



SCUOLA MEDICA OSPEDALIERA

BOLLETTINO DELLA SCUOLA MEDICA OSPEDALIERA DI ROMA E DELLA REGIONE LAZIO

SOMMARIO

EDITORIALE

- 1** Inaugurazione del 3° Corso
Biennale di Ecografia
• di Marino Luminari

ATTUALITA' SCIENTIFICA

- 2** Una resistenza trombogenica
• di Luciano Persico
- 7** La sincope
• di G. B. Del Giudice
- 11** Sempre attuale l'Epatite da HCV
• di M. A. Longo e Giuseppe Visco

AGENDA DELLA SCUOLA

- 14** Regolamento per l'Organizzazione e la Programmazione dei Corsi

AVVISI

27 APRILE 1998

**CONVOCAZIONE
DELL'ASSEMBLEA
GENERALE
ORDINARIA DEI
SOCI DOCENTI
PRESSO
L'ACCADEMIA
LANCISIANA
ALLE ORE 16.30**

CONTIENE

ALLEGATO IL MODULO DELLA
DOMANDA DI DOCENZA

INAUGURAZIONE DEL 3° CORSO BIENNALE DI ECOGRAFIA

■ *Intervento del Presidente della S.M.O.R.R.L.*

Ogni anno è difficile che la Scuola Medica di Roma manchi al suo appuntamento con il Corso di Ecografia del San Camillo ed è quindi con entusiasmo che anche quest'anno il Presidente viene a dare inizio ai lavori del 3° Corso Biennale.

In parte ciò è dovuto al fatto che i due promotori sono legati a me da ricordi ancora vivi di attività ospedaliera in comune, essendo il Lorenzo De Medici, caro amico e da anni estimatore sia del sottoscritto che del reparto da me a lungo diretto in questo stesso ospedale, e il Zirizzotti uno dei più solerti ed entusiasti tra i miei collaboratori di allora.

In parte, dicevo, perché è l'importanza della disciplina che mi richiama ogni volta a presenziare un avvenimento che è una sorta di "marcapasso" di uno sviluppo e di un progresso che si esprimono nel costante interesse di coloro che aderiscono ai corsi.

Non so dove ho letto una sintesi storica di questa disciplina che mi ha vivamente interessato, avendo vissuto le sue vicende sin dall'esordio.

È vero che le radici dell'Ecografia sono di multiforme matrice, che medici di diversa estrazione hanno compiuto i primi passi attraversando

settori lontani fra di loro e attestando così fin dagli inizi la poliedricità dei campi di osservazione. Nel corso di circa un quarantennio la vita della Ultrasonografia, forse travagliata a causa di queste origini, ha tuttavia visto il raggiungimento di mete importanti:

- la costituzione nel 1987 di una forte Società unitaria la SIUMB (Società Italiana di Ultrasonologia in Medicina e Biologia);
- la nascita nel 1990 di un Giornale altamente rappresentativo e importante per i contributi dati alla ricerca e alla conoscenza in materia di ultrasuoni applicati alla medicina;
- la promozione di Congressi e Corsi di alta qualificazione;
- il riconoscimento giuridico della Società Italiana maggiormente rappresentativa di questi interessi.

Tutto ciò, per quanto concerne l'Italia, è previsto si coronerà nel 2000, trovando un suggello prestigioso con il Congresso mondiale di Firenze. Questo prorompente cammino testimonia dell'incisivo apporto che l'Ultrasonografia ha fornito in questo ultimo arco di secolo allo sviluppo delle scienze mediche e al miglioramento dei livelli di salute e di benessere della popolazione.

Con discrezione, ma in misura tutt'altro che trascurabile l'attività didattica dei medici dei nostri ospedali ha saputo allinearsi con competenza e con entusiasmo, del resto prevedibile in giovani affascinati da una tecnica giovanissima, alle esigenze espresse dalle nuove leve dei nostri laureati. L'ospedale San Camillo, anzi questa stessa Aula ha inoltre ospitato anni fa Convegni di Ecografia dell'Apparato digerente allora considerata con una certa trepidazione da esperti più anziani sia in campo radiologico che clinico-gastroenterologico, ma propugnata con convinta e sicura determinazione da non pochi giovani coinvolti a promuovere quei convegni e ad attuarli.

Sono ancora nel nostro ricordo le immagini di quest'Aula stracolma di medici e non medici avvinti dall'ascolto di metodiche nuove e dalla visione di quadri iconografici che spalancavano orizzonti allora impensati ma in seguito rapidamente raggiunti.

Oggi l'insegnamento dell'Ecografia si è giustamente composto nelle linee guida di una tradizione scolastica ormai collaudata e forse per questo più proficua.

Io ritengo che coloro che hanno scelto e sceglieranno nei corsi futuri le chances offerte dalla Scuola Ospedaliera saranno sempre gratificati dall'esperienza degli organizzatori che possiamo a ragione considerare dei veterani in competenza tecnico-professionali e, per quanto riguarda la circostanza odierna più che collaudati nella capacità di quell'insegnamento che verrà rispettato, perché questo è uno dei compiti sostanziali della Scuola, soprattutto sotto il profilo del training pratico certamente il più richiesto da ciascuno di voi. ■

UNA RESISTENZA TROMBOGENICA

■ di Luciano Persico

Primario Medico Emerito - Ospedale S. Giovanni, Roma

Il riscontro in qualche sede corporea di fenomeni clinici riconducibili ad un inaspettato "attacco" trombotico, arterioso o venoso che sia, il quale insorge "a ciel sereno" e cioè senza una causa apparente che ne giustifichi la comparsa, e per di più in individui in cui nemmeno l'età può essere invocata come complice del misfatto, solleva una moltitudine di problemi eziopatogenetici, spesso di non facile soluzione.

In questi casi, la prima a partire è in genere la ricerca di condizioni patologiche latenti, capaci di indurre, in via secondaria, uno stato di ipercoagulabilità, come, ad esempio, neoplasie viscerali, sindromi nefrosiche non ancora giunte allo scoperto, processi vasculitici ad esordio atipico, nel cui ambito figura, ad esempio, la m. di Behcet, gravi dislipidemie, il diabete mellito, etc; così come è del pari immancabile, allorché si tratti di donne, la solita inchiesta sull'eventuale uso cronico di contraccettivi.

Ma non di rado avviene che le indagini preliminari, condotte lungo le direttrici più consuete, non riescano a smascherare il colpevole della sindrome trombotica, per cui, almeno lì per lì, la soluzione del problema diagnostico è costretta a segnare il passo. In circostanze del genere, tuttavia, ormai non basta più fermarsi alla sola ricerca di vicende morbide latenti in grado di provocare uno

stato di ipercoagulabilità, giacché l'attuale corredo di mezzi tecnici permette oggi di addentrarsi, molto più che in passato, nell'inttrico dei tragitti percorsi dai processi coagulativi e di stabilire se eventualmente esistano anomalie primarie di qualcuno dei molteplici fattori che regolano e modulano tali processi (Tabella 1).

In altri termini, qualora non sia rintracciabile, in base ai criteri clinico-laboratoristico-strumentali di uso comune, la paternità di una sindrome trombotica, occorre sempre chiedersi se la comparsa di quest'ultima non sia invece deter-

Tabella 1 CAUSE GENETICHE DI IPERCOAGULABILITÀ

- Deficienza di Proteina C
- Deficienza di Proteina S
- Deficienza di Antitrombina III
- Resistenza alla Proteina C(a) (Fattore V Leiden)
- Omocistinuria
- Presenza familiare di anticorpi antifosfolipidici
- Disfibrinogenemie

minata da anomalie, di origine genetica, di qualcuno dei non pochi fattori da cui dipende l'equilibrio fisiologico della bilancia emocoagulativa e cioè da anomalie che, allorché siano diverte operanti, possono perciò dar luogo ad una vera e propria diatesi trombotica ereditaria.

Nell'ambito di queste alterazioni della coagulabilità che sono indotte da anomalie genetiche e che possono manifestarsi con processi trombotici clinicamente primitivi, l'ultima a far la sua comparsa sulla ribalta delle trombofilie è stata la cosiddetta "Resistenza alla Proteina C (RPC)", descritta per la prima volta dallo svedese Dahlback nel 1993. Essa dipende da una mutazione puntiforme del gene che codifica per il Fattore V, mutazione i cui effetti si evidenziano allorché occorre che tale Fattore venga messo fuori giuoco dal suo antagonista fisiologico e cioè appunto dalla Proteina C (a=attivata) (PC(a)).

Ma per comprendere con maggiore chiarezza qual'è la parte che spetta ai personaggi di questo nuovo evento ipercoagulativo, è opportuno un breve accenno al ruolo che essi svolgono in condizioni di normalità. Il Fattore V è una proteina plasmatica che è costituita da 2196 amino-acidi e che ha una composizione molto simile a quella del Fattore VIII.

Si trova in circolo sotto forma di catena singola come "pro-fattore", che possiede però solo lo 0,27% della capacità operativa di cui invece dispone il Fattore Va (a=attivato).

Le cellule epatiche ne producono la maggior parte, ma alla sua sintesi provvedono anche le cellule

della serie monocitico-macrofagica, mentre non risulta con sicurezza documentato che abbia origine anche da cellule endoteliali umane.

Il Fattore V si rinviene inoltre anche nelle piastrine che ne contengono il 18-25% della intera quota plasmatica.

