



# SCUOLA MEDICA OSPEDALIERA

BOLLETTINO DELLA SCUOLA MEDICA OSPEDALIERA DI ROMA E DELLA REGIONE LAZIO

BOLLETTINO ON LINE  
www.smorrl.it

## SOMMARIO

### EDITORIALE

- 1** Saluto del Presidente  
• di M. Luminari

### ATTUALITA' SCIENTIFICA

- 3** Attuali aspetti epidemiologici, clinici e diagnostici della malattia celiaca  
• di L. Persico e G. Persico
- 10** Sindrome di Sharp: presentazione di un caso clinico  
• di M. Maria Ciammaichella, F. Fabi, R. Maida, C. Maida

### AGENDA DELLA SCUOLA

- 12** Corsi ECM:  
inizio maggio/giugno

## CONVOCAZIONE

ASSEMBLEA GENERALE  
ORDINARIA DEI SOCI  
DOCENTI PER LA  
DESIGNAZIONE DEL  
CONSIGLIO DIRETTIVO  
DELLA SCUOLA PER IL  
QUADRIENNIO 2002/2006

**29 MAGGIO**

DALLE ORE 8,00 ALLE ORE 19,00

SEDE: ACCADEMIA LANCISIANA  
BORGO S. SPIRITO, 3 - ROMA

## SALUTO DEL PRESIDENTE

■ di Marino Luminari

*Presidente della Scuola Medica Ospedaliera*

Sta per concludersi una lunga stagione iniziata oltre 20 anni fa presso uno studio notarile di via Alberico II in Roma da un gruppo di ospedalieri del Pio Istituto di S. Spirito trovatisi a "rifondare" una Istituzione, la Scuola Medica Ospedaliera, ricca di prestigio per i suoi trascorsi ma fragile per un presente reso incerto dal travaglio di una sanità in via di trasformazione.

Questa stagione ha vissuto e ha fatto vivere ai suoi protagonisti, compreso chi scrive, momenti di intenso lavoro, di entusiasmo, forse anche di qualche amarezza, ma in ultima analisi di soddisfazioni perché non pochi e importanti obiettivi sono stati raggiunti. Nel trasmettere le consegne ai nuovi responsabili del Consiglio Direttivo che sarà eletto fra poche settimane, dovremmo analizzare quanto è stato fatto e quanto varrà la pena ricordare e consegnare al futuro della Scuola.

Vediamo di ridurre al minimo questo compito di un Presidente uscente che, in questo caso, saluta e conferma il suo proposito di non ripresentarsi per dare spazio a chi aspira a prendere in mano le sorti della Scuola.

Scuola che nove anni fa, con il primo mandato di questo

Direttivo, è stata presa in consegna molto florida sotto il profilo economico, sofferente nei suoi aspetti organizzativi e forse un po' bolsa per la pletora degli insegnamenti non sempre rigorosamente selezionati e spesso malamente svolti, se si astrae naturalmente dalle perle innovative, potenziate largamente in seguito, dei corsi biennali.

Scuola che oggi restituiamo riorganizzata e rilanciata grazie ad una attenta gestione amministrativa che ha fatto della Segreteria un piccolo gioiello, quando oculatamente condotta, e della situazione patrimoniale una garanzia di solidità e di sicurezza, quanto meno fino agli ultimi mesi e alle ultime iniziative che il Direttivo ha lasciato al dinamismo e all'attivismo di alcuni Consiglieri, con risultati ottenuti ovviamente a prezzo di qualche sensibile sacrificio finanziario; finalmente grazie ad una organizzazione del lavoro che ha visto realizzate in questi anni il 98% delle riunioni mensili del Consiglio Direttivo, con la presenza legalmente sufficiente dei suoi membri, sempre vivi dal punto di vista dialettico.

Attraverso la istituzione di Commissioni di lavoro, soprattutto quando i loro coordinatori si sono impegnati anche con il con-

tributo di collaboratori esterni, si è riusciti in molti e laboriosi compiti: a riordinare la situazione dei mezzi didattici dispersi e incontrollati da tempo nei vari ospedali; a guidare in maniera partecipe e responsabile l'attività dei coordinatori di ospedale; a filtrare e ad indirizzare il materiale didattico proposto per i corsi, valutandolo con severità e ricorrendo a tagli decisivi di insegnamenti dispersivi o inutili; a realizzare collaborazioni con Società ed Enti per manifestazioni di vario tipo e in sedi regionali diverse; a portare avanti una discreta attività editoriale continuativa – mai esistita salvo che in un unico tentativo rapidamente abortito un decennio fa – con la creazione di due Collane monote-

matiche su temi relativi ai corsi e la pubblicazione di un Bollettino, sempre puntuale anche se prevalentemente vettore di articoli scientifici e portavoce associativo solo per gli editoriali presidenziali, purtroppo isolati per la scarsa disponibilità di altre collaborazioni concrete.

L'ammodernamento totale ed il costante monitoraggio del servizio informatico e l'inserimento della Scuola nel sistema Internet con un sito diligentemente aggiornato e consultato a favorire le interconnessioni ospedaliere, hanno allineato la Scuola, sempre nel rispetto di un equilibrio amministrativo ottimale, ai più moderni requisiti dell'insegnamento (tant'è che il Programma ECM l'ha trovata

pronta e subito efficiente ai nastri di partenza) e alle esigenze di una immagine storica da salvaguardare. Al termine di una lunga, faticosa vicenda intessuta di iniziative, pressioni e sollecitazioni, di speranze e promesse il più delle volte non mantenute, si è infine toccato il traguardo di una sede ufficiale della Scuola in seno al Pio Istituto di S. Spirito, ambita e auspicata fin dalle origini, perennemente ostacolata da un muro invalicabile di indifferenza e di resistenze incomprensibili, oggi trasmessa dal Presidente, con il suo saluto ed il suo augurio, al futuro Consiglio Direttivo che avrà finalmente modo di operare in una cornice di lavoro più degna.



■ *Nel Borgo: la Chiesa di S. Spirito in Sassia.*

Siamo all'alba di una nuova stagione che porterà la Scuola Medica Ospedaliera Romana a rinvigorirsi certamente perché i programmi dell'Educazione Continua in Medicina infoltiranno le schiere degli aspiranti ai crediti, obbligatori per tutti gli operatori sanitari, perché le Scuole Mediche Ospedaliere di altre regioni hanno cominciato a compattarsi e a potenziarsi attraverso la fondazione di una Federazione Nazionale, auspicata anch'essa da lunghi anni e di recente realizzata ad opera soprattutto del Presidente della Scuola romana e perché il rinnovo del suo Consiglio Direttivo, con forze fresche e giovanili entusiasmi, renderà fertili quegli spazi nei quali le vecchie generazioni dei medici ospedalieri romani hanno ampiamente e ben seminato. ■

# ATTUALI ASPETTI EPIDEMIOLOGICI, CLINICI E DIAGNOSTICI DELLA MALATTIA CELIACA

■ di Luciano Persico\* e Giorgio Persico\*\*

\* *Primario medico internista emerito - Ospedale San Giovanni - Roma;*

\*\* *Dirigente medico internista - Azienda Ospedaliera San Giovanni - Addolorata, III UOD di Medicina interna - Ospedale San Giovanni - Roma.*

Uscita ormai dal recinto della età infantile ed adolescenziale, dove da tempo immemorabile sembrava dover rimanere relegata, la malattia celiaca (M. C.) sta ormai facendo parlare di sé sempre più spesso anche nell'ambito dello sconfinato mondo delle infermità che colpiscono gli adulti, e non solo giovani e di età media, ma talvolta perfino di età senile. Anche gli internisti, quindi, a fronte dei mutamenti epidemiologici registrati per la celiachia a partire dagli anni Ottanta, ma in specie nell'ultimo decennio, si sono dovuti affiancare ai pediatri e ai gastroenterologi nell'approfondimento delle loro conoscenze su questa affezione ed accrescere il loro margine di sospetto nei riguardi di eventi clinici,

dei quali, sorprendentemente, essa potrebbe poi dimostrarsi la vera causa responsabile.

