati utili per porre in atto questo programma di revisione e di riordinamento.

A tal proposito, all'atto delle iscrizioni dello scorso anno, è stato distribuito e fatto compilare dai discenti un questionario con domande mirate non solo a verificare la qualità dei corsi, ma più in generale tutta l'organizzazione della Scuola e, durante lo svolgimento dei corsi stessi è stato attuato un sondaggio statistico, mediante interviste telefoniche a campione, volto essenzialmente a verificare il regolare svolgimento nonché la qualità degli insegnamenti attivati.

Nel piano generale di riassetto organizzativo, e nel comune intento di migliorare e velocizzare lo svolgimento delle iscrizioni, elimi-

nando i disagi e le inutili perdite di tempo da parte degli iscritti, da alcuni anni è stato adottato il sistema computerizzato che, sostituendo quello manuale, ha permesso una più efficiente e puntuale attuazione delle iscrizioni con la possibilità di rilasciare istantaneamente i certificati richiesti.

Tutti gli sforzi sono in sostanza volti a potenziare nonché a migliorare il compito fondamentale che la Scuola Medica è deputata a svolgere all'interno delle strutture ospedaliere, quello della didattica professionalizzante, eminentemente pratica e di tipo tutoriale, che accanto alla didattica di tipo integrativo, può concretizzarsi grazie all'opera di tutti coloro che credono nella centralità dell'ospedale quale elemento essenziale della formazione medica professionale e specialistica. ■

L'OSPEDALE SAN GIACOMO IN AUGUSTA TRA STORIA, ASSISTENZA E CULTURA

■ di Enrico Fedele

Già Primario Chirurgo dell'ospedale San Giacomo

Il vecchio, anzi antico Ospedale San Giacomo, fondato da Papa Benedetto XII nel 1339, continua a dare assistenza da oltre seicento anni nel cuore della vecchia Roma, immerso ormai tra jeanserie, ma ancora circondato da suggestive botteghe artigiane.

Non fu scelto a caso il luogo per la costruzione dell'Ospedale, per volontà testamentaria del

Cardinale Pietro Colonna nel suo feudo del rione augusteo e detto in Augusta proprio per la vicinanza del mausoleo dell'Imperatore Augusto.

Fu il terzo ad essere costruito in Roma dopo l'Ospedale Santo Spirito in Sassia, voluto nel 1198 da Papa Innocenzo III, su progetto dell'architetto Archionne da Arezzo, e il San Salvatore, poi divenuto Ospedale San Giovanni in Laterano, costruito nel 1332.

La sua ubicazione era strategica: fuori dall'abitato che in quell'epoca arrivava fino all'arco del Portogallo, oggi Piazza in Lucina, in prossimità della Porta dei Pellegrini, poi detta Porta del Popolo, ove finiva la Via Francigena (come la Via Romea finiva in prossimità del Santo Spirito), e praticamente sul greto del Tevere che a quei tempi lambiva degradando la sede dell'Ospedale, e proprio in prossimità di uno scalo portuale per consentire un facile accesso a chi arrivava per via di fiume ed anche per le navi che trasportavano mercanzie e derrate per l'approvvigionamento dell'Ospedale stesso.

■ *Figura 1. L'Ospedale di S. Giacomo. Pianta di G.B. Falda (1676).*



Quindi era localizzato in prossimità della via Flaminia, poi detta Via Lata ed in seguito denominata Corso dopo il 1466 per le corse dei Berberi; l'altra via delimitante ad est era la via di Ripetta fatta sistemare da Leone X e che da lui inizialmente prese il nome di Via Leonina. Per l'attuazione di tale opera eseguita su progetto di Raffaello e del Sangallo, (che come vedremo partecipò anche alla progettazione della piccola Chiesa di S. Maria Porta Paradisi inscritta nel perimetro dell'Ospedale), il Papa reperì i fondi utilizzando tra l'altro anche la tassa sui lupanari e sulle meretrici.

Siccome di fronte alla Chiesa di San Rocco esisteva uno scalo per le navi trasportanti mercanzie e derrate alimentari lungo il Tevere dalla Sabina e dall'Umbria, la via finì per chiamarsi di Ripetta per distinguere questo dall'altro scalo più importante nella zona di Porta Portese, che si chiamava di Ripa Grande, in prossimità della cloaca massima.

Gli altri limiti dell'Ospedale erano a Nord la via degli Incurabili (vedremo poi l'origine storica di questo nome) ed a Sud, già nel 1400, la via di San Giacomo; questo nome per uno scrupolo scaramantico assai discutibile, che volle eliminare la parola incurabili dalle vicinanze dell'Ospedale, andò a sostituire quello abolito, mentre la vecchia via di San Giacomo divenne a sua volta via delle Tre Colonne e poi via Canova per la presenza dello studio dello scultore, ubicato proprio di fronte

all'attuale ingresso principale dell'Ospedale (Fig. 1).

Il San Giacomo, come ogni ospedale, era dotato di una chiesa per il servizio del culto che già nel catalogo del 1313-1339 risultava ubicata in quella sede e denominata Ecclesia Sancti Georgij de Augusta, poi "destructa" e ricostruita all'epoca di Niccolò V, e denominata Santa Maria Porta Paradisi incorporata nel perimetro dell'Ospedale.

La facciata fu rinnovata, su progetto di Antonio Sangallo il giovane, da Giorgio Da Coltre.

La chiesa contiene tutt'oggi pregevoli opere pittoriche e scultoree ed ancora è aperta al culto anche se in epoca successiva fu costruita l'attuale chiesa di San Giacomo, anch'essa inscritta nell'area dell'Ospedale.

■ Sviluppo della funzione assistenziale

Il San Giacomo, fin dai primi tempi della sua fondazione, fu un Ospedale molto apprezzato per la valentia dei medici che vi lavoravano e per l'assistenza che, anche sotto il profilo umano, vi veniva erogata.

Tanto buona era l'organizzazione assistenziale che quando si trattò di curare una quantità notevole di malati, i "malfranciosati", affetti dalla sifilide, che i marinai di Colombo avevano portato dalle lontane Americhe e che così rapidamente si era diffusa in Europa, il Papa Leone X stabilì che "d'ora in poi l'Ospedale San Giacomo prenda il nome dai poveri incurabili e dia ricovero, nutrimento e cura



■ Figura 2. Lapide sulla cassetta delle elemosine presso la porta della chiesa di Santa Maria Porta Paradisi.

ad uomini e donne affetti da qualunque male infettivo ed incurabile, compreso il morbo gallico, eccettuata la lebbra e la peste" (Bolla Pontificia "Salvatoris nostri" datata 19 luglio 1515).

Proprio per quella occasione su progetto del Sangallo il Giovane e per opera dell'Architetto Giorgio da Calidrerio (Coltre), tutto il complesso ospedaliero fu ristrutturato ed ampliato e l'Ospedale San Giacomo prese il nome di Arcispedale degli Incurabili per la specializzazione che veniva ad assumere (Fig. 2).

■ La cura del legno santo

Ebbe così inizio la famosa "cura del legno santo", basata sull'assunzione di abbondanti dosi di un decotto detto del Pollimi, fatto sotto forma di sciroppo, associato a ampie bevute dell'ac-

qua derivata dall'ebollizione del legno di guaiaco.

Questo legno fu importato dalle Antille nel 1508 dal medico spagnolo Consalvo che ne vantò l'efficacia e ne diffuse l'uso per tutta la Spagna.

La diffusione dell'epidemia luetica fu dovuta principalmente alle truppe di Carlo VIII in Italia con un esercito di circa trentamila uomini tra cui molti mercenari guasconi e spagnoli. Fattore determinante della rapida diffusione della malattia fra le truppe, fu la circostanza che, come di consueto, al seguito dell'armata regia viaggiava un folto gruppo di meretrici, circa seicento dicono le cronache dell'epoca, a cui si aggiunsero durante il tragitto numerose cortigiane locali.

La cura del legno santo si diffuse tra il 1520 ed il 1530 e, mentre prima per il suo alto costo veniva riservata soltanto ai ricchi, dopo la bolla pontificia di Papa Leone X e la asserita efficacia ad opera di illustri scienziati quali Nicolò Poll medico di Carlo V, il profetico Ulrico V. Hutten, il botanico Castore Durante ed il famosissimo Gerolamo Fracastoro, che ne vantò gli effetti nel suo trattato "Syphilis sive de morbo gallico", ebbe anche in Italia un grandissimo sviluppo e fu abbandonata soltanto intorno al 1636 quando, anche per la scoperta di nuovi e più efficaci rimedi, se ne acquisì la inefficacia terapeutica.

Era passato più di un secolo e per tutto quel tempo, come spesso succede nei corsi e ricorsi della storia della medicina, moltissime persone avevano fatto

ricorso a quella terapia, alcune vantando guarigioni insperate, certo spontanee, e molte morendone.

La terapia era praticata a cicli tanto che furono stabilite anche liste di attesa.

La famosa acqua del legno santo di cui i pazienti assumevano giornalmente grandi quantità sotto forma di decotto, veniva per lo più preparata secondo il sistema allora classico descritto dallo spagnolo Francesco Pelicado che ne aveva fatto esperienza nelle Americhe e che nel 1529 aveva redatto sull'argomento un vero e proprio trattato.

Il metodo adottato al San Giacomo prevedeva che i pazienti fossero tenuti ad una dieta particolarmente leggera e che dovessero sudare abbondantemente nelle corsie riscaldate da bracieri preposti estemporaneamente allo scopo; si aggiungevano inoltre, suffumigi con erbe varie.

