Anno IX N. 4 • Aprile 2006

Bollettino della Facoltà di Medicina e Chirurgia
dell'Università Politecnica delle Marche

LETTERE DALLA FACOLTÀ

LETTERA DEL PRESIDE

L'ultimo numero di *Medicina e Chirurgia* (31/2006) è dedicato a celebrare i venti anni della Conferenza Permanente dei Presidenti di Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia, coincidenti con i venti anni di riforme degli studi universitari culminate nelle revisioni degli Ordinamenti Didattici degli anni 1986, 1996 e 1999, nonchè nella ristrutturazione finale prevista dal recente DL 270/2004.

Il fascicolo contiene tra l'altro un interessante scritto di Cesare Meloni, già Preside della Facoltà di Medicina e Chirurgia di Pavia, che ripercorre la storia e sintetizza i contenuti degli ordinamenti succedutisi in questi ultimi anni, segnalando i progressi realizzati, ma anche valutando criticamente i propositi non realizzati, i risultati non raggiunti e presentando, alla fine, alcune lucide proposte che possono permettere di superare le attuali difficoltà.

Senza citare ora gli indiscussi vantaggi che, in molti settori, la riforma ha apportato ed il cambiamento sostanziale registrato in molti aspetti del processo formativo, val la pena soffermarsi sulle opere incompiute, proprio per trarre da questa riflessione spunti per l'azione futura.

Non v'è dubbio che il tentativo di contrastare la frammentazione dell'insegnamento mediante la costituzione dei corsi integrati non ha raggiunto l'obiettivo che si era prefisso: questi corsi, che qualcuno ha opportunamente definiti disintegrati, in molti casi sono risultati un *collage* di insegnamenti separati, ciascuno col proprio programma, il proprio insegnamento e la propria valutazione, quest'ultima impropriamente presentata come unica, ma in realtà media non ponderata dei voti.

La mancata integrazione ha comportato il fallimento di un altro obiettivo della riforma, che era quella della riduzione del numero degli esami, in realtà mai abbastanza gradita agli studenti, ma necessaria per l'integrazione dell'apprendimento; ne ha risentito ovviamente anche l'adeguamento dei programmi alla proposta di un *core curriculum* nazionale, in buona parte disattesa, venendo così a mancare la realizzazione dei contenuti necessari al conseguimento degli obiettivi definiti.

Non ha avuto sviluppo la figura ed il ruolo del tutore, essenziale nel progetto di riduzione della "mortalità studentesca", ma soprattutto non ha avuto adeguata crescita la formazione pratica degli studenti, che continuano a raggiungere un alto livello culturale ma non un'adeguata competenza professionale. Al proposito il progetto OSCE descritto in altra parte di questo Bollettino, in atto nella nostra Facoltà, vuole essere una prima risposta a questa esigenza di formazione professionalizzante. In realtà la prova pratica comune agli insegnamenti di Clinica Medica e Clinica Chirurgica rappresenta un'anticipazione dell'insegnamento di Metodologia clinica sistematica preconizzato da Meloni e definito nel *core curriculum* come Ambito di Clinica Medica e Clinica Chirurgica.

L'intervento di Meloni ha avuto ampia eco nel mondo accademico tanto da portare all'apertura di un Forum permanente di discussione sul percorso formativo dei futuri medici, Forum che apparirà nel prossimo numero di *Medicina e Chirurgia* in distribuzione in questi giorni.

Tullio Manzoni
Preside della Facoltà

SOMMARIO

EDITORIALE 2
In vitro veritas? La valutazione di laboratio della sensibilità degli antibiotici nell'era post-antibiotica
di Pietro E. Varaldo

VITA DELLA FACOLTÀ 6
Corsi Monografici - Seminari - Forum di Scienze Umane
Prova OSCE - La Biblioteca - Viaggio d'istruzione in Zambia
a cura di Giovanni Danieli

LE DELIBERE DEL CONSIGLIO DI AMMINISTRAZIONE 12
a cura di Ugo Salvolini

FORUM MULTIPROFESSIONALI DI SCIENZE UMANE 13
Dai sintomi ai segni al significato nella scienza e nella pratica medica - Seconda parte: Fare diagnosi
di Bernardo Nardi, Ilaria Capecci

ABSTRACT DI RICERCA 18
D. Minardi *et Al.*, R. Sarzani *et Al.*, A.B. Galosi *et Al.*, O.. Cironi *et Al.*, G. Balercia *et Al.*, G. Ferretti *et Al.*
a cura di Francesco Alò

ALBUM 23
Bartolomeo Eustachio (m. 1574)
di Annamaria Raia

DIGNITÀ DI STAMPA 27
Efficacia della terapia enzimatica sostitutiva nella Mucopolisaccaridosi I: follow-up clinico e strumentale
di Rita D'Ascenzio e Orazio Gabrielli

CORSI MONOGRAFICI 37
La ricerca di linee guida in internet
di Laura Morbidoni

CONVEGNI 42
Emergenza obesità - Terapia delle malattie autoimmuni

LIBRI 45
Uomini e luoghi della cultura nelle Marche
di Tullio Manzoni

APRILE IN FACOLTÀ 46

LA POESIA DI PINA VIOLET 47

AGENDA DELLO SPECIALIZZANDO 48

PIETRO E. VARALDO
Istituto di Microbiologia e Scienze Biomediche
Università Politecnica delle Marche

In vitro veritas? La valutazione di laboratoio della sensibilità agli antibatterici nell'era post-antibiotica

Grazie alla penicillina tornerà a casa!

THANKS TO PENICILLIN HE WILL COME HOME! Così, alla fine della seconda guerra mondiale, recitava una delle prime pubblicità della penicillina, in un'*affiche* in cui la scritta sovrastava l'immagine di un soldato ferito, soccorso da un altro uomo in divisa con una croce rossa intorno al braccio. Un'immagine simbolo dei primi tempi dell'era antibiotica. Quando un'umanità ancora incredula era convinta di aver trovato, come per miracolo, l'arma per sconfiggere per sempre uno dei cavalieri dell'apocalisse: quelle malattie, quelle pestilenze, quelle infezioni che da sempre, nella storia dell'uomo, avevano costituito uno dei flagelli più devastanti e irrimediabili.

Da una guerra lampo a una guerra di trincea

Purtroppo, la fiducia di sgominare i batteri in una sorta di guerra lampo non aveva fatto i conti con la capacità dei batteri stessi (che hanno un tempo di generazione straordinariamente breve ed una innata capacità di modificare e adattare il proprio assetto genetico) di sviluppare e selezionare un'infinita gamma di antibiotico-resistenze. Gli stafilococchi divenuti resistenti alla penicillina grazie alla produzione di penicillinasi, che imperversarono negli anni '50 e di cui si riuscì ad aver ragione solo con l'avvento delle penicilline penicillinasi-resistenti e delle prime cefalosporine, inaugurarono una nuova fase. In cui, abbandonata l'illusione di una vittoria lampo, si faceva strada l'idea di una sorta di guerra di trincea: oggi un nuovo antibiotico capace di superare una resistenza, che sarà domani reso obsoleto da una nuova resistenza, a cui sapremo però contrapporre un altro nuovo antibiotico, e così via. Ma ben presto gli osservatori più attenti e disincantati cominciarono a rendersi conto che questa lotta di posizione non poteva durare in eterno (*although in the past there was always a new antibiotic in our future, this is no longer the case*[1]), e che le maggiori *chances* di successo finale non le avevamo noi, ma i batteri (*the bacteria will not give in, the drug companies will*[2]).

Verso un'era post-antibiotica?

Al di là di vecchi e nuovi eccessi di pessimismo o di ottimismo (*Cassandra vs. Pangloss*[3], *The Dark Scenario vs. The Bright Scenario*[4]), è un fatto che nell'ultimo quarto di secolo le resistenze sono aumentate enormemente, nei batteri Gram-positivi come nei Gram-negativi, nei patogeni ospedalieri come in quelli comunitari[5-9]. Per contro, le scoperte di nuovi antibiotici sono in declino da tempo, anche per i perduranti effetti negativi dei vecchi errori strategici di molte compagnie farmaceutiche, che verso la fine degli anni '80 avevano sensibilmente ridimensionato la ricerca (tanto lunga e costosa quanto incerta negli esiti) di nuovi antibiotici[10], limitandosi a progetti ridotti o circoscritti a settori specifici[11]. Questo ridimensionamento ha colpito soprattutto lo sviluppo di antibiotici realmente nuovi: non cioè l'ennesima cefalosporina, o l'ennesimo macrolide, o l'ennesimo fluorochinolone, bensì nuovi antibiotici attivi su nuovi bersagli, che insieme ai nuovi vaccini costituiscono la sola speranza di arginare il fenomeno dell'antibiotico-resistenza[2,12]. Negli ultimi 40 anni, dopo la scoperta (italiana) della rifampicina a metà degli anni '60, una sola classe realmente nuova di antibiotici è stata introdotta nell'uso clinico: gli oxazolidinoni, circa 5 anni fa. E mentre le più autorevoli riviste mediche, sia di settore che generali, hanno dedicato e continuano a dedicare interi fascicoli al tema drammatico della resistenza batterica agli antibiotici[2,4,13-20], da tutti ormai percepito come uno dei grandi scenari di crisi della medicina moderna, sempre più spesso viene evocato (magari provocatoriamente) lo spettro epocale di un'incombente era post-antibiotica[13,16]: una nuova era in cui disporremo sì di antibiotici, che però saranno in gran parte inefficaci; una nuova era che sotto molti aspetti sarà poco più di un triste ritorno all'era pre-antibiotica.

UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE

Non "se", ma "quando"

Proprio l'uso e la diffusione degli antibiotici, attraverso la pressione selettiva, favoriscono la resistenza[21]: il cui sviluppo, una volta che un antibiotico è entrato nell'uso clinico, non è una questione di "se", ma solo una questione di "quando"[12]. Eppure, si fa fatica a contenere il consumo di antibiotici, oggetto di un approccio spesso quasi consumistico (*a pill for every ill*) favorito in fondo un po' da tutti (pazienti, medici, farmacisti, industrie farmaceutiche)[22]. Ai disastri conseguenti all'abuso e al cattivo uso di questi farmaci si aggiunge il fatto che più della metà degli antibiotici prodotti nel mondo sono massicciamente destinati ad usi non medici (in agricoltura, o come additivi dietetici per animali sottoposti ad allevamento intensivo)[23,24]. Per di più, diverse evidenze sperimentali sono concordi nell'indicare che anche un'eventuale riduzione dell'uso degli antibiotici (e della relativa pressione selettiva) difficilmente potrà produrre un'effettiva riduzione delle resistenze già presenti negli ospedali e nella comunità, in serbatoi umani e animali[25].

Meglio resistente che virulento

Molti concetti convenzionali riguardo alla resistenza stanno cambiando, per esempio riguardo ai rapporti fra resistenza e patogenicità. Per un batterio, oggi, è forse più vantaggioso essere resistente che essere virulento, soprattutto in ambiente ospedaliero[26]. D'altronde, la crescente attenzione per la *fitness* batterica e le sue implicazioni non solo ecologiche, ma anche mediche, ci ha insegnato come i determinanti di resistenza e quelli di virulenza siano spesso associati: nei patogeni nosocomiali, ma anche in quelli comunitari. Basti pensare (per citare una nostra esperienza) alla recente scoperta di una tanto stretta quanto insospettata associazione, in ceppi clinici di *Streptococcus pyogenes*, fra la resistenza all'eritromicina e la capacità di invadere cellule respiratorie umane[27]. Questi ceppi saranno in grado di sfuggire ad ambedue le principali classi di antibiotici antistreptococcici: ai ß-lattamici (farmaci strettamente extracellulari) grazie alla localizzazione intracellulare, e ai macrolidi (capaci di penetrare e concentrarsi nelle cellule) grazie alla resistenza.

In vitro vs. in vivo

In questo clima in cui le antibiotico-resistenze appaiono sempre più diffuse e minacciose, anche il ruolo del laboratorio di microbiologia clinica nel valutare sensibilità e resistenze è oggetto di trasformazioni e di ripensamenti[28]. Il cuore del problema resta il tenue, e talora ambiguo, legame fra i fenomeni *in vitro* e i fenomeni *in vivo*, fra il dato di laboratorio e la sua rilevanza clinica[29]: ossia, nella fattispecie, il valore predittivo (nel malato) dei test di sensibilità (in laboratorio). Al sano scetticismo di alcuni si contrappone la convinzione dei più di poter riuscire a trovare una soluzione accettabile per i vari problemi[29]. Di certo, in termini di predittività, il dato "resistenza" sarà più sicuro e affidabile del dato "sensibilità"[30]. Infatti, se i test di laboratorio indicano che un ceppo batterico isolato da un'infezione è resistente *in vitro* ad un particolare antibiotico, è praticamente da escludere che quell'antibiotico possa essere efficace per il trattamento di quell'infezione. Mentre non è necessariamente vero l'inverso: se cioè un ceppo clinico risulta sensibile *in vitro* ad un particolare antibiotico, non abbiamo nessuna reale garanzia che la terapia con quell'antibiotico risulterà efficace. L'efficacia terapeutica dipende infatti anche da una molteplicità di altri fattori, come la sede dell'infezione, le proprietà farmacologiche dell'antibiotico, la concomitanza di altre condizioni morbose, l'efficienza delle difese specifiche e aspecifiche, ecc. Sicché, mentre la "resistenza" *in vitro* è condizione sufficiente per una decisione clinica (ancorché di segno negativo, trattandosi di escludere l'antibiotico in questione), la "sensibilità" *in vitro* è condizione necessaria ma non sufficiente alla decisione clinica (in positivo, riguardo cioè a quale antibiotico usare).

L'antibiogramma, in altre parole, più che dirci

UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE

quale antibiotico usare, ci dirà quali antibiotici non usare.

Endpoint e "magici" *breakpoint*

Ma è poi proprio vero che la resistenza *in vitro* sia così tassativamente predittiva di un fallimento terapeutico? Ancora citando una nostra esperienza (un *trial* clinico che è stato il più vasto nel suo genere), la maggior parte dei ceppi di *S. pyogenes* isolati da pazienti trattati con macrolidi, ma rivelatisi in laboratorio macrolido-resistenti, risultavano nondimeno eradicati[31]. E sempre in tema di infezioni streptococciche, è il caso di ricordare la documentata capacità della penicillina di aver ragione di polmoniti pneumococciche causate da ceppi moderatamente penicillino-resistenti[32]. Che significa tutto ciò? Che un ceppo può essere resistente *in vitro* a un antibiotico a cui risponde *in vivo*? Ma evidentemente no: se il ceppo davvero risponde vuol dire che non è resistente, se mai è la sua resistenza *in vitro* che andrà riconsiderata[28]. In fin dei conti, la resistenza e la sensibilità *in vitro* non sono che convenzioni, risultanti dal confronto del valore determinato in laboratorio (l'*endpoint*, ossia il diametro dell'alone di inibizione nell'antibiogramma o la minima concentrazione inibente nei test quantitativi) con valori di riferimento prestabiliti (i *breakpoint*). Qualcuno ha parlato di *magic breakpoints*[30], proprio per sottolinearne il significato tanto cruciale quanto insondabile ed arcano per il comune laboratorio, dove ci si limita ad etichettare come resistenti i ceppi che superano questa "magica" soglia.