Diversi sono i motivi per cui molto più spesso che un tempo, accade oggi di imbattersi nella malattia celiaca in età differenti da quelle considerate tradizionali. In primo luogo non si può escludere che l'affezione abbia realmente presentato una crescita di frequenza ed un allargamento dei suoi ambiti temporali di comparsa e cioè che essa colpisca oggi un maggior numero di persone e che esordisca più spesso che in passato negli individui di età adulta. Ma più che ad uno spontaneo cambiamento di abitudini, peraltro solo presuntivo, a due fattori in particolare è attribuibile il principale ruolo nella scoperta di questa

apparente metamorfosi epidemiologica e cioè all'impiego dei test anticorpali specifici per il riconoscimento della affezione e ad una migliore conoscenza dei suoi aspetti nosografici.

Per quanto riguarda i test anticorpali (Tabella N° 1) occorre sottolineare che il loro ingresso nell'armamentario sierologico, ha realmente rappresentato una tappa decisiva sulla strada che porta alla diagnosi di M.C. Benché non abbiano ancora sostituito la biopsia dell'intestino, tali test offrono però, oltre tutto, anche il vantaggio di consentirne una precisa indicazione e per di più una sua esecuzione mirata.

Nel gruppo degli anticorpi coinvolti, quelli antiendomio (AAE) di classe IgA, evidenziati con l'immunofluore-

**Tabella N° 1**  
**SENSIBILITÀ, SPECIFICITÀ E VALORE PREDITTIVO POSITIVO E NEGATIVO DEI TEST SIEROLOGICI PER LA MALATTIA CELIACA NON TRATTATA**

TEST SIEROLOGICO	Sensibilità	Specificità	Valore predittivo positivo	Valore predittivo negativo
<b>Test per anticorpi di tipo IgA anti endomio</b>				
Immunofluorescenza indiretta	85-98%	97-100%	98-100%	80-95%
ELISA (con impiego di transglutaminasi tessutale di cavia)	95-98%	94-95%	91-95%	96-98%
Dot Blot Test (con impiego di transglutaminasi tessutale umana)	93%	99%	99%	93%
<b>Test per anticorpi anti gliadina di tipo IgA</b>				
Test per anticorpi anti gliadina di tipo IgG	75-90%	82-95%	28-100%	65-100%
Test per anticorpi anti gliadina di tipo IgG	69-85%	73-90%	20-95%	41-88%

*N.B.: la sensibilità e la specificità di questi test varia ampiamente tra i diversi laboratori (da: 22).*

scenza indiretta, rappresentano il mezzo provvisto di più elevati livelli di sensibilità (> 95%) e di specificità (98 - 100 %) (1). Il recente ricorso all'impiego del cordone ombelicale umano in luogo del terzo inferiore dell'esofago di scimmia come substrato, ha permesso di superare i problemi riguardanti la disponibilità di quest'ultimo e di ridurre, almeno in parte, l'onere economico dell'esame. La scoperta poi che la transglutaminasi è l'autoantigene degli anticorpi antiendomio, ha reso possibile l'allestimento di un kit ELISA a costi ancora più contenuti. Il test che si impiega per la ricerca degli anticorpi antitransglutaminasi (AATG) di classe IgA, possiede da parte sua una sensibilità del 98% ed una specificità del 95% (2). Sono però in corso indagini per stabilire se tale test è in grado di rimpiazzare quello per la ricerca degli anticorpi antiendomio (2).

Anche la ricerca degli anticorpi antigliadina (AAG) di classe IgA e IgG è ancora largamente usata come test di prima istanza, grazie anche al suo basso costo. Un elevato livello di anticorpi IgA rivolti contro la gliadina, possiede una sensibilità dell'80-90% ed una specificità dell'85-95% (2), mentre un elevato livello di anticorpi antigliadina di classe IgG arriva ad una sensibilità del 75-85% e ad una specificità del 75-90% (2). Come si vede, la specificità e la sensibilità dei test basati sulla ricerca degli AAG non raggiungono, tuttavia, quelle possedute dai test che si basano sulla ricerca degli AAE ed AATG; il loro valore predittivo, perciò, non è abbastanza alto, specie quando, nell'ambito di ricerche di screening, si utilizzano per esplorare persone appartenenti a popolazioni non selezionate in cui c'è una bassa prevalenza di MC (2). L'impiego di questa indagine è quindi destinato a lasciare il posto ai due test dotati di più elevato potere diagnostico.

Gli AAG di tipo IgG rimangono viceversa indispensabili solo in caso di MC che colpisca individui carenti di IgA, poichè essi risultano AAG-IgA, AAE-IgA ed AATG-IgA negativi, mentre in tali circostanze si rinvencono solo AAG di tipo IgG ad alto titolo (1). Per contro, la ricerca di AAG di tipo IgA resta necessaria nella prima infanzia, in quanto al di sotto dei tre anni di età gli AAE sono spesso assenti (1).

Orbene, grazie alla disponibilità dei test sierologici fin qui descritti, nell'ultimo ventennio è stato possibile giungere molto più spesso di prima, alla diagnosi di celiachia. Viceversa, fino a circa venti anni or sono, non essendo ancora entrati nell'uso corrente tali test, molte delle manifestazioni della MC, non solo a causa della loro aspecificità, ma in specie per il loro carattere non di rado monoligo o minisintomatico ed extraintestinale, sfuggivano all'accertamento. Infatti, per eseguire quest'ultimo, si doveva inevitabilmente ricorrere alla biopsia del digiuno e cioè ad una procedura piuttosto invasiva, per la cui esecuzione, specie nei casi con fenomeni clinici di scarso rilievo, non era sempre facile ottenere il consenso.

Oggi, viceversa, grazie all'impiego dei test basati sulla ricerca degli anticorpi specifici, situazioni cliniche del genere, purchè si abbia un buon indice di sospetto nei riguardi della loro eventuale origine celiaca, possono essere identificate con maggior facilità e sicurezza; senza poi tener conto che grazie a questa decisiva verifica preliminare, possono essere prescelti, a ragion veduta, anche i casi da sottoporre ad esame istologico, ancora ritenuto necessario per convalidare l'accertamento.

Un esame, quello istologico, che nella enteropatia da glutine è però effettuabile quasi sempre con profitto, come si è visto ormai da tempo, anche su materiale biotico prelevato nella seconda por-

zione del duodeno, e cioè senza dover ricorrere ad una procedura più complessa, come quella del prelievo in digiuno, che rimane invece spesso necessaria per la diagnostica di sindromi da malassorbimento dovute ad altre cause.