La durata della cura era di circa trenta giorni e si effettuava soltanto una volta all'anno a causa della difficoltà organizzativa che comportava, sia per l'approvvigionamento del materiale terapeutico (legno di guaiaco, etc.) sia per l'adeguamento logistico: triplicazione delle corsie, approntamento dei vari locali, assunzione di personale a "contratto temporaneo".

Quando tutta l'organizzazione era pronta, generalmente ai primi di maggio, un banditore in giro per Roma e per il Lazio, annunciava la data di inizio e le modalità di partecipazione che prevedevano tra l'altro un certificato di avvenuta confes-

sione e comunione! Di qui le liste di attesa cui si è fatto cenno, che erano alle volte tanto lunghe da costringere i medici ad effettuare un secondo turno di cure per soddisfare tutte le richieste.

Questa terapia ebbe particolare risonanza per un periodo che va dal 1569 al 1602; dopo questa data gli entusiasmi andarono affievolendosi; gli intervalli tra una stagione terapeutica e l'altra non furono più di un solo anno, ma si allungarono a due ed anche a tre anni. Ma soprattutto si cominciò a realizzare che la cura aveva una azione antiluetica molto modesta e del tutto insufficiente per debellare la malattia.

Però qualcuno guariva. Del resto a quei tempi pur se era ben nota la vis medicatrix naturae, non si conoscevano i poteri di difesa immunitaria che certamente erano alla base delle guarigioni, forse apparenti, che si verificavano con una relativa frequenza.

Così nel 1636 fu stabilito che il trattamento avesse fine.

■ L'opera di San Camillo

Grande merito nella qualificazione e nell'erogazione di una più moderna assistenza e di una gestione manageriale si deve all'abruzzese Camillo de Lellis, ricoverato una prima volta all'Ospedale di San Giacomo nel marzo del 1571 per una piaga alla gamba destra ("Camillo di Giovanni, bruzzese: mal suo alla gamba").

Migliorato di molto dalla sua infermità fu assunto come garzone e vi rimase fino al dicembre, epoca in cui fu licenziato

per cattiva condotta perché: “esso Camillo era di molto terribile cervello, faceva questione hor con uno hor con un altro servente all’Hospitale. Ed anco per essere lui così al gioco delle carte inclinato che spesso lasciando il servizio degli infermi se ne andava sopra la ripa del Tevere a giocare con i barca- roli di Ripetta. Del che essendo stato più volte dal Maestro di Casa avvertito, non vedendosi in lui alcuna sorta di emenda- zione, fu dall’Hospitale licenzia- to per averli ritrovato le carte da giocare sotto il capezzale del letto”.

Fu così che Camillo si arruolò nell’armata veneta di Marcan- tonio Colonna il quale, dopo la vittoria di Lepanto aveva ricevu- to a Roma grandi onori dalla corte pontificia. Il nuovo solda- to di ventura fu inviato a Corfù e lì, dopo la pace tra Venezia ed i Turchi del 1573, si arruolò di nuovo sotto le bandiere di Filippo II e prese parte all’im- presa di Tunisi.

Ma intanto la piaga alla gamba aveva subito un peggioramento e così nel 1575 Camillo fu nuo- vamente ricoverato a San Giacomo e, nuovamente guarito, chiese ed ottenne di restare a far parte della Famiglia Ospedaliera, cioè dell’organizza- zione sanitaria dell’Ospedale, che era composta da Ministri, da medici, da infermieri e da servi e che si chiamava famiglia perché, con esclusione dei Protomedici (il primario chirur- go ed il primario medico), tutto il personale viveva insieme in Ospedale fruendo di vitto ed alloggio gratuito.

Camillo de Lellis cominciò a lavorare con entusiasmo e muta- to animo tanto che divenne pre- sto Maestro di Casa, cioè il superiore amministrativo, il direttore manager di quei tempi. Ed il mutato spirito di servizio da “ex soldato di ventura ed ex giocatore, lo fece essere - come di lui ebbe a dire Benedetto Croce - insigne tra quelli che in vario modo operosi, dettero il loro braccio in quel tempo alla Chiesa Romana e fu tra quelli che più concretamente sentirono gli urgenti bisogni sociali e cer- carono modi adatti a provveder- vi”.

E la Chiesa Romana lo fece santo.

A lui dobbiamo la istituzione dei “Ministri degli infermi” e dei “serventi mercenari”.

In sostanza gettò le basi del ser- vizio sanitario infermieristico ed assistenziale negli ospedali scri- vendo e promulgando nel 1584- 1585 la “Regole per ben servire gli infermi”. una sorta di norme e disposizioni da osservare da parte degli adepti della “Compagnia delli servi delli infermi” e cioè di coloro che negli ospedali prestavano la loro opera.

Tuttavia anche allora non tutto nell’assistenza procedeva al meglio come ci si sarebbe aspet- tato data la severità delle regole promulgate, che tra l’altro erano state adottate anche dall’Hospitale Maggiore di Milano. Non tutto procedeva al meglio tanto che Camillo aveva a dolersi “... con li medici che non facevano quello che doveva- no circa la cura degli ammalati ...”. Ma il punto debole dell’as-

sistenza sembra fosse rappresen- tato dai “servanti” che erano mal pagati e reclutati fra gente rozza ed ignorante tanto da essere definiti dal Commendatore di S. Spirito “diavolata gente che pre- sta servizio pessimo ed abomine- vole... non bastano cent’occhi a custodir questi servi e cento lin- gue a spronarli... del resto chi volete che possa e voglia adattar- si a venire per pochi soldi a votar pitali di malati come que- sti? ...del resto anche a pagarli il doppio, questi servi non sareb- bero diversi e migliori”.

Nihil sub sole novi?

Non è certo un inno alla profes- sionalità che per fortuna, paral- lelamente alla migliorata e più diffusa istruzione, andava, ed è andata poi, sempre gradatamen- te migliorando fino ai giorni nostri.

Del resto fin da allora a questa ben nota ed usuale deficienza assistenziale cercava di rimediare “l’opera volontaria di persone caritatevoli che venivano ad assi- stere gli infermi per fare eserci- zio di carità cristiana e di virtù”: il Volontariato.

Nel 1592, seguendo l’impulso organizzativo ed innovatore imposto da Camillo de Lellis, ultimate le opere di ristruttura- zione dell’Ospedale, che venne ad avere una configurazione ad H che è poi quella attuale, ini- ziarono i lavori per la costruzio- ne della nuova grande chiesa di San Giacomo, su proposta di Francesco da Volterra e ultimata dal Maderno, inscritta anch’essa nel perimetro dell’ospedale con la facciata che si apriva sulla via Lata, oggi via del Corso.

■ Orientamento moderno

Frattanto l'Ospedale si qualificava diversamente, secondo le mutate esigenze di assistenza, cominciandosi a delineare quell'indirizzo chirurgico che il San Giacomo ha poi mantenuto fino ai giorni nostri.

Fin dal XVIII secolo vi hanno operato ed insegnato insigni chirurghi: ricordiamo tra gli altri i Primari Bernardino Genga da Mondolfo, al quale fu dedicata un'ampia corsia situata sul lato lungo di via Canova, e che fu autore di importanti opere di anatomia. Il corso Giuseppe Sisco titolare della I Cattedra di Anatomia Chirurgica istituita da Pio VII nel 1815 che ivi ebbe sede per espressa volontà pontificia.

È testimonianza di questo insegnamento un celeberrimo grande bassorilievo rappresentante una lezione di anatomia che il Canova, che aveva lo studio proprio di fronte all'Ospedale, donò all'amico chirurgo e che oggi si trova nello scalone principale dell'amministrazione dell'Ospedale Santo Spirito.

E giungiamo alle soglie del nostro secolo con la presenza dell'illustre maestro di chirurgia Costanzo Mazzoni, titolare dell'insegnamento di Clinica Chirurgica nella facoltà di medicina della I^a Università Romana del Regno di Italia che fu istituita dopo il 1970 che ebbe sede nello stupendo teatro anatomico intitolato al famoso anatomico Giovanni Maria Lancisi, teatro che per volere di Papa Pio VI Braschi e per interessamento del Cardinale Rezzonico, era stato eretto nel 1780 e dove insegnò

fino al 1886 Francesco Durante, altro insigne maestro di Chirurgia.

Dal 1985, per iniziativa della Divisione di Chirurgia Generale dell'Ospedale, si sono svolti ininterrottamente in quest'aula, fino al 1996, periodici Convegni denominati "INCONTRI CLINICI DELLA VECCHIA ROMA"; si tratta di riunioni clinico-scientifiche cui hanno partecipato Ministri della Sanità, dell'Università e della Ricerca scientifica, Sindaci di Roma, Assessori regionali e comunali della Sanità, Professori universitari e Primari ospedalieri.

Questi "INCONTRI" sono stati condotti allo scopo di facilitare scambi culturali e di esperienza tra i medici che lavorano negli Ospedali e quelli che operano sul territorio e sono entrati nella tradizione culturale della Sanità Romana.

Tuttavia non sempre di scienza e di assistenza si è trattato in questo Ospedale; dobbiamo infatti ricordare che negli anni "caldi" del Risorgimento fra queste mura ebbe sede una fiorente sezione della Carboneria e che, stando alla tradizione, i congiurati che nel 1848 prepararono l'attentato a Pellegrino Rossi, capo del governo di Pio IX, proprio nel teatro dedicato al Lancisi e sul tavolo anatomico ancora esistente, si allenavano sul cadavere a colpire con il pugnale. Una fiorente sezione della Carboneria della quale sembra che fosse attiva parte il farmacista o medico Leonida Montanari che insieme ad Angelo Targhini, il 23 novembre

1825 fu giustiziato a Piazza del Popolo. Ma vogliamo ancora ricordare che al San Giacomo sorse, intorno alla metà del XIX secolo, un vero Centro di Rianimazione ante litteram "Centro per gli asfittici", immortalato da un celebre sonetto di Cesare Pascarella.