Verso un'interpretazione sempre più difficile e complessa dei dati di laboratorio

L'antibiotico-resistenza non è quel fenomeno "definitivo" che molti credono che sia. Se sugli aspetti qualitativi della resistenza siamo sempre più e meglio edotti, sui suoi aspetti quantitativi le nostre conoscenze restano invece alquanto carenti, e ciò vale in particolare per i tentativi di stabilire dei *breakpoint* che abbiano un valore clinico[29]. La necessità di fornire dati *in vitro* che siano sempre più affidabili e predittivi non ha certo portato, né tanto meno porterà, ad una semplificazione, ma semmai ad una sempre più complessa, laboriosa e difficile interpretazione dei risultati *in vitro*[28]. Indicativa di questo *trend* è l'evoluzione dei documenti al riguardo pubblicati dal principale fra gli enti che emanano *breakpoint*: l'americano *National Committee for Clinical Laboratory Standards* (NCCLS), recentemente ribattezzato *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI). Nei primi di tali documenti (fine anni '70 – metà anni '80), tutti i *breakpoint*, differenziati solo in base all'antibiotico, erano elencati in un'unica grande (ma semplicissima) tabella. Più tardi (fine anni '80 – metà anni '90) cominciano a uscire delle tabelle aggiuntive con *breakpoint* differenziati per particolari microrganismi. Verso la fine degli anni '90 si passa ad un approccio totalmente nuovo, con l'abolizione della vecchia mega-tabella, che viene scorporata in una serie di tabelle separate per specifici gruppi di batteri. Ma non è finita: da qualche anno già alcuni *breakpoint* cominciano ad essere differenziati anche a seconda del sito di infezione, ed è probabile che in futuro ci toccherà differenziarli anche in base al livello e al meccanismo della resistenza, e chissà a quali altri parametri ancora.

Bibliografia

1) Shlaes DM. Vancomycin-resistant bacteria. Infect Control Hosp Epidemiol 13, 193-4, 1992.
2) AA.VV. Science 264, 15 Apr 1994.
3) Pimm S. Cassandra versus Pangloss. Nature 372, 512-3, 1994.
4) AA.VV. Emerg Infect Dis 11, Jun 2005.
5) Kunin CM. Resistance to antimicrobial drugs - a worldwide calamity. Ann Int Med 118, 557-61, 1993.
6) Murray B.E. Can antibiotic resistance be controlled? N Engl J Med 330, 1229-30, 1994.
7) Hawkey PM. Action against antibiotic resistance : no time to lose. Lancet 351, 1298-99, 1998.
8) Levy SB. Multidrug resistance - A sign of the times. N Engl J Med 338, 1376-8, 1998.

9) Farr BM, Salgado CD, Karchmer TB, Sherertz RJ. Can antibiotic-resistant nosocomial infections be controlled? Lancet Infect Dis 1, 38-45, 2001.
10) Greenwood D. Tarnished gold: sixty years of antimicrobial drug use and misuse. J Med Microbiol 43, 395-6, 1995.
11) Norrby SR, Nord CE, Finch R. Lack of development of new antimicrobial drugs: a potential serious threat to public health. Lancet Infect Dis 5, 115–19, 2005.
12) Walsh C. Where will new antibiotics come from? Nature Rev Microbiol 1, 65-70, 2003.
13) AA.VV. Science 257, 21 Aug 1992.
14) AA.VV. Trends Microbiol 4, Oct 1996.
15) AA.VV. Br Med J 317, 5 Sep 1998.
16) AA.VV. Curr Opin Microbiol 1, Oct 1998.
17) AA.VV. Clin Infect Dis 33, Suppl 3, Dec 2001.
18) AA.VV. Clin Microbiol Infect 8, Suppl 3, Dec 2002.
19) AA.VV. Clin Infect Dis 36, Suppl 1, Dec 2003.
20) AA.VV. Clin Infect Dis 41, Suppl 4, Aug 2005.
21) Levy SB. The antibiotic paradox. Perseus Books, Reading, MA, USA, 2002.
22) Livermore D. Can better prescribing turn the tide of resistance? Nature Rev Microbiol. 2, 73-8, 2004.
23) Witte W. Medical consequences of antibiotic use in agriculture. Science 279, 996-7, 1998.
24) Anonimo. Will antibiotic misuse now stop? Nature Rev Microbiol. 1, 85, 2003.
25) Spratt BG. Antibiotic resistance: counting the cost. Curr Biol 6, 1219-21, 1996.
26) Courvalin P. Evasion of antibiotic action by bacteria. J Antimicrob Chemother 37, 855-69, 1996.
27) Facinelli B, Spinaci C, Magi G, Giovanetti E, Varaldo PE. Association between erythromycin resistance and ability to enter human respiratory cells in group A streptococci. Lancet 358, 30-3, 2001.
28) Varaldo PE. Antimicrobial resistance and susceptibility testing: an evergreen topic. J Antimicrob Chemother 50, 1–4, 2002.
29) Phillips I. The subtleties of antibiotic resistance. J Antimicrob Chemother 42, 5-12, 1998.
30) Sanders CC. A problem with antimicrobial susceptibility tests. ASM News 57, 187-90, 1991.
31) Varaldo PE, Debbia EA, Nicoletti G, Pavesio D, Ripa S, Schito GC, Tempera G & the Artemis Italy Study Group. Nationwide survey in Italy of treatment of *Streptococcus pyogenes* pharyngitis in children: influence of macrolide resistance on clinical and microbiological outcomes. Clin Infect Dis 29, 869-73, 1999.
32) Bishai W. The *in vivo–in vitro* paradox in pneumococcal respiratory tract infections. J Antimicrob Chemother 49, 433-6, 2002.

Corsi Monografici

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

1° Anno

4 - Biologia, Genetica e Biometria
Biologia ed epidemiologia del diabete, Prof. G. Principato, Prof.ssa F. Saccucci
5-26 Aprile 3 Maggio 2006, ore 15,00 Aula E

3° Anno

26 - Metodologia Clinica
Laparoscopia diagnostica, Prof. M. Guerrieri
29 Marzo, 5-26 Aprile 2006, ore 8,30 Aula E

4° Anno

9 - Diagnostica per Immagini e Radioterapia
Le apparecchiature per la diagnostica per immagine, Prof. A. Giovagnoni
29 Marzo, 5-26 Aprile 2006, ore 10,30 Aula A

28 - Odonto-otorinolaringoiatria
Emergenze ORL ed odontostomatologiche di interesse medico, Dott. M. Piemontese, Dott. M. Re
29 Marzo, 5-26 Aprile 2006, ore 8,30 Aula A

5° Anno

24 - Medicina Interna e Geriatria
Approfondimenti in tema di Ipertensione Arteriosa, Prof. A. Rappelli
29 Marzo, 5-26 Aprile 2006, ore 10,30 Aula E

6° Anno

7 - Clinica Chirurgica
Malattie infiammatorie croniche intestinali, Prof.ssa C. Marmorale, Dott. G. Macarri, Dott. W. Siquini
29 Marzo, 5 Aprile 2006, ore 15,00-18,00 Aula F

Corso di Laurea Magistrale in Odontoiatria e Protesi Dentaria

1° Anno

5 - Istologia
Biotecnologie per lo studio morfologico-dinamico delle cellule, Dott.ssa A. Pugnaloni
29 Marzo, 5-26 Aprile 2006, ore 16,30

6 - Anatomia
Anatomia dell'organo endocrino adiposo, Prof. S. Cinti
26 Aprile, 3-10 Maggio 2006, ore 14,30

20 - Medicina Interna e Geriatria
Approfondimenti in tema di ipertensione Arteriosa, Prof. A. Rappelli
29 Marzo, 5-26 Aprile 2006, ore 10,30

Corso di Laurea in Fisioterapia

1° Anno

2) Validazione ed utilizzo di strumenti di misura in riabilitazione, Prof.ssa M.G. Ceravolo
22, 29 marzo, 5 aprile 2006 ore 14,30-16,30
Aula Dipartimentale Scienze Neurologiche 5° piano

Corso di Laurea in Infermieristica

POLO DIDATTICO DI ANCONA

2° Anno

3) Il Counselling, DAI A. Giacometti
29 Marzo 5-26 Aprile 2006 ore 8,30 Aula D

3° Anno

3) Le urgenze vascolari, Prof. F. Alò
29 Marzo 5-26 Aprile 2006 ore 10,30 Aula D

Corso di Laurea in Ostetricia

2° Anno

2) Valutazione della coppia sterile, Dott. D. Pescosolido
5-19-26 Aprile 2006 ore 8,30 Aula I

Corso di Laurea in Tecniche di Laboratorio Biomedico

2° Anno

2) Marcatori tumorali, C. Rubini, A. Santinelli,
13 Aprile 2006, ore 9-11 Aula Morgagni Anatomia Patologica

3) Oncologia molecolare nella diagnosi clinica, Prof. S. Cascinu

20 Aprile 2006, ore 9-11 Aula Morgagni Anatomia Patologica

Corso di Laurea in Tecniche di Radiologia Medica, per Immagini e Radioterapia

1° Anno

2) I rivelatori nelle Attività di Fisica Sanitaria: dosimetria in radioterapia, rivelatori a termoluminescenza, rivelatori a stato solido nella registrazione dell'immagine digitale radiologica
Dott.ssa M. Giacometti, Dott.ssa S. Maggi
26 Aprile, 3-10 Maggio 2006, ore 8,30-10,30 Aula H

2° Anno

3) Prospettive della Tecnologia in Medicina Nucleare: PET, Dott. P. Cinti, G. Ascoli
29 Marzo, 5-12 Aprile 2006, ore 8,30-11,30 Aula H

3° Anno

3) Radioterapia Conformazionale della Prostata: immobilizzazione del paziente e riposizionamento, definizione dei bersagli e simulazione virtuale, irradiazione in conformazione, Dott. M. Cardinali, Dott.ssa G. Mantello
26 Aprile, 10 Maggio 2006, ore 9-12, Aula Didattica U.O. di Radioterapia - Azienda Ospedali Riuniti di Ancona

Seminari

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

2° Anno

16 - Immunologia
Il reperto dei linfociti T nell'immunosorveglianza verso tumori virus, indotti, Prof. G. Biasi
5 Aprile 2006, Aula A, ore 15,00

4° Anno

29 - Oftalmologia
Patologia vascolare della retina, Prof. C. Mariotti
3 Aprile 2006, Aula C ore 13,00-15,00

5° Anno

21 - Malattie infettive
Corretto uso degli antibiotici, Prof. F. Barchiesi
26 Aprile 2006, Aula G, ore 15,00

36 - Psichiatria
Disturbi dell'ansia e dell'umore in Medicina Generale, Prof. G. Borsetti
5 Aprile 2006, Aula G, ore 15,00

Forum

CMF5 - Deontologia

Prof. Adriano Tagliabracci *- Medicina Legale*
5° anno CLM Med. Chir. e CLM Odonto PD
1° anno delle altre Lauree Magistrali

29 Marzo - 5-26 Aprile 2006

Alcool, droghe, farmaci ed alterazioni comportamentali di rilevanza sociale

OSCE, prova pratica comune degli Esami di Clinica Medica e Clinica Chirurgica

Aroldo Fianchini, Armando Gabrielli

L'acquisizione delle abilità pratiche ha un ruolo centrale nell'educazione medica e la selezione di metodi adeguati per la valutazione di tali competenze è sicuramente di rilevante interesse. L'Esame Clinico Strutturato Obiettivo (OSCE) oggi si configura come uno dei più validi, affidabili ed oggettivi metodi volti ad evidenziare la competenza pratica posseduta da uno studente di Medicina e Chirurgia.

L'OSCE si articola in una serie di tappe definite stazioni; le stazioni sono in numero di dodici, in ciascuna di esse lo Studente sosta per 10 minuti; il tempo complessivo riservato all'intero percorso è quindi di 120 minuti. Lo Studente viene valutato per una sola abilità in ciascuna stazione. L'elenco delle stazioni è riportato nella tabella.

Nelle singole prove la verifica dei comportamenti richiede la presenza di un esaminatore munito di una griglia prestabilita che gli consente di seguire la successione degli atti compiuti dallo studente e di registrare il modo con cui li ha compiuti.

L'OSCE si svolge una volta per ogni sessione di esame, quindi quattro volte in un anno prima degli appelli destinati alla prova teorica. La prova teorica non può essere affrontata da Studenti che non abbiano superato la prova pratica; l'intervallo tra le due prove non può superare i dodici mesi.

L'esame può essere ripetuto senza alcuna limitazione in più sessioni successive

L'iscrizione all'OSCE avviene su internet per gruppi di studenti, contraddistinti da un numero progressivo.

Le singole stazioni dell'OSCE sono curate dai Docenti del Dipartimento; tutori sono gli Specializzandi di Medicina Interna e di Chirugia Generale degli ultimi anni.

La progettazione e la realizzazione del programma OSCE sono di Maria Giovanna Danieli, Alessandro Scalise e Walter Siquini.

Per consentire agli Studenti di affrontare la prova debitamente preparati, un ciclo di esercitazioni (laboratorio preclinico) relative alle abilità richieste viene svolto ogni anno nei mesi di marzo e di aprile per complessive 52 ore di attività didattica.