Con l'impiego dei test sierologici fin qui presi in esame, si è inoltre potuto constatare che la MC è molto più comune di quanto si immaginasse. Basti pensare, ad esempio, a ciò che è emerso da una recente indagine di screening compiuta da un gruppo di studio della Società Italiana di Gastroenterologia e di Epatologia pediatrica, su 17.201 studenti di età compresa tra i 6 e i 15 anni (5,6). Orbene, questa indagine, che è la più estesa finora svolta sulla celiachia a livello mondiale, ha permesso di evidenziare:

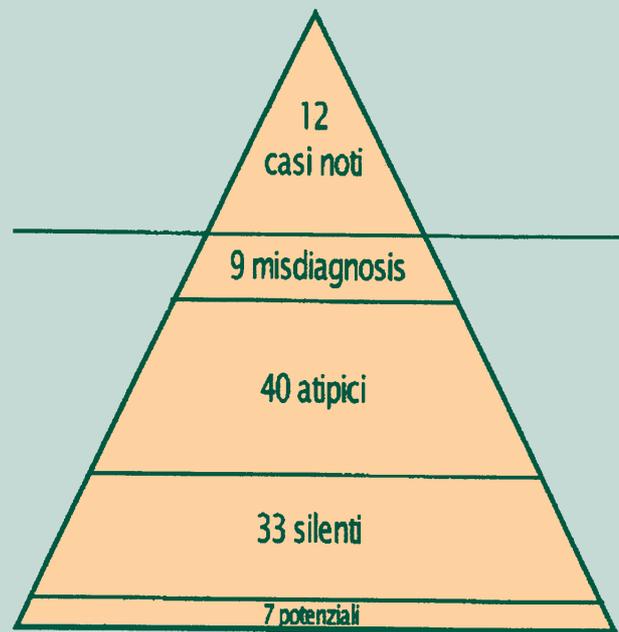
- 1) che la enteropatia da glutine è una delle affezioni permanenti più comuni del nostro paese, con una prevalenza di circa 1 caso su ogni 180 individui di età adolescenziale;
- 2) che per ogni caso diagnosticato su base clinica se ne possono rintracciare altri 7 attraverso lo studio di screening;
- 3) che la maggior parte dei casi di celiachia accertati con i test sierologici, pur presentando le caratteristiche lesioni istologiche intestinali, appaiono sfumati o del tutto silenti sul piano clinico.

C'è da aggiungere che la esplorazione epidemiologica è stata condotta, per un problema di costi, solo con la ricerca degli AAG, i quali, come si è visto poc'anzi, non posseggono il massimo della sensibilità e della specificità; è perciò del tutto verosimile supporre che se l'indagine fosse stata compiuta utilizzando gli AAE come mezzo di verifica, l'esito di tale indagine sarebbe stato ancor più sorprendente.

Come dimostra la immagine schematica che riportiamo (Figura 1) e che rias-

FIGURA 1

Collocazione nell'ambito dell'iceberg celiaco dei 101 casi di intolleranza al glutine identificati tra i 17.201 probandi nel corso dello studio epidemiologico citato nel testo. I 12 casi raccolti nella parte affiorante dell'iceberg, pari a circa l'11,88%, corrispondono a quelli in cui l'affezione era già nota. I restanti 89 casi, pari a circa l'88,12%, raccolti nella parte sommersa dell'iceberg, debbono il loro riconoscimento ai test sierologici. Anche se qui (1996) vengono indicati con denominazioni lievemente diverse, essi corrispondono sostanzialmente, per ciò che riguarda la nomenclatura, alle forme subcliniche, silenti o potenziali e latenti della attuale classificazione (Tabella N° 1). I nove casi designati come "misdiagnosis" e cioè di "diagnosi perse", sono rappresentati dai pazienti che già affetti da celiachia nell'infanzia, ne sono guariti allontanando il glutine dalla dieta, ma sono poi rimasti clinicamente sani anche dopo il ritorno ad un regime alimentare libero. Nella odierna classificazione corrispondono alle forme latenti, poiché in essi la malattia può sempre riaffacciarsi.



sume le conclusioni cui è giunto lo studio epidemiologico testè citato, la M.C. è paragonabile ad una sorta di iceberg, la cui sommità emergente che affiora appena dal pelo dell'acqua, è rappresentata dai casi, poco comuni, nei quali la infermità è già nota, e la cui parte sommersa, di dimensioni assai più cospicue, come appunto avviene per gli iceberg, è costituita invece in larga misura dalle forme atipiche e da quelle silenti (5).

La denominazione impiegata per indicare le diverse parti che compongono l'iceberg celiaco, è simile a quella oggi in uso per catalogare le varie forme di intolleranza al glutine. Tale classificazione è riportata nella Tabella N° 2 (2). Nella Tabella N° 3 sono invece indicati i criteri attualmente in uso per diagnosticare la M.C. (2).

Ma oltre che consentire un più realistico computo della effettiva diffusione sulla celiachia, i test sierologici hanno permesso di allargare le nostre conoscenze, come si è già accennato, anche sull'età dei pazienti colpiti dalla intolleranza al glutine. Si è visto, infatti, che essa può comparire in qualsiasi età (7) e che la

sua prevalenza, pur rimanendo più alta nella età infantile-adolescenziale, è molto più significativa di quanto si ritenesse anche negli adulti, con valori che possono raggiungere il livello di 1 caso su 230 individui nella fascia di età compresa tra i 20 e i 39 anni (3). Per quanto riguarda le prevalenze tra i sessi, contrariamente a ciò che emergeva dalle casistiche in cui la diagnosi era orientata dai fenomeni sintomatologici ed in cui il sesso femminile risultava dominante, il ricorso ai test sierologici ha consentito di stabilire invece che gli uomini e le donne sono coinvolti in analoga misura (3). Resta però fuori dubbio che nelle donne la celiachia è più di frequente sintomatica che nell'uomo. Ciò potrebbe essere spiegato, almeno in parte, dal fatto che la gravidanza sembra capace di favorire la comparsa delle manifestazioni cliniche e dal fatto che le donne, di età fertile, hanno maggiori probabilità, con il corso della malattia celiaca, di andare incontro a manifeste carenze di ferro e di calcio, tali da indurre l'avvio di procedure diagnostiche chiarificatrici (3). Comunque, a prescindere dalla diversa

vulnerabilità dei due sessi, è certo che il numero dei celiaci identificati a seguito della insorgenza di manifestazioni cliniche di rilievo, è assai inferiore al numero di quelli non identificati presenti nella popolazione generale; un divario, questo, che finirà prima o poi per estinguersi, proprio grazie all'impiego più diffuso dei test sierologici (3).