Quindi un filone di assistenza e di insegnamento ininterrotto che idealmente unisce nella volontà di ricerca e di studio i medici di oggi e di ieri.

Quindi Ospedale che nonostante le sue vetustà è rimasto al passo con i tempi per la volontà delle generazioni di operatori sanitari che vi si sono alternate nelle varie specialità mediche e chirurgiche, in continuo lavoro nel corso di oltre sei secoli.

È dunque il San Giacomo un vecchio Ospedale che tra mille vicissitudini, tra cronaca e storia sopravvive, lavora e fornisce assistenza, orgoglioso come è della sua antica e rinnovata cultura. ■

BIBLIOGRAFIA



1) MASSANI M., *L'arcispedale di San Giacomo in Augusta dalle origini ai nostri giorni*. Ed. Tipografia Poliglotta Vaticana.

2) LIO A., *La chiesa di Santa Maria Porta Paradisi ed il complesso Ospedaliero del San Giacomo*.

3) VANTI P.M., *San Giacomo degli Incurabili di Roma nel cinquecento*. Tip. Rotatori Roma 1991.

COSA È OPPORTUNO CHE SI SAPPIA SULL'EPATITE E ANCHE NEL NOSTRO PAESE

■ di Luciano Persico

Primario Medico Emerito - Ospedale S. Giovanni, Roma

L'HEV e cioè il virus responsabile delle maggiori epidemie di Epatite nelle aree tropicali e sub-tropicali, appartiene alla famiglia delle Caliciviridae, la quale comprende anche il virus Norwalk, che è un comune agente responsabile di gastro-enteriti acute nell'uomo.

L'HEV, che è sprovvisto di envelop, possiede un genoma ad RNA ed è contro alcune proteine codificate da quest'ultimo che l'organismo reagisce con la produzione di anticorpi specifici, utilizzabili anche in campo diagnostico.

L'infezione ad opera dell'HEV, che è stato clonato alcuni anni or sono e che è stato responsabile di recenti e trascorse epidemie di epatite in molte aree geografiche dove questa infezione è endemica (come ad esempio Messico, Africa, Afghanistan, Bangladesh, Borneo, Burma, Cina, India, Nepal, etc.), prevale nei giovani adulti e cioè in individui tra i 15 e i 40 anni, pur potendo talora manifestarsi anche in altre età.

Il virus si trasmette per via oro-fecale ed in particolare attraverso acqua da bere contaminata fecalmente. Sembra, tuttavia, come è già occorso di constatare per l'HAV, che il contagio possa avere luogo occasionalmente anche attraverso trasfusioni di sangue. Il virus si rinviene nel siero e nelle feci sia prima che durante la fase

clinica della epatite; in particolare il suo passaggio e la sua eliminazione attraverso le feci cominciano circa una settimana prima della comparsa dei fenomeni morbosi con cui la epatite si manifesta; perciò, specie nelle aree a regimi igienico-sanitari poco avanzati, con facilità può verificarsi la sua disseminazione ambientale.

Il periodo di incubazione varia da due a nove settimane ma in media si aggira sui 45 giorni.

Il quadro clinico della epatite da HEV è sovrapponibile a quello della epatite da HAV e, come in quest'ultima, non è raro il rilievo di una fase prodromica contrassegnata da astenia, malessere, anoressia, nausea, dolenzia o piuttosto senso di peso all'ipocondrio D e all'epigastrio, nonché da incostante e modesta temperatura febbrile. Tali fenomeni insorgono in genere da tre a sette giorni prima che compaia l'ittero e cioè il principale segno che richiama subito l'attenzione sulla esistenza di un processo morboso epatico. L'ittero, che può associarsi a livelli sierici di bilirubina anche molto elevati, come, ad esempio, 10-20 mg/dl, e che ha in genere i caratteri dell'ittero a bilirubina mista, ma che non di rado assume quelli dell'ittero a prevalente bilirubina diretta, regredisce per lo più nell'arco di due-tre settimane e si accompagna, fin dal suo esordio, ad un

innalzamento del tasso sierico, talora anche cospicuo, delle aminotransferasi e soprattutto delle ALT.

La epatite da HEV nella maggior parte dei casi ha un decorso regolare fino all'esito in guarigione, cui si giunge in qualche settimana. Nel 10% dei casi, però, il processo epatico acquista carattere fulminante, una evenienza, questa, che si osserva per lo più nelle donne gravide, tra le quali, allorché vengano colpite da questa forma aggressiva della malattia, la letalità può raggiungere il 20%.

Fino ad oggi, invece, non esistono prove che la malattia possa cronicizzarsi, per cui la epatite da HEV deve ritenersi, al pari della epatite da HAV, una malattia autolimitantesi.

Sul piano istologico, il quadro che si rinviene in poco meno della metà dei casi, è quello comune alla maggior parte delle epatiti virali acute.

Si tratta di una flogosi prevalentemente lobulare di varia entità, che si manifesta con necrosi epatocitaria focale, degenerazione ballooniforme ed acidofila degli epatociti, con la comparsa di corpi acidofili di Councilman e con una infiltrazione infiammatoria in prevalenza dovuta a cellule di tipo linfocitico, cui si affiancano qua e là anche macrofagi e cellule di Kupfer.

Fenomeni di necrosi epatica massiva e submassiva sono riscontrabili solo nelle forme ad evoluzione fatale.

In oltre la metà dei casi si rinven- gono invece quadri di tipo colestatico ed ostruttivo con ristagno di bile nei canalicoli e nei citoplasmici epatocitari e con comparsa di aspetti pseudogliandolari delle cellule parenchimali. In queste forme sono meno comuni i fenomeni degenerativi e di necrosi focale degli epatociti, mentre la infiltrazione flogistica di tipo linfocitario prevale negli spazi portali, ma sia in questi ultimi che nei lobuli, oltre ai linfociti si rinven- gono anche diversi polinucleati.

La diagnosi sierologica si basa sulla ricerca di anticorpi specifici di tipo IgG ed IgM, rilevabili con metodiche immuno-enzimatiche (EIA), utilizzando antigeni ricombinanti dell'HEV od antigeni sintetici che corrispondono ad i suoi epitopi, oppure con l'ausilio di test che si avvalgono di anticorpi bloccanti fluorescinati rivolti contro antigeni nativi del virus. Una ulteriore conferma che l'infezione è in atto può ottenersi ricercando nel siero il genoma dell'HEV (HEV-RNA).

Gli anticorpi di tipo IgM, indicativi della fase acuta del processo infiammatorio, nel 90% dei casi sono dimostrabili in un periodo che oscilla da una settimana a due mesi dall'esordio dell'epatite.

In certi casi, tuttavia, possono non essere ancora evidenziabili nella prima settimana e possono inoltre scomparire assai precocemente nel corso della convalescenza.

La positività della ricerca degli anticorpi di tipo IgG, quand'anche quelli di tipo IgM non siano repe-

ribili, è comunque già di per sé significativa sul piano diagnostico.

Finora sono stati descritti solo rari casi di epatite E contratti in Europa, mentre per lo più, sia in Europa che negli USA, i casi identificati riguardano pazienti contagiati in seguito a soggiorni nelle aree endemiche e poi ammalatisi dopo il ritorno nei loro paesi di origine.

Il primo caso "autoctono" accertato di recente nel Minnesota in un individuo che da 10 anni non si allontanava dalla confederazione americana, ha offerto spunti di rilievo per allargare le conoscenze "occidentali" su questa epatite.

Un minuzioso studio del genoma appartenente al virus E responsabile di tale caso ed in specie l'analisi di certe sequenze aminoacidiche codificate dal genoma in questione, hanno consentito infatti di registrare una quasi completa identità tra queste sequenze e quelle codificate dal genoma appartenente a ceppi di HEV da poco scoperti in suini statunitensi. Ciò ha quindi indotto a supporre che negli USA la epatite E potrebbe essere una zoonosi e che quindi i suini potrebbero essere la fonte del virus; una eventualità, quest'ultima, d'altra parte già prospettata anche da precedenti ricerche condotte su suini asiatici. C'è inoltre da aggiungere, in proposito, che i maiali non sembra vadano incontro a particolari disturbi legati alla presenza del virus nel loro organismo e che anche nell'uomo la infezione da HEV potrebbe restare talvolta paucisintomatica o del tutto subclinica, forse perché dovuta a ceppi non virulenti, quali potrebbero essere proprio quelli di provenienza suina.

Sarebbe così possibile spiegare come mai in certi paesi occidentali, in cui l'allevamento dei suini ed il consumo delle loro carni è molto diffuso, come negli USA, in Olanda, in Italia, etc., si rinvengano un 2% circa di test sierologici positivi per l'HEV, in donatori di sangue che non hanno mai sofferto di epatite clinicamente manifesta.

Quali sono, dunque, per i Paesi occidentali e quindi anche per il nostro Paese, le nozioni e le linee di condotta da tener presenti, almeno finora, nei riguardi della epatite E?

In primo luogo, al cospetto di una epatite acuta in cui le abituali indagini non riescano ad identificare la paternità, occorre sempre svolgere una inchiesta anamnestica in merito a viaggi compiuti dal paziente, negli ultimi due-tre mesi, in aree endemiche per questa infezione e tener conto, qualora si tratti di immigrati, della loro provenienza geografica.