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche - Insegnamenti di Clinica Medica e di Clinica Chirurgica
Incontri di preparazione alla prova pratica AA 2005-2066
dal 28 marzo al 7 aprile e dal 15 al 26 maggio 2006 AULA F

1. Anamnesi			
Febbre di origine sconosicuta	28 marzo	ore 10,30	G. Danieli
2. Esame obiettivo generale			
Linfonodi superficiali	28 marzo	ore 11,30	P. Leoni
Eseguire un campo visivo, esaminare i riflessi pupillari, determinare il tono oculare con la pressione digitale	28 marzo	ore 14,00	Clinica Oculistica
Esaminare con l'oftalmoscopio un fondo oculare	28 marzo	ore 15,00	Clinica Oculistica
Sensibilità. Effettuare l'esame della forza e della motilità.	30 marzo	ore 10,30	M. Bartolini
Testare i riflessi normali e patologici osteotendinei e cutanei	30 marzo	ore 11,30	M. Bartolini
Eseguire esame delle articolazioni	31 marzo	ore 10,30	Cl Ortopedica
Studio di un versamento articolare	31 marzo	ore 11,30	Cl Ortopedica
Eseguire l'esame obiettivo delle mammelle e dei linfonodi ascellari	31 marzo	ore 14,00	C. Marmorale
Esaminare la circolazione venosa	24 maggio	ore 14,00	F. Alò
Eseguire l'esame del cavo orale, compreso lo stato della dentatura, della mucosa e delle ghiandole salivari	18 maggio	ore 10,30	Cl Odonto
3. Esame obiettivo cardiovascolare			
Eseguire l'ispezione, la palpazione, l'ascoltazione del cuore. Misurare la frequenza cardiaca centrale e periferica	30 marzo	ore 14,00	Clinica Medica
4. Esame obiettivo polmonare			
Eseguire l'ispezione con descrizione della regione toracica Effettuare la palpazione del torace e la misurazione della frequenza respiratoria.	31 marzo	ore 15,00	A. Fianchini

Effettuare la percussione del torace. Ascoltare il torace e descriverne i reperti	31 marzo	ore 16,00	A. Fianchini
5. Esame obiettivo dell'addome			
Ispezionare, palpare, percuotere e ascoltare l'addome per l'individuazione delle patologie addominal			
Eseguire l'esame obiettivo di fegato e milza			
Eseguire l'identificazione e la delimitazione di una ascite	4 aprile	ore 10,30	W. Siquini
Eseguire l'esame obiettivo di rene, ureteri, vescica, la manovra di Giordano e identificare i punti ureterali			
Rilevare i segni obiettivi di ernia inguinale	4 aprile	ore 11,30	W. Siquini
6. Abilità e attività professionalizzanti mediche			
Effettuare iniezioni intradermiche, intramuscolo, sottocute	7 aprile	ore 10,30	M.G. Danieli
Eseguire prelievi di sangue venoso da una vena periferica e dal dito. Profilassi post-esposizione	7 aprile	ore 11,30	M.G. Danieli
Inquadrare il bilancio glicidico (OGTT …) e verificare, con gli opportuni accertamenti l'ipotesi di diabete	4 aprile	ore 15.00	E Faloia
Insegnare al paziente la misurazione della glicemia e le modalità di somministrazione dell'insulina	4 aprile	ore 16.00	E Faloia
Raccogliere ed avviare di campioni per esami colturali. Eseguire prelievo per tamponi	18 maggio	ore 14,00	Cl. Mal. Infettive
7. Abilità e attività professionalizzanti chirurgiche			
Posizionare un sondino naso-gastrico.	16 maggioore	10,30	C. Marmorale
Posizionare catetere vescicale nell'uomo e nella donna			
Eseguire una esplorazione rettale	16 maggio	ore 11,30	C. Marmorale
Eseguire fasciature e bendaggi ortopedici	7 aprile	ore 14,00	Clinica Ortopedica
Fornire il primo soccorso al traumatizzato	7 aprile	ore 15,00	Clinica Ortopedica
8. Diagnostica di Laboratorio, Immunologia Clinica ed Ematologia			
Effettuare, con opportune indagini, il monitoraggio delle terapia anticoagulanti	6 aprile	ore 10,30	P. Leoni
Allestire e leggere al microscopio striscio colorato di sangue periferico normale o patologico	6 aprile	ore 11,30	P. Leoni
Interpretare il profilo biochimico di uno squilibrio idro-elettrolitico	6 aprile	ore 14,00	Cl Medica
Eseguire l'interpretazione diagnostica di elettroforesi, immunodiffusione, immunoelettroforesi	6 aprile	ore 15,00	M. Montroni
Effettuare un esame microsc. di un sedimento urinario ed effettuare l'esame delle urine con stick	6 aprile	ore 16,00	M. Montroni
9. Diagnostica strumentale			
Posizionare sul diafanoscopio e descrivere le strutture anatomiche in una radiografia del torace, normale o patologica	16 maggio	ore 15.00	A. Giovagnoni
Posizionare sul diafanoscopio e riconoscere le alterazioni più comuni in una radiografia diretta dell'addome	16 maggio	ore 16.00	A. Giovagnoni
Registrare ed esaminare un ECG	30 marzo	ore 15,00	Clinica Medica
Interpretare un esame spirometrico ed emogasanalitico	30 marzo	ore 16,00	Clinica Medica
Interpretare i risultati di EMG-ENG / PESS / PEV	16 maggio	ore 14,00	F Logullo
Effettuare saturimetria ed emogasanalisi, somministrare ossigeno con la maschera di Venturi	4 aprile	ore 14,00	Cl. Medica
10. Manovre di Emergenza			
Valutare uno stato di perdita di coscienza	19 maggio	ore 10,30	A. Olivieri
Effettuare le procedure standard per la rilevazione dei parametri vitali in condizioni di emergenza. Calcolare GCS	19 maggio	ore 11,30	A. Olivieri
Effettuare un massaggio cardiaco esterno.Eseguire respirazione bocca a bocca e con Ambu	19 maggio	ore 14,00	E. Adrario
Effettuare la manovra di Haimlich. Praticare intubazione tracheale.			
Assistere a tecniche di tracheotomia	19 maggio	ore 15,00	E. Adrario
Realizzare una defibrillazione	19 maggio	ore 16,00	E. Adrario
11. Day Surgery			
Riconoscere le lesioni elementari cutanee e mucose	25 maggio	ore 10,30	A. Bertani
Medicare lesioni cutanee: ferite, piaghe, ulcere, fistole Eseguire correttamente bendaggi elastocompressivi e di contenzione	25 maggio	ore 11,30	A. Bertani
Medicare ustioni e piaghe da decubito	25 maggio	ore 14,00	A. Scalise
Preparare un campo sterile per un intervento di piccola chirurgia	25 maggio	ore 15,00	A. Scalise
Effettuare l'infiltrazione di un anestetico locale o applicare e rimuovere punti di sutura, emostasi con elettrobisturi	25 maggio	ore 16,00	A. Scalise
12. Comunicazione			
Informare il paziente e i congiunti circa patologie gravi e relativi trattamenti	23 maggio	ore 10,30	A. Gabrielli
Informare il paziente sul trapianto e la terapia antirigetto. Informare i parenti sulle modalità e di una donazione d'organo	23 maggio	ore 11,30	N. Cautero
Formulare diagnosi di morte Compilare la modulistica più frequente (ricetta medica, certificato)			
Compilare una relazione medica	18 maggio	ore 11,30	Medicina Legale
Fornire i consigli dietetici al soggetto con dislipidemia	23 maggio	ore 14,00	E Faloia

A CURA DI GIOVANNA ROSSOLINI

La Biblioteca

Dopo un lungo periodo di utilizzo esclusivo di periodici scientifici in cartaceo, la scelta dell'editoria elettronica, come canale di comunicazione, è sembrata una buona soluzione per dare "nuove opportunità" alla diffusione di notizie tra studiosi. La tecnologia Web consente, infatti, di anticipare il dialogo tra autore e lettore anche ad una fase precedente la pubblicazione (pre-print) attivando così i collegamenti ad altre opere. Con i periodici elettronici, senza dispersione di tempo, l'autore trasmette all'editore il contenuto dell'articolo e la possibilità di visione attraverso Internet. Il lettore ha la possibilità di cercare in rete , seguire i collegamenti, fare recensioni critiche, unendo qualità di contenuto e facilità di accesso. Si può, quindi, intuire il credito ottenuto dai periodici elettronici.
Questi ultimi hanno contribuito ad una migliore circolazione ed impatto della produzione scientifica, come pure l'accesso pieno all'articolo ha risolto, in gran parte, l'altissima richiesta degli utenti di documenti alle Biblioteche *(document-delivery)*. Elenco, quindi, altri periodici presenti *on-line* che possono essere visionati in *full-text*

Titolo	Editore	Vol.	On-line da
American journal of ophthalmology	Elsevier	125	1998
American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics	Elsevier	118	2000
American journal of otolaryngology	Elsevier	21	2000
American journal of pathology	ASIP	153	1998
American journal of preventive medicine	Elsevier	14	1998
American journal of respiratory and critical care medicine	ATS	156	1997
American journal of surgery	Elsevier	175	1998
American journal of surgical pathology	LWW		1996
Anaesthesia	Blackwell	53	1998
Anesthesiology	LWW		1995
Annales de chirurgie	Elsevier	125	2000
Annales d'urologie	Elsevier	35	2001
Annals of surgery	LWW		1996
Annals of thoracic surgery	Elsevier	62	1996
Archives de pédiatrie	Elsevier	7	2000
Archives medical research	Elsevier	30	1999
Archives of pathology and laboratory medicine	CAP	123	1999
Archives psychiatric nursing	Elsevier	14	2000
Basic research in cardiology	Springer	24	1997
Biochemical and biophysical research communications	Elsevier		1995
Biochemical and molecular medicine	Elsevier	54	1995
Biochemistry	ACS	1	1962
Biochimica et biophysica acta	Elsevier		1995

DAVIDE DRENAGGI
Clinica Malattie Infettive
Università Politecnica delle Marche

Viaggio d'istruzione in Zambia

L'Università Politecnica delle Marche e la Facoltà di Medicina e Chirurgia hanno patrocinato nel Novembre 2005 (dal 7 al 17) un viaggio d'istruzione in Zambia (Provincia del Copperbelt) organizzato dal Dr.Davide Drenaggi (Docente accompagnatore) in collaborazione con l'Associazione Liberato Zambia 2001 ,O.N.L.U.S.di Offagna (AN). Il viaggio cui hanno partecipato complessivamente sei studenti dei Corsi di Laurea in Medicina e Chirurgia e di Infermieristica della medesima Facoltà, aveva lo scopo di illustrare le problematiche socio-sanitarie di un Paese dell'Africa Sub Sahariana tramite visite sia a strutture sanitarie sia ad istituzioni sociali al fine di comprendere l'intera realtà.

Lo Zambia, 752.813 Km^2, 10 milioni di abitanti (12 ab/Km^2), è una Repubblica presidenziale; la lingua ufficiale è l'inglese, la religione prevalente è il cristianesimo. Il Copperbelt, 31.014 Km^2 , 2 milioni di abitanti; è la Provincia più urbanizzata: l'attività mineraria rappresentava la principale attività sino agli anni Settanta allorchè a causa della caduta del prezzo del rame, il settore minerario subì un grave tracollo determinando il declino economico del Paese che oggi è una delle nazioni più povere al mondo. La speranza di vita è di circa 37 anni, AIDS, malaria, tubercolosi e malnutrizione sono le principali cause di questo crollo; l'infezione da HIV ha una prevalenza del 20% arrivando al 35% nella fascia sessualmente attiva. La spesa sanitaria per abitante è di 27 dollari; la mortalità nei primi 5 anni di vita è la 12° più alta su 194 paesi, il 60% dei bambini sono malnutriti, circa 1/3 dei bambini in età scolare primaria non frequentano la scuola; più di 1.000.000 di ragazzi sono orfani.

Al vertice del sistema sanitario c'è il *Ministero della Sanità* da cui dipende l'*Ufficio Sanitario Provinciale* che controlla il *Distretto Sanitario Urbano e Rurale:* dal primo dipendono l'*Ospedale* e il *Dispensario Urbano*, dal secondo l'*Ospedale Distrettuale* e quello *Rurale*. Le varie strutture si differenziano per capacità di posti letto, possibilità diagnostiche (sempre limitate) e composizione dello Staff sanitario formato prevalentemente da infermieri e *clinical officers* (una figura intermedia tra medico e infermiere), essendo il personale medico presente nelle strutture di livello più elevato.

Nell'ambito di una pur breve visita è stata offerta agli studenti la possibilità di avere un quadro il più ampio possibile della realtà socio-sanitaria di un Paese dell'Africa Sub Sahariana visitando strutture di vario livello: l'assistenza di base (Health Center di Malaika), un Ospedale Rurale (St. Joseph's Mission Hospital), un Ospedale Distrettuale (St.Theresa's Mission Hospital), un Ospedale di riferimento regionale (Ndola Central Hospital) e due Ospedali Specializzati di riferimento nazionale quali l'Ospedale Ortopedico (Italian Zambian Ortopedic Hospital di Lusaka) e quello pediatrico (Arthur Davidson Children Hospital di Ndola).

Sono state illustrate le principali patologie e le problematiche di un Paese a scarse risorse economiche: gravi carenze strutturali, carenze di personale sanitario, le difficoltà sia in ambito diagnostico (mancanza di personale tecnico, di apparecchiature e materiali) che terapeutico, evidenziando uno dei maggiori problemi dei Paesi dell'Africa Sub Sahariana (e non solo!!!): l'accesso ai farmaci essenziali.

La visita di vari Centri, Strutture nei villaggi (anche in foresta) quali il lebbrosario di Cibote, i Centri per ragazzi disabili (DaGama Home, St.Teresa's Mission e St.Joseph's Mission), i Centri Nutrizionali (Malaika e Kantolomba), l'Orfanotrofio, villaggio di Kampelembe hanno senza dubbio permesso di evidenziare le grandi tematiche in ambito sociale: povertà, gravi carenze igieniche ed abitative, inadeguato sistema idrico (approvvigionamento dell'acua, il problema dell'acqua sicura), inadeguato livello igienico sanitario soprattutto "in foresta" (c.d. "*bush*"), gravi carenze alimentari con conseguente stato di denutrizione, il problema degli orfani, la piaga dell'alcoolismo. gli abusi sui minori e sulle donne, la stigmatizzazione dell'infezione da HIV/AIDS, il problema delle disabilità in un Paese dell'Africa SubSahariana.

A CURA DI UGO SALVOLINI

Consiglio di Amministrazione del 21 Febbraio 2006

Notizie sulle principali decisioni fornite dalla Ripartizione Organi Collegiali della Direzione Amministrativa

Il Presidente ha dato le seguenti comunicazioni:
- Entro il mese di giugno l'Università dovrà adottare la programmazione triennale del fabbisogno del personale;
- Le votazioni per il rinnovo delle rappresentanze studentesche sono fissate per i giorni 16 e 17 Maggio p.v.
- Il personale tecnico amministrativo ha proclamato lo stato di agitazione.

Sono stati adottati i seguenti provvedimenti:
1) Assegnazione contributi per acquisto nuove attrezzature scientifiche su fondi dell'anno 2005.
2) Assegnazione contributo per i progetti di ricerca presentati all'U.E. (6° Programma Quadro Unione Europea) agli Istituti ed ai Dipartimenti.
3) Ripartizione fondo di funzionamento Centri.
4) Riporto nel bilancio di previsione dell'es. fin. 2006 della somma di ? 652.000,00.