Ma il merito di tali test è stato anche un altro e cioè quello di aver consentito un ampliamento delle nostre conoscenze sui fenomeni clinici con cui, nei singoli individui, la M.C. può manifestarsi. Diarrea, steatorrea e calo di peso sono sempre stati considerati, per consuetudine, i classici eventi di presentazione della celiachia, non solo nei bambini ma anche negli adulti. Dagli anni ottanta si è però cominciato a notare che, in specie negli adulti, la M.C. poteva dar segno di sé anche con fenomeni sintomatologici più subdoli, eterogenei e perfino isolati, e che quindi la presenza di una classica sindrome da malassorbimento non era più indispensabile per la diagnosi (3). Nel frattempo si era anche potuto rilevare che mentre nei casi con-

## Tabella N° 2

### CLASSIFICAZIONE DELLE FORME DI MALATTIA CELIACA

<u>FORME DI MALATTIA CELIACA</u>	<u>Loro manifestazioni</u>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Forma classica</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Combinazione di fenomeni sintomatologici classici.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Forme subcliniche</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Presenza di singoli fenomeni sintomatologici propri della malattia.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Forme potenziali o silenti</b> Per lo più si osservano nei consanguinei dei pazienti che presentano la forma classica o le forme subcliniche della malattia. Possono però osservarsi anche in individui a più alto rischio di contrarla per altri motivi.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Positività dei test sierologici e/o aumento del numero dei linfociti intraepiteliali ed eventuale infiltrazione linfo-plasmacellulare nella lamina propria della mucosa dell'intestino tenue. Manca in questi casi qualsiasi manifestazione clinica.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Forme latenti</b> Sono quelle degli adulti guariti dalla affezione nella infanzia o nella adolescenza dopo l'esclusione del glutine dalla dieta.</li> <li>● Sono anche quelle di persone che non presentano attualmente anomalie istologiche a carico del piccolo intestino, né anomalie sierologiche e che si alimentano a diete libere. Sono però predisposte per motivi genetici (ad esempio, per consanguineità con celiaci) a contrarre l'affezione.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● In questi pazienti manca qualsiasi manifestazione clinica benché essi siano tornati ad una dieta del tutto libera. La malattia, però, può riaffacciarsi in qualunque momento.</li> <li>● Tali persone potranno sviluppare in seguito le anomalie morfologiche, sierologiche ed eventualmente cliniche proprie della malattia.</li> </ul>

*Liev. modificata da "Case records of the Massachusetts General Hospital", Case n. 5-2001, N. Engl. J. Med. 2001-344-510 (2).*

trassegnati da un quadro clinico più grave e multiforme, l'intestino tenue è di regola colpito per tutta la sua lunghezza e cioè fino all'ileo, i casi lievi mono- od oligosintomatici o ad espressione extraintestinali, debbono invece la loro minore portata clinica al fatto che le lesioni del tenue sono meno estese e meno gravi, coinvolgendo spesso solo il duodeno e i tratti prossimali del digiuno (3). Orbene, molte delle forme meno invalidanti testé ricordate, proprio perché prive di caratteri clinici in grado di evocare il sospetto della loro appartenenza al composito mondo della celiachia, sarebbero di certo rimaste prive di una precisa qualificazione nosografica se non fossero divenuti disponibili i test sierologici per la ricerca degli AAG e degli AAE. È grazie ad essi, infatti, che

queste forme minori della malattia hanno potuto, sempre più spesso, rivelare la loro effettiva identità.

È divenuto così possibile riconoscere il ruolo causale della intolleranza al glutine in molte situazioni cliniche che altrimenti sarebbero rimaste anonime e nelle quali perciò sarebbe venuto meno anche il ricorso a misure terapeutiche congrue e risolutive. L'impiego dei test anticorpali, dunque, ha consentito, oltre che di mettere a nudo le dimensioni della parte sommersa dell'iceberg celiaco, di rilevare, in specie, la effettiva prevalenza delle forme subcliniche. Si è potuto così vedere che queste ultime, non solo sono più comuni di quelle classiche, ma che rappresentano anche la variante sintomatologica di più comune riscontro proprio nell'adulto. Benché di minore gravità,

tali forme sono però anche di più difficile riconoscimento, poiché, come si è già accennato, nella maggior parte dei casi i fenomeni con cui si manifestano, sono vaghi, aspecifici e ben poco orientativi, ragione per cui molto spesso non sono bastevoli ad evocare il sospetto di una loro eventuale origine celiaca, come si evince facilmente dall'esame della tabella che segue (Tabella N° 4). Pertanto, la consapevolezza che man mano si va acquisendo del fatto che la celiachia, in specie nell'adulto, può dar segno di sé nella maggior parte dei casi, proprio con queste forme subcliniche, deve accrescere l'indice di allertamento dei medici nei riguardi di tale infermità, inducendoli a chiamarla in causa, almeno come ipotesi di lavoro, al cospetto di fenomeni morbosi altrimenti inspiegabili.

Tabella N° 3

**CRITERI PER LA DIAGNOSI DI MALATTIA CELIACA****CRITERI PRECEDENTI**

- ➔ Presenza di caratteristiche anomalie morfologiche nel piccolo intestino in pazienti che si alimentano con cibi contenenti glutine.
- ➔ Miglioramento o scomparsa delle anomalie morfologiche intestinali e regressione dei fenomeni sintomatici dopo aver escluso dalla dieta i cibi che contengono glutine.
- ➔ Ricomparsa delle anomalie morfologiche intestinali e dei fenomeni clinici dopo la reintroduzione nella dieta di cibi contenenti glutine.

**CRITERI ATTUALI**

- ➔ Presenza di caratteristiche anomalie morfologiche nella mucosa del piccolo intestino e positività dei test sierologici per la ricerca degli anticorpi antigliadina ed antiendomizio.
- ➔ Scomparsa delle manifestazioni cliniche e degli anticorpi antigliadina ed antiendomizio dopo l'esclusione dalla dieta degli alimenti contenenti glutine.

*Liev. modificata da "Case records of the Massachusetts General Hospital", Case n. 5-2001, N. Engl. J. Med. 2001-344-510 (2).*

Tabella N° 4

**PRINCIPALI ASPETTI MONO- OD OLIGOSINTOMATICI DELLE FORME SUBCLINICHE DI MALATTIA CELIACA**

- Dolori addominali diffusi a decorso irregolare e ricorrente.
- Senso di gonfiore addominale.
- Diarrea intermittente, di tipo acquoso.
- Stipsi.
- Dispepsia (i disturbi fin qui indicati possono presentarsi isolatamente o combinarsi in parte tra di loro, configurando non di rado il quadro dell'intestino irritabile).
- Stanchezza e facilità all'affaticamento.
- Infertilità ed aborti.
- Dolori scheletrici (da osteopatia metabolica).
- Alterazioni dello smalto dentale.
- Aftosi orale recidivante.
- Stati anemici per lo più di tipo sideropenico, raramente di tipo macrocitico.
- Aumento della transaminasi
- Polineuropatie periferiche, più spesso di tipo misto (sensitivo-motorie), per lo più degli arti inferiori.
- Sindromi depressive.
- Dermatite erpetiforme. (vedi tabella n° 5)

*Elaborata su dati desunti da (2), (7), (8).*

Emblematico, in tal senso, è il caso di una nostra giovane paziente (11), la quale, reduce da una gravidanza ormai conclusasi da oltre un trimestre con parto cesareo, viene trovata affetta da una grave anemia sideropenica, già rilevata nel corso della gestazione e trattata con congrue dosi di solfato ferroso, unitamente a piccole dosi di acido folico. Senonché alcuni mesi più tardi, malgrado che questa donna abbia continuato a ricevere la terapia marziale, l'anemia sussiste del tutto invariata, con una quota di HB che si aggira attorno agli 8 g/dl, una sideremia di 12,5 mg/dl ed una ferritina di 5,28 ng/ml.