In secondo luogo c'è da ricordare che l'infezione sembra potersi contrarre, in forma sporadica, anche nei paesi occidentali e cioè in aree a clima più temperato e che in tali aree questa infezione possa talvolta decorrere ed esaurirsi, come non di rado accade anche in quella da HAV, con fenomeni clinici di richiamo tanto scarsi da passare quasi inosservati e da sfuggire ad accertamenti specifici. Le positività sierologiche, riscontrate a seguito di apposite ricerche condotte presso alcuni centri trasfusionali, sia in Italia che all'estero, in donatori di sangue apparentemente mai colpiti dalla malattia, dimostrano la fondatezza di tale assunto. Rimane da stabilire se il carattere subclinico di queste forme dipende da ceppi di minore virulenza ed è probabile

in proposito che ulteriori informazioni possano derivarci anche dall'impiego dei suini, giacché questi ultimi sembrano animali molto adatti per lo studio della malattia. In terzo luogo, specie sul piano epidemiologico, è di notevole interesse il rilievo che in maiali apparentemente sani si rinvenga un ceppo di HEV, il quale, sulla scorta di recentissime ma ancora troppo limitate indagini, sembrerebbe identificarsi con quello responsabile della epatite E contratta nei paesi occidentali; tale rilievo infatti, come si è già accennato, potrebbe aprire la strada alla eventualità che in questi ultimi la epatite E sia realmente una zoonosi.

Un altro commento, infine, chiama di nuovo in causa i suini. Data la crescente richiesta di organi umani da trapiantare e la crescente difficoltà a dar esito a tale richiesta, negli ultimi tempi hanno avuto nuovo impulso le ricerche sugli xenotrapianti ed in specie sulla possibilità di impiego all'uso degli organi di maiale. Ma giacché sembra ormai accertato che i maiali, pur senza subirne conseguenze, possono essere contaminati dal Virus E, sarà necessario tener conto anche di tale nozione. C'è infatti il rischio che agenti virali, innocui per fegato dei suini come il virus E, scatenino invece nei trapiantati gravi danni epatici, resi possibili dalla immunodepressione che è necessario indurre, in chi riceve organi, allo scopo di evitare fenomeni di rigetto. ■

(Articolo giunto in redazione nel febbraio 1998 - lezione tenuta da L. Persico nell'Anno Accademico 1997/1998 per la Scuola Medica Ospedaliera di Roma e della Regione Lazio).

BIBLIOGRAFIA



- 1) CLAYSON E.T., INNIS B.L., MYINT K.S. ET AL., *Detection of hepatitis E virus infection among domestic swine in the Kathmandu Valley of Nepal*, Am. J. Trop. Med. Hyg., 1995, 53-228.
- 2) DE GROEN P.C., *Hepatitis E in the United States: a case of "hog fever"?*, Mayo Clin. Proc., 1997, 72-1197.
- 3) KRAWCZYNSKI K., *Epatite E: decorso clinico e prevenzione*, in *Le epatiti virali dalla A alla F* (corso post-laurea, Chicago, 11/12 novembre 1994), traduzione dal sillabo originale a cura della Janssen-Cilag S.p.a., 1995, p. 63.
- 4) KWO P.Y., SCHLAUDER G.G., CARPENTER H.A. ET AL., *Acute hepatitis E by a new isolate acquired in the United States*, Mayo Clin. Proc., 1997, 72-1133.
- 5) MENG X.J., PURCELL R.H., HALBUR P.G. ET AL., *A novel virus in swine is closely related to human hepatitis E virus*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1997, 94-228.
- 6) PAUL D.A., KNIGGE M.F., RITTER A. ET AL., *Determination of hepatitis virus seroprevalence by using recombinant fusion protein and synthetic peptides*, J. Infect. Dis., 1994, 169-801.
- 7) REYES G.R., *Virus dell'epatite E*. In: *Le epatiti virali dalla E alla F* (corso post-laurea Chicago 11/12 novembre 1994). Traduzione dal Sillabo originale a cura della Janssen-CILAG S. p. A., 1995, p. 52.
- 8) ZAAIJER H.L., KOK M., LELIE P.N., *Seroprevalentie van hepatitis E in Nederland*, Ned. Tijdschr. Geneesk., 1992, 136-1173.
- 9) ZANETTI A.R., DAWSON G.J. (Study group on hepatitis E), *Hepatitis type E in Italy: a seroepidemiological survey*, J. Med. Virol., 1994, 42-318.

RIDURRE LA COLESTEROLEMIA E NORMALIZZARE LA LIPEMIA. EFFETTI SULLA PROGRESSIONE E SULLA REGRESSIONE DELL'ARTEROSCLEROSI

■ di Vincenzo Rulli

Primario Cardiologo - Servizio Valutazione Funzionale del Cardiopatico - Azienda Ospedaliera S. Camillo, C. Forlanini, Roma

È frequente nella pratica clinica osservare pazienti con cardiopatia ischemica (CI) ed assetto lipemico normale e soggetti con iperdislipidemia senza segni o sintomi di CI.

Capita spesso inoltre di osservare in questi ultimi una variabile e non costante distribuzione delle anomalie dismetaboliche che l'indagine ematochimica ci rivela diversamente associate.

Oltre che sollevare qualche confusione interpretativa, ciò ha contribuito alla scarsa adesione concettuale al rapporto CI, ipercolesterolemia e dislipidemia da parte di medici che non ne hanno ancora maturato la piena consapevolezza, complicando e rendendo incerto di conseguenza l'eventuale passaggio terapeutico.

Tanto che ci si accinga a fare prevenzione primaria in soggetti ancora indenni ma vulnerabili alla CI che prevenzione secondaria in pazienti con CI manifesta, la varietà dei livelli plasmatici dei lipidi e/o del colesterolo e delle sue frazioni rende non ovvia la scelta di uno o più dei farmaci oggi disponibili; è tanto più vero

questo quando si consideri il costo biologico oltre che economico dell'utilizzazione di tali farmaci.

Le incertezze di cui sopra permangono ancora oggi, nonostante la ricca bibliografia disponibile, relativa anche ad indagini su vasta scala; mi riferisco ai grandi trials di prevenzione primaria e di prevenzione secondaria, interessanti, in maggioranza, per la metodologia utilizzata e l'appropriata elaborazione statistica, ma che non mancano di suscitare riserve rispetto all'interpretazione definitiva dei dati disponibili.

I risultati di alcuni di questi trials sono stati infatti messi in discussione per la presenza di qualche elemento contaminante le casistiche, tabagismo, sedentarietà, ipertensione arteriosa, diabete; in altri manca o resta controverso il dato relativo alla progressione o alla regressione, alla evoluzione in una parola, della malattia aterosclerotica; ciò senza trascurare le difficoltà che anche le moderne tecniche di immagine trovano nel definire con precise misure le caratteristiche lesioni anatomiche della

malattia ateromasica e la loro evoluzione in soggetti trattati o non trattati.

Consideriamo qui di proposito solo i problemi relativi alla dislipidemia e alla ipercolesterolemia come fattori di rischio della CI.

Le classi maggiori di lipoproteine implicate nel processo aterogeno, oltre al colesterolo, sono le LDL e le VLDL; anche le HDL vi sono implicate; esse hanno, al contrario, effetti di inibizione dell'aterogenesi.

Il tasso ematico di ciascuna di queste lipoproteine è assai variabile, ma è proprio alle LDL e alle VLDL che si imputa, assieme al colesterolo, l'impatto aterogeno maggiore, specie se associato al basso livello ematico di HDL.

Numerosi e non recenti studi su vasti campioni di popolazione danno per acquisite tali nozioni anche se in diversi di questi studi sono variabili e non univoci i valori del "rischio relativo" o della "percentuale di rischio" tanto nei coronaropatici che nei soggetti ancora indenni da manifestazioni cliniche ma predisposti ad esse.

Un dato che risulta abbastanza evidente è che per ogni livello di colesterolo plasmatico i coronaropatici clinicamente manifesti hanno una percentuale di rischio di futura mortalità più elevata in assoluto dei soggetti predisposti ma senza evidenza clinica di coronaropatia. Alcuni studi che si proponevano di valutare gli effetti di interventi con farmaci ipocolesterolemizzanti sugli eventi coronarici e sulla mortalità, non hanno però dato in generale in passato risultati sicuramente significativi; meno significativi ancora di questi, quelli basati su programmi alimentari o dietetici o quelli di tipo chirurgico, come il by pass ileale.

Ad interpretare meglio dati che presi singolarmente rasentano senza raggiungerla, la significatività, aiutano a volte le metanalisi.

Il confronto tra una metanalisi di numerosi studi di prevenzione primaria e di una parallela metanalisi di trials di prevenzione secondaria mostra risultati quantitativamente abbastanza simili; tuttavia il beneficio assoluto di un trattamento, a parità di beneficio relativo, risulta più elevato, a conferma di quanto si diceva sopra, nei trials di prevenzione secondaria che in quella di prevenzione primaria.

Su un altro aspetto di queste ricerche è necessario ancora fare alcune distinzioni.

Tra i trials di prevenzione primaria si distinguono quelli di tipo monofattoriale che prendono cioè in esame solo uno

dei fattori di rischio, dislipidemia o fumo o ipertensione etc. da quelli di tipo multifattoriale che tengono conto dell'associazione di più fattori di rischio.