L'attivazione del Fattore V, necessaria perché quest'ultimo possa intervenire nel delicato meccanismo da cui dipende la omeostasi emocoagulativa, consiste nella idrolisi di alcuni suoi aminoacidi, in seguito alla quale la catena singola del pro-fattore si sdoppia in due catene, una pesante ed una leggera, connesse tra di loro da ponti calcici.

L'attivazione è avviata dal Fattore Xa; man mano che il processo coagulativo progredisce, il principale attivatore diviene però la trombina che si va nel frattempo formando nella sede di qualche lesione vasale. Il Fattore Va, in presenza di Ca^{++} e di fosfolipidi, agisce da parte sua accelerando l'azione enzimatica del Fattore Xa sulla protrombina e cioè accelerando la conversione di quest'ultima in trombina, proprietà che gli ha valso anche la denominazione di "accelerina".

La Proteina C, che è sintetizzata dal fegato, è una delle proteasi plasmatiche K-dipendenti coinvolte nei processi coagulativi ma con funzione anticoagulante.

Per svolgere tale funzione anche la Proteina C deve però essere attivata, fenomeno questo che richiede l'intervento della trombina nonché della trombomodulina, e cioè di una proteina recettoriale della membrana cellulare degli endote- li. Allorché la trombina si forma

su di una parete vascolare intatta, in tal caso essa, unitamente alla Proteina C, si lega alla trombomodulina, per cui viene a formarsi un complesso trimolecolare.

Ma legandosi alla trombomodulina su cellule endoteliali indenni, la trombina va incontro ad una rilevante modificazione della sua attività enzimatica, giacché invece di attivare il Fattore V, di dar luogo al clivaggio del fibrinogeno per trasformarlo in fibrina e di rendere attive le piastrine, cambia ruolo ed induce una rapida attivazione della Proteina C.

Da fattore pro-coagulante, perciò, la trombina si trasforma in fattore capace di promuovere l'anti-coagulazione.

L'attivazione della Proteina C, da parte sua, consiste nella rottura operata in via enzimatica dalla trombina, di un singolo legame arginina/leucina all'estremo amino-terminale della catena pesante di questa proteina.

Allorché venga attivata, essa svolge la sua funzione anticoagulante determinando il clivaggio enzimatico dei Fattori V-Va e dei Fattori VIII-VIIIa che, resi inattivi, divengono incapaci di indurre gli effetti procoagulanti cui di norma danno luogo.

L'opera inattivatrice che la Proteina C esercita nei riguardi di tali fattori è potenziata poi da un'altra Proteina K-dipendente e cioè dalla Proteina S che ha origine dall'endotelio e dalle piastrine e che rafforza l'azione della Proteina C, di cui è un cofattore non enzimatico, principalmente bloccando la capacità che possiede il Fattore Xa di proteggere il Fattore Va dall'effetto inattivante del suo naturale antagonista.

Come si è già accennato, a seguito di una mutazione puntiforme nel gene che codifica per il Fattore V, quest'ultimo, che oggi si chiama anche Fattore V Leiden dal nome della città olandese di Leida dove Bertina et al. hanno scoperto la sua anomalia, acquista la capacità di resistere alla inattivazione enzimatica cui fisiologicamente va incontro ad opera della Proteina C(a) (P.C.(a)) nell'ambito dei meccanismi che regolano la omeostasi coagulativa. Infatti, allorché il Fattore V ha una normale struttura biochimica, la P.C.(a) dapprima esercita la sua attività proteasica sul sito di clivaggio che corrisponde alla Arginina in posizione 506; poi, resa così possibile la esposizione di altri due siti di clivaggio corrispondenti alla Arginina 306 ed alla Arginina 679, la P.C.(a) va infine a svolgere la sua attività proteasica anche su di essi, allo scopo di rendere completamente inattivo questo fattore.

Quando invece si instaura la anomalia genetica suindicata, essa comporta il rimpiazzo della Arginina in posizione 506 con una molecola di glutamina; rimpiazzo, questo, che rende il Fattore V resistente al clivaggio in tale sede e che di conseguenza riduce di 10-20 volte anche il clivaggio inattivante nei siti 306 e 679.

L'equilibrio emocoagulativo si sbilancia perciò a favore della ipercoagulabilità, ragione per cui aumenta il rischio di comparsa di fenomeni trombotici venosi, rischio che diviene ancor più elevato qualora coesistano altre cause acquisite e/o congenite di trombofilia. La resistenza alla P.C.(a) è

una anomalia ereditaria che si trasmette come carattere autosomico dominante e per la quale esistono forme eterozigotiche ed omozigotiche.

Secondo i dati epidemiologici che si stanno raccogliendo, negli eterozigoti il rischio di tromboembolie venose aumenta in misura lieve-moderata e cioè di 8-10 volte, mentre negli omozigoti l'aumento è di circa 80 volte.

Ciò che tuttavia lascia veramente sorpresi, è l'alta prevalenza di questa anomalia genetica nella popolazione "normale" di molte aree geografiche. La forma eterozigotica, che è la più comune, si rinviene infatti nel 2-5% dei casi e cioè in 1 caso ogni 20-50 persone, per lo più di razza caucasica, mentre è rara negli asiatici.

Nella popolazione generale italiana, secondo quanto riferisce Mannucci, la prevalenza di questa anomalia cromosomica, che è la più frequente tra tutte quelle in grado di causare una coagulopatia trombogenica, sarebbe del 2-3%.

La prevalenza sale invece al 20-50% negli individui con tromboembolismo ricorrente o con familiarità per tale affezione, e al 10-20% negli individui, compresi quelli al di sopra dei 60 anni ma senza indizi di malattie neoplastiche, che sono al loro primo episodio di trombosi venosa profonda.

Tali rilievi epidemiologici pongono in risalto una netta diversità con la prevalenza che si riscontra nell'ambito di altre coagulopatie ereditarie, quali, ad esempio, il deficit eterozigotico di Proteina C, di Proteina S e di Antitrombina III. Basti pensare, infatti, che, nel loro insieme, tali disordini hanno una prevalenza dell'1%

circa nella popolazione generale e del 10-20% tra coloro che vanno incontro a ricorrenti episodi trombo-embolici o che hanno una storia familiare positiva per questi fenomeni morbosi. Sebbene l'anomalia cromosomica che determina la comparsa del Fattore V Leiden già di per sé si associ fortemente allo sviluppo di processi trombotici, la "penetranza" della sua espressione fenotipica che questi ultimi rappresentano, oltre che essere diversa da caso a caso, è influenzata anche da molteplici elementi, in grado per lo più di accrescerla.

Alcuni di essi, come ad esempio, l'uso di contraccettivi orali, lo stato gravidico, il post-partum, etc., sono del tutto privi di qualsiasi rapporto con la situazione genetica; altri, invece, sono proprio in rapporto con quest'ultima, come ad esempio, la eterozigoticità e la omozigoticità nei confronti del carattere patologico in esame e la concomitanza di altri tipi di anomalie cromosomiche, quali, tanto per ricordarne alcune, il difetto ereditario di Anti-trombina III, di Proteina C, di Proteina S, l'iperomocistinemia, etc.

Secondo stime riportate in proposito da Mosher, ad esempio, negli individui eterozigoti ed omozigoti per il Fattore V Leiden appartenenti a popolazioni del Nord Europa, le probabilità di rintracciare una storia di trombosi sarebbero calcolabili rispettivamente intorno al 13 ed al 50% circa, a paragone dello 0,50% di probabilità che si registrerebbe invece negli individui normali.

Ma qualora si associ, ad esempio, un deficit di Proteina C, la cui

prevalenza nella popolazione generale, come si è visto, è sensibilmente più bassa di quella del Fattore V Leiden, le probabilità di ricostruire una storia di fenomeni trombotici salirebbero, negli etero- ed omozigoti, al 73 ed al 90% rispettivamente. Non risulta tuttavia stabilito con sicurezza se questa mutazione, con le conseguenze emocoagulative che ne derivano, sia in grado di indurre anche lo sviluppo di trombosi arteriose.

Ciò non avverrebbe negli individui eterozigoti che sono la grande maggioranza, mentre non sembrerebbe da escludere la eventualità che l'interessamento arterioso, ad esempio sotto forma di infarto miocardico o di ictus cerebri di origine trombotica o trombo-embolica, possa verificarsi negli individui omozigoti, anche in età giovanile.

C'è comunque da segnalare, come indizio di possibile coinvolgimento del sistema arterioso, l'osservazione clinica di Moia et al., per ora isolata, che riguarda tre membri di una stessa famiglia, eterozigoti per la mutazione Arg → Gln, ma senza altri fattori di rischio vascolare ed emocoagulativo, i quali, da giovani, hanno sofferto di attacchi ischemici cerebrali transitori non diversamente spiegabili.

Ai risvolti clinici fin qui delineati e da ricondurre a questo "nuovo" meccanismo trombogenico, c'è da aggiungere il rilievo, sul quale ormai tutti concordano, che la Resistenza alla Proteina C costituisce la più comune causa di trombo-embolismo venoso primitivo riscontrabile in ogni età della vita. Anche Simioni et al., in un

recentissimo articolo (1997) sottolineano la grande diffusione di questa anomalia cromosomica, ricordando, sulla scorta dei dati della letteratura, che essa si rinviene in circa 1/5 dei pazienti con flebotrombosi e che la prevalenza di queste ultime può giungere fino ad oltre il 40% tra gli individui che sono colpiti da tale mutazione. Con una propria indagine, Simioni et al., su 251 soggetti selezionati da una casistica di 517 pazienti che avevano già sofferto di una flebotrombosi, hanno trovato il Fattore V Leiden, sempre di tipo eterozigotico, in 41 di essi, pari ad una prevalenza del 16,3%; una prevalenza, cioè, che è ben più alta di quella che riguarda, nel loro insieme, altri difetti genetici in grado di indurre fenomeni trombotici e che si aggira invece, secondo i su indicati ricercatori, attorno al 5-10%.