Poiché la paziente segue un congruo regime alimentare e poiché non ha mai avuto perdite occulte o manifeste di sangue da alcuna sede corporea, viene presa in esame la eventualità che per qualche ragione ancora ignota, essa non sia in grado di assorbire una bastevole quantità di ferro. Ma in quale contesto è da inserire questo isolato malassorbimento marziale? Riesaminando minuziosamente la storia clinica della malata, si riesce a sapere che per tutto il periodo della gravidanza, ad intervalli di 10-15 giorni l'uno dall'altro, sono comparsi fugaci episodi diarroidici della durata di poche ore, talvolta diurni ma talvolta anche notturni, associati ad intensi dolori addominali, ma non a vomito, con emissione di feci liquide, acquose, prive di sangue, seguiti da un ritorno alla norma dell'alvo tra una crisi e l'altra. Nei mesi successivi al parto, tali episodi, con gli stessi caratteri, si sono ripetuti ancora per due-tre volte, cessando poi definitivamente.

Il rintraccio anamnestico di questi anonimi disturbi intestinali, del tutto saltuari e per di più ormai cessati da tempo, e la loro temporanea concomitanza con una anemia da malassorbimento per il ferro che però finora persiste, bastano comunque a far nascere, sul

piano delle ipotesi diagnostiche, anche il vago sospetto che tra i due eventi vi sia una correlazione e cioè che entrambi possano avere la medesima matrice in una celiachia. Un sospetto, questo, che di lì a breve, trova conferma nei test sierologici che dimostrano la presenza di anticorpi antigliadina ed antitransglutaminasi ad alto titolo.

Ma se l'anemia sideropenica isolata è uno dei tranelli più comuni tesi dalla affezione allorché essa si presenti sotto le spoglie della forma subclinica (12, 13,14,15), ancor più ingannevoli ed ancor più difficilmente identificabili, risultano, tra gli altri, i casi di celiachia in cui almeno temporaneamente, ma non di rado anche a lungo, l'unica anomalia che si trova è rappresentata da una modesta crescita delle transaminasi. Il suo riscontro isolato, però, quando avviene, costringe a passare in rassegna la nutritissima schiera delle condizioni in cui può aver luogo un aumento di tali enzimi. E che non si tratti di rilievi eccezionali è documentato da un recente studio sulle ipertransaminasemie criptogenetiche, così catalogate dopo aver escluso tutte le cause riconoscibili in grado di provarle. Questo studio ha permesso infatti di dimostrare che nel 9% dei casi l'aumento dipendeva proprio dalla M.C. e che in tutti i pazienti che lo presentavano, costituiva il primo segno della intolleranza al glutine. Sull'esatto significato di tale ipertransaminasemia non si sa ancora molto. Essa viene considerata comunque, concordemente, il marcatore di una epatopatia celiaca, le cui modalità di origine restano però ancora ignote e la cui base morfologica è discussa. I dati istologici che contrassegnano il danno epatico e che derivano dallo studio di materiale biptico, non sono ancora univoci e ben definiti. Si va, infatti, dalla assenza di particolari alterazioni alla steatosi micro- e macrovesicolare, da forme lievi di epatite aspecifica con scarsi infil-

trati negli spazi portali a quadri di epatite cronica attiva e perfino di cirrosi. È certo però un fatto e cioè che la esclusione dalla dieta dei cibi contenenti glutine, purché non avvenga con eccessivo ritardo, fa regredire i danni del fegato e le loro eventuali manifestazioni.

Come dunque si può rilevare da quanto finora esposto, l'enteropatia da glutine può presentarsi con molte facce, i cui tratti fisionomici talvolta sono ben riconoscibili, ma più spesso, in specie nell'adulto, sono invece parziali od appena vagamente abbozzati. Essa è paragonabile ad una sorta di grande puzzle, nel quale, però, il completamento della immagine predisposta, non di rado riesce impossibile perché manca un numero sufficiente di tessere. Nei molti casi in cui queste ultime scarseggiano, perciò, è solo chi ha il compito di ricomporre il puzzle che, qualora posseda una congrua competenza, partendo da una accorta analisi di qualche tessera isolata, è in grado di risalire intuitivamente alla verosimile identità della intera immagine. Una impresa intellettuale, questa, che spesso è ardua, ma che oggi può avvalersi per la verifica del suo esito, di affidabili test di laboratorio. La loro positività, tuttavia, non esonera ancora oggi dalla conferma istologica su materiale biptico, che, però, nella grande maggioranza dei casi, risulta idoneo anche se i prelievi, nel corso di una normale gastroscopia, si effettuano nella seconda porzione del duodeno anziché nel digiuno, come di regola accadeva in passato. Verifica istologica alla quale, invece, non è più necessario ricorrere per assicurarsi del ritorno alla norma della mucosa del tenue, dopo la remissione del quadro clinico cui dà luogo l'allontanamento dalla dieta dei cibi che contengono glutine.

C'è da aggiungere, infine qualche commento su un altro aspetto singolare della celiachia, evidenziato, specie nell'ultimo decennio, sempre ad opera dei test sierologici, e cioè la capacità che essa possiede di restare in incognito. Si tratta cioè dei casi in cui, malgrado la presenza degli anticorpi specifici fin qui descritti e/o quella di anomalie morfologiche a carico della mucosa del tenue, l'infermità rimane priva di qualsiasi manifestazione clinica, per cui viene catalogata come silente o potenziale.

Ma accanto alla mancanza di qualsiasi fenomeno sintomatologico, da attribuire con ogni probabilità alla scarsa portata dei danni intestinali, ciò che ha destato maggiore sorpresa è la elevata prevalenza che tale forma sembra raggiungere e della quale si è già dato qualche cenno illustrando il fenomeno dell'iceberg celiaco nell'età infantile-giovanile. Recenti indagini di screening dimostrano, inoltre, che tale alta prevalenza si registra ancor di più negli adulti. Uno studio del 1998 su donatori di sangue statunitensi, ha fatto rilevare, ad esempio, positività dei test per gli AAE in un caso su 250 donatori. Sempre in base ai test sierologici, la prevalenza della MC silente, tanto per citare un'altra fonte, è stata stimata, in uno studio del 1999, nella misura di 2-4 casi su ogni 1000 adulti sani, sia in Europa che negli USA.

Il destino di queste forme silenziose è per ora imprevedibile. Non è escluso, infatti, che possano tacere per sempre, anche se è più probabile, che prima o poi, almeno in una parte dei casi, finiscano per uscire dal letargo clinico, divenendo più o meno manifeste.