Tra i primi è l'ipercolesterolemia il fattore di rischio più frequentemente preso in esame tanto nei suoi aspetti epidemiologici che in quelli più strettamente interventistici nel tentativo di modificare l'evoluzione dell'aterogenesi attraverso l'alimentazione con diete al di sotto delle 2500 calorie e con quote di grassi insaturi pari al 35% della totale quota calorica.

Alcuni di questi trials, come quello dell'Anticorony club di N.Y., hanno solo valore storico; questo studio è stato molto criticato, nonostante i buoni risultati, per il basso numero dei soggetti presi in esame e per la mancanza di gruppi di controllo.

Ricordo poi gli studi successivi, il Los Angeles Veterans Administration, il National Heart Diet Study, il Finisch Mental Hospitals.

Tra gli studi multifattoriali di prevenzione primaria ricordo il MRFIT in cui la riduzione dei fattori di rischio fu affidata alla sola dieta ed in cui la riduzione della mortalità per CI non superò il 7%.

Studi multifattoriali di intervento (correzione della colesterolemia) con terapie farmacologiche (colestiramina) sono il LRC-CPPT (U.S. Lipid Research Clinics Coronary Primary Intervention) e l'Hel-sinki Heart Study (Gemfibro-

zil) in cui si ottenne una riduzione degli eventi del 34% senza peraltro alcuna riduzione della mortalità totale.

Per quanto riguarda i trials di prevenzione secondaria lo studio che negli ultimi anni ha assunto la maggiore importanza è quello delle 4 S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) in cui è stato dimostrato che la Simvastatina è in grado di influenzare il rischio lipidico.

Nei soggetti trattati il colesterolo totale si è ridotto del 25%, le LDL del 35% mentre si è osservato un aumento dell'8% delle HDL; gli infarti non fatali si ridussero del 27% e gli infarti fatali del 42%.

Lo studio 4 S ha rappresentato realmente un passo in avanti nei confronti delle incertezze che avevano condizionato gli studi precedenti, ricerche che soltanto utilizzando, come dicevo, procedimenti di metanalisi (Rossouw, Holme) avevano raggiunto gradi modesti di significatività.

È comunque oggi sufficientemente evidente dai vari trials citati che la normalizzazione della colesterolemia e di alcune quote lipoproteiche plasmatiche assume significato preventivo tanto primario che secondario.

Il problema a questo punto acquista dimensioni e prospettive diverse: se infatti è documentato che ridurre la colesterolemia è elemento efficace di prevenzione, l'obiettivo successivo che ci si deve porre è quello di identificare i meccanismi attraverso cui la norma-

lizzazione metabolica interferisce favorevolmente sulla evoluzione delle placche aterosclerotiche che sono alla base della malattia coronarica.

Tentativi sono stati fatti negli ultimi anni di indagare sulla produzione e sul destino della placca aterosclerotica e quindi sulla possibilità di interferire sulla progressione o addirittura sulla eventuale regressione di essa in soggetti in trattamento con farmaci normolipemizzanti.

Queste ricerche dovrebbero chiarire se correggere le anomalie ematochimiche giovi veramente ad influenzare la storia naturale della placca.

Utilizzare a questo scopo l'angiografia coronarica è sembrato il mezzo più adatto allo scopo, anche se da parte di molti ne sono stati discussi i limiti inerenti la stessa tecnica di indagine.

L'arteriografia infatti dà l'immagine del lume vasale e non della parete vasale o della placca anche se ne può fornire una valutazione utile che resta pur sempre indiretta; resta poi difficile angiograficamente ottenere informazioni affidabili sulle lesioni aterosclerotiche iniziali; inoltre l'accuratezza dell'interpretazione è notevolmente limitata dalla variabilità inter-intraosservatore.

Nemmeno la valutazione quantitativa automatica computerizzata dell'angiogramma ha risolto tutti i problemi; anzi altri problemi sono nati su alcuni aspetti di questi tentativi, se si debba cioè definire come unità di analisi il paziente

o la placca stessa e su come ci si debba contenere sul piano interpretativo di fronte ad alcune placche in progressione e ad altre in regressione nello stesso albero coronarico e nello stesso individuo, considerata la non necessaria interdipendenza nello stesso paziente di lesioni diverse.

I trials di angiografia coronarica superano oggi la diecina ed i farmaci più utilizzati in queste ricerche a scopo ipocolesterolemizzante sono la colestiramina, il colestipolo, la niacina, le statine, i fibrati, farmaci utilizzati singolarmente o in associazione tra di loro.

I risultati che emergono da una metanalisi praticata su queste ricerche sono tutti positivi nel senso di una normalizzazione o di una tendenza verso di essa dei valori della colesterolemia e delle lipoproteine a bassa densità e sono abbastanza concordi nel documentare una minore progressione percentuale delle lesioni nei gruppi trattati rispetto ai gruppi di controllo; la regressione ad opera dell'intervento terapeutico sarebbe due volte superiore a quella dei gruppi di controllo.

Approfondendo questi dati è interessante osservare che già un intervento portato esclusivamente sullo stile di vita (alimentazione, attività fisica) può ritardare la progressione e determinare la regressione della placca, effetti più significativi potendo essere indotti dal trattamento farmacologico con farmaci singoli o tra di es-

si associati; per alcuni farmaci, come la lovastatina, i risultati sono soprattutto evidenti nelle placche più cospicue, per altri farmaci nelle placche di minore entità (<50% del lume).

Oltre che gli effetti sulla placca, da quei trials in cui gli end points siano gli eventi, parrebbe emergere una minore incidenza di eventi cardiaci o vascolari nei soggetti trattati in confronto ai gruppi di controllo.

Uno studio recentissimo pubblicato da Frick e coll. che hanno utilizzato il metodo angiografico computerizzato in 395 soggetti con bypass aorto-coronarico e con bassi valori di HDL trattati con Gemfibrozil o con placebo, ha dimostrato nei primi una riduzione del 36% della trigliceridemia, del 5,5% delle LDL, del 4,5% della colesterolemia ed un aumento del 25% delle HDL.

Il trattamento con bezafibrato condizionò, come fu osservato in rilievi angiografici a 32 mesi dalla prima angiografia, una regressione della coronaropatia nei vasi nativi, una ridotta progressione delle lesioni del bypass ma non in quelle dei segmenti distali del vaso bypassato.

D'altra parte già lo studio BECAIT (Bezafibrate Coronary Atherosclerosis Intervention Trial) aveva dimostrato un rallentamento della progressione delle stenosi coronariche in giovani pazienti sopravvissuti ad un infarto miocardico ed una drammatica riduzione de-

gli eventi. Dai dati e dalle considerazioni fin qui esposte risulta che tanto nel soggetto con fattori di rischio ma senza evidenza clinica di CI che nel paziente coronarico, la normalizzazione dell'assetto lipidico riduce l'incidenza degli eventi coronarici, vascolari non coronarici e la mortalità cardiovascolare.

Altra considerazione da fare è che l'avvento di farmaci attivi sul colesterolo e sui lipidi ha consentito di influire sul destino della placca aterosclerotica. Ma come indirizzare l'utilizzazione di uno o dell'altro dei farmaci di cui disponiamo?

I risultati di uno studio anch'esso recente, il LOCAT, giustificano la tesi che gli effetti benefici dei farmaci attivi sui lipidi nascono da una mirata applicazione del farmaco attivo sulle diverse classi di lipidi.

Le statine riducono la sintesi epatica del colesterolo ed incrementano nel fegato il numero dei recettori LDL mentre i fibrati attivano alcuni fattori di trascrizione nucleare responsabili della sintesi di molte apolipoproteine plasmatiche e della lipasi lipoproteica. Sebbene i fibrati vengano usati prevalentemente per ridurre le VLDL e le statine riducano le LDL, entrambe le classi di farmaci aumentano in misura diversa le HDL.

Risulta quindi necessaria una buona accuratezza nel mirare non troppo selettivamente un farmaco contro una singola classe di lipoproteine.

I vantaggi che si conseguono

con i fibrati, ad esempio, possono essere certamente dovuti alla loro azione sulle VLDL, ma anche alla loro capacità di ridurre la concentrazione delle LDL e di aumentare la concentrazione delle HDL e/o di interferire sulle funzioni emostatiche riducendo, ad esempio, la concentrazione del fibrinogeno.

Il problema, in definitiva, è certamente complesso e non tutto è ancora chiaro; oltretutto è probabile che a scadenza non lontana nuove acquisizioni, nuovi passaggi metabolici, nuovi farmaci vengano scoperti e messi a punto.

Recenti studi hanno infatti proposto all'attenzione i molti meccanismi attraverso i quali il colesterolo e le LDL possono indurre la formazione dell'ateroma ed influire sullo sviluppo e la stabilità della placca: si tratta di modificazioni ossidative e della produzione da parte dell'endotelio di chemochine e dell'attivazione di alcuni fattori nucleari che stimolano il reclutamento di monociti e la formazione di macrofagi oltre che la produzione di citochine e di fattori di accrescimento.

Ed è sempre il colesterolo il primo anello della catena che si svolge dalla deposizione di strie di grasso sulla parete endoteliale fino alla formazione di lesioni complesse.

Con la catena di questi eventi si embricano i dati relativi al nitrossido di derivazione endoteliale che, oltre a funzionare da vasodilatatore, protegge

l'arteria inibendo l'attivazione delle chemochine, l'adesione dei monociti e delle piastrine e la proliferazione delle cellule muscolari lisce. È difficile dire se la misura degli effetti di questi meccanismi potrà un giorno aiutare a classificare con precisione i soggetti che più potranno giovare di un trattamento ipocolesterolemizzante; è dubbio, al momento, che ridurre ulteriormente il colesterolo a soggetti che presentino valori non elevati e compresi nei limiti che attualmente si considerano "normali" sia giustificato; potrà forse esserlo quando il livello della colesterolemia e la documentazione di una disfunzione endoteliale, come paiono suggerire alcuni studiosi del problema, identificheranno i soggetti a rischio particolare di sviluppare aterosclerosi.