Scopo primario delle indagini di Simioni et al. è stato tuttavia quello di valutare, attraverso un lungo follow-up, protrattosi in certi casi anche fino ad 8 anni, la incidenza globale di recidive flebotrombotiche verificatesi dopo il primo episodio, negli individui che presentano questa anomalia di origine cromosomica del Fattore V.

Orbene in essi tale incidenza ha raggiunto il livello del 40% circa, contro il 18,3% riscontrato fra i casi in cui la mutazione mancava. L'indagine di Simioni et al. dimostra perciò che coloro i quali sono resistenti per motivi genetici alla Proteina C, corrono un alto rischio di andare incontro, nel corso degli anni, a nuovi eventi trombotici, per lo più nelle vene profonde degli arti inferiori.

■ Diagnostica di laboratorio

Al cospetto di una sindrome trombo-embolica venosa, di cui a prima vista non si riesca a stabilire l'origine con le ricerche consuete, ed in specie se ciò accade in individui giovani, oggi occorre dunque prendere in esame anche la eventualità che possa essere in causa la "Resistenza alla Proteina C". La sua identificazione, che avviene con l'ausilio di appositi kit già immessi nei circuiti commerciali, si basa sul grado di allungamento dell'aPTT in presenza di tale proteina. Infatti nell'individuo normale l'aggiunta di PC(a), prolunga l'aPTT di 3-4 volte; viceversa, se c'è il Fattore V Leiden in quantità non superiore al 50%, come si verifica negli eterozigoti, aggiungendo PC(a) l'aPTT non si allunga più di 2 volte, mentre in caso di omozigoti e cioè quando è massima la quantità di tale fattore, l'allungamento dell'aPTT non va oltre una volta e mezza.

In pratica, la tecnica cui si ricorre consiste nel calcolare l'aPTT sia senza che con l'aggiunta di una quantità prestabilita di PC(a).

Il giudizio si basa sul valore del quoziente ottenuto dividendo il tempo in secondi dell'aPTT con PC(a) per quello in secondi dell'aPTT senza PC(a).

In caso di resistenza alla PC(a) il valore del quoziente risulta inferiore a 2, con i livelli più bassi riscontrabili negli omozigoti. Valori tra 2 e 2.3 si considerano indeterminati, ma suggeriscono comunque una possibile resistenza alla PC(a), per cui richiedono ulteriori controlli. Quando i valori rimangono costantemente tra 2 e 2.3 può in effetti trattarsi di una

condizione di anormalità, ma può talora anche trattarsi di una condizione normale fuori limite.

Fisiologica-mente il valore del rapporto è compreso tra 2.4 e 4. Valori più alti di 4 non hanno alcun significato diagnostico. Perché l'indagine risulti attendibile, vanno rispettate certe condizioni. L'aPTT di base deve essere normale. Il campione di sangue, inoltre, non deve contenere eparina, poiché essa allunga l'aPTT e può di conseguenza dar luogo a mutamenti non veritieri del suindicato rapporto.

L'indagine perciò non va effettuata in corso di terapia eparinica né su campioni di sangue che per qualsiasi motivo contengano questo anticoagulante. Anche i cumarinici, benché di poco, possono allungare l'aPTT basale nonché l'aPTT determinato dopo l'aggiunta di P.C.(a).

Tali farmaci vanno quindi interrotti da 7 a 15 giorni prima che l'esame venga eseguito.

Allungamenti del tempo di coagulazione dovuti ad altre cause, come per esempio, alla presenza in circolo di anticoagulanti Lupus-simili, a deficit congeniti od acquisiti di fattori emocoagulativi, ad inibitori specifici della attività di qualcuno di questi ultimi, etc., rendono pur essi il test inaffidabile, per cui è necessario tener conto di tali evenienze.

Inoltre, se il campione di sangue che è occorso rimane conservato in congelatore per eventuali successivi controlli, le piastrine vanno rimosse con ripetute centrifugazioni, poiché altrimenti quelle che restano nel plasma congelato possono ridurre il valore del rapporto, dando così luogo ad

un risultato di falsa positività. La conferma che è in giuoco questa anomalia genetica, qualora occorra in caso di dubbio, può essere ottenuta attraverso l'analisi del DNA. È necessario però precisare che non in tutti gli individui in cui esiste la Resistenza ereditaria alla P.C.(a), è dimostrabile la mutazione Leiden fin qui presa in esame.

Allorché ciò accade, si pensa che una mutazione abbia avuto luogo in sedi di clivaggio diverse del Fattore V od anche a spese dell'VIII; oppure che vi siano in circolo inibitori della PC(a) che rendono il plasma resistente alla azione anticoagulativa di questa proteina.

■ Misure terapeutiche e profilattiche

Qualora la resistenza alla PC(a) abbia dato segno di sé con la comparsa di un episodio trombotico, si impone, come è ovvio, il ricorso a farmaci anticoagulativi da somministrare per os, dopo un avvio eparinico, per tempi che vanno stabiliti di caso in caso, ma non obbligatoriamente per periodi che superino la solita durata convenzionale di tre-sei mesi.

La utilità di sapere che anche un'altra causa di rischio trombotico, accanto a quelle che già si conoscono, può essere in agguato, non si esaurisce tuttavia nel permettere un più preciso inquadramento di certe flebo-trombosi o di trombo-embolie altrimenti inspiegabili, ovvero in eventuali aggiustamenti del regime terapeutico che questi casi possono richiedere. I riflessi pratici di questa nozione si estendono in verità anche al campo della medicina

preventiva, come ad esempio a quello delle misure cautelari che di norma vengono adottate prima dell'impiego di contraccettivi orali.

Infatti, il rischio di flebo-trombosi legato all'impiego di questi ultimi, è principalmente da ricondurre, nelle donne che vanno incontro a questo pericoloso effetto secondario, proprio alla esistenza della mutazione Leiden, poiché il suo riscontro, come si è già detto, è assai più comune di quello che riguarda qualsiasi altro fattore di rischio trombotico di origine genetica. Basti tener presente che secondo indagini epidemiologiche effettuate in proposito, il rischio di comparsa di fenomeni tromboembolici in donne nelle quali si rinviene Resistenza alla Proteina C(a) e che usano contraccettivi per os, cresce di circa trenta volte, a fronte di una crescita si appena quattro volte registrabile in donne che usano contraccettivi per os ma che posseggono un Fattore V normale.

È ovvio che in questi casi, il rilievo di una Resistenza alla Proteina C(a) costringe all'impiego di mezzi anticoncezionali diversi.

Non meno, poi, occorre tener conto di tali anormalità coagulative, sempre sul piano cautelare, quando debbano affrontarsi operazioni chirurgiche su cui incombe un alto rischio di trombosi secondarie, quali sono, ad esempio, quelle sull'anca e sugli organi pelvici, giacché queste circostanze richiedono un più intensivo regime profilattico anti-trombotico peri-operatorio. Infine, in individui omozigoti per il Fattore V Leiden, nei quali però coesistano anche altri difetti ereditari o

acquisiti dalla coagulazione in grado di accrescere l'attitudine coagulativa, dovrebbe essere presa in esame la eventualità di una profilassi permanente con i cumarinici. ■

BIBLIOGRAFIA



- 1) BERTINA R.M., KOELEMAN B.P., KOSTER T. ET AL., *Mutation in blood coagulation Factor V associated with resistance to activated Protein C*, Nature, 1994, 369-64.
- 2) DAHLBÄCK B., CARLSSON M., SVENSSON P.J., *Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant to activated Protein C; prediction of a cofactor to activated Protein C*, Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 1993, 90-1004.
- 3) MANNUCCI P.M., *Una nuova causa di trombofilia*, Ann. Ital. Med. Int., 1996, 11-5.
- 4) MOIA M., LA SPINA I., PADALINO R., CARPENEDO M., *Mutazione Arg. 506 → Gln del Fattore V della coagulazione (Fattore V Leiden) ed ischemia cerebrale transitoria in giovane età in tre membri della stessa famiglia*, Ann. Ital. Med. Int., 1996, XI-17.
- 5) MOSHER D.F., *Disorders of blood coagulation*. In: Cecil Textbook of Medicine, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 20th edition, 1996, 988.
- 6) NICHOLS W.L., HEIT J.A., *Activate Protein C resistance and Thrombosis*, Mayo Clin. Proc., 1996, 71-897.
- 7) PINI M. ET AL., *Risk of venous thromboembolism and stroke associated with oral contraceptives. Role of congenitae thrombophilias*, Rec. Prog. Med., 1996, 87-331.
- 8) SIMIONI P., PRANDONI P., LENSING A.W.A. ET AL., *The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with an Arg. 506 → Gln mutation in gene for Factor V (Factor V Leiden)*, N. Engl. J. Med., 1997, 336-309.
- 9) WILLIAMS W.J., BEUTLER E., ERSLEV A.J., LICHTMAN M.A., *Hematology*, Mc Graw Hill publishing Company, International Edition, New York, Fourth edition, 1991.