È certo, invece, che nei prossimi anni, grazie all'uso dei test di laboratorio, ad una migliore conoscenza dei molti aspetti nosografici della affezione ed alla consapevolezza che si sta acquisendo del suo effettivo profilo epidemiologico, avremo di certo la ventura di imbatterci sempre più spesso con una infermità, qual è la M.C., che non avremmo mai immaginato potesse familiarizzarsi tanto anche con gli internisti. ■

## Tabella N° 5 DERMATITE ERPETIFORME E CELIACHIA

I rapporti tra dermatite erpetiforme (D.E.) e celiachia non sono ancora ben chiariti. Secondo quanto riferiscono Semrad e Chang (9), quasi tutti i pazienti con tale dermatite hanno una enteropatia da glutine, per lo più asintomatica, ma talora (10 %) anche clinicamente manifesta (10). Si discute però in particolare se si tratti di due malattie associate o se la D.E. non costituisca invece una variante cutanea di Sprue celiaca. I dati disponibili sembrerebbero deporre più a favore di quest'ultima eventualità. Si è visto infatti, che, oltre alla non rara positività dei test sierologici, il 60% di coloro che sono colpiti dalla dermatite in questione, presentano segni di atrofia di vario grado della mucosa del tenue; la maggior parte dei rimanenti mostrano in tale mucosa un aumento dei linfociti intraepiteliali, mentre solo nel 10% dei casi l'intestino risulta indenne (3). Spesso, inoltre, ma non sempre, le lesioni cutanee rispondono ad una dieta priva di glutine. Ma a differenza di ciò che accade nei pazienti con celiachia in cui la cute non è coinvolta, occorrono lunghi periodi di tempo (almeno 6-12 mesi) perché la dieta possa manifestare la sua eventuale efficacia terapeutica. Motivo per cui fin dal momento della diagnosi di D.E., i pazienti vengono subito trattati anche con Dapsone alla dose di 1-2 mg/kg/die, giacché tale farmaco ha un effetto curativo molto più rapido sul processo dermatitico. In merito ai rapporti che potrebbero intercorrere tra lesioni erpetiformi ed intolleranza al glutine, è stata avanzata la ipotesi secondo cui anticorpi IgA formati nella mucosa intestinale sotto lo stimolo del glutine, si diffonderebbero per via circolatoria ai piani tegumentali, dove, depositandosi in corrispondenza della giunzione dermo-ipodermica, darebbero luogo, tra l'altro, alla comparsa del peculiare ma non specifico reperto istologico sul quale si basa la diagnosi. Questo reperto, come è noto, consiste in un accumulo granulare di immunoglobuline di tipo IgA, proprio nella sede di tale giunzione, ma in aree cutanee esenti dai segni di danno propri della malattia (10). Condizione, questa, che permette di differenziare la D.E. da altre infermità dermatologiche (le cosiddette malattie ad IgA lineare) che le rassomigliano, ma che sono diverse e che non hanno alcun rapporto con l'intolleranza al glutine. C'è infine da aggiungere che nella D.E. i depositi di IgA non sono influenzati dalla terapia farmacologica della affezione, mentre possono ridursi e scomparire allorché i pazienti vengano trattati a lungo con una dieta priva di glutine, per ripresentarsi, però, allorché quest'ultimo sia reintrodotta nel regime alimentare dei malati (11).

(Giunto in redazione il 15.10.2001)

## BIBLIOGRAFIA



- 1) Volta U., *Malattia celiaca: recenti acquisizioni su patogenesi, diagnostica e presentazione clinica*, Rec.Prog.Med. 1999-90-37.
- 2) Case records of the Massachusetts General Hospital, *Case n° 5-2001*, N.Engl.J.Med. 2001-344-510.
- 3) Brusco G., Biagi F., Di Stefano M. et al., *Malattia celiaca dell'adulto*, Agg.Med. 1999-23-81.
- 4) Persico G., Persico L., *La diarrea cronica ribelle di una vecchia signora*, Policlinico Sez.Prat. 1998-105-655.
- 5) Catassi C., *To screen or not to screen? Il caso della celiaca*, Rec.Prog.Med. 1996-87-519.
- 6) Catassi C., Fabiani E., Ratsch I.M. et al., *The celiac iceberg in Italy. A multicentre antigliadin antibodies screening for celiac disease in school-age subjects*, Acta Paediatr.Suppl. 1996-412-29.
- 7) Case records of the Massachusetts General Hospital, *Case n° 34-1999*, N.Engl.J.Med. 1999-341-1530.
- 8) Case records of the Massachusetts General Hospital, *Case n° 23-2001*, N.Engl.J.Med. 2001-345-276.
- 9) Semrad C.E., Chang E.B., *Malabsorption syndromes. Celiac disease*. In: Goldman L., Bennett J.C. Cecil *Textbook of Medicine*, W.B. Saunders Company ed. Philadelphia, London, Toronto, Sidney, XXI ed. 2000, p. 719.
- 10) Ciditira P.J., *Celiac disease*. In: Yamada T., Alpers D.H., Laine L., Owyang C., Powell D.W., *Textbook of Gastroenterology*. Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, New York, Baltimore, III ed. 1999, volume two, p. 1662.
- 11) Yansey K.B., Lawley T.J., *Immunologically mediated skin disease*. In: *Harrison's principles of internal medicine*, McGraw-Hill ed. New York, XIV ed. 1998, volume two, p.1871.
- 12) Carroccio A., Iannitto E., Cavataio F. et al., *Sideropenic anemia and celiac disease: one study, two points of view*, Dig.Dis.Sci. 1998-43-673.
- 13) Corazza G.R., Valentini R.A., Andreani M.L. et al., *Subclinic celiac disease is a frequent cause of iron-deficiency anemia*, Scand.J.Gastro-enterol. 1995-30-153.
- 14) McIntire A.S., Long R.G., *Prospective survey of investigations in outpatients referred with iron-deficiency anemia*. Gut 1993-34-1102.
- 15) Persico G., Gimigliano I., Persico L., *Una giovane puerpera con flebotrombosi ilio-femorale s. post-gravidica, anemia sideropenica apparentemente refrattaria ed ipertransaminasemica*, Policlinico Sez.Prat. 2001 In corso di stampa.
- 16) Gonzales-Abraldes J., Sanchez-Fuejo A., Bessa X. et al., *Persistent hypertransaminasemia as the presenting feature of celiac disease*. Am.J.Gastroenterol. 1999-94-1095.
- 17) Hagander B., Berg N.D., Brandt L. et al., *Hepatic injury in adult celiac disease*, Lancet 1977-2-270.
- 18) Jacobsen M.B., Fausa O., Elgjo K. et al., *Hepatic lesion in adult celiac disease*, Scand.J.Gastro-enterol. 1990-25-656.
- 19) Volta U., De Franceschi L., Lari F. et al., *Celiac disease hidden by cryptogenic hypertransaminasemia*, Lancet 1998-352-26.
- 20) Not T., Horvat K., Hill I.D. et al., *Celiac disease risk in USA: high prevalence of antiendomysium antibodies in healthy blood donors*, Scand.J.Gastro-enterol. 1998-33-494.
- 21) Rostami K., Mulder C.J., Werre J.M. et al., *High prevalence of celiac disease in apparently healthy blood donors suggests a high prevalence of undiagnosed celiac disease in the Dutch population*, Scand.J.Gastro-enterol. 1999-34-276.
- 22) Farrel R.J., Kelly C.F., *Celiac sprue*, N.Engl.J.Med. 2002-345-180.