A questa identificazione attualmente non facile e non applicabile a larghe popolazioni, potrà forse in futuro contribuire una ultrasonografia ad alta risoluzione, non invasiva, che ci dia informazioni precise, per esempio, sul diametro di un'arteria periferica e sulla sua capacità di dilatarsi o di costringersi sotto stimolo farmacologico.

Ciò potrebbe portare a definire realmente i livelli normali o anormali di colesterolo e quelli degli altri lipidi aterogeni in modo da indicare chi potrà giovare di uno o dell'altro trattamento farmacologico più mirato e quindi più efficace. ■

POLIMIALGIA REUMATICA E ARTERITE GIGANTO-CELLULARE: UNA DIAGNOSI MISCONOSCIUTA

■ di Dario Manfellotto

Divisione di Medicina Interna - Ospedale Fatebenefratelli, Isola Tiberina, Roma

Nonostante ciò che molti medici pensano, la polimialgia reumatica (PMR) e l'arterite giganto-cellulare (AGC) sono due entità morbose tutt'altro che rare e probabilmente rappresentano l'espressione clinica della stessa malattia.

L'AGC fu individuata nel 1890 da Hutchinson e poi compiutamente descritta da Horton nel 1932. Da sola o in associazione con la PMR, essa viene frequentemente sospettata nei casi di cefalea intensa e persistente (anche se come vedremo più avanti il quadro clinico è proteiforme), in particolar modo nei pazienti di sesso femminile ed in quelli di età avanzata. Le donne, infatti, costituiscono circa il 65% dei soggetti interessati dalla malattia e l'età d'esordio è 65 anni, per quanto siano stati segnalati casi in età inferiore a 35 anni.

L'incidenza media fa riferimento a studi epidemiologici compiuti negli USA ed è di 17,4 casi ogni 100.000 abitanti. Tuttavia valutazioni autoptiche inducono a ritenere che l'AGC sia notevolmente più frequente di quanto rilevabile all'esame clinico. Al di sopra degli 80 anni l'incidenza della malattia aumenta nettamente, arrivando a circa 850 casi ogni 100.000 abitanti. Alla luce di questi dati, l'arterite temporale è sicuramente la più comune delle vasculiti.

I caratteri che accomunano AGC e PMR sono: la fascia di età interessata; la presenza degli stessi aplotipi HLA (come l'antigene DR4) e comportamenti simili delle citokine plasmatiche e arteriose.

La PMR e la AGC frequentemente coesistono. Sul piano clinico, la differenza fondamentale fra le due malattie è che la PMR non provoca cecità e risponde ad un trattamento steroideo a basse dosi (10-20 mg/die), laddove la AGC può causare una riduzione anche marcata del visus e richiede sempre una terapia steroidea ad alte dosi (40-60 mg/die).

La patogenesi di questo complesso sindromico è ancora sconosciuta. Le alterazioni morfologiche delle arterie fanno ipotizzare una sorta di reazione immunitaria contro uno o più componenti della parete del vaso.

Secondo alcuni autori questo meccanismo auto-immunitario potrebbe in alcuni casi essere scatenato da una infezione o da un trauma.

Non è raro, infatti, che la malattia esordisca dopo una affezione febbrile acuta, quale che ne sia l'etiologia.

D'altra parte anche un trauma articolare che abbia provocato una lesione e/o una flogosi delle strutture capsulo-legamentose può poi essere seguito da una sintomatologia polimialgica.

■ Aspetti diagnostici

La diagnosi di PMR (*Tabella 1 e 2*) si basa sul dolore e sulla rigidità dei cingoli scapolare e pelvico frequentemente associati a febbre, malassere generale e calo ponderale. Nella maggioranza dei casi sono presenti anche anemia e netto aumento della VES.

La rigidità ed il dolore dei cingoli rendono molto difficoltose semplici attività quotidiane come pettinarsi, indossare un abito o alzarsi

Tabella 1 CRITERI DIAGNOSTICI DELLA POLIMIALGIA REUMATICA (Bird)

- Dolore o rigidità bilaterale alle spalle
- Sviluppo del quadro clinico in meno di due settimane
- VES superiore a 40 mm alla prima ora
- Rigidità mattutina per più di un'ora
- Età di 65 anni o più
- Depressione e/o perdita di peso
- Iperestesia brachiale bilaterale

Nota: Per la diagnosi di PR sono necessari almeno tre criteri o almeno uno se è presente arterite temporale

Tabella 2

CRITERI DIAGNOSTICI DELLA POLIMIALGIA REUMATICA (Allen)

- Età superiore a 50 anni
- Polimialgie/artralgie da più di quattro settimane
- VES superiore a 50 mm alla prima ora
- Favorevole risposta nello spazio di 4 giorni alla terapia steroidea a basse dosi
- Assenza di altre malattie in grado di causare sintomi muscoloscheletrici

Tabella 3

CRITERI DIAGNOSTICI DELL'ARTERITE GIGANTO CELLULARE (Ellis)

- 1 Età superiore a 55 anni
- 2 Risposta positiva alla terapia steroidea entro 48 ore
- 3 Quadro clinico presente da almeno due settimane
- 4 Biopsia positiva della arteria temporale
- 5 Dolore, rigidità, dolorabilità della muscolatura dei cingoli scapolare e/o pelvico o delle braccia
- 6 Caludicatio della mandibola
- 7 Anormalità clinica di un'arteria temporale (dolorabilità, ispessimento, arrossamento)
- 8 Segni o sintomi sistemici (malessere, anoressia, perdita di peso, anemia, febbre)
- 9 Cefalea temporale
- 10 Turbe del visus (perdita della vista, diplopia, annebbiamento)

Nota: Per la diagnosi sono necessari i criteri 1-3 più tre dei criteri 5-10 o il criterio 4

da una sedia o dal letto. Tipici i movimenti rotatori, che ricordano quelli di un serpente, che il paziente è costretto a compiere per evitare il dolore nel levarsi dal letto. I dolori e la rigidità sono particolarmente forti al risveglio, con la sensazione di avere fatto lavori pesanti, come tagliare la legna o sollevare mobili.

Contrariamente a quanto accade nella polimiosite, la PMR non causa debolezza muscolare. Alcuni pazienti hanno tumefazioni articolari, coinvolgenti le ginocchia, i polsi e le articolazioni sternoclaveari. Per la presenza di malessere, anemia e VES elevata, la diagnosi differenziale si pone in primo luogo con mieloma multiplo, altre neoplasie maligne e infezioni spesso di lunga durata come l'endocardite infettiva. Anche se la PMR con una VES normale viene considerata una condi-

zione molto poco comune, uno studio retrospettivo realizzato all'Università di Boston porta a conclusioni diverse. Su 117 pazienti con criteri diagnostici suggestivi di PMR (dolore muscolare dei cingoli scapolare e pelvico senza astenia; rigidità mattutina; durata dei sintomi da almeno due mesi; assenza di artrite reumatoide o di neoplasie; assenza di segni obiettivi di malattia muscolare; risposta drammatica ai corticosteroidi), ben 26 pazienti, ossia il 22%, avevano una VES inferiore a 30 mm/ora.

L'AGC è una panarterite sistemica che coinvolge i vasi di medio calibro in pazienti con più di 50 anni. Il termine arterite temporale deriva dal frequente coinvolgimento di questa arteria da parte del processo infiammatorio, che può interessare anche gli altri rami extracranici della carotide (Tabelle 3 e 4).

Tabella 4

CRITERI DIAGNOSTICI DELL'ARTERITE GIGANTO CELLULARE (Jones)

- Biopsia positiva dell'arteria temporale o dolorabilità di un'arteria del cranio rilevata dal medico
- Uno o più dei seguenti: turbe del visus, cefalea, dolore mandibolare, insufficienza cerebrovascolare
- VES oltre 30 mm o PCR oltre a 6 µg/ml
- Risposta ai corticosteroidi

Nel 50% circa dei casi la AGC si associa alla PMR. La sintomatologia tipica comprende cefalea, dolorabilità alla palpazione del cuoio capelluto, disturbi visivi, "claudicatio" mandibolare e dolore in regione palato-faringea.

L'arteria temporale in genere è normale all'esame fisico, ma può anche risultare nodulare, ingrossata, dolente non pulsante. Se il processo arteritico interessa il ramo ciliare posteriore dell'arteria oftalmica e ne provoca l'ostruzione, può insorgere cecità.

Quando la neuropatia ottica su base ischemica collegata all'arterite provoca la cecità, per le prime 24-48 ore possono mancare alterazioni evidenti all'esame del fundus oculi.

Un soffio da insufficienza aortica o dei rumori ascoltabili sulla fossa sopraclavare aiutano ad individuare i rari pazienti in cui l'AGC ha interessato l'aorta ed i suoi rami maggiori. Nel 40% dei casi la malattia può esordire in maniera atipica con problemi respiratori, in genere tosse secca, mononeuriti multiple (più spesso con paralisi dolorosa di una spalla) o con febbre di origine oscura. L'AGC è infatti la causa del 15% dei casi di febbre di origine oscura in pazienti con oltre 65 anni.