LA SINCOPE

■ G. B. Del Giudice

Dirigente Responsabile del Modulo di Elettrostimolazione Cardiaca-UOD Cardiologia - Azienda Ospedaliera San Giovanni Addolorata, Roma

La sincope è una transitoria perdita della coscienza che si accompagna a riduzione generalizzata della forza muscolare, perdita del tono posturale ed incapacità a mantenere la stazione eretta.

I meccanismi chiamati in causa nelle forme più comuni possono essere tutti ricondotti ad una riduzione transitoria della portata ematica cerebrale.

Le numerose forme riscontrabili nella pratica clinica sono riassunte nella *Tabella 1* a pagina 10.

La lipotimia (presincope) è una condizione clinica caratterizzata dalla presenza di segni e sintomi premonitori di una sincope incipiente: sensazione di perdita di forza che si associa ad offuscamento psichico, a nausea ed iperidrosi. Entrambi gli eventi sono molto diffusi: la sincope, infatti, è la causa del ricovero in oltre il 5% dei pazienti ospedalizzati.

Dal suo corretto riconoscimento ed inquadramento nosologico in fase di accettazione dipende la possibilità di intraprendere in modo proficuo l'iter diagnostico-terapeutico.

Infatti, se si tiene conto che la fenomenologia di questi eventi critici si risolve spontaneamente quasi sempre prima dell'ingresso del paziente in ospedale, risulteranno determinanti per la diagnosi la conoscenza della modalità di esordio e di successione dei feno-

meni sintomatologici, nonché la ricerca di eventuali cause scatenanti. In particolare c'è da aggiungere che secondo dati epidemiologici di recente acquisizione, le forme di sincope neuromediate (vasovagale e sindrome senocarotidea) sono le più comuni cause di perdita transitoria della coscienza; ciò accresce ancor più la necessità di una revisione dei criteri di approccio clinico e strumentale al problema delle sincopi, anche alla luce delle nuove acquisizioni di ordine diagnostico e terapeutico.

■ Cenni di Fisiologia

Il passo iniziale più importante prima di addentrarsi nella ricerca dei meccanismi eziopatogenetici che operano nei singoli casi, è quello di stabilire fin dal momento dell'ingresso in ospedale, se si è effettivamente verificata una perdita completa o incompleta della coscienza, evitando, qualora risulti possibile, denominazioni diagnostiche ambigue e improduttive, come ad esempio caduta da malesere, vertiginosità, astenia acuta, etc; denominazioni, queste, che spesso nascondono anche una certa trascuratezza metodologica. L'attenta utilizzazione delle linee-guida per la diagnosi, consente poi, già in prima istanza, di risalire facilmente alla identità patogenetica di buona parte delle varie forme di sincope. Ad esempio, alcuni elementi anamnestici come l'impie-

go di determinati farmaci, il ricorso a certe manovre strumentali, l'assunzione di una particolare postura, etc, sono già di per se sufficienti, non di rado, a far sospettare la modalità di origine della sincope.

I blocchi cardiaci completi come causa di sincope, ad esempio, sospettabili per il riscontro di una bradicardia, possono essere confermati con un semplice ECG.

Ma esistono anche disturbi parossistici del ritmo, il cui eventuale ruolo etiopatogenetico è sospettabile in base a criteri di predittività. Ciò vale, ad esempio, per la bradicardia dei soggetti anziani, giacchè essa in molti casi è espressione di una malattia del Nodo del seno, che è una causa tutt'altro che insolita di sincope o di lipotimia.

Anche certi blocchi di branca, come ad esempio il BBS associato a BAV di I° grado, od il BBD associato a EPS, od il BAV di I° associato a BBD e ad EAS, evidenziabili con un comune elettrocardiogramma di superficie, sono del pari predittivi di blocchi completi parossistici e quindi di possibili manifestazioni sincopali.

In questi pazienti la compressione del seno carotideo rappresenta un test di verifica di facile esecuzione e, se effettuata con le cautele richieste da qualsiasi test provocativo, come il monitoraggio dell'ECG e della PA, l'incannulamento di una vena per l'eventuale soccorso farmacologico con vagolitici od adrenergici, etc., espone il paziente ad un rischio minore di quello che egli correrebbe se si omettesse la ricerca del meccanismo patogenetico.

Altri test provocativi, quale ad esempio, l'ECG dinamico secon-

do Holter, hanno il pregio di evidenziare il comportamento spontaneo del ritmo, ma non di rado accade che nel periodo di registrazione non si verificano anomalie significative, per cui l'inquadramento dell'episodio sincopale rimane sospeso o, almeno, temporaneamente accantonato.

Nelle forme di sincope cardiogena di tipo "meccanico" è l'ecocardiogramma il mezzo con cui si può verificare il sospetto di un ostacolo nell'efflusso o nel riempimento ventricolari, eventualmente anche con l'ausilio di test provocativi farmacologici, come può occorrere ad esempio, in caso di ischemia miocardica o di ostruzione dinamica (cardiomiopatia ipertrofica-ostruttiva).

Nelle forme di sincope vaso-vagale, che sono le più comuni, le difficoltà di comprenderne il meccanismo derivano dalla loro stessa natura; si tratta infatti di forme neuro-cardiogene, in cui la circostanza scatenante risiede in una alterazione dei meccanismi di adattamento che regolano il giuoco volume ematico/portata distrettuale. In condizioni normali la assunzione della postura eretta si associa ad una redistribuzione del volume ematico che necessita di un efficace adeguamento cardiovascolare neuro-mediato.

In ortostatismo, infatti, il cervello viene a trovarsi più in alto del cuore mentre nelle vene degli arti inferiori si dislocano circa 700 ml di sangue.

Il cronotropismo e l'inotropismo cardiaci, unitamente al tono vasomotorio, hanno il compito di bilanciare il pooling ematico gravitazionale, ma l'ipovolemia relativa cui quest'ultimo dà luogo, se

non viene compensata con rapidità, può attivare in alcuni soggetti un riflesso depressore vagale lungo una via afferente che ha origine da vari siti del sistema cardiovascolare (1).

Secondo una prima ipotesi, formulata da Sir Thomas Lewis nel 1932 (2), il punto di partenza di tale riflesso si sarebbe dovuto ricercare nei barorecettori carotidi. Viceversa, secondo la più moderna teoria di Bezold-Jarish la sede di origine sarebbe cardiaca.

Il riflesso meccanorecettoriale del ventricolo sn. è stato quello più ampiamente chiamato in causa nella genesi della sincope vagale.

I recettori presenti nel cuore risponderebbero ad alcuni stimoli chimici e/o meccanici trasmettendo lungo fibre C, gli impulsi ricevuti al cervello, dove inibirebbero le efferenze simpatiche vasocostrittive; ciò provocherebbe una caduta pressoria cui si associa bradicardia che a sua volta dipenderebbe da impulsi che nascono dagli stessi meccanorecettori cardiaci che andrebbero a stimolare centri vagali del midollo. Tali recettori sono situati nella parete postero-inferiore del VS. e la loro operatività è stata dimostrata sperimentalmente inducendo emorragie acute (3) ed occludendo la vena cava inferiore.

Poichè tuttavia si è visto che la sindrome neurocardiogenica può aver luogo anche in individui con cuore trapiantato e cioè privo di connessioni nervose, ciò ha indotto a ritenere che le sincopi vagali non siano invariabilmente mediate dai meccanorecettori dei ventricoli. Occorre, dunque, riconoscere che al momento attuale regnano in realtà ancora molte

incertezze sui meccanismi con cui il sistema nervoso autonomo interviene nel determinismo della sincope neuro-cardiogenica, mentre nei riguardi della sua comparsa si va anche delineando un ruolo sempre più rilevante dell'ipotalamo, correlato alla liberazione di certi fattori umorali come gli oppioidi e l'ossido nitrico.

■ Il Tilting Table Test

In considerazione del fatto che la stazione eretta ha una parte determinante nella genesi delle sincope neuromediate, dalla fine degli anni 80 è stato introdotto, a scopo diagnostico, un esame provocativo che utilizza gli effetti di tale postura e che è noto come HUTT-test (Head up tilting table test o test da stazione eretta obbligatoria).

La metodica è semplice: il paziente al mattino, a digiuno, è posto orizzontalmente su un letto ribaltabile che dopo pochi minuti viene inclinato di circa 60° e cioè in posizione semi-eretta.

Il monitoraggio continuo dell'ECG, della P.A. e degli eventuali fenomeni sintomatologici, consente di documentare la sequenza degli adattamenti, il grado della loro congruità e le modalità con cui la sincope eventualmente compare, nonché gli eventuali fenomeni che la preannunciano.

In base agli elementi raccolti le sincope vengono distinte in:

- 1) forme miste;
- 2) forme cardiodepressive (per la comparsa di precoce bradicardia);
- 3) forme vasodepressive (per la comparsa di precoce ipotensione).

Tale metodica però, recentemente è stata messa in discussione perché la specificità (rapporto tra soggetti

sani e negatività del test) oscilla tra lo 0 ed il 100% nei vari studi e perché la frequenza dei test positivi in pazienti con sincope è risultata equivalente a quella riscontrabile in soggetti senza sincope (4).