## SINDROME DI SHARP: PRESENTAZIONE DI UN CASO CLINICO

■ di Maurizio Maria Ciammaichella\*, Fabrizio Fabi\*, Rosa Maida\*, Carlotta Maida\*\*

\* UOD Medicina I per l'Urgenza (Dirigente Medico di II° livello: Dott. G. Cerqua);

\*\* UOD Medicina di Laboratorio I (Dirigente Medico II° livello: Dott. A. Pellegrinotti);  
Azienda Ospedaliera San Giovanni-Addolorata - Roma.

### ■ INTRODUZIONE

La connettivite mista o sindrome di Sharp è una rara malattia immunoflogistica del connettivo, caratterizzata da un insieme di fenomeni sintomatologici che si rinvencono separatamente nel LES, nella polimiosite, dermatomiosite, nella sclerosi progressiva sistemica e nella Artrite Reumatoide.

Tale connettivopatia è altresì contrassegnata dalla presenza costante di anticorpi anti RNP (ribonucleoproteine), i quali, come è noto, appartengono al gruppo degli anticorpi anti-ENA (Extractable nuclear antigen). Contrariamente a ciò che accade nel LES, l'interessamento renale è scarso o assente ed in oltre la metà dei casi il decorso è favorevole.

Trattandosi di un quadro morboso che deriva dalla mescolanza di fenomeni clinici propri delle connettivopatie testé citate, è possibile il riscontro in esso delle seguenti principali manifestazioni:

- Fenomeno di Raynaud, segni di sclerodermia, in specie digitale (sclerodattilia) talora con calcinosi e teleangectasie propri della sclerosi progressiva sistemica;

- artriti in specie metacarpo-falangee ed interfalangee prossimali, come accade nella AR;
- segni cutanei, come ad esempio rash malare e lesioni discoidi, sierositi e leucopenia, di comune rilievo nel LES;
- dolori muscolari, con debolezza dei muscoli prossimali coinvolti, rash eritematosi a tonalità lilla nel volto e talora con edema palpebrale violaceo (lilac ring) e cioè sintomi e segni che comunemente si rinvencono nella polimiosite e nella dermatomiosite.

### ■ CASO CLINICO

Riguarda una giovane donna di 28 anni che giunge alla nostra osservazione per un dolore di recente insorgenza, all'emitrorace sinistro, che si acuisce con gli atti del respiro e con i movimenti. Dalla indagine anamnestica non emerge null'altro di rilevante. All'esame obiettivo la paziente appare in condizioni generali buone, orientata e cosciente. La cute è calda ed asciutta. La temperatura corporea è di 37°C. La pressione arteriosa è di 130/80 mm di Hg.

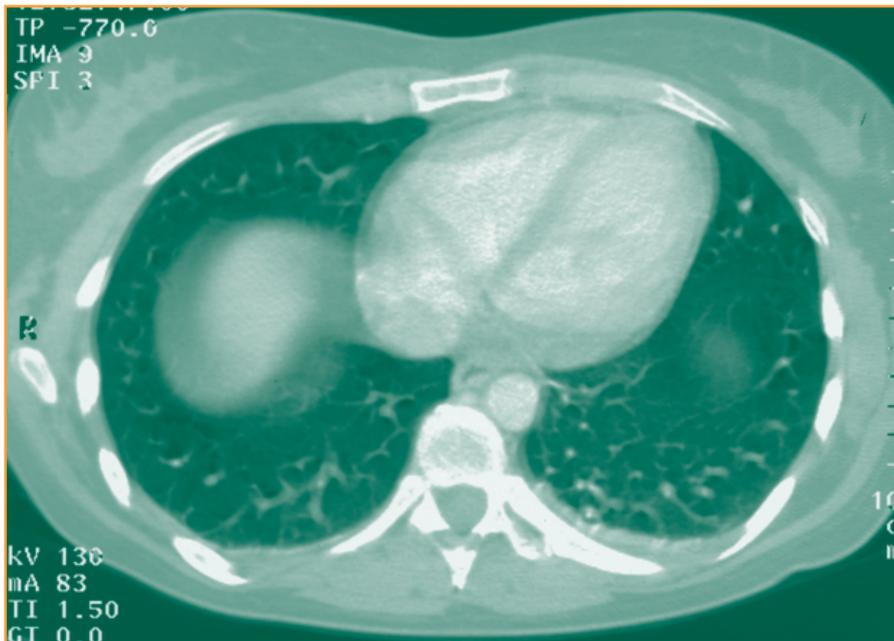
All'auscultazione del torace si

apprezzano rari sfregamenti in sede basale sinistra. L'addome è trattabile, non dolente né dolerabile su tutto l'ambito. Gli organi ipocondriaci sono nei limiti della norma.

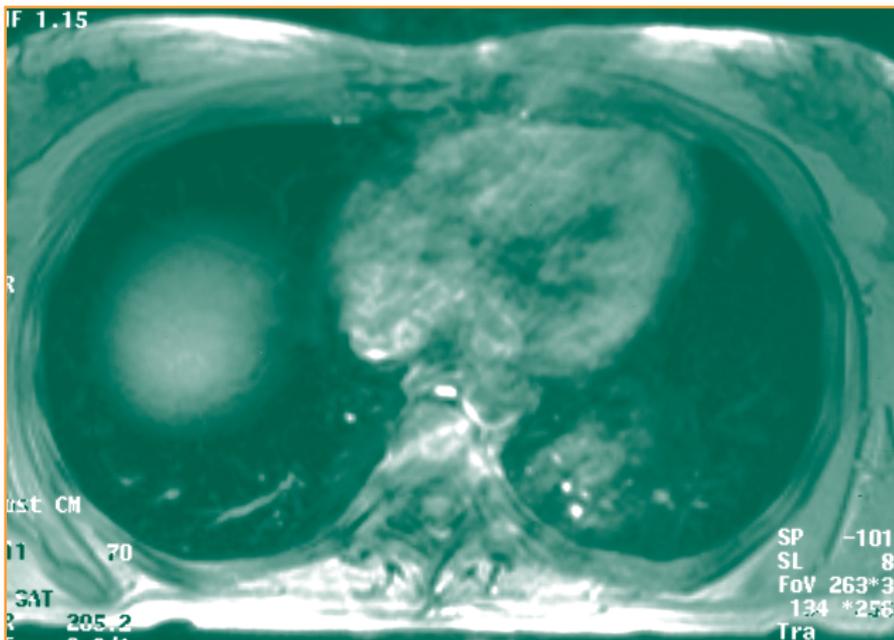
La peristalsi è normale I polsi periferici sono tutti presenti, ampi e simmetrici. Non si rinvencono segni di anormalità neurologiche.

Gli esami effettuati danno i seguenti esiti:

- ECG: Ritmo sinusale;
- FC: 80/m;
- RX torace: non apprezzabili alterazioni pleuroparenchimali in atto, ombra cardiaca nei limiti;
- Ecocardiogramma transtoracico: modesto versamento pericardico posteriore, lieve insufficienza mitralica;
- Spirometria: esame nei limiti della norma, riduzione della capacità diffusiva del 40% sul valore corretto per il volume alveolare;
- TAC torace con MDC: aorta toracica normale per calibro e decorso senza segni di dissecazione. Non si rilevano tumefazioni linfonodali o di altra natura, ilomediastiniche. Assenza di alterazioni densitometriche focali del parenchima polmonare. Sottile



■ Foto 1 - TAC TORACE con MDC: falda di versamento pleurobasale sinistro.