La febbre può raggiungere addirittura i 40°C ed associarsi a tremori e sudorazione. Contrariamente ai pazienti con infezioni, quelli con AGC e febbre hanno quasi sempre un numero normale di leucociti, almeno prima dell'inizio della terapia cortisonica.

Per tale motivo, in un paziente anziano con febbre di origine oscura, VES molto alta e conta dei leucociti normale, bisogna

sempre pensare ad una AGC, anche in assenza di sintomi più specifici come la cefalea o la claudicatio mandibolare.

■ Biopsia dell'arteria temporale

È la tecnica diagnostica per eccellenza nel sospetto di una AGC. Quando invece sono presenti soltanto i sintomi della PMR, la biopsia arteriosa non è necessaria. Se eseguita da un solo lato, la biopsia è positiva in circa l'80-85% dei casi. Biopsie bilaterali aggiungono un valore diagnostico del 10-15%. Secondo alcune casistiche la biopsia è negativa nel 40% dei pazienti con manifestazioni classiche di malattia; in questi casi si ipotizza che le lesioni siano focali e che non siano state raggiunte dalla biopsia. La vasculite di altre arterie maggiori è presente nel 10-15% dei casi. Allo scopo di aumentare l'affidabilità diagnostica della biopsia, entrambe le arterie devono essere palpate alla ricerca di aree di dolenzia o di turgore. Deve essere quindi segnato il percorso del vaso e comunque il tratto di arteria da biopsiare. L'esame eco-doppler può aiutare a identificare i tratti del vaso interessati dal processo infiammatorio.

Del tutto recentemente Schmidt ha proposto l'uso dell'eco-color-doppler nelle diagnosi della AGC; grazie a tale tecnica è stato possibile mettere in evidenza un alone scuro circostante il lume arterioso, nel 73% dei pazienti con questa malattia, dovuto probabilmente all'edema della parete vasale. Tale referto regrediva in media dopo 16 giorni di terapia steroidea.

La biopsia potrebbe pertanto essere mirata sul segmento arterioso interessato dall'alone scuro

ecograficamente visibile. L'ideale è rimuovere almeno due centimetri di arteria senza alterarne la struttura.

Per un esame istopatologico accurato è opportuno che il campione venga metodicamente sezionato, dato che le lesioni possono avere dimensioni minime, addirittura inferiori a mm 0,35.

■ Aspetti istopatologici

Dal punto di vista istologico l'AGC è una infiammazione focale granulomatosa delle arterie di medio e piccolo calibro che interessa principalmente i vasi cranici, specialmente le arterie temporali dei soggetti anziani.

Le alterazioni istologiche delle arterie sono varie e si riconducono sostanzialmente a tre quadri:

- 1) lesioni granulomatose comprendenti cellule giganti, spesso in rapporto con frammenti della membrana elastica interna;
- 2) infiltrazione aspecifica di globuli bianchi (neutrofili e occasionalmente linfociti ed eosinofili) attraverso la parete arteriosa, che interessa tutte e tre le tuniche del vaso;
- 3) fibrosi intimale, in genere senza evidente distruzione della membrana elastica interna.

Le tipiche cellule giganti sono quindi presenti soltanto nei due terzi dei casi ed anzi molto spesso è necessario esaminare diverse sezioni del vaso prima di poter trovare tale caratteristico aspetto istopatologico.

Nei vasi interessati è frequente la formazione di trombi seguiti da obliterazione del lume, organizzazione e ricanalizzazione.

Nelle fasi di guarigione, l'arteria si trasforma in un cordone fibroso.

■ Terapia

Il trattamento di queste due condizioni morbose si basa sulla somministrazione di corticosteroidi.

Come già ricordato in precedenza, la PMR si giova della terapia con basse dosi di prednisone (10-20 mg al giorno). Se non si manifesta un chiaro miglioramento entro le prime 72 ore dall'inizio del trattamento, ci si deve porre forti dubbi sulla correttezza della diagnosi.

È per tale motivo che nei casi in cui non si sia sicuri della diagnosi può essere lecito tentare un trattamento "ex adiuvantibus".

Dopo 1-2 mesi dall'inizio della terapia steroidea, il quadro clinico e le alterazioni di laboratorio si normalizzano. A questo punto una riduzione graduale degli steroidi riduce le possibilità di recidiva.

La durata totale della cura varia nettamente, ma in media oscilla da sei mesi a più di due anni.

Per quanto riguarda l'AGC, l'obiettivo principale del trattamento è la prevenzione della cecità che, una volta insorta, di regola è permanente. Pertanto, quando un paziente presenti sintomi e rilievi suggestivi di arterite temporale, deve essere iniziata immediatamente la terapia steroidea alla dose di 60 mg/die di prednisone, e deve essere effettuata rapidamente una biopsia dell'arteria temporale.

Non è chiaro in quanto tempo regrediscono le lesioni istologiche dell'arteria dopo l'inizio della terapia con cortisone. Si stima comunque che prelievi biotici eseguiti entro 1-2 settimane siano validi per ottenere un esame istologico affidabile.

Il prednisone deve essere continuato alla dose di 60 mg/die per uno o due mesi prima di poterlo scalare.

Nell'aggiustare il dosaggio degli steroidi, la VES è un utile (ancorché non l'unico) indicatore dell'attività della malattia. Una volta normalizzata la VES è estremamente raro che possa insorgere la cecità.

Il farmaco può essere lentamente scalato quando cessa l'attività della malattia, sebbene la sintomatologia clinica possa recidivare e persistere in alcuni casi addirittura per anni. Anche la rottura di un aneurisma dell'aorta toracica è una delle complicanze possibili dell'AGC, e si può verificare in ogni momento, ma in genere parecchi anni dopo la diagnosi della malattia.

In una popolazione di 232 pazienti con PMR seguiti alla Mayo Clinic per otto anni, con un'età media di 73 anni, il trattamento era stato basato sul cortisone nel 53% dei casi, sui FANS nel 25% e sulla loro associazione nel 22%. La durata media della terapia steroidea era 2,4 anni, la dose iniziale di prednisone mg 27 e la dose giornaliera media globale mg 10.

Uno o più effetti indesiderati potenzialmente riferibili alla terapia steroidea sono insorti nel 69% dei malati. Le donne con PMR avevano un rischio nettamente maggiore di diabete, fratture vertebrali o del collo femorale. Anche fra gli uomini il rischio è risultato globalmente maggiore, ma statisticamente significativo soltanto per le fratture vertebrali.

Una dose totale di prednisone superiore a mg 1.800 si associa ad un rischio aumentato di effetti indesiderati. È pertanto opportuno che il clinico impari a curare la PMR e l'AGC con la minima dose efficace di prednisone, interrompendo il trattamento quando la sintomatologia regredisce. ■

BIBLIOGRAFIA



- 1) ALLEN N.B., STUDENSKI S.A., *Polymyalgia rheumatica and temporal arteritis*, Med. Clin. North Am., 1986, 70, 369.
- 2) BIRD H.A. ET AL., *An evaluation of criteria for polymyalgia rheumatica*, Ann. Rheum. Dis., 1979, 38, 434.
- 3) ELLIS M.E., RALSTON S., *The ESR in the diagnosis and management of the polymyalgia rheumatica/giant cell arteritis syndrome*, Ann. Rheum. Dis., 1983, 42, 168.
- 4) GABRIEL S.E. ET AL., *Adverse outcomes of anti-inflammatory therapy among patients with polymyalgia rheumatica*, Arthritis Rheum, 1997, 40, 1873.
- 5) HELFGOTT S.M., KIEVAL R.I., *Polymyalgia rheumatica in patients with a normal erythrocyte sedimentation rate*, Arthritis Rheum., 1996, 39, 304.
- 6) HORTON B.T., MAGATH T.B., BEOWN G.E., *An undescribed form of arteritis of the temporal vessels*, Mayo Clin. Proc., 1932, 7, 700.
- 7) HUTCHINSON J., *Disease of the arteries: on a peculiar form of thrombotic arteritis of the aged which is sometimes productive of gangrena*, Arch. Surg., 1890, 1, 323.
- 8) JONES J.G., HAZLEMAN B.L., *Prognosis and management of polymyalgia rheumatica*, Ann. Rheum. Dis., 1981, 40, 1.
- 9) SCHMIDT W.A. ET AL., *Color Doppler ultrasonography in the diagnosis of temporal arteritis*, N. Engl. J. Med., 1997, 337, 1336.

LA SCUOLA MEDICA OSPEDALIERA NELLA AZIENDA LATINA

■ di Antonietta Centra

Divisione di Ematologia - Ospedale S.M. Goretti - Latina. Coordinatrice della S.M.O.R.R.L. nella A.S.L. - Latina

Martedì 9 giugno, presso la sede dell'Ordine dei Medici della provincia di Latina, si è svolto l'incontro: "Scuola Medica Ospedaliera, esperienze e prospettive" con la partecipazione del Prof. Marino Luminari, Presidente della S.M.O.R.R.L., che ha esposto alcune problematiche riguardanti l'attività della Scuola.

Presenti, inoltre, la Dr.ssa Cecilia Roman, Direttore Sanitario della A.S.L. - Latina nonché docente della S.M.O.R.R.L. con il corso semestrale in Management Sanitario, e il Dr. Giovanni Maria Righetti, Presidente dell'Ordine dei Medici di Latina che ha illustrato le caratteristiche dell'iniziativa.

L'incontro, volto a migliorare la qualità dell'insegnamento ospedaliero nella Azienda, fa parte di un programma più ampio di aggiornamento professionale della durata complessiva di tre mesi a partire da aprile.