In molti soggetti, poi, esiste una variabilità individuale nella risposta al test eseguito in giorni differenti, mentre nello stesso paziente il grado di positività del test decresce con il passare del tempo (5) per la maggiore tranquillità con la quale egli vi si sottopone.

Anche il potenziamento del test mediante l'infusione di isoproterenolo (effetto simpaticomimetico ad opera del quale la tachicardia indotta non compensa, ma aggrava l'ipovolemia posturale) è stato messo in discussione perché può indurre sincope anche in soggetti sani (4).

Le finalità del test, così come proposte dall'American College of Cardiology sono perciò solo quelle di differenziare le forme di sincope neurocardiogenica da quelle non riflesse (improvvisa ipotensione e/o bradicardia), dalle forme dovute a disautonomia (diminuzione della P.A.) e dalle forme cardiogene non riflesse (deficit di adattamento cronotropo sinusale per malattia del nodo del seno).

■ Prevenzione e terapia

La prevenzione per molti pazienti è resa possibile semplicemente valorizzando le notizie raccolte nella *Tabella* (a pagina 12) che illustra le linee/guida per la diagnosi. La conoscenza dei fattori predisponenti e scatenanti, infatti, ha già in se implicazioni terapeutiche. Più complesso è il trattamento delle forme neurocardiogeniche, sia per le caratteristiche della personalità

“neuropsichica” dei soggetti, sia per la varietà dei quadri.

Le terapie proposte sono state fino ad ora mirate alla correzione di uno dei possibili fattori in giuoco: i betabloccanti sono stati impiegati per ostacolare l'efferenza simpatica, quando ritenuta responsabile di un incremento della fc che non compensa l'ipovolemia, i vasocostrittori sono stati usati nel tentativo di contrastare il pooling ematico gravitazionale, la disopiramide per ridurre l'ipercontrattilità miocardica ed i cortisonici per espandere il volume ematico.

Recentemente, la fluoxetina, un antidepressivo con effetto inibente selettivo sul re-uptake serotoninico in sede sinaptica, ha avuto un diffuso impiego in considerazione dei suoi effetti sulla regolazione delle resistenze periferiche e per l'effetto centrale ipotalamico.

Anche l'elettrostimolazione cardiaca è stata impiegata ma i suoi effetti sono controversi, anche perché le modalità utilizzate (stimolazione monocamerale, bicamerale, atrioguidata, con incremento in frequenza) correggono esclusivamente il parametro frequenza cardiaca; la Task Force delle Società Nord Americane di Elettrostimolazione ne limita, al momento, l'indicazione esclusivamente al trattamento mediante la stimolazione sequenziale (DDD) nella forma cardioinibitoria maligna.

Ulteriori progressi si attendono dalla definizione del ruolo che hanno i mediatori chimici (oppioidi, ossido nitrico) nella fisiopatologia delle forme neurocardiogeniche.

In attesa di tali innovazioni valga come sempre la considerazione etica: *primum non nocere!* ■

Tabella 1

CLASSIFICAZIONE FISIOPATOLOGICA DELLE SINCOPI: elementi guida per la diagnosi

• Ipotensione ortostatica	farmaci diuretici, antiipertensivi, sedativi, antidepressivi triciclici prolungato decubito (anziani, pazienti allettati) neuropatie centrali o periferiche (diabete, uremia, alcool, sclerosi multipla) familiare post partum
• Vaso depressiva	vaso vagale o neurocardiogenica: cardioinibitoria, vasodepressiva, mista
• Vago vagale	compressione del globo carotideo (bradicardia, ipotensione) deglutizione (nevralgia glosso faringea) forme strumentali : puntura, intubazione, endoscopie, distensioni o svuotamenti viscerali
• Ridotto ritorno venoso	tosse defecazione minzione (manovra di Valsava) sindrome della vena cava (compressione da utero gravido)
• Ipossiemica	anemia/ipovolemia altitudini avvelenamento da CO cardiopatie congenite cianotizzanti
• Ipcapnica	iperpnea (isteria)
• Cardiogena	meccaniche ostacolato efflusso sx : stenosi aortica, subaortica ostacolato efflusso dx : cuore polmonare acuto embolia polmonare ostacolato riempimento : trombi, mixomi, tamponamento pericardico deficit contrattile : IMA cardiomiopatie aritmiche bradicardie acute : stabili o parossistiche tachicardie : stabili o parossistiche
• Cerebrale	tia ipertensione
disendocrine*	diabete, iposurrenalismo, ipoparatiroidismo

(* Non hanno il requisito della transitorietà)

(a cura dell'Autore)

BIBLIOGRAFIA



- (1) ROWELL B., Human, *Cardio-vascular control*, New York, Oxford University Press, 1993.
- (2) LEWIS T., *Vasovagal syncope and the carotid sinus mechanism*, Br. Med. J. 1932, 2 I: 873-876.
- (3) BARCROFT H, EDOLM OG, MC MICAELJ ET AL., *Posthaemorrhagic fainting*, Lancet 1944, I: 489-490.
- (4) KAPOR WN., BRANT N., *Evaluation of Syncope by UTT*, Ann. Inter. Med. 1992, I: 358-363.
- (5) MORILLO ET AL., *A Placebo controlled trial for prevention of neurally mediated Syncope induced by Utt.*, J. Am. Coll. Cardiol., 1993, 22: 1843-1848.
- (6) MARK ET AL., *Tre bezold-jarish reflex revisited*, Journal Am. Coll. Cardiol., 1983, 1 (1): 90-102.
- (7) SMITH ML. ET AL., *Naloxone does not prevent vasovagal syncope during simulated ortostasis in humans*, Auton. Nerv. Syst. 1993, 45 (1): 1-9.
- (8) KENNY ET AL., *Head up tilt: a useful test for investigating unexplained syncope*, Lancet 1989, 1: 1352-1355.

LA SINCOPE: un caso clinico

- **Z. Z.**, Uomo di 69 anni
- **Unico fattore di rischio**: fumo di sigarette
- **APR**: prostatectomia per adenomioma 10 anni fa, con residui disturbi della minzione trattati con α -litici ad azione rilasciante sul collo vescicale
- **APP**:
 - il primo giorno** alle 19.30, durante la cena, *seduto*, presenta in rapida successione, vertigine associata a perdita di forza *seguita* da sudorazione e nausea e quindi, mentre gli astanti lo soccorrono, evitandone la caduta, perde transitoriamente la coscienza ed il controllo degli sfinteri vescicali. Dopo un'ora è in Ospedale e in fase di accettazione, in *clinostatismo*, ha un secondo episodio con caratteristiche analoghe, regredito dopo "chest-thump". La diagnosi di ingresso è "breve asistolia in paziente in terapia con vasodilatatori". All'ingresso l'ECG mostra ritmo sinusale, conduzione AV normale, blocco della conduzione intraventricolare a tipo BBD - EAS. I parametri ematochimici e la Rx standard del torace sono normali. La visita neurologica non evidenzia alterazioni.
 - Il secondo giorno** effettua Elettroencefalogramma: negativo.
 - Il quarto giorno** effettua ECG secondo Holter per 24 ore che non mostra fenomeni bradi-tachiaritmici.
 - Il sesto giorno** effettua un ecocardiodoppler ed un doppler dei vasi epiaortici che non evidenziano alterazioni morfo-funzionali
 - Il settimo giorno** ha un episodio influenzale intercorrente complicato da artralgie: viene somministrata terapia antireumatica e si invia il Paziente in Radiologia per un controllo del rachide cervicale. Durante l'esame, mentre è in posizione *eretta*, accusa astenia, malessere, nausea e sudorazione seguite da perdita completa della coscienza e del controllo posturale. Per la caduta riporta una contusione del gomito sn.
 - Il decimo giorno** esegue un secondo ECG di Holter per 24 ore che non mostra alterazioni.
 - Il diciassettesimo giorno** viene effettuato studio elettro-fisiologico (SEF) per via transesofagea che mostra, in associazione al quadro ECG di superficie (BDS-EAS), un blocco intranodale ed un possibile blocco nodo-hisiano. La compressione del seno carotideo sn induce un blocco atrio ventricolare completo, con pausa di poco meno di 4".
- **Riassunto**: tre episodi sincopali (due in Ospedale). I test non provocativi effettuati sono risultati negativi. Non è stato eseguito il TTT (Tilting Table Test o Test da postura obliqua). L'unico test provocativo - riflessogeno (SEF) eseguito è positivo.
- **È IL DICOTTESIMO GIORNO: CHE FARETE OGGI?**
PS.: In diciottesima giornata il paziente viene sottoposto a impianto di un *pace maker artificiale sequenziale*. Nei primi 15 mesi di follow up non si sono ripetuti più episodi sincopali.

SEMPRE ATTUALE L'EPATITE DA HCV

■ di Maria Antonella Longo* e Giuseppe Visco**

* IRCCS - L. Spallanzani. ** U. O. di Epatologia - Santa Famiglia, Roma

Una prima informazione di attualità da dare su questa malattia è che quel gran numero di soggetti positivi per l'HCVAb, identificato negli ultimi anni e che tanto aveva colpito anche l'opinione pubblica, in realtà non è dovuto a un vero aumento dei casi di epatite C: il fenomeno non corrisponde, infatti, ad un incremento della loro **incidenza** trattandosi di un rilievo "trasversale", che ha quindi il significato di un dato di **prevalenza**.