Sono state approvate le seguenti autorizzazioni ed individuazioni procedure di spesa:
1) Mobilità Progetto Leonardo 2005/2006.
2) Progetto eCapital 2006.
3) CSAL - Attività di supporto Linguistico per studenti italiani e stranieri del Programma Socrates/Erasmus.
4) Acquisizione prodotti Microsoft.

Sono stati autorizzati i seguenti contratti e convenzioni:
1) Donazione all'Istituto di Scienze Odontostomatologiche dalla Ditta CEFLA.
2) Accordo di collaborazione tra l'Ist.to di Biologia e Genetica e L'Università degli Studi di Verona.
3) Ist.to di Biotecnologie Biochimiche - contratto di ricerca Dott. Riccardo Petrelli.
4) Convenzione per l'istituzione di premi di laurea in memoria dell'Ing. Salvatore Valenti.
5) Convenzioni con la Società Conerobus S.p.A. per l'utilizzo del trasporto pubblico a favore del personale tecnico amministrativo (Trasporto urbano) e con la Società AnconaReteBus S.r.l. per l'utilizzo del trasporto pubblico a favore del personale tecnico amministrativo (Trasporto extraurbano).
6) Convenzione con l'Istituto Zooprofilattico Sperimentale dell'Umbria e delle Marche.
7) Convenzione con la Det Norske Veritas.
8) Convenzione con l'ALFEA.
9) Convenzione con l'Università degli Studi di Camerino.
10) Convenzione con l'Università di Cambridge.
11) Convenzione per il progetto di sorveglianza delle paralisi flaccide.
12) Convenzione con Regione Marche dati sensibili area sanitaria.

Sono stati autorizzati alcuni progetti per il miglioramento dei servizi dell'Ateneo ed alcune proroghe comprese quelle relative al personale di categoria B.
Sono inoltre state definite le procedure concorsuali per n. 1 posto di Cat. D area tecnico scientifica ed elaborazione dati presso il Dip.to di Patologia Molecolare e Terapie Innovative e n. 1 posto di Cat. C area area tecnico scientifica ed elaborazione dati presso il Dip.to di Scienze Ambientali e Produzioni Vegetali.

Sono stati adottati i seguenti provvedimenti:
1) Attivazione Spin off accademico denominato BINT (Bio-Info-Nano-Technologies) S.r.l. - Istituto di Morfologia Umana Normale.
2) Modifica Statuto Spin off EcoTechSystems s.r.l..

È stata approvata l'istituzione ed attivazione del Master di 2° livello "il sistema gestione qualità nella filiera alimentare e l'analisi dei rischi e dei punti critici di controllo".

È stato autorizzato il conferimento di alcuni assegni di ricerca richiesti dalle strutture

Sono stati adottati i seguenti provvedimenti:
1) Approvazione linee seguite dall'Amministrazione sullo stato di agitazione del personale.
2) Contributo dalla Schering-Plough S.p.A. all'Ist.to di Malattie Infettive e Medicina Pubblica.
3) Dip.to di Ingegneria Informatica Gestionale e dell'Automazione - borsa di studio per laureati (prof. Zanoli).
4) Premi di laurea - Famiglia Panti.
5) Presa d'atto stipula accordo integrativo C.C.N.L.anno 2005.

BERNARDO NARDI, ILARIA CAPECCI
Psicologia Clinica e Psicopatologia
Università Politecnica delle Marche

Dai sintomi ai segni al significato nella scienza e nella pratica medica
Seconda parte: Fare diagnosi

Introduzione

Nell'articolo precedente è stato messo in evidenza come l'approccio clinico debba consentire di individuare e di valutare l'importanza non solo delle variabili "oggettive" di ogni "caso clinico", ma anche di quelle "soggettive". Infatti, come è noto, il vissuto soggettivo non solo condiziona la prognosi, ma è fondamentale per valutare la *compliance* terapeutica, ossia la disponibilità e l'accessibilità del soggetto alla costruzione di una valida relazione terapeutica, base preliminare di ogni intervento sanitario. D'altra parte, esso diventa fondamentale per comprendere il significato insito in ogni disturbo mentale, in cui le modalità soggettive che l'individuo utilizza per riferire a sè l'esperienza costituiscono parte integrante della sintomatologia e forniscono quindi un accesso diagnostico imprescindibile.

Fig. 1 - Carattere flemmatico: L'indolente, *di Pierre Bonnard (1899).*

È infatti evidente che la diagnosi – nel senso letterale di scelta da operare tra le varie ipotesi – costituisce il momento critico fondamentale di ogni atto medico, dato che in base ad essa si procede poi alla scelta del più appropriato orientamento terapeutico da mettere in atto.

L'approccio clinico alla persona assistita è, dunque, finalizzato alla formulazione di una diagnosi (dal greco *dia* = attraverso e *gnosis* = co-noscenza); esso è volto a riconoscere, attraverso sintomi e segni, le espressioni patologiche che possono essere presenti nel soggetto di cui ci si occupa.

Andando a definire nello specifico come operare questo riconoscimento, la diagnosi propone competenze più complesse di quanto possa apparire in superficie, dato che riconoscere qualcosa di patologico, rispetto evidentemente ad una condizione di normalità, implica non solo l'applicazione di un

Forum di Scienze Umane tenuto in Facoltà il 25 gennaio 2006

sapere tecnico-operativo, ma anche il muoversi in una cornice di riferimento entro la quale i concetti di salute e malattia possano essere accettati e condivisi.

Cos'è la diagnosi

Se andiamo a cercare la definizione di "diagnosi" come appare in un dizionario della lingua italiana (quale, ad es., quello Garzanti), possiamo leggere, come prima descrizione, "identificazione di una malattia in base ai sintomi".

Se dovessimo basarci soltanto su questa descrizione di diagnosi, la distinzione tra normale e patologico sembrerebbe sufficientemente chiara e condivisibile in relazione a gran parte degli aspetti anatomici e strutturali dell'organismo. Infatti, quando si ricercano segni di una eventuale sofferenza epatica, di una condizione di addome acuto o di edema cerebrale, è sufficiente un approccio di tipo razionale e "oggettivo" per arrivare a formulare una diagnosi soddisfacente. Il discorso si complica, però, quando una disfunzione o una sofferenza somatica appare legata, in vario modo, ad una sofferenza psicologica.

Per fare questo tipo di procedimento diagnostico, come già affermato in precedenti articoli (vedi Nardi e Capecci, "L'approccio clinico alla persona assistita", Lettere dalla Facoltà, 2005), è importante avvalersi di strumenti descrittivi e categoriali quali possono essere le classificazioni.

Fig. 2 - Carattere melanconico: Melanconia, *di Albrecht Durer (1514).*

L'utilizzo delle classificazioni nella pratica clinica, infatti, è decisamente utile a tutti coloro che lavorano in ambito sanitario e abbraccia ambiti diversi, di ordine sia diagnostico, che prognostico e terapeutico.

Infatti, riuscire ad inserire una patologia all'interno di una categoria nota, della quale conosciamo sufficientemente bene alcune caratteristiche, snellisce di molto il lavoro dell'operatore. È evidente che non esiste branca tra le discipline mediche che non si avvalga, completamente o in parte, dell'aiuto di una o più classificazioni.

Pertanto, l'utilità – anzi la necessità – di fare riferimento a criteri classificativi, il più possibile standardizzati e condivisibili, è indiscussa, sia sul piano strettamente clinico che su quello della ricerca.

D'altra parte, è opportuno essere consapevoli che, qualora non vengano inserite all'interno di un corretto procedimento, le classificazioni

(univoche ma proprio per questo irriducibilmente legate a criteri standardizzati rigidi e discreti) non rappresentano certo una specie di *deus ex machina* per l'operatore sanitario e da sole non permettono di riordinare in modo sicuro e preciso la multiforme complessità osservata nella pratica clinica.

Inoltre, il rischio di un eccessivo riduzionismo si nasconde nell'illusione che, per procedere correttamente nella pratica clinica, sia sufficiente conoscere alla perfezione tutte le varie categorie di ogni classificazione, senza tenerne presenti i limiti applicativi ed esplicativi.

In ambito psichiatrico, come già descritto nei numeri scorsi, la classificazione delle patologie viene effettuata servendosi soprattutto del DSM IV; anche in questo ambito è facile imbattersi su generalizzazioni ed estremizzazioni di una visione oggettiva del soggetto malato che perde la sua soggettività trasformandosi in una diagnosi (o in molteplici diagnosi) e fa di noi, operatori sanitari, dei "danzatori diagnostici" (Nivoli, 2004).

Proseguendo nella lettura del dizionario troviamo un'altra definizione di diagnosi: "per estensione: analisi di un fenomeno".

Proprio questa estensione del significato di un termine, apparentemente così semplice, permette di fare una riflessione fondamentale: non solo lo specialista psichiatra, ma anche chi studia e si avvicina agli aspetti medici in generale, deve essere a conoscenza, oltre che delle possibilità fornite dagli approcci "oggettivi" nel campo diagnostico e terapeutico, anche dell'importanza di affiancare ad essi la consapevolezza che il rapporto con il soggetto, sano o malato, è sempre l'incontro di due soggettività.

Fig. 3 - Carattere sanguigno: Il sanguigno, *di Albrecht Durer (1496).*

Fare diagnosi

È proprio l'analisi delle variabili personali che richiede di considerare gli aspetti soggettivi ai fini diagnostici e, di conseguenza, di mettere a fuoco come tali variabili siano in rapporto con gli eventi patologici osservati.

In questi casi, una "conoscenza attraverso" i sintomi richiede la competenza di comprendere l'altro anche nei suoi processi più personali.

Le osservazioni cliniche non possono essere mai del tutto disgiunte dall'osservatore, che condiziona comunque ciò che osserva e non è quindi mai un elemento "neutro"; anzi, i margini di variabilità sono tanto più ampi quanto più ciò che si osserva presenta elementi soggettivi.

Vanno pertanto decisamente superate logiche dualistiche che pongano rigide barriere tra aspetti "organici" e "funzionali" o tra aspetti "somatici" e "psichici", come se esistesse, sul piano concreto, la possibilità di considerare, da un lato, un cervello avulso dai processi mentali (*mindless brain*) o, dall'altro lato, una mente di fatto indipendente dal suo substrato anatomo-funzionale (*brainless mind*).

È utile tenere presente, inoltre, che uno degli aspetti più caratteristici dei sistemi conoscitivi umani è la costante ricerca di significato, che avviene riordinando, anzitutto a livello tacito, scarsamente consapevole, e quindi a livello esplicito, l'esperienza. Procedendo in questo modo, ciascun soggetto stabilisce una relazione d'insieme fra i suoi diversi processi cognitivi, articolando progressivamente la differenziazione tra

Fig. 4 - Carattere bilioso: L'ira, *di Dosso Dossi (1525).*

mondo interno (*il sé*) e mondo esterno (*il non sé*).

A partire dalle prime tappe dello sviluppo, infatti, i contorni dell'identità personale emergono dall'equilibrio dinamico tra la tendenza verso l'esterno (che consente di ricavare informazioni significative su di sé attraverso le somiglianze con le figure di riferimento), e la tendenza verso l'interno (che trasforma le somiglianze percepite in attributi personali coerenti e stabili nel tempo).

Pertanto, una corretta diagnosi non può prescindere da come il soggetto che si sta indagando ha imparato, nel corso delle sue vicende, a riferire a sé l'esperienza che sta vivendo (compresa quella di malattia), inserendola nella costruzione del significato personale che fa da base all'identità.

Sotto questo profilo, il medico deve sapere che può accedere alla conoscenza dell'altro tenendo conto del fatto che il soggetto che ha di fronte, almeno sul piano potenziale, è l'unico esperto di sé (in quanto è l'unico in contatto diretto con i suoi processi mentali) e che non può leggere, alla luce della sua esperienza personale, quanto sia "grave", "preoccupante", "coinvolgente" o "irrecuperabile" per il soggetto che ha di fronte la patologia "oggettiva" su cui sta indagando.

Solo riformulando le preoccupazioni del paziente come espressione della sua storia personale e del suo modo abituale di riferire a sé quello che sta vivendo (e non come l'unico modo possibile di farlo) il medico può trovare un accesso terapeutico anche a queste variabili soggettive, che possono altrimenti costituire la fonte per il mantenimento, l'aggravamento o la recidiva di un quadro clinico.

Riferimenti bibliografici

Damasio A.R.: *The Feeling of What Happens. Body and Emotion in the Making of Consciousness,* 1999 (Ed. it.: Emozione e Coscienza. Adelphi, Milano, 2000).

Edelman G.: *Il Presente Ricordato.* Rizzoli, 1991.

Ellis A.: *Reason and Emotion in Psychotherapy.* Stuart, New York, 1962.

Greenberg L.S., Safran J.D. (Eds.): *Emotions in Psychotherapy.* Guilford, New York, 1987.

Guidano V.F.: *Complexity of the Self.* Guilford, New York, 1987. (Ed. it.: La Complessità del Sé. Bollati Boringhieri, Torino, 1988).

Guidano V.F.: *The Self in Progress.* Guilford, New York, 1991. (Ed. it.: Il Sé nel suo Divenire. Bollati Boringhieri, Torino, 1992).

Mahoney M.J.: *Cognition and Behaviour Modification.* Ballinger, Cambridge (Mass.), 1974.

Mahoney M.J.: Constructive metatheory. International Journal of Person Constructivistic Psychology, 1(1), 1-36, 1988.

Maturana H., Varela F.: *Autopoiesis and Cognition. The Realization of the Living.* Reidel, Dordrecht, 1980. (Ed. it.: Autopoiesi e Cognizione. Marsilio, Venezia, 1988).

Maturana H., Varela F.: *The Tree of Knowledge.* Shambhala, Boston, 1987. (Ed. it.: L'Albero della Conoscenza. Garzanti, Milano, 1987).

Nardi B.: *Processi Psichici e Psicopatologia nell'Approccio Cognitivo.* Franco Angeli, Milano, 2001.

I parametri morfologici sec. Fuhrman e il fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF) sono i fattori prognostici principali nei carcinomi renali a cellule chiare pT1.