Oltre alle suddette Istituzioni, partecipano all'iniziativa anche altre Associazioni Mediche, tutte unite nel comune obiettivo di promuovere la formazione permanente integrata del medico per migliorare la qualità dell'assistenza sanitaria nella provincia.

E, tra queste, ricordiamo le Associazioni Mediche Fondana, Terracinese, del Golfo, Apriliana ed altre.

Per quanto riguarda il tema specifico della giornata, l'attività della S.M.O.R.R.L. nella Azienda Latina è iniziata negli anni '80, nell'ambito della divisione di Ematologia dell'Ospedale S. M. Goretti di Latina, con il coordinamento del Dr. A. Bagnato che ne ha poi seguito lo sviluppo fino al 1997.

L'attività della S.M.O.R.R.L. a Latina si è esplicata essenzialmente nella organizzazione di corsi semestrali, anche se la Scuola ha collaborato con altre istituzioni medico scientifiche per l'organizzazione di seminari e convegni a scopo di aggiornamento. L'Azienda consta di nove ospedali: Latina, Gaeta, Formia, Fondi, Cori, Minturno, Terracina, Priverno, Sezze.

Dal 1990 in poi, si è osservato nel territorio un progressivo calo sia nelle domande di docenza che nelle richieste di iscrizione ai corsi. Le principali motivazioni si possono così sintetizzare:

1. ripetitività ed eccessiva specializzazione dei corsi proposti;
2. limitazione delle domande di iscrizione ai soli medici;
3. scarsa attualità dei temi trattati;
4. mancanza di un'opera volta ad un maggiore riconoscimento del titolo conseguito.

Per migliorare la qualità delle attività proposte si potrebbe pensare di offrire:

- a) argomenti di maggiore attualità (particolarmente sentiti dai medici

sono ad esempio i problemi inerenti il Management sanitario e le nuove tecnologie diagnostiche sia di laboratorio che radiologiche);

b) più corsi di natura pluridisciplinare, in quanto i medici che partecipano ai corsi sono per lo più di medicina generale;

c) un'apertura delle iscrizioni anche a figure professionali non mediche, come biologi, farmacisti e psicologi, molto presenti ed interessati alla realtà aziendale della provincia.

Nell'anno in corso negli ospedali di Latina, Priverno, Sezze e Terracina, sono stati proposti ed approvati 14 corsi, ma ne sono stati attivati solo 8.

Gli iscritti sono stati in totale 62: il 50% ha scelto il corso semestrale di Management sanitario. Altri 8 medici si sono iscritti al corso biennale di Management organizzato dalla Scuola.

La Scuola Medica Ospedaliera è attualmente nel territorio l'unica istituzione che garantisce un aggiornamento continuo ai medici e gode anche di un notevole seguito, nonostante le problematiche su esposte.

Ci auguriamo che questo incontro possa rappresentare un punto di partenza per una più stretta collaborazione, allo scopo di migliorare l'aggiornamento professionale dei medici della nostra azienda e di rappresentare un valido esempio per altre iniziative analoghe. ■

INFORMAZIONI DI SEGRETERIA PER LE PROSSIME ISCRIZIONI AI CORSI 1998/99

Per le prossime iscrizioni, ecco alcune informazioni di segreteria.

■ Sede delle iscrizioni

Le domande dovranno essere presentate: per i corsi che si tengono presso i presidi ospedalieri di Roma, Guidonia, Monterotondo, Palombara Sabina, Tivoli, presso l'Ordine dei Medici di Roma, Via G. B. De Rossi n. 9, entro le ore 13 del 13 novembre 1998 (tutti i giorni dal Lunedì al Giovedì ore 9/13-14/18, Venerdì ore 9/13, esclusi il Sabato e la Domenica); per tutti gli altri corsi, nelle sedi distaccate della provincia di Roma (Ostia, Albano, Bracciano, Subiaco, Velletri, Anzio, Civitavecchia, Colferro), negli ospedali civili di Latina, Minturno, Rieti e presso gli Ordini dei Medici di Frosinone e Viterbo.

■ Durata dei Corsi

Trimestrale o semestrale, con un minimo di 30 ore di insegnamento distribuite in almeno 20 lezioni. Nel caso di un corso tenuto da più docenti, ciascun insegnante dovrà svolgere almeno 1/5 delle lezioni complessive.

■ Domande di iscrizione

Redatte su apposito modulo disponibile presso la Segreteria

della Scuola e allegato al libretto programma, dovranno essere presentate con la ricevuta del versamento di £. 80.000 per ogni corso, eseguito sul C/C Postale n. 82947003, insieme alla tessera di iscrizione all'Ordine professionale o con la consegna della fotocopia del certificato di laurea.

Gli studenti in medicina, oltre al conto corrente e alla scheda di iscrizione, dovranno esibire l'attestato universitario dal quale risulti che siano stati regolarmente superati gli esami di Patologia Speciale Medica e Patologia Speciale Chirurgica o gli esami ad esse corrispondenti secondo il nuovo ordinamento che sono i seguenti: malattie dell'apparato cardiovascolare, malattie dell'apparato respiratorio, malattie del rene e vie urinarie, malattie dell'apparato digerente, malattie del sistema endocrino e del metabolismo, malattie del sangue e degli organi emopoietici, malattie del sistema immunitario e reumatologia.

Non è consentita l'iscrizione a più di due corsi. L'ammissione ai corsi con numero limitato di posti avverrà sulla base dell'ordine cronologico di presentazione delle domande.

I cambi con altri corsi saranno ammessi solo durante il periodo

delle iscrizioni, mediante presentazione della ricevuta di iscrizione già effettuata.

Poiché i corsi sono attivati solo se raggiungeranno un numero minimo di 3 iscritti, nel caso di un corso annullato o già chiuso all'atto dell'iscrizione, i discenti potranno:

- a) iscriversi ad un altro corso dello stesso anno accademico;
- b) utilizzare la quota versata per l'iscrizione ad un corso del prossimo anno accademico 1999/2000;
- c) inoltrare richiesta di rimborso della quota versata allegando l'originale del versamento effettuato.

■ Ammissione e requisiti

Possono iscriversi i laureati in medicina e chirurgia, nonché gli studenti dello stesso corso di laurea che abbiano sostenuto gli esami precedentemente elencati.

Per determinati corsi, possono altresì iscriversi i laureati in odontoiatria e protesi dentaria, biologia, farmacia, psicologia, chimica e tecnologie farmaceutiche e biotecnologie.

Inoltre possono essere ammessi i laureati con titolo di studio conseguito presso Università straniera e ritenuto equipollente dalle competenti autorità

accademiche italiane, consegnando fotocopia del certificato rilasciato dal Ministero della Sanità - II dipartimento, Ufficio III, p.le dell'Industria n. 20, o esibendo tesserino di iscrizione all'Ordine professionale.

■ **Esame finale e diploma**

Al termine del corso è previsto il superamento di un esame finale al quale l'allievo potrà essere

ammesso solo se avrà frequentato i 2/3 delle lezioni svolte. Superato l'esame finale con il quale verrà attribuito ai discenti un giudizio che potrà essere sufficiente, buono o ottimo, sarà conferito un diploma utilizzabile secondo le norme vigenti a fini concorsuali.

■ **Documentazione da compilare a cura del docente**

Le singole lezioni devono essere

riportate nell'apposito libretto fornito dalla Segreteria con l'argomento, la durata e la firma leggibile dei docenti che le hanno svolte; nello stesso libretto devono essere raccolte le firme dei discenti presenti. La suddetta documentazione unitamente al verbale di esame va inviata il più sollecitamente possibile alla Segreteria che potrà in tal modo procedere al rilascio delle relative certificazioni. ■

■ *Piergiulio Ronchetti, 68 anni, temprata ancor giovanile e mente mai doma nella sua ansia di conoscere ed apprendere, è scomparso per un tragico quanto mai imprevedibile incidente di strada alcuni mesi fa.*

Era infatti medico capace e disponibile, amico brillante e naturalmente accattivante, partecipe di gioie e di affanni suoi e di chi gli era vicino con una intensità profonda e schietta, mai tradita da quel sorriso ironizzante e buono che ci lascia in ricordo della sua immagine più familiare e più cara. La Scuola Medica Ospedaliera lo ha avuto fra i suoi attivi collaboratori nel settore che Egli prediligeva, quello editoriale, settore che gli ha riservato sia pure per poco la gioia di essere apprezzato per la sua cultura e il suo entusiasmo.

Lo salutiamo con affetto da queste stesse pagine che Egli ha contribuito a far vivere in omaggio ad una vicenda ospedaliera da lui condivisa con fede per tanti anni.

AGGIORNAMENTO ALL'ELENCO DEI COORDINATORI NEGLI OSPEDALI

COORDINATORI DIMISSIONARI:

OSPEDALE S. GALICANO E ISTITUTO REGINA ELENA	Prof. Marcello Fazio
OSPEDALE BAMBINO GESÙ	Dr. Sergio Fasanelli
OSPEDALE CIVILE DI FROSINONE	Dr. Fabrizio Cristofari
OSPEDALE CIVILE DI MARINO	Dr. Guido Stornelli

NUOVE NOMINE:

OSPEDALE CIVILE DI FROSINONE	Dr. Marcello Beverati
------------------------------	-----------------------

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: L. 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, T. Cuomo, A. M. Martelli, A. Panegrossi, A. Perrone, G. Visco
- Revisori dei Conti: F. Lo Iacono, F. Feliciani
- 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, V. Rulli, G. Visco
- Coordinamento redazionale: P. Colletta
- Grafica e impaginazione: Edizioni Primus
- Stampa: Nuova Tipografia Loffari