Se, infatti, esaminiamo il numero dei **nuovi casi** di epatite acuta da HCV, constatiamo che essi sono invece, oggi, in costante diminuzione (e ciò sia in Italia che negli USA) e che, in pratica, il numero delle nuove epatiti C è circa la metà di quello delle B ed un quarto delle A. Ci si pone, a questo punto, la domanda su quale sia stata la via principale di diffusione dell'infezione e dobbiamo dire che in questo campo le nostre conoscenze sono molto cambiate negli ultimi anni.

Se, infatti, sgombriamo il campo dai contagi dovuti alle trasfusioni ed alla somministrazione di emoderivati - contagi avvenuti prima del 1990, e cioè prima che fosse introdotto nelle donazioni lo screening per l'HCV - ed eliminiamo anche i non pochi casi, da scambio di siringa, fra tossicodipendenti, ci accorgiamo che le nuove "scoperte" di sieropositività - da infezione cosiddetta comuni-

taria o sporadica - riguardano quasi esclusivamente soggetti di età superiore ai 40 anni (per lo più ultra-cinquantenni), mentre sono rarissime al di sotto dei 20 anni (14).

È stata, a questo punto, ipotizzata un'infezione che, in Italia, si poteva contrarre soltanto dopo i 20 anni: in tal caso, però, si sarebbe dovuto assegnare un ruolo significativo alla **trasmissione sessuale** e questo, invece, è risultato essere, per l'epatite C, di rilevanza di gran lunga inferiore a quella della B.

In tal senso parlano non soltanto la quasi totalità dei contributi della letteratura ma anche i dati, nostri ed altrui, sui partner sessuali e sui conviventi dei soggetti HCV-positivi che sono, invece, praticamente sempre negativi (17), eccezion fatta per chi sia anche portatore di HIV (16).

Più consistente - ed ormai largamente accreditata - l'ipotesi di un'**endemia, in atto nel secondo dopoguerra** e poi regredita, per un qualche mutamento avvenuto nella situazione epidemiologica.

La natura di questo cambiamento è stata recentemente individuata proprio da nostre ricerche svolte nell'Ospedale "Spallanzani" (18, 19, 20, 21).

In esse abbiamo potuto dimostrare che la diffusione cosiddetta "comunitaria" dell'infezione da HCV in Italia è avvenuta prevalentemente **per l'uso delle siringhe di vetro**, nelle terapie e nei

prelievi endovenosi: un uso largamente diffuso, nel nostro paese ma sicuramente anche in tutta l'Europa, nel secondo dopoguerra, venuto poi a cessare, intorno al 1975, quando le siringhe monouso di plastica hanno sostituito quelle di vetro.

È pur vero che le siringhe di vetro venivano, all'epoca, (più o meno regolarmente) bollite ma i recenti dati emersi sulla termoresistenza dell'HCV (15) ci spiegano come quella pratica - anche se correttamente applicata - non era sufficiente a distruggere il virus.

Queste conclusioni risultano oggi largamente confermate dai risultati di altri importanti studi epidemiologici comparsi in letteratura (3, 8, 10).

Infine, a ulteriore, indiretta conferma della validità della nostra ipotesi, sta il fatto che, vuoi nella nostra ricerca che in numerosi altri studi internazionali, è caduta anche la tesi che alla diffusione dell'epatite C abbiano potuto contribuire gli **interventi odontoiatrici** (4, 7, 13). Queste pratiche, fino a poco tempo fa gravate da forti sospetti in tal senso, restano quindi soltanto responsabili di molti contagi da HBV (9).

Si dovrebbe allora trattare - nel caso dell'HCV e diversamente dall'HBV - di un **agente a bassa capacità infettante**: ciò sarebbe in accordo con la rarità vuoi della trasmissione sessuale che di quella verticale (materno-fetale) ed anche

con le basse siero-prevalenze riscontrate tra gli operatori sanitari (2).

Altra caratteristica peculiare dell'HCV sembrerebbe essere la sua **scarsa patogenicità**.

Se infatti consideriamo:

a) l'eccezionalità (o forse addirittura l'assenza) di forme "fulminanti" da HCV (che invece non mancano per l'HAV, l'HBV e l'HCV);

b) il gran numero di portatori sani - cioè di quei soggetti che anche per molte decine di anni sopportano (nel sangue, nel tessuto linfatico e nel fegato) la presenza del virus replicante, senza riceverne alcun danno in senso cirrogeno o cancerogeno;

possiamo dedurre che non sempre quest'agente risulta essere patogeno per la nostra specie.

Potremmo allora pensare che l'HCV - forse già in parte noto, magari da decine di migliaia di anni, al nostro sistema immunitario, per la sua appartenenza ad una più grande famiglia di virus largamente diffusi fra i bovini, i **Flaviviridae** - possa dar luogo, nel soggetto umano, a tre diverse situazioni:

1 - in una minoranza di casi gli immunociti riconoscono il virus come "non-self" ed, attivando un'efficace reazione, ne determinano la neutralizzazione e l'eliminazione. È questo il caso delle persone **guarite**, che si aggirano intorno al 20% e che troviamo **HCVAb-positive** ma costantemente **HCVRNA-negative**;

2 - un po' meno della metà degli altri soggetti incorsi nell'infezione è, invece, del tutto incapace di identificare l'estraneità dell'HCV. Questi potrebbero essere i "**portatori sani**" (di HCV-RNA) ai quali

prima ci siamo riferiti. Essi sarebbero tolleranti della presenza del virus (che, per lo più, è di modesta entità sul piano quantitativo) e non darebbero luogo ad **alcuna reazione** nei suoi confronti.

Tale comportamento sembra quasi certamente dipendere dal genotipo virale in causa (6), ma forse anche dal particolare assetto genetico (HLA-correlato) dell'ospite, sul piano della sua capacità di fornire una efficace immunoriposta; 3 - infine, nel 50% circa delle persone infette, il contatto con HCV ad intensa attività replicativa (e che quindi presentano più elevati livelli viremici) induce una reazione di identificazione-difesa nei confronti del virus, ma che potremmo definire di tipo "primordiale".

Essa è, infatti, basata non sulla produzione di efficaci anticorpi neutralizzanti e virucidi ma di una semplice **attivazione del sistema reticolina-collagene** che, con il tempo (in media 20 anni, secondo le attuali statistiche), darà luogo invariabilmente - attraverso la fibrosi, all'insorgere di una **cirrosi**; 4 - da ciò si evince che, ai fini pratici (e quindi anche sul piano clinico-terapeutico) dobbiamo soprattutto cercare di identificare questo terzo gruppo di soggetti, nei quali la terapia antivirale potrebbe costituire l'unica chance per evitare l'evoluzione verso la cirrosi e l'epatocarcinoma.

Nell'ultimo decennio è stata fatta una larga esperienza su questi trattamenti nell'epatite cronica C (ex: nonA-nonB), ma riteniamo che sostanziali progressi si siano avuti soltanto negli ultimissimi anni, da quando, cioè, si è cominciato ad applicare la monitoraggio delle terapie con le tecniche della vire-

mia quantitativa, basate sul **dosaggio dell'RNA virale**.

Con questo mezzo è stato possibile accertare che gli interferoni-alfa (e, in minor misura, i beta), da soli o associati alla ribavirina, sono effettivamente in grado di realizzare l'eradicazione dell'infezione dell'organismo umano.

Tale ambizioso risultato si può, però, **ottenere soltanto**:

a) in un limitato numero di casi (10-20%);

b) nei pazienti infetti da non troppo tempo e

c) dopo cicli protratti, ripetuti e a dosi elevate (settimanali e totali) di questi farmaci;

d) con alcuni particolari genotipi (più di rado con l'1 b) (6).

Tutto ciò sembra a molti insufficiente per giustificare un tipo di cura che è senza dubbio molto fastidioso ed anche estremamente costoso per il S.S.N. (5).

In realtà, però, l'eradicazione dell'infezione non può e non deve essere considerato l'unico possibile obiettivo delle terapie antivirali: si sta infatti facendo strada, tra gli "addetti ai lavori" l'idea di puntare, attraverso nuove modalità di somministrazione dei farmaci, ad una sostanziale - ma permanente - **riduzione dei livelli di viremia**, tale da **impedire l'attivazione** (o l'incremento) **del processo cirrogeno, nonché di quello cancerogeno** (1, 11).