Minardi D.[1], Lucarini G[2], Mzzucchelli R.[3], Milanese G.[1], Natali D.[2], Galosi A.B.[1], Montironi R[3], Bigini G.[2], Muzzonigro G.[1]

[1]Clinica Urologica, [2]Isituto di Morfologia, [3]Istituto di Anatomia Patologica

Prognostic role of Fuhrman grade and vascular endothelial growth factor in p T1a clear cell carcinoma in partial nepherectomy specimens
Journal of Urology 2005, 174: 1208-1212

Premessa: Il carcinoma renale a cellule chiare è caratterizzato da intensa neovascolarizzazione, con vasi neoformati finemente disposti attorno alle cellule tumorali. La chirurgia renale conservativa nephron-sparing è stata proposta come terapia di necessità in casi selezionati, oppure come terapia di elezione nelle neoplasie renali di piccole dimensioni.
Metodologia: Scopo dello studio è valutare l'espressione immunoistochimica di microvessel density (MVD), vascular endothelial growth factor (VEGF) e vascular endothelial growth factor receptor (Flk-1) in una serie di neoplasie renali a cellule chiare di piccole dimensioni in pz. sottoposti a nefrectomia parziale, e di valutarne il valore prognostico in termini di sopravvivenza con follow-up a lungo termine. Abbiamo considerato un gruppo di 48 pz., di età media 58,2 (D.S. 9.5 aa.) con neoplasie renali del diametro di 2.92 (D.S. 0.82 cm.; range 1.3 5 cm.). Il grado istologico secondo Fuhrman della neoplasia era da 1 a 4 rispettivamente in 15, 29, 2 , 2 pazienti. Il follow-up medio era di 92.9 mesi (range 17 186 mesi).
Risultati: 4 pz. (3.9%) sono morti di malattia metastatica dopo un follow-up medio di 23.5 mesi; di essi uno aveva una neoplasia di grado 2, uno di grado 3 e due di grado 4. Pazienti con valori di MVD superiori alla mediana (44.4 vasi per mm) non avevano una sopravvivenza significativamente diversa da pz. con valori inferiori. Il VEGF considerato come singolo parametro non risulta importante per la sopravvivenza; abbiamo però potuto osservare che pz. con espressione immunoistochimica di VEGF >25% nei campioni chirurgici, avevano una sopravvivenza inferiore rispetto a pz. con espressione di VEGF <25%. La percentuale di espressione di Flk-1 non risultava essere importante per la sopravvivenza. L'analisi statistica univariata indica che il grado di Fuhrman rappresenta il fattore prognostico più importante per la sopravvivenza. L'espressione di MVD, VEGF e Flk-1 non è correlabile con la dimensione della neoplasia nei tumori renali di diametro inferiore a 5 cm.
Commento: Il VEGF, come parametro singolo, non è predittivo di sopravvivenza, ma la sua espressione percentuale (>o< del 25%) determina comunque 2 gruppi progno sticamente diversi. L'integrazione con il grado di Fuhrman aumenta significativamente il valore predittivo di sopravvivenza libera da malattia nei pz. sottoposti a chirurgia conservativa per carcinoma renale pT1a.

La variante funzionale HERG 897T è associata all'adenoma di Conn

Sarzani R.[1], Pietrucci F.[1], Corinaldesi C.[1], Francioni M.[1], Letizia C.[2], D'Erasmo E[2], Dessì-Fulgheri P.[1], Rappelli A.[1]

[1]Dipartimento di Medicina Interna, Università Politecnica delle Marche, Ancona, [2]Dipartimento di Scienze Cliniche, Università La Sapienza, Roma

The functional HERG variant 897T is associated with Conn's adenoma
Journal of hypertension 2006; 24: 479-87

Premessa: Gli adenomi secernenti aldosterone (pz.) hanno un origine molecolare ignota. Le correnti indotte dai canali ionici sono coinvolte nella trasduzione del segnale che media la sintesi e la secrezione dell aldosterone. L HERG (human-ether-a-go-go-related gene) codifica per un canale del potassio responsabile della componente rapida della corrente rettificante ritardata, e può andare incontro a mutazioni. La mutazione causa la maggior parte delle forme familiari sia della s. del QT lungo, sia della s. del QT corto. Una ripolarizzazione abnorme nelle cellule della glomerulosa potrebbe aumentare la secrezione di aldosterone o potrebbe costituire un

vantaggio proliferativo. Gli obiettivi dello studio sono: 1) valutare l espressione dell HERG negli aldosteronomi; 2) ricercare eventuali mutazioni somatiche dell HERG; 3) stabilire se esiste una correlazione tra la comune variante funzionale dell HERG (A2690C che conduce dalla lisina 897 alla treonina K897T) e gli aldosteronomi.
Metodologia: Sono stati studiati i campioni di aldosteronoma e di sangue periferico di 17 pz. per valutare l espressione dell HERG. L'Intero DNA complementare di ogni campione è stato poi sequenziato e genotipizzato per la ricerca dell allele K897T. La prevalenza degli alleli HERG 897 è stata inoltre valutata in una popolazione di individui ipertesi e in una di controllo.
Risultati: L HERG era espresso in tutti i campioni di aldosteronoma analizzati. Non sono state trovate mutazioni somatiche dell HERG. La variante HERG 897T era significativamente più frequente nei pazienti con aldosteronoma (allele 897T= 41%), rispetto ai pz. con ipertensione arteriosa essenziale moderata-severa (allele 897T= 20%, p=0.007), o nella popolazione di controllo (allele 897T= 12%, p<0.0001).
Il genotipo 897T/T era presente nel 24% dei pz. con aldosteronoma rispetto al 7% (p=0.040) ed al 3% (p=0.001) rispettivamente dei pz. con ipertensione arteriosa essenziale e dei soggetti sani. Con il test del X2 considerando i tre gruppi insieme, la significatività è stata simile: p<0.0001 per gli alleli, e p=0.004 per i genotipi.
Commento: La comune variante funzionale HERG-897T può predisporre allo sviluppo degli aldosteronomi.

Dall'editoriale di Richard D. Gordon: **Can mutation in ion channel genes cause endocrine dysfuncion?** *Journal of Hypertension 2006, 24:441-442*

Riportiamo una sintesi dell'Editoriale che ha accompagnato il lavoro di Sarzani et al. apparso su Journal of hypertension, editoriale a firma di Richard D. Gordon. Richard Gordon è il leader mondiale nel campo degli iperaldosteronismi. A lui si deve l'attuale consapevolezza della elevata prevalenza dell'iperaldosteronismo primario tra gli ipertesi e da lui prende il nome una forma di pseudoiperaldosteronismo (Sindrome di Gordon).

In this issue of the journal, Sarzani et al. put forward an interesting proposal that dysfunction of a potassium channel may predispose to the development of aldosterone- producing adenomas.
...Sarzani et al. hanno intrapreso il loro studio sapendo che il prodotto proteico (human ether-a-go-go related gene, HERG) del gene KCNH2, forma il poro di un canale del potassio regolante la componente rapida della corrente ripolarizzante ritardata nei miociti cardiaci, … varianti e mutazioni disfunzionali del gene KCNH2 potrebbero essere responsabili di un'abnorme secrezione ormonale, allo stesso modo in cui lo sono per le aritmie cardiache (n.d.r.: nota causa di sindromi del QT lungo o corto).
...The authors are to be congratulated for their introduction of a novel approach to the study of the underlying pathophysiological processes leading to the hypersecretion of aldosterone in primary aldosteronism..
…Sarzani et al. si sono chiesti ed hanno risposto ad alcune domande. Primo, la proteina HERG è espressa negli adenomi secernenti aldosterone? La risposta è inequivocabilmente "sì". Secondo, se il gene è espresso (sì) può essere ritrovata una mutazione somatica funzionale? La risposta è stata "no". Terzo, la comune variante 897T dell'HERG, che è associata con un intervallo QT alterato e ad aritmie cardiache, può essere presente con frequenza simili nei pazienti con adenoma secernente aldosterone, pazienti con ipertensione essenziale e membri di una "popolazione generale". La risposta è stata "no"; le frequenze erano abbastanza diverse, e questo ha fatto nascere la possibilità che questa variante possa condizionare la produzione di aldosterone. Inoltre, il genotipo T897T ha mostrato una simile distribuzione "a scalare". In aggiunta, i pazienti con adenoma omozigoti per la variante 897T avevano una ripolarizzazione cardiaca più rapida all'ECG.
Sarzani et al. discuss the shortcomings of their study with refreshing frankness and scope, and make some useful suggestions for improvement…
…Finally, Sarzani et al. deserve credit as pioneers in the exploration of possible connections between ion

channel based mechanical dysfunction and glandular secretory dysfunction. There could be examples of similarly linked secretory dysfunction, in addition to the one on which they focused, which are extremely important in human disease.

L'impiego combinato di gel e anenestetici locali migliora la tollerabilità delle biopsie prostatiche transrettali

Galosi A.B., Minardi D., Dell'Atti I., Yehia M., Muzzonigro G.

Clinica Urologica - Università Politecnica delle Marche - AO Ospedali Riuniti

Tolerability of prostate transrectal biopsies using gel and local anaesthetics: results of a randomised prospective trial
Journal of Endourology 2005; 19: 738-43

Premessa: La diagnosi precoce di neoplasia prostatica è resa possibile dalla biopsia, che generalmente viene eseguita per via transrettale; purtroppo l'insorgenza di dolore dovuto alla procedura limita la possibilità di portare a termine la metodica e la accettabilità della stessa da parte dei pazienti.
Con questo studio abbiamo voluto valutare il ruolo di EMLA, una nuova crema anestetica locale, e di lidocaina gel come anestesia locale in pazienti da sottoporre a biopsia prostatica transrettale; abbiamo anche voluto valutare se la temperatura delle creme anestetiche da noi impiegate potesse influire sulla tollerabilità dell'esame; durante lo studio abbiamo voluto rilevare l'intensità del dolore insorto durante la biopsia transrettale della prostata; scopo ultimo è prevenire la comparsa del dolore intenso che causa la sospensione della procedura.
Metodologia: Abbiamo considerato 210 pz. consecutivi sottoposti a biopsia prostatica transrettale per sospetto di neoplasia prostatica. I pz. sono stati randomizzati in 4 gruppi: 1°)-60 pz. con instillazione intrarettale mediante EMLA prima di eseguire la biopsia prostatica; 2°)50 pz.con instillazione intrarettale mediante Lidocaina gel 2%; 3°) 40 pz. con instillazione intrarettale di placebo; 4°)-60 pz.senza alcun trattamento. I pz. del 2° e 3° gruppo erano stati suddivisi in sottogruppi sulla base di instillazione intrarettale di Lidocaina o placebo a temperatura ambiente oppure a temperatura di 4°C. La valutazione del dolore è stata eseguita mediante scala analogica visiva a 10 punti.
Risultati: Il punteggio medio del dolore è stato: 2.6 nel 1° gruppo, 3.8 nel 2° , 3.9 nel 3°, e 3.6 nel 4° . In 16 pz. (7.6%) la procedura è stata sospesa per la comparsa di dolore, e rispettivamente: nessun pz. del 1° gruppo, 6 % dei pz. del 2° gruppo, 10% dei pz. del 3° gruppo , 15% dei pz. del 4° gruppo. La temperatura della lidocaina non è risultata importante per la prevenzione del dolore Il nostro studio rivela che la instillazione intrarettale di EMLA rappresenta una metodica di anestesia locale semplice, sicura ed efficace per la biopsia prostatica transrettale, migliore della lidocaina, del placebo.
Commento: È il primo studio prospettico randomizzato eseguito per valutare l'efficacia dell'anestesia locale mediante instillazione endorettale nelle biopsie prostatiche; tale metodica rappresenta una migliore alternativa rispetto all'impiego dell'anestesia generale o al blocco dei plessi nervosi periprostatici nei pz. sottoposti a screening per il cancro della prostata.

Il peptide RIP (inibente l'RNA III) migliora l'efficacia degli antibiotici nel trattamento dell'infezione stafilococcica dei cateteri venosi centrali (CVC)

Cironi O.[1], Giacometti A.[1], Ghiselli R.[2], Dell'Acqua G.[3], Orlando F.[4], Moccheggiani F.[2], Silvestri C.[1], Licci A[1], Saba V.[2], Scalise G.[1], Balaban N.[5]

[1]Istituto di Malattie Infettive e Medicina Pubblica, Univ. Politecnica delle Marche, Ancona, Italia; [2]Dipartimento di Chirurgia Gen. I e Patolog. Chir. INRCA IRRCS, Univ. Politecnica delle Marche, Ancona, Italia; [3]BalaPharm International, Grafton, MA 01519, USA; [4]Unità per la Sperimentazione Animale, Dip. delle Ricerche, INRCA IRRCS, Ancona; [5]Deparment of Biomedical Sciences, Division of Infectious Disease, School of Veterinary Medicine, Tufts University, North Grafton, MA 01536, USA

RNAIII inhibiting peptide significantly reduces bacterial load and enhances the effect of antibiotics in the treatment of central venous catheter-associated S.

aureus infections
Journal of Infectious Disease 2006, 193: 180-186

Premessa: I dispositivi medici comunemente utilizzati nella pratica clinica sono spesso associati ad infezioni microbiche. I cateteri venosi centrali (CVC) sono utilizzati nel trattamento del paziente critico e il loro utilizzo non è scevro da complicanze quali la colonizzazione batterica. Dopo l iniziale colonizzazione può svilupparsi, entro 3 giorni, una matrice glicoproteica detta biofilm, che protegge i batteri sia dalla risposta immunitaria sia dall azione della terapia antibiotica. I batteri modulano la produzione del biofilm tramite segnali chimici dipendenti dalla carica batterica, chiamati quorum sensing (QS). Il RIP inibisce il QS determinando il blocco della comunicazione inter-cellulare, con riduzione delle capacità adesive della colonia.
Metodologia: E stato effettuato uno studio di suscettibilità in vitro per dimostrare l effetto di RIP, ciprofloxacin, imipenem e vancomicina su biofilm di S. aureus e successivamente, uno studio di efficacia su un modello di infezione CVC in ratti adulti, in v. cava superiore. A 24 ore dall impianto, i cateteri venivano perfusi con RIP (1 mg/ml); dopo trenta minuti i ratti venivano infettati, tramite catetere, con 1 x 106 CFU di S. aureus ceppo Smith diffuse. La somministrazione di antibiotici via CVC con tecnica chiusa (lock therapy) veniva iniziata dopo 24 ore dall inoculo. Lo studio includeva: un gruppo di controllo (senza infezione intracatetere), un gruppo contaminato non trattato, un gruppo contaminato con il solo RIP in profilassi, e 6 gruppi con e senza RIP in profilassi intracatetere e lock therapy con ciprofloxacin, imipenem e vancomicina, sia alla concentrazione minima inibente sia a quella di 1024mg/ml in un volume di 0,1 ml che andava a riempire il CVC. Tutti i cateteri venivano espiantati al settimo giorno.
Risultati: Gli studi in vitro hanno evidenziato come l attività degli antibiotici tradizionali risulta 8 volte inferiore verso i batteri che producono il biofilm rispetto a quelli a crescita libera. Inoltre, i biofilm produttori diventano sensibili, al pari delle cellule a crescita libera, quando vengono esposti precedentemente al RIP. Lo studio in vivo ha dimostrato che la carica batterica all interno del CVC si riduce sensibilmente, passando da 107 a 103 CFU/ml, e la batteriemia diminuisce da103 a 101 CFU/ml, quando il catetere viene pre-trattato con RIP o esposto ad alte concentrazioni antibiotiche. Infine, l associazione tra RIP e antibiotici tradizionali determina un potenziamento della loro efficacia.
Commento: in vitro RIP è capace di ridurre la formazione del biofilm e aumenta l efficacia di altri antibiotici. In vivo, il pre-trattamento con RIP riduce significativamente la carica batterica del CVC, associato o meno ad altri antibiotici. I risultati sono tanto più importanti poichè le infezioni con produzione di biofilm sono difficilmente trattabili e, nel caso di soggetti critici, gravate da alta mortalità.