■ Foto 2 - RMN mediastino: falda di versamento basale sinistro.

- falda di versamento pleurico medio-basale sinistro (foto 1);
- RMN mediastino: (esame eseguito con sequenze T1 pesate su piani di scansione assiali, sagittali e coronali) minimo ispessimento pleurico associato a minima falda di versamento in sede basale sinistra (foto 2);
- Esami ematochimici: tra gli

esami effettuati figurano i seguenti reperti anormali: ANA: presenti (speckled 1:2500); anticorpi anti-RNP: presenti 35U (VN: 0-20), PCR 4.35 (VN<0.3 mg%). VES 1° ora 28 (VN 13 mmh);  $\alpha$  1-Glicoproteina acida: 4.9 (VN 2-5 mg/dl). IGG 2214 (VN 880-1800 mg%).

## ■ CONCLUSIONI

Sulla scorta dei dati sintomatologici e dei reperti di laboratorio e strumentali, il quadro clinico testè descritto appare ascrivibile, come forma oligosintomatica, alla cosiddetta Malattia mista del tessuto connettivo, nota anche con l'eponimo di Sindrome di Sharp. Le uniche anomalie somatiche con cui l'affezione si è manifestata e cioè le sierositi pleurica e pericardica, appaiono nella nostra paziente di estrazione lupica, pur essendo risultati negativi i test sierologici che di regola contrassegnano il LES. Gli ANA ad alto titolo (1:2500) del tipo speckled, come si osserva in genere quando esistono anticorpi anti-ENA, e l'esito positivo della ricerca degli anticorpi anti-RNP, che del gruppo degli ENA fanno parte, hanno comunque permesso, malgrado le oligosintomaticità, la identificazione nosografica del quadro morboso. La paziente è stata perciò sottoposta alla terapia cui si ricorre in questi casi e cioè alla cura cortisonica con prednisone, alla dose di 1 mg/Kg/die. ■

## BIBLIOGRAFIA



- AA: VV.: *La reumatologia in Italia, dalle origini ai nostri giorni*. Milano, Reumatismo, 1989.
- BALINT G.: *Rheumatology: state of art*. Amsterdam, Elsevier, 1992.
- CARCASSI U.: *Trattato di reumatologia*, Roma, SEU, 1993.
- CERVINI C.: *Reumatologia, dall'immagine alla diagnosi*, Torino, UTET, 1991.
- COLOMBO B.: *Reumatologia*, Milano, Cortina, 1990.

## CORSI ECM - INIZIO MAGGIO/GIUGNO

1. ECOGRAFIA INTERVENTISTICA E GASTROENTEROLOGICA (Osp. S. Camillo - inizio 06/05/2002)
2. CLINICA PSICOSOMATICA E PSICO-ONCOLOGIA. L'EQUIPE OSPEDALIERA AL LAVORO (Osp. S. Maria della Pietà - inizio 06/05/2002)
3. CLINICA E TERAPIA DELLE MALATTIE INFETTIVE (Policlinico Umberto I° - inizio 08/05/2002)
4. EMERGENZE ARITMICHE E DEFIBRILLAZIONE PRECOCE (Osp. Civ. Colferro - inizio 08/05/2002)
5. CHIRURGIA MAXILLO-FACCIALE (Osp. C. Forlanini - inizio 10/05/2002)
6. LA TERAPIA ANTALGICA NEL PERIODO PERI E POST OPERATORIO (Osp. S. Giovanni - inizio 10/05/2002)
7. CHIRURGIA ORALE (Osp. Civ. Marino - inizio 11/05/2002)
8. IL LABORATORIO DI MICROBIOLOGIA NEL TERZO MILLENNIO (Osp.: Forlanini - S. Spirito - G. Eastman - S. Pertini - inizio 14/05/2002)
9. ISTEROSCOPIA DIAGNOSTICA ED OPERATIVA (Osp.: S. Giovanni-S. Carlo di Nancy-Cristo Re - inizio 15/05/2002)
10. ECONOMIA E MANAGEMENT SANITARIO: LEGISLAZIONE E CONTRATTO - CRITERI DI FINANZIAMENTO (Osp. S. Spirito - inizio 15/05/2002)
11. FARMACOLOGIA E LEGISLAZIONE FARMACEUTICA (Osp. S. Giovanni - inizio 15/05/2002)
12. EMATOLOGIA PRATICA (Osp. S. Spirito - inizio 16/05/2002)
13. EMERGENZE MEDICHE (ASL RM E - Osp. Oftalmico - inizio 17/05/2002)
14. ECOGRAFIA ADDOMINALE: CONFRONTO CON ALTRE METODICHE DIAGNOSTICHE (Osp. Nuovo Reg. Margherita - inizio 20/05/2002)
15. ECOGRAFIA ADDOMINALE D'INTERESSE CHIRURGICO (Osp. Civ. Frosinone - inizio 22/05/2002)
16. TECNICHE ENDOSCOPICHE IN GINECOLOGIA (Osp. Civ. Anagni - inizio 23/05/2002)
17. QUALITÀ E ACCREDITAMENTO NELLE AZIENDE OSPEDALIERE E AZIENDE USL (Osp. Oftalmico - inizio 24/05/2002)
18. CHIRURGIA ARTROSCOPICA SPALLA E GINOCCHIO (Osp. Fatebenefratelli - inizio 28/05/2002)
19. CHIRURGIA VITREO-RETINICA (Osp. S. Carlo di Nancy - inizio 28/05/2002)
20. LE CONDOTTE SUICIDARIE E PARASUICIDARIE (Osp. S. Giovanni - inizio 28/05/2002)
21. PIANIFICAZIONE FAMILIARE (Osp. Civ. Palestrina - inizio 28/05/2002)
22. URGENZE ED EMERGENZE IN CARDIOLOGIA (Osp. S. Giovanni - inizio 28/05/2002)
23. EMERGENZE IN NEFROLOGIA E DIALISI (Osp. S. Spirito - inizio 29/05/2002)
24. CORSO DI AGGIORNAMENTO IN CARDIOLOGIA GERIATRICA (Osp. S. Camillo - inizio 30/05/2002)
25. CORSO BASE DI ECONOMIA SANITARIA (Ist. Materno - Regina Elena - inizio 31/05/2002)
26. ECONOMIA E MANAGEMENT SANITARIO: ORGANIZZAZIONE E GESTIONE DEI SERVIZI SANITARI (Osp. S. Spirito - inizio 25/06/2002).

### 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: E. Accivile, L. Capurso, A. Centra, F. De Marinis, G. De Simone, E. Fedele, E. Giovannini, L. Persico, Q. Piacevoli
- Consiglieri di Diritto: F. Condò, L. Benedettelli, A. Campagnano Bruckmann, S. Castorina, G.M. Iadarola, A. Perrone, G. Visco
- Revisori dei Conti: L. Cardillo, F. De Nuccio, F. De Santis
- 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: E. Accivile, L. Cardillo, D. Manfellotto, L. Persico, V. Rulli, G. Visco
- Coordinamento redazionale: P. Colletta
- Grafica e impaginazione: Edizioni Primus
- Stampa: Nuova Tipografia Loffari