È su questa strada che opera l'odierna ricerca clinico-terapeutica nell'infezione da HCV e ci si augura di poter ottenere in breve tempo le prove della validità di questa ipotesi. ■

BIBLIOGRAFIA

- 1) BENVENÙ L., FATTOVICH G., CHE-MELLO L. ET AL., *Retrospective analysis of the effect of IFN therapy on clinical course of disease and on HCC development in cirrhosis*, Proc. Symp. HCC at the sunrise of the year 2000, 1997, 23-25 gennaio, F4.
- 2) CAMPELLO C., MAJORI S., POLI A. ET AL., *Prevalence of HCV antibodies in health-care workers in Northern Italy*, Infection, 1992, 20, 224-6.
- 3) CHIARAMONTE M., STROFFOLINI T., LORENZONI U. ET AL., *Risk factors in community-acquired HCV chronic infections*, Hepatol., 1994, 19, 551.
- 4) DI NARDO A., FERRARO M. R., LONGO M. A., *Rischio di epatite virale negli studi odontoiatrici*, Atti XLI Settimana ESMO, Sorrento 9-11 ottobre 1996, 15.
- 5) DUSHEIKO G. M., ROBERTS J. A., *Treatment of chronic B and C hepatitis with FN-alpha. An economic appraisal*, Hepatol., 1995, 22, 1863-73.
- 6) ENOMOTO N., SAKUMA I., ASAHINA Y., ET AL., *Mutations in the nonstructural protein 5a gene and response to IFN in HCV 1b infection*, NEJM, 1996, 334, 77-81.
- 7) FELDMAN R. E., SCHIFF E. R., *Hepatitis in dental professionals*, JAMA, 1975, 232, 1228.
- 8) GAETA G. B., GIUSTI G., *Epidemiology of chronic viral hepatitis in the Mediterranean area*, Infection, 1990, 18, 12-6.
- 9) GERETY R. J., TABOR E., *Epidemiology of Hepatitis B*, in: "Hepatitis B", Acad. Press, Orlando, 1985, 77.
- 10) MELE A., STROFFOLINI T., PASQUINI P., *SEIEVA integrated epidemiological system for acute viral hepatitis: Report 1985-94*, Rapp. ISTISAN 1996, 3.
- 11) KORETZ R. L., *IFN and HCC*, Lancet, 1996, 347, 194.
- 12) NAKASHIMA K., IKEMATSU H., HIRATA M., ET AL., *Low incidence of intrafamilial transmission of HCV among the population of an endemic area of Japan*, Proc. 4th Intl. Symp. HCV, 1993 May 7-9, Tokyo, 43-8.
- 13) REICHAERT P. A., *AIDS and hepatitis: a problem for the dental team*, Intern. Dent. J., 1994, 44, 49.
- 14) ROMANÒ L., AZARA A., CHIARAMONTE M., ET AL., *Low prevalence of HCV antibody among Italian children*, Infection, 1994, 22, 350-2.
- 15) SCHULMAN S., LINDGREN A. C., PETRINI P., ET AL., *Transmission of hepatitis C with pasteurised factor VII*, Lancet, 1992, 340, 305-6.
- 16) THOMAS D. L., ZENILMAN J. M., ALTER H. J., ET AL., *Sexual transmission of HCV among patients attending STD clinics in Baltimore*, J. Infect Dis., 1995, 171, 768-75.
- 17) VEGNENTE A., IORIO S., SAVIANO A., ET AL., *Lack of intrafamilial transmission of HCV in family members of children with chronic HCV infection*, Pediatr. Infect. Dis. J., 1994, 13, 886-9.
- 18) VISCO G., LONGO M. A., NOTO P., ET AL., *Attualità sull'epidemiologia dell'epatite da HCV*, Oplita, 1994, 7, 37-40.
- 19) VISCO G., LONGO M. A., NOTO P., ET AL., *First demonstration of the main transmission routes for HCV infection in Italy*, Proc. 6th Congr. I.S.I.D., Praga, 1994.
- 20) VISCO COMANDINI U., TOSSINI G., LONGO M. A., ET AL., *Sporadic HCV infection: a case-control study of transmission routes in a selected hospital sample of the general population in Italy*, Scand. J. Infect. Dis., 1998 (in stampa).
- 21) ZACCARELLI M., LONGO M. A., NOTO P. ET AL., *Fattori di rischio per l'epatite C nella popolazione generale*, Rapporti ISTISAN, 1996, 88-91.



SCUOLA MEDICA OSPEDALIERA DI ROMA E DELLA REGIONE LAZIO

BORGIO SANTO SPIRITO, 3 - TEL. 683.52.411/688.02.626 - FAX 688.06.712

8^oCORSO BIENNALE POST-UNIVERSITARIO
DI FORMAZIONE PROFESSIONALE IN
GASTROENTEROLOGIA ED ENDOSCOPIA DIGESTIVA
1997-98/1998-99**DIRETTORE: Prof. LUCIO CAPURSO**

COORDINATORE DIDATTICO: Dott. MAURIZIO KOCH

- Il corso si articola annualmente in sei settimane d'insegnamento teorico-pratico intensivo, a cadenza mensile. Ogni settimana viene svolta in cinque giorni consecutivi, con lezioni teoriche ed esercitazioni pratiche.
- Il numero dei partecipanti al corso è limitato ad un massimo di quindici, scelti sulla base dei titoli presentati ed il corso sarà attivato solo se verrà raggiunto il 50% degli iscritti richiesti.
- Al termine del biennio sarà rilasciato dalla S.M.O.R.R.L. un diploma dal quale risulteranno le caratteristiche del corso ed il risultato dell'esame finale, in modo tale da rendere il titolo adeguatamente valutabile a

norma dell'art. 9 del D.M. 30-1-1982 e dell'art. 12 Legge Regionale n.10 del 18-1-1985.

- La quota di partecipazione annua, comprendente l'iscrizione e i contributi speciali di laboratorio, è fissata in Lire 500.000 da versare mediante c/c postale n. 82947003 intestato alla Scuola Medica Ospedaliera di Roma e della Regione Lazio.
- Le domande d'iscrizione corredate dal curriculum vitae e dal certificato di laurea con le votazioni nelle singole materie vanno indirizzate o consegnate entro il 15 marzo 1998 alla Segreteria della Scuola (B.go S. Spirito, 3 - 00193 Roma - Tel. 06/683.52.411-688.02.626 - Fax 06/688.06.712).

Programma

Primo anno (1997-1998)

Secondo anno (1998-1999)

marzo	PROBLEMI DI ONCOLOGIA GASTROENTEROLOGICA • Istituto Regina Elena - Serv. di Oncogenesi Ambientale, Epidemiologia e Prevenzione - <i>Responsabile</i> : Prof. M. Crespi
aprile	PROBLEMI DI EPATOLOGIA • Osp. S. Eugenio - Serv. di Gastroenterologia ed endoscopia digestiva - <i>Responsabile</i> : Dott.ssa G. Pippa
maggio	PROBLEMI DI PATOLOGIA INTESTINALE • Osp. S. Camillo de Lellis - Div. di Gastroenterologia ed endoscopia digestiva - <i>Responsabile</i> : Dott. C. Giannelli
giugno	PROBLEMI CORRELATI ALLE MALATTIE INFIAMMATORIE INTESTINALI • Osp. Nuovo Regina Margherita - Div. di Gastroenterologia e Serv. di Endoscopia digestiva - <i>Responsabili</i> : Dott. C. Pranterà e Dott. S. Morini
luglio	PROBLEMI DI EMERGENZA IN GASTROENTEROLOGIA • Osp. S. Giovanni - Div. di Gastroenterologia ed endoscopia digestiva - <i>Responsabile</i> : Dott. G. Iacopini
settembre	LA MEDICINA BASATA SULL'EVIDENZA COME SUPPORTO ALL'UTILIZZO CLINICO DELLE INFORMAZIONI CHE DERIVANO DALL'ISTOLOGIA • Osp. S. Filippo Neri - Div. di Gastroenterologia ed endoscopia digestiva - <i>Responsabile</i> : Prof. L. Capurso

gennaio	LA MEDICINA BASATA SULL'EVIDENZA COME SUPPORTO ALL'UTILIZZO CLINICO DELLE INFORMAZIONI CHE DERIVANO DALL'ISTOLOGIA • Osp. S. Filippo Neri - Div. di Gastroenterologia ed endoscopia digestiva - <i>Responsabile</i> : Prof. L. Capurso
febbraio	PROBLEMI DI ONCOLOGIA GASTROENTEROLOGICA • Istituto Regina Elena - Serv. di Oncogenesi Ambientale, Epidemiologia e Prevenzione - <i>Responsabile</i> : Prof. M. Crespi
marzo	PROBLEMI DI EPATOLOGIA • Osp. S. Eugenio - Serv. di Gastroenterologia ed endoscopia digestiva - <i>Responsabile</i> : Dott.ssa G. Pippa
aprile	PROBLEMI DI PATOLOGIA INTESTINALE • Osp. S. Camillo de Lellis - Div. di Gastroenterologia ed endoscopia digestiva - <i>Responsabile</i> : Dott. C. Giannelli
maggio	PROBLEMI CORRELATI ALLE MALATTIE INFIAMMATORIE INTESTINALI • Osp. Nuovo Regina Margherita - Div. di Gastroenterologia e Serv. di Endoscopia digestiva - <i>Responsabili</i> : Dott. C. Pranterà e Dott. S. Morini
giugno	PROBLEMI DI EMERGENZA IN GASTROENTEROLOGIA • Osp. S. Giovanni - Div. di Gastroenterologia ed endoscopia digestiva - <i>Responsabile</i> : Dott. G. Iacopini

REGOLAMENTO PER L'ORGANIZZAZIONE E LA PROGRAMMAZIONE DEI CORSI

ART. 1: MODALITÀ DI SVOLGIMENTO DEI CORSI BIENNALI

- I corsi si svolgono in due anni accademici articolati in sei e, in alcuni casi sette, settimane intensive di insegnamento, con cadenza mensile, per una durata complessiva di sei-sette mesi l'anno.
- Ogni settimana di insegnamento generalmente si svolge in cinque giorni consecutivi, dal Lunedì al Venerdì, per un totale di 20 ore di lezioni e 10 di esercitazioni;
- Nello svolgimento delle settimane intensive possono essere coinvolti, come sede del corso, uno o più presidi ospedalieri.
- I corsi saranno attivati solo se raggiungeranno il 50% del numero degli iscritti richiesti.