Il trattamento con L-carnitina e L-acetilcarnitina migliora i parametri seminali e la capacità antiossidante del liquido seminale nelle astenospermie idiopatiche

Balercia G., Regoli F., Armeni T., Koverech A., Boscaro M.

Clinica di Endocrinologia, Università Politecnica delle Marche, Az. Ospedale Umberto I - Ancona

Placebo-controlled double-blind randomized trial on the use of L-carnitine, L-acetylcarnitine, or combined L-carnitine and L-acetylcarnitine in men with idiopatic asthenozoospermia
Fertility and Sterility, 2005, 84, 662-671

Premessa: Dato il ruolo centrale rivestito dalla carnitina nel metabolismo energetico, lo studio si è prefisso l obbiettivo di valutare se la somministrazione orale di carnitina migliorava i parametri seminali e la capacità di scavenging del liquido seminale.
Metodologia: Studio in doppio cieco, controllato e randomizzato in 60 pazienti maschi infertili affetti da astenospermia idiopatica. L intervento ha previsto l assunzione di L-carnitina o L-acetilcarnitina o entrambe (dose totale 3 g/die) o placebo per 6 mesi. Sono state analizzate le variazioni dei parametri seminali (inclusa la valutazione computerizzata) e della capacità antiossidante totale del liquido seminale (TOSC).
Risultati: La motilità nemaspermica (totale e lineare,

inclusa quella determinata tramite analisi computerizzata) è risultata incrementata dopo trattamento con L-carnitina, sia da sola che associata a L-acetilcarnitina. Analogamente è risultata migliorata la capacità antiossidante del liquido seminale nei confronti dei radicali idrossilici e perossilici. Si è evidenziata inoltre una correlazione positiva tra le variazioni dei parametri seminali e della capacità antiossidante. I pazienti con i più bassi valori di motilità nemaspermica e di scavenging basali presentavano infine una maggiore probabilità statistica di essere responder al trattamento.
Commento: Il trattamento con L-carnitina e L-acetilcarnitina migliora le caratteristiche cinetiche degli spermatozoi e la capacità antiossidante del seme in pazienti infertili affetti da astenospermia idiopatica.

L'attività dell'enzima paraoxonasi contribuisce al danno ossidativo nei pazienti con sclerosi multipla

Ferretti G[1], Bacchetti T.[1], Principi F.[1], Di Ludovico F.[2], Viti B.[3], Angeleri VA.[2], Danni M.[2], Provinciali L.[2]

[1]Istituto di Biochimica; [2]Clinica Neurologica, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università Politecnica delle Marche; [3]Istituto di Riabilitazione, Villa Adria Santo Stefano

Increased levels of lipid hydroperoxides in plasma of patients with multiple sclerosis: a relationship with paraoxonase activity
Multi Scler. 2005; 11(6): 677-82

Premessa: La sclerosi multipla (SM) è una patologia infiammatoria e degenerativa del sistema nervoso centrale e periferico. Lo stress ossidativo e la perossidazione lipidica svolgono un ruolo importante nei processi infiammatori e nello sviluppo della malattia. Elevati livelli di lipoproteine ossidate e prodotti della loro perossidazione, sono stati osservati nelle placche e nel plasma di pz. affetti da SM ed è stato suggerito che la valutazione di tale ossidazione può rappresentare un utile strumento per la diagnosi clinica della SM.
Metodologia: Scopo dello studio è stato investigare la relazione tra danno ossidativo delle lipoproteine plasmatiche e la SM; a tale scopo l'attività della paraoxonasi (PON) e i livelli degli idroperossidi degli esteri del colesterolo (CEOOH) sono stati valutati nel plasma di soggetti sani (n=89;31.5±2.9anni) e di pz.affetti da MS tipo RR (n=24; 38.2±2.9 anni; EDSS<3.5), reclutati presso la Clinica Neurologica. La PON è un esterasi calcio-dipendente associata alle lipoproteine ad alta densità (HDL), in grado di idrolizzare i lipidi perossidati e di proteggere le lipoproteine plasmatiche e le membrane cellulari dal danno ossidativo.
Risultati: I risultati ottenuti dimostrano, per la prima volta, una significativa diminuzione dell attività della PON e un significativo incremento dei livelli di CEOOH nel plasma dei pz. affetti da sclerosi multipla rispetto ai controlli (p<0,001). La relazione osservata tra l attività della PON e i livelli di CEOOH nel plasma, suggerisce che i soggetti con una bassa attività della PON sono più esposti al danno ossidativo rispetto ai soggetti con un elevata attività dell enzima, in accordo con nostri precedenti studi effettuati in pz. affetti da patologie dismetaboliche come diabete e obesità. Utilizzando EDSS (expanded disability scale) come parametro per valutare il grado di disabilità dei pz., i risultati hanno evidenziato che i soggetti con minore attività della PON avevano valori di EDSS più elevati rispetto ai soggetti con maggiore attività dell enzima, suggerendo una relazione tra l attività della PON, perossidazione lipidica e gravità della patologia. I CEOOH, rappresentano la classe di idroperossidi lipidici piu abbondanti in vivo; provocano alterazioni e necrosi delle cellule e sono coinvolti nei processi infiammatori. Recenti studi hanno evidenziato che i CEOOH passano dal plasma al liquido cerebro-spinale (CSF) ed è stato suggerito che questo passaggio avviene attraverso la barriera ematoencefalica (BEE). Nella SM, sono state osservate numerose alterazioni a carico della BEE che potrebbero portare ad un aumento dei loro livelli nel CSF.
Commento: Sulla base dei dati ottenuti, è possibile ipotizzare che le modificazioni dell attività della PON possono contribuire al danno ossidativo osservato nei pz. con SM.

MARIA MORANTI
Università di Urbino

Bartolomeo Eustachio (m. 1574)

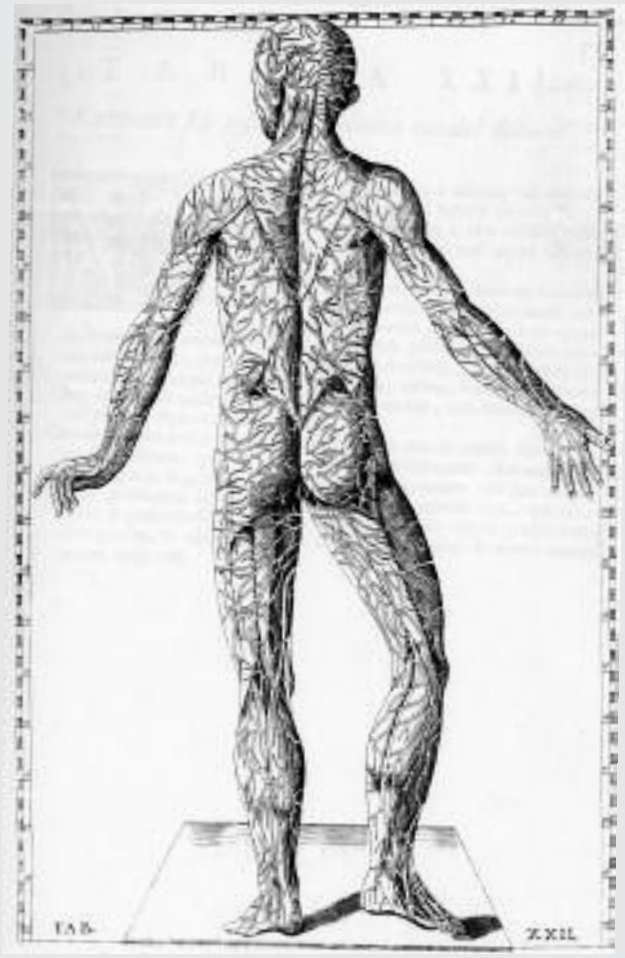
Bartolomeo Eustachio nacque a San Severino, nelle Marche, e a San Severino iniziò la sua attività nel 1539, con l'incarico di secondo medico condotto, che però non tenne a lungo e che non gli fu in seguito rinnovato. Lasciò quindi presto il suo paese d'origine e si trasferì ad Urbino, per diventare medico della famiglia ducale, un ruolo che era stato del padre Mariano e del fratello Fabrizio, e in seguito anche protomedico. Nel 1549 si trasferì a Roma insieme con il cardinale Giulio della Rovere, fratello del duca Guidobaldo II, di cui rimase medico personale per tutta la vita. A Roma Eustachio raggiunse la sua maturità scientifica e professionale. Entrò a far parte del Collegio dei medici, divenne un clinico ricercato da pazienti illustri, tra cui Filippo Neri e Carlo Borromeo, e fu professore di medicina pratica alla Sapienza, almeno nel decennio dal 1555 al 1565. Soprattutto si impegnò nelle ricerche anatomiche che lo resero famoso, continuando la revisione dell'anatomia di Galeno avviata da Andrea Vesalio, di cui fu grandissimo rivale. Descrisse strutture complesse e parti minute del corpo umano, come l'orecchio, i reni e il parenchima renale, i denti e l'embriologia dentaria, il sistema venoso e quello nervoso. Fece alcune sicure scoperte, tra cui le ghiandole surrenali, la valvola della vena cava inferiore, il muscolo del martello, la tuba uditiva.

TABULÆ ANATOMICÆ
CLARISSIMI VIRI
BARTHOLOMÆI EUSTACHII
Quas è tenebris tandem vindicatas
ET
Sanctissimi Domini
CLEMENTIS XI.
PONT. MAX.
Munificentia dono acceptas
Præfatione, Notisque illustravit, ac ipso suæ Bibliothecæ dedicationis die publici juris fecit
JO. MARIA LANCISIUS
Intimus Cubicularius, & Archiater Pontificius.
ROMÆ MDCCXIV.
Ex Officina Typographica FRANCISCI GONZAGÆ in Via lata.

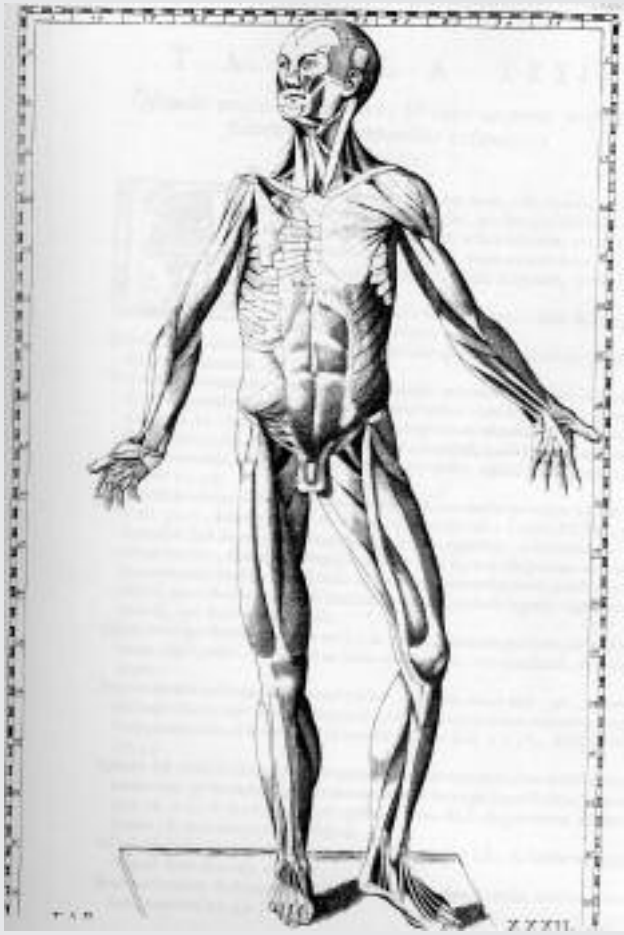
Morì il 27 agosto 1574, nei pressi di Fossato di Vico, durante un viaggio che aveva intrapreso da Roma, nonostante le precarie condizioni di salute, per portare soccorso al cardinale Giulio della Rovere che si trovava infermo a Fossombrone.

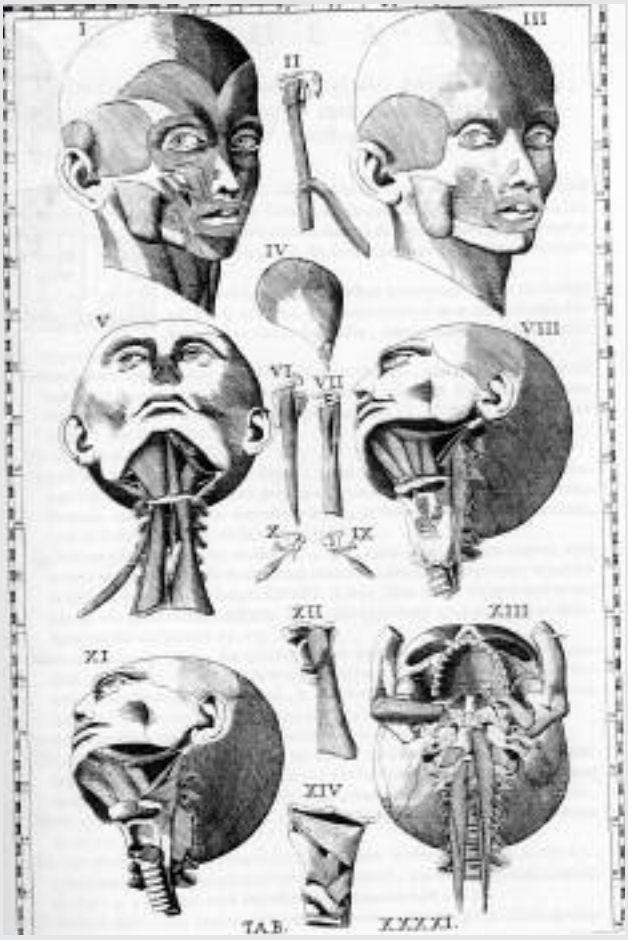
Eustachio pubblicò in vita due opere: una traduzione con commento del Lessico di Ippocrate attribuito ad Eroziano, un grammatico del I sec. d.C., insieme con un libretto intitolato *De multitudine*, sulla composizione del sangue (Venezia, Giunta, 1566); e gli *Opuscula anatomica* (Venezia, Vincenzo Luchino, 1563/64), cinque trattati o epistole su argomenti diversi e con date diverse: *Sui reni, Sull'orecchio* (1562), *Sulle ossa e il movimento del capo* (1561), *Sulle vene e Sui denti* (1563). Il primo trattato *Sui reni* è accompagnato da otto tavole anatomiche.

UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE



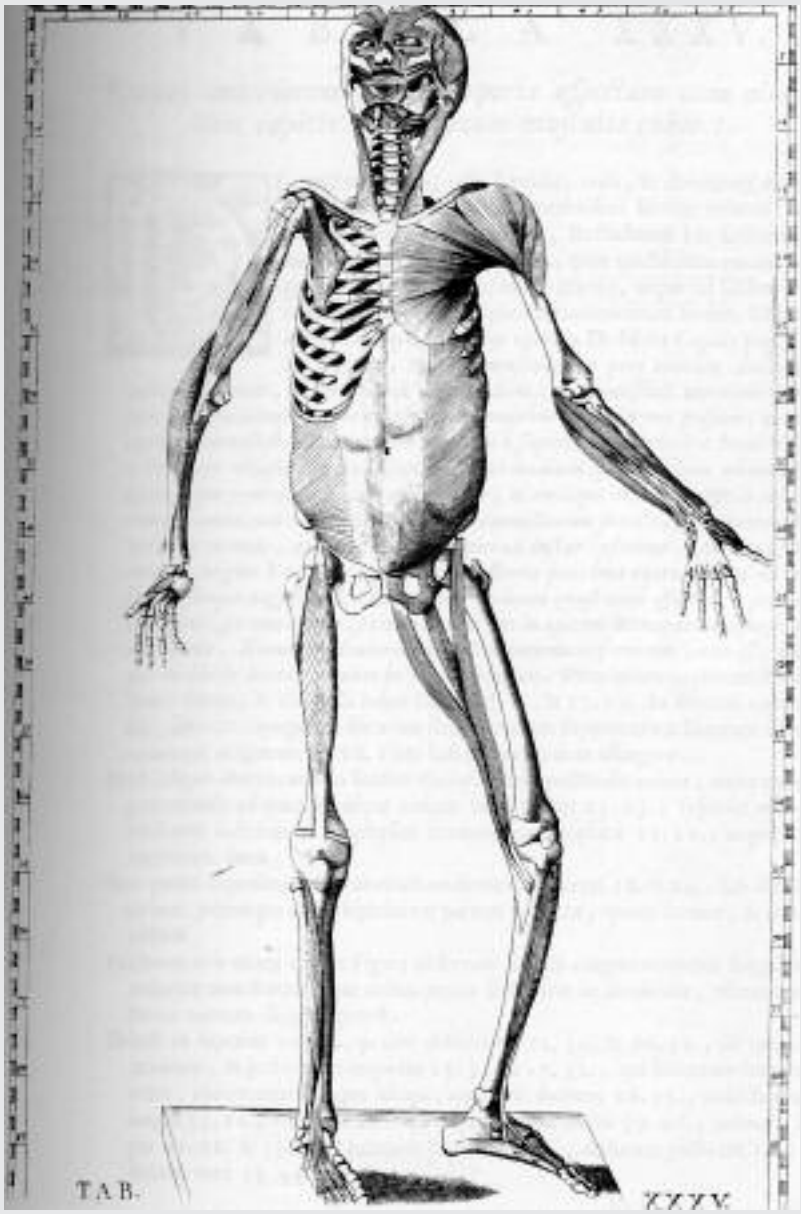
Eustachio lavorò però ad un'opera che non riuscì a completare e pubblicare su tutta l'anatomia umana, accompagnata da quarantasei tavole che aveva fatto incidere su rame nel 1552. Molte di queste tavole, trentanove, furono ritrovate da Giovanni Maria Lancisi (1654-1720) nel 1712 ad Urbino, con l'aiuto del papa Clemente XI, di cui era amico e medico personale, originario di questa città. Erano in casa degli eredi di Pietro Matteo Pini, che era stato discepolo ed assistente di Eustachio e che aveva ereditato tutto il





suo patrimonio scientifico, per volontà del maestro. Lancisi scrisse un commento alle tavole in appena un anno e le pubblicò nel 1714, insieme con le otto piccole tavole già apparse negli *Opuscula anatomica*, in un'elegante edizione *in folio*, che fu presentata con grande enfasi in occasione dell'inaugurazione della Biblioteca Lancisiana, presso l'Ospedale del Santo Spirito. Nel frontespizio fu stampata la bella acquaforte di Pietro Leone Ghezzi (1674-1755), commissionata appositamente, che rappresenta

UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE



Eustachio al tavolo anatomico.

Non appena le tavole di Eustachio furono pubblicate, divennero subito un caso scientifico; nonostante che fossero state incise oltre un secolo e mezzo prima, esse risultarono estremamente attuali ed entrarono nel dibattito anatomico del tempo. Ebbero quindi numerose edizioni nel corso del Settecento, e furono studiate e commentate dai più grandi anatomisti di allora, Giovanni Battista Morgagni, Antonio Maria Valsalva (1661-1730), Herman Boerhaave (1668-1738), Albrecht von Haller (1708-1777).

Tutte le illustrazioni sono tratte dalla prima edizione delle *Tavole anatomiche* di Bartolomeo Eustachio, pubblicata nel 1714, di cui un esemplare è posseduto dalla Biblioteca Universitaria di Urbino.

RITA D'ASCENZO,
ORAZIO GABRIELLI
Clinica Pediatrica
Università Politecnica delle Marche

Efficacia della terapia enzimatica sostitutiva nella Mucopolisaccaridosi I: follow-up clinico e strumentale

La Mucopolisaccaridosi I è una malattia lisosomiale, a trasmissione autosomica recessiva, causata dal deficit dell'enzima alfa-L-iduronidasi (IDUA) coinvolto nella degradazione dei glicosaminoglicani dermatansolfato ed eparansolfato[1]. La mancata degradazione comporta un accumulo di queste sostanze in vari organi e apparati (Fig.1) da cui la manifestazione clinica dalla malattia che si può esprimere in tre forme: la Sindrome di Hurler, la Sindrome di Hurler-Scheie e la Sindrome di Scheie, che sono rispettivamente l'espressione severa, intermedia e lieve della malattia (Tab. 1). Il quadro clinico si caratterizza principalmente per la presenza di facies con lineamenti grossolani, organomegalia, rigidità articolare, disostosi multiple, cardiopatia e compromissione dell'apparato respiratorio, coinvolgimento oculare e uditivo, ritardo psicomotorio (grave nella S. di Hurler) (Figg. 2-5). L'incidenza stimata della malattia è di 1:100.000 nati vivi nella popolazione mondiale[2]. Un forte sospetto diagnostico della malattia può sorgere di fronte alle caratteristiche modificazioni del volto e di fronte all'associazione di più reperti clinici[3]. Le indagini diagnostiche mirate prevedono il dosaggio dei glicosaminoglicani (GAG) urinari, che tendono ad essere elevati, e il dosaggio dell'alfa-L-iduronidasi nei leucociti o nei fibroblasti. Per quest'ultimo si utilizzano substrati fluorescenti specifici che vengono più o meno idrolizzati a seconda dell'attività enzimatica presente. La diagnosi precisa consentirà di effettuare lo studio genetico al fine di identificare la mutazione responsabile della malattia per poter fornire un corretto consiglio genetico ai genitori ed una diagnosi prenatale corretta.

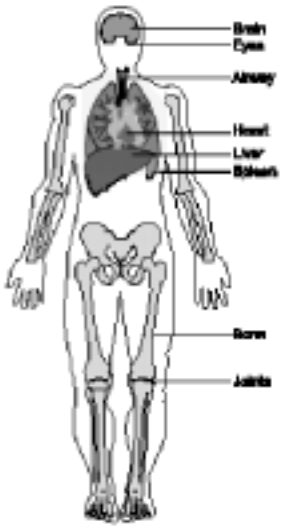


Fig. 1 - Interessamento multisistemico.

Fig. 2 - Bambino affetto da Sindrome di Hurler.

La natura progressiva dell'interessamento sistemico particolarmente evidente nella forma più severa, quale è la Sindrome di Hurler, ma presente in tutto l'ampio spettro della MPS I, richiede una costante valutazione multidisciplinare delle condizioni cliniche ed eventuali interventi di supporto e trattamento delle complicanze per garantire una migliore qualità della vita.

Fig. 3 - Mano con aspetto ad artiglio.

Diversi tentativi terapeutici sono stati fatti in passato nell'ambito delle malattie lisosomiali con l'intento di garantire la presenza dell'enzima mancante, permettendo di degradare le sostanze accumulate e di prevenire ulteriori accumuli (Tab. 2). Nella MPS I le attuali possibilità terapeutiche sono rappresentate essenzialmente dal trapianto di midollo osseo e dalla somministrazione dell'enzima carente.

A partire dagli anni '80 sono stati pubblicati i primi risultati

Fig. 4 - Epatomegalia ed ernia ombelicale.

Tesi di Laurea di Rita D'Ascenzio, discussa in Facoltà il 29/7/2004, relatore il Prof. Orazio Gabrielli.

UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE

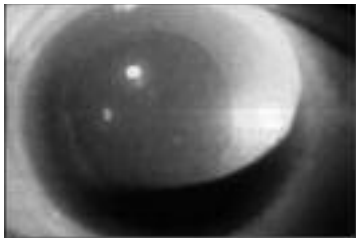


Fig. 5 - Opacità corneale.

ottenuti mediante il trapianto di midollo osseo in due pazienti affetti da Sindrome di Hurler. Nel 1991 la *International Society for the Correction of Genetic Diseases by Transplantation'* (COGENT) ha proposto i requisiti di ammissione al trapianto di midollo osseo: 1) età inferiore a 3 anni;
2) quoziente intellettivo superiore a 70;
3) disponibilità di donatore HLA compatibile.

Di conseguenza, a partire dai primi anni '90 la maggior parte dei pazienti è stata trattata seguendo le indicazione sopra esposte.

Attualmente il follow-up dei pazienti trattati con trapianto di midollo osseo è sufficientemente lungo per avere utili indicazioni sulla sua efficacia nelle varie forme di malattie lisosomiali ed in particolare nella Sindrome di Hurler[4,5]. Negli ultimi decenni poi sono stati intrapresi molti studi che hanno chiarito i diversi aspetti clinici, biochimici e molecolari della MPS I; questa ricerca insieme agli sviluppi innovativi della biotecnologia e ad anni di valutazione attraverso studi preclinici e clinici, ha reso possibile l'attuale disponibilità dell'enzima sostitutivo. In particolare alla fine degli anni '60 Neufield e collaboratori osservarono come, mettendo in coltura fibroblasti appartenenti a pazienti con malattia di Hurler insieme a quelli di pazienti con malattia di Hunter, avveniva una 'cross' reazione correttiva dell'accumulo intracellulare di substrati caratteristico di queste due patologie[6]. Successivamente questo specifico 'fattore diffusibile' è stato identificato con l'alfa-L-iduronidasi, enzima lisosomiale dotato di un segnale di riconoscimento, il mannosio-6-fosfato, necessario per l'endocitosi mediata da recettore all'interno dei fibroblasti. I momenti fondamentali per l'attuazione della terapia enzimatica sono stati proprio il clonaggio del gene IDUA (gene dell'alfa-L-iduronidasi) e l'utilizzo di una linea cellulare CHO (Chinese Hamster Ovary) con alti livelli di espressione[7]. Dopo studi eseguiti in vitro e successivamente su modelli animali, finalmente nel 1998 è stato intrapreso il primo studio clinico in aperto da Kakkis e coll. per verificare l'efficacia e la sicurezza della terapia sull'uomo[8,9,10,11] con risultati incoraggianti. Il successivo studio internazionale, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, con gruppo controllo-placebo (fase III) che coinvolgeva, per un periodo di 26 settimane, 45 pazienti con MPS I, in prevalenza soggetti con sindrome di Hurler/Scheie,

Tipo di MPS I	MPS I H	MPS I H/S	MPS I S
Età d'esordio	0-12 mesi	1-8 anni	>5-6 anni
Caratteristiche cliniche principali	lineamenti grossolani epato-splenomegalia ernia ombelicale o inguinale idrocefalo comunicante deformità e limitazioni articolari disostosi multiple opacità corneale deficit uditivo cardiomiopatia valvulopatia malattia respiratoria ostruttiva infezioni resp. ricorrenti bassa statura ritardo mentale grave	lineamenti grossolani epato-splenomegalia deformità e limitazioni articolari disostosi multiple opacità corneale deficit uditivo valvulopatia malattia respiratoria ostruttiva infezioni resp. ricorrenti bassa statura ritardo mentale lieve o assente	lineamenti normali non o lieve epato-splenomegalia deformità e limitazioni articolari opacità corneale valvulopatia statura normale intelligenza normale o QI superiore alla norma
Exitus	6-8 anni	20-30 anni	Età adulta avanzata

Tab. 1 - Le tre forme della MPS I

UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE

dai 6 ai 43 anni[12,13], ha permesso di confermare tali risultati positivi legati alla terapia sostitutiva (Tabb. 3, 4). L'rh-alfa-L-iduronidasi o Laronidasi, enzima ricombinante umano, è stato commercializzato nell'aprile 2003 negli Stati Uniti e nel giugno 2003 in Europa, con indicazione per il trattamento a lungo termine dei pazienti con MPS I senza compromissione neurologica[14,15].

In questo lavoro si presenta la nostra esperienza sulla terapia enzimatica sostitutiva (ERT) nella MPS I, in particolare in un gruppo di pazienti affetti dalla forma lieve ed intermedia della malattia. Già nel maggio 2002, in attesa dell'approvazione ministeriale del farmaco, un nostro paziente di 38 anni ha iniziato la terapia a uso compassionevole,data la gravità del quadro clinico.

Successivamente, a partire dal 2003, dopo l'approvazione del farmaco da parte dell'EMEA, la nostra casistica si è ampliata con altri 7 pazienti di diverse età e con differenti espressioni cliniche, rappresentando la casistica più numerosa in Italia.

Per poter valutare gli effetti della terapia enzimatica, dopo aver raccolto informazioni dettagliate sulla storia clinica di ognuno, abbiamo studiato tutti i nostri pazienti dal punto di vista clinico, strumentale e biochimico seguendo un protocollo internazionale[16]. Le valutazioni sono state eseguite prima di iniziare la terapia e poi nel corso del trattamento secondo un follow-up predefinito, con controlli a 3, 6, 12 mesi.

Materiali e metodi

Pazienti. La nostra esperienza sulla terapia enzimatica sostitutiva nella Mucopolisaccaridosi di tipo I è iniziata con un gruppo di pazienti piuttosto disomogeneo per età, storia clinica e gravità di manifestazione della malattia. Infatti il range di età dei nostri pazienti (4 adulti, 1 ragazzo e 3 bambini) era molto ampio andando dai 5 mesi di Ma.M. ai 63 anni di C.C. che rappresentavano, rispettivamente, il più giovane e il più vecchio paziente al mondo ad aver iniziato il trattamento enzimatico sostitutivo. Inoltre le manifestazioni cliniche caratteristiche della malattia erano limitate in alcuni e peculiari e rapidamente progressive in altri (Tab. 5).

Infusioni di plasma (1971)
Infusioni di leucociti (1971)
Trapianto di fibroblasti (1976)
Impianto di cellule amniotiche (1981)
Trapianto di midollo osseo (1981)
Terapia enzimatica sostitutiva (1991)
Chaperones chimici (1995)
Farmaci inibenti il substrato (1996)

Tab. 2 - Strategie terapeutiche per le malattie lisosomiali: passato, presente e futuro. Le date tra parentesi indicano quando il trattamento specifico è stato applicato sull'uomo per il trattamento delle malattie da accumulo lisosomiale.

Il nostro primo paziente B.M., un adulto di 38 anni affetto da Sindrome di Hurler-Scheie, alla valutazione clinica, prima di iniziare la terapia, presentava condizioni generali molto compromesse. Non è stato possibile eseguire ulteriori controlli; infatti, dopo circa due mesi dall'inizio del trattamento, è deceduto per insufficienza cardiaca.

Gli altri 3 pazienti adulti, dai 47 ai 63 anni, alla prima valutazione presentavano con gravità differenti coinvolgimento cardiaco (sostituzione valvolare in due di loro), rigidità articolare con deambulazione

- Riduzione dell'epatomegalia
- Riduzione dei GAG urinari
- Aumento della FVC
- Aumento della mobilità articolare
- Riduzione dell'affaticabilità
- Maggior abilità nelle attività giornaliere
- Miglioramento cardiaco
- Miglioramento acuità visiva
- Pelle più morbida

Tab. 3 - Benefici.

- Cefalea
- Lombalgia
- Dolore addominale
- Artralgia, artropatia
- Fushing
- Rash

Tab. 4 - Eventi avversi correlati al farmaco.

UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE

Paz.	Sesso/età	Classificazione	Quadro clinico	interventi chirurgici
B.M.	M/ 38	H-S	Scompenso cardiaco NYHA III, valvulopatia, pneumopatia restrittiva, limitazioni articolari diffuse, mani ad artiglio, opacità corneale, epatosplenomegalia, ipoacusia bilaterale, ernia inguinale e ombelicale, gibbo dorsale	tonsillectomia
D.M.E.	F/ 53	S	Dolori articolari diffusi,rigidità articolare,mielopatia cervicale compressiva con perdita della deambulazione, valvulopatia, opacità corneale, glaucoma	Sostituzione valvolare aortica e mitralica, tre trapianti di cornea.
T.R.	M/ 47	H-S	Tetraparesi spastica da mielopatia compressiva, con disturbi sfinteriali, rigidità articolare,valvulopatia, insufficienza ventilatoria mista, ipoacusia bilaterale, epatosplenomegalia, cifoscoliosi	craniectomia sottooccipitale, laminectomia, tonsillectomia
C.C.	M/ 63	S	rigidità articolare diffusa (con deambulazione compromessa), valvulopatia, opacità corneale	sostituzione valvolare, protesi ginocchio
D.C.	M/ 18	S	rigidità articolare alle mani, coxalgia e alterazione articolazione coxo-femorale, lieve valvulopatia, ipoacusia bilaterale, ernia ombelicale	decompressione del nervo mediano
D.P.A.	M/ 9	H-S	valvulopatia e scompenso cardiaco , rigidità articolare diffusa, (disostosi scheletrica diffusa), opacità corneale, infezioni respiratorie ricorrenti delle alte vie , epatomegalia, ernia ombelicale, cifosi dorso-lombare	adenoidectomia, intervento per pollice a scatto
M.Ma.	F/ 5	H-S	facile affaticabilità e impaccio nei movimenti grossolani, rigidità articolare alle mani, valvulopatia, ipoacusia trasmissiva bilaterale, infezioni respiratorie ricorrenti delle alte vie(scolo nasale), idrocefalo triventricolare	idrocefalo triventricolare
M.M.	M/ 5 m	H-S		ernia inguinale

Tab. 5 - I pazienti.

compromessa (mielopatia cervicale compressiva in due pazienti), artralgie diffuse, opacità corneale (storia di tre trapianti corneali in una paziente), ipoacusia, epatosplenomegalia.

Uguale disomogeneità era presente tra i 4 pazienti pediatrici. In particolare il più grande dei pazienti, di 17 anni affetto da S. di Scheie, presentava rigidità articolare alle mani, coxalgia, compromissione dell'articolazione coxo-femorale, lieve insufficienza mitralica, ipoacusia bilaterale, ernia ombelicale; D.A. un bambino di 9 anni presentava già all'età di 3 anni, quando è stata posta diagnosi di sindrome di Hurler-Scheie, un quadro evidente della malattia con note dismorfiche, cifosi dorsale, moderata rigidità articolare alle mani e agli arti inferiori, rinorrea mucopurulenta cronica e successivamente, nel tempo, si è aggravato con la comparsa anche di opacità corneale marcata, epatomegalia, disostosi multiple, cifo-scoliosi, ernia ombelicale e soprattutto gravi limitazioni articolari diffuse e valvulopatia aortica e mitralica con scompenso cardiaco (il bambino è deceduto proprio per complicanze cardiache dopo cinque mesi dall'inizio del trattamento); M.M. una bambina di 5 anni con sindrome di Hurler-Scheie, portatrice di derivazione ventricolo-peritoneale dall'VIII mese di vita per idrocefalo triventricolare, ha manifestato intorno ai tre anni di vita rigidità e tumefazione delle articolazioni interfalangee con difficoltà a chiudere le mani, impaccio nei movimenti grossolani come la corsa o il salto e facile affaticabilità nelle stesse attività. In associazione, oltre ad una facies con lineamenti grossolani, erano presenti lussazione bilaterale delle anche, prolasso mitralico con rigurgito, ipoacusia bilaterale trasmissiva, insieme a una storia di fre-

UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE

	Pre-terapia	3 m.	6 m.	12 m.
Peso	+	+	+	+
Altezza/Lunghezza	+	+	+	+
Circonferenza cranica	+	+	+	+
Plicometria	+	+	+	+
Bilancio articolare	+	+	+	+
Ecog. addome				
Fegato	+	+	+	
Milza	+	+	+	
ECG	+	+	+	
Ecocardiogramma	+	+	+	
Spirometria	+			
Audiometria	+			+
(PEU)	+			+
BOO	+			+
FOO	+			+
Tonometria digitale	+			+
(PEV)	+			+
QI	+		+	+
Rx atlanto assiale	+			+
lombosacrale	+			+
anca	+			+
MOC	+			+
GAG (qual. quant.)	+	+	+	+

Tab. 6 - Protocollo del follow-up.

quenti episodi di infezioni respiratorie delle alte vie. I genitori della bambina si sono rivolti al nostro centro quando la piccola aveva circa 4 anni e 6 mesi e quando la mamma era in attesa del secondo figlio (VI mese di gestazione). Alla nascita, al fratellino (Ma.M.) è stata posta diagnosi biochimica e quindi genetica di Mucopolisaccaridosi tipo I, in assenza nei primi mesi di vita di segni o sintomi clinici della malattia. Ma.M. aveva 5 mesi quando ha iniziato la terapia, rappresentando il più giovane paziente al mondo con MPS I ad aver iniziato una terapia enzimatica sostitutiva.

Trattamento. Il trattamento dei pazienti con MPS I senza ritardo mentale si basa sulla somministrazione del farmaco (Laronidasi) per via endovenosa mediante pompa ad infusione, alla dose di 100 Unità/kg una volta alla settimana (ogni 7 + 3 giorni).

Protocollo del follow-up (Tab. 6). Il follow-up clinico prevedeva l'esame obiettivo con particolare attenzione soprattutto per quanto concerne la descrizione del dismorfismo facciale (compresa l'iconografia, laddove possibile), la misurazione dei parametri auxologici (peso, plicometria cutanea, altezza e circonferenza cranica per i pazienti di età inferiore ai 3 anni), la

Pazienti	D. M.	C. C.	T. R.	D. C.	M. M.*	Ma. M.
Valutazioe GAG						
Qualitativa	↓	↓	↓	↓	↓	↓↑
Quantitativa	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Elasticità cute	↑	↑	↑	↑	↑	↓
Bilancio articolare	–	↑↓↔	↑↓↔	↑↓↔	↑↓↔	N
Ecografia:						
Fegato	N	↔	↔	↓	N ↑	N
Milza	↓	N	↓	N	N	N
ECG	↓	↔	↔	N	N	N
Ecocardio	↓	↔ ↓	↔	↓↔	↔↓	N
Spirometria	↑	↔	↔	↑	–	–
Questionario	↑	↑	↔	↔ ↑	↑	–

Tab. 7 - Quadro riassuntivo del follow-up.
** eseguiti anche altri esami nel controllo a 12 mesi: Rx scheletro N, Audiometria, Vis. Oculistica*
↑ miglioramento - ↓ progressione - ↔ stazionarietà - N normale

UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE

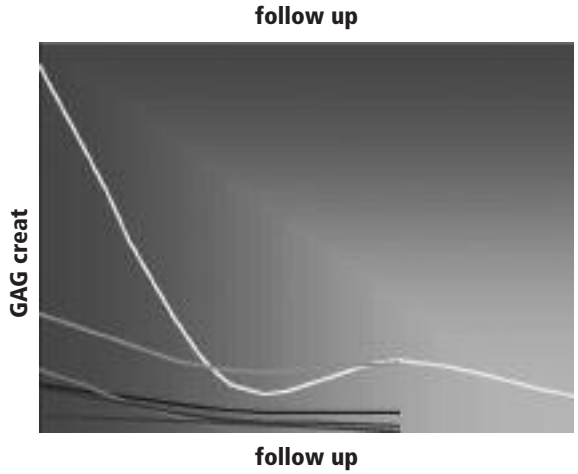


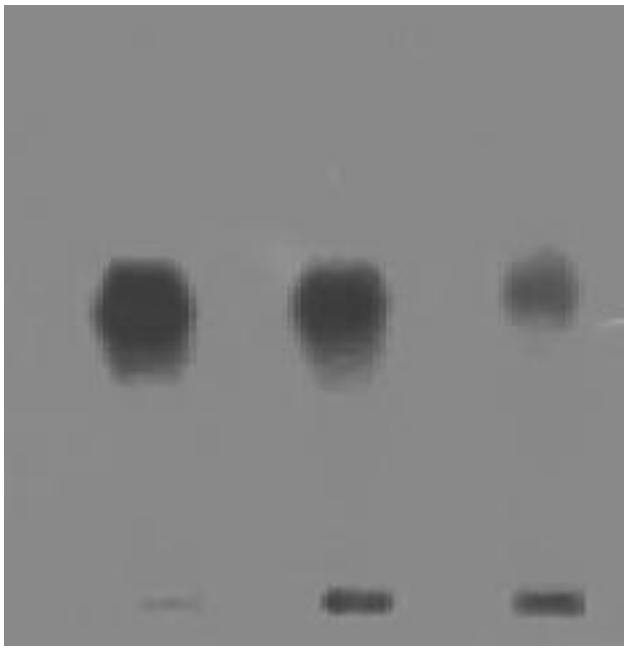
Fig. 6 - Escrezione urinaria dei GAG durante il trattamento.

valutazione degli organi ipocondriaci, la visita cardiologica e la valutazione del grado di limitazione articolare, misurando in gradi gli angoli di estensione-flessione di diverse articolazioni (spalla, gomito, polso, anca, ginocchio) ed effettuando un bilancio confrontabile nel tempo con dati successivi.

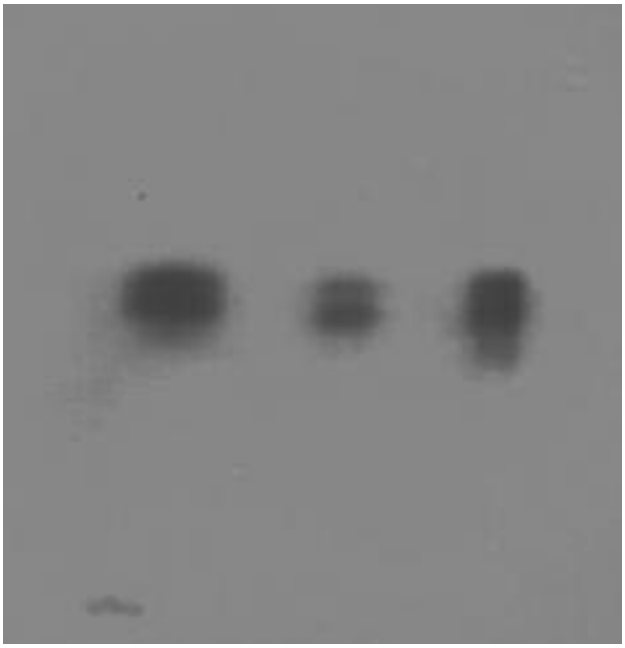
Per la valutazione del ritardo mentale, è stato misurato il quoziente intellettivo Q.I. attraverso dei test, diversi a seconda dell'età del paziente: matrici progressive di Raven PM 38 per gli adulti, test di Griffiths e test di livello WISC-R per i più piccoli. Dopo alcuni mesi dall'inizio della terapia inoltre, è stato somministrato ai pazienti, o ai loro genitori, un questionario valutativo che mirava a rilevare soggettivi miglioramenti o peggioramenti sia dei sintomi presenti sin dall'inizio o comparsi successivamente sia della capacità di svolgere abilmente le attività di vita quotidiana.

Sono stati eseguiti i comuni esami ematochimici ed è stata valutata l'escrezione urinaria dei glicosaminoglicani sia dal punto di vista quantitativo che qualitativo.

Attraverso un metodo spettrofotometrico[17] infatti è stato eseguito il dosaggio dei GAG sia su un campione di urina delle 24 ore sia su un campione estemporaneo. Le modificazioni qualitative dei GAG sono studiate invece mediante la caratterizzazione elet-



a) MPS I M.M.0 N



b) M.M.3 M.M.6 M.M.12

Fig. 7 - Risultati dell'elettroforesi nella paziente M.M.
a) MPS I= banda patologica; M.M.0= pre-terapia; N= normale - b) M.M