ART. 2: ELEMENTI COSTITUTIVI DEI CORSI BIENNALI

Ciascun corso deve avere:

- un Direttore, talvolta possono essere due, che è il responsabile del corso e che presenta la proposta di insegnamento. Il Direttore del Corso deve necessariamente essere medico ospedaliero di ruolo o Primario emerito, comunque specialista nella materia di insegnamento;
- un Vice-Direttore (nel caso non vi siano già due direttori di corso), con i medesimi requisiti del Direttore col quale collabora e ne assume le funzioni in caso di impedimento;
- un Coordinatore di settimana (o più) che è il responsabile dell'orga-

nizzazione didattica del proprio modulo settimanale e che, di norma, deve rivestire una qualifica ospedaliera secondo i requisiti statutari;

- eventualmente un Coordinatore didattico che coadiuva il Direttore nell'organizzazione generale del corso.

ART. 3: TEMPI DI PRESENTAZIONE DELLE PROPOSTE DI INSEGNAMENTO

Entro il 30 giugno di ogni anno, i Direttori dei corsi di nuova acquisizione devono presentare il programma dettagliato; entro il 20 luglio devono essere presentati i programmi dei corsi già attivati in anni precedenti. Tali scadenze si rendono necessarie al fine di poter garantire un'adeguata pubblicizzazione dei corsi, dopo i necessari controlli e la relativa approvazione. La Segreteria, infatti, esegue i controlli tecnico-amministrativi, valutando la presenza dei requisiti necessari per l'espletamento del corso e poi trasmette le proposte alla Commissione organizzazione e programmazione per l'esame sostanziale.

ART. 4: MODALITÀ DI PRESENTAZIONE DEL CORSO

Il Direttore del Corso, eventualmente coadiuvato dal Coordinatore didattico, deve presentare la sua proposta di insegnamento con almeno una cartella dattiloscritta (30 righe per 60 battute). In tale cartella devono essere espressamente indicati:

- gli obiettivi che il corso si prefigge;
- le risorse, intese come strutture che sono disponibili per l'attuazione del corso (aule, ausili didattici, etc.);
- l'utenza, ossia una pianificazione del corso sulla base del numero e della tipologia di persone che potrebbero essere interessate a partecipare.

Nella presentazione devono essere dettagliatamente indicati:

- presidi ospedalieri sedi del corso;
- numero richiesto degli iscritti che non potrà essere inferiore a 16, ferma restando la possibilità per la Commissione di accettare variazioni in base alla peculiare natura della disciplina proposta;
- titolo, durata e Coordinatore di ogni settimana;
- programma giornaliero (nell'ambito di ogni settimana) con gli orari, la sede, gli argomenti delle lezioni e i relativi docenti;
- elenco dei docenti con rispettiva qualifica funzionale e sede operativa.

Tale presentazione, oltre che in forma dattiloscritta, potrà essere consegnata anche su floppy disk da 3,5", in formato DOS/WINDOWS o MACINTOSH.

ART. 5: DOMANDA DI INSEGNAMENTO E DOCUMENTAZIONE RICHIESTA

Il Direttore del Corso, insieme al programma, presenta le domande di insegnamento e la relativa documentazione di tutti i docenti ed

esperti che svolgeranno attività didattica. Documenti da allegare alla domanda dei docenti:

- stato di servizio,
- fotocopia del certificato di laurea,
- fotocopia della specializzazione eventualmente posseduta.

Documenti da allegare alla domanda degli esperti: **fotocopia del certificato di laurea, curriculum vitae.**

ART. 6: REQUISITI DEI DOCENTI E DEGLI ESPERTI

In base all'art.11 delle Norme di organizzazione allegate allo Statuto, le lezioni devono essere tenute dai docenti, ossia da medici ospedalieri di ruolo in servizio presso gli ospedali del territorio regionale. Requisiti dei docenti:

- laurea in medicina e chirurgia da almeno 7 anni;
- servizio di ruolo ospedaliero da almeno 5 anni (tale periodo potrà essere inferiore se liberi docenti o specializzati nella materia di insegnamento),
- delibera di primario emerito (di cui deve essere allegata fotocopia) se il richiedente ha cessato il suo rapporto di lavoro con la struttura ospedaliera.

Il Direttore del Corso può inoltre avvalersi di esperti (medici ospedalieri privi di uno dei requisiti richiesti, universitari, medici non ospedalieri, laureati in psicologia, biologia, odontoiatria e protesi dentaria, farmacia o altra laurea attinente alla materia di insegnamento), la cui competenza sia riconosciuta particolarmente utile per lo svolgimento del corso.

Requisiti degli esperti: laurea da almeno 5 anni. Il numero degli esperti non può superare il 30% dell'intero corpo docente del corso biennale. Tale limite potrà eccezio-

nalmente subire modifiche in considerazione dell'interesse altamente specialistico del corso.

ART. 7: APPROVAZIONE DELLA COMMISSIONE E RATIFICA DEL CONSIGLIO DIRETTIVO

Entro il 15 settembre, la Commissione organizzazione e programmazione dei corsi si riunisce per esaminare i programmi presentati. Per le nuove proposte di corsi biennali, la Commissione dovrà entrare nel merito del programma del quale valuterà oltre alla validità scientifica, i metodi innovativi introdotti ed il livello di interesse che la materia potrà richiamare. In tale sede è prevista la partecipazione dei Direttori dei nuovi corsi biennali che potranno meglio dettagliare il programma da loro presentato. Entro la prima decade di ottobre, il Consiglio Direttivo dovrà riunirsi per ratificare il lavoro della Commissione.

ART. 8: DISCENTI: CRITERI DI AMMISSIONE AL CORSO

I corsi sono rivolti ai laureati in medicina e chirurgia e, ove espressamente richiesto, ai laureati in odontoiatria e protesi dentaria, biologia, farmacia, psicologia, chimica e tecnologie farmaceutiche e biotecnologia. I corsi sono a numero chiuso e non è consentita l'iscrizione a più di due corsi biennali. Nel periodo stabilito annualmente per le iscrizioni ai corsi, i discenti dovranno presentare alla segreteria della Scuola: A) domanda di iscrizione redatta su apposito modulo; B) curriculum vitae; C) certificato di laurea con la votazione nelle singole materie. La selezione verrà effettuata dal Direttore del Corso, sulla

base del curriculum personale e, a parità di titoli, tenendo conto del voto di laurea e di quello nelle materie attinenti il corso.

La segreteria provvederà a comunicare ai prescelti l'accettazione al corso.

ART. 9: ESAME FINALE

La frequenza al corso è obbligatoria. Al termine del biennio i discenti, in regola con le presenze che dovranno corrispondere almeno al 75% delle lezioni complessive, sosterranno un esame finale la cui votazione è espressa in settantesimi. In alcuni casi, oltre all'esame finale, può essere richiesta una valutazione intermedia alla fine del primo anno di corso e la presentazione di una tesi scritta.

ART. 10: CONSEGNA DEI VERBALI E RILASCIO DEI CERTIFICATI E DEL DIPLOMA

Al termine del corso, il Direttore deve far pervenire alla segreteria il verbale d'esame debitamente compilato nonché tutta la documentazione relativa alle lezioni svolte. Ogni Coordinatore, infatti, provvederà a registrare, nell'ambito della propria settimana, il titolo e la durata delle lezioni giornaliere, le firme dei docenti che le hanno svolte e dei discenti presenti. Tale documentazione permetterà alla segreteria di rilasciare, su espressa richiesta, i certificati di docenza e, per i discenti, quelli di iscrizione e di frequenza al corso.

Successivamente, verrà rilasciato un diploma che indicherà il voto conseguito nell'esame finale.



SCUOLA MEDICA OSPEDALIERA
DI ROMA E DELLA REGIONE LAZIO

MANAGEMENT SANITARIO

*Corso Biennale
Post Universitario di
Formazione Professionale*

ANNI ACCADEMICI
1997-98/1998-99

Comitato Tecnico-Scientifico:
M. LUMINARI, E. GUZZANTI,
R. PICARDI, E. FEDELE, G. VISCO

Direttori:
Q. PIACEVOLI, L. CARDILLO

Vice Direttore:
G. PACCHIAROTTI

A.S.L. RM E
SALA CONVEGNI "SPEZIERIA"
B.GO S. SPIRITO, 3 - ROMA

❑ RISULTATI DELLE ISCRIZIONI AI CORSI SEMESTRALI ANNO ACCADEMICO 1997/1998

CORSI	ISCRITTI	DOCENTI	OSPEDALI
379	2618	1009	83

AGGIORNAMENTO ALL'ELENCO DEI COORDINATORI NEGLI OSPEDALI

COORDINATORI DIMISSIONARI:

OSPEDALE CIVILE DI GENZANO
E S. GIUSEPPE DI ALBANO Dr. Roberto Castellacci

NUOVE NOMINE:

OSPEDALE CIVILE DI SUBIACO Dr. Umberto Napoleoni

■ SCADENZE DI SEGRETERIA ■

30 aprile:

**ULTIMO GIORNO PER LA PRESENTAZIONE DELLE DOMANDE DI
DOCENZA A/A 1998-99**

**SI INVITANO I SOCI DOCENTI CHE NON LO AVESSERO ANCORA
FATTO A CONSEGNARE ALLA SEGRETERIA I VERBALI DEI CORSI
TENUTI NEGLI ANNI PRECEDENTI**

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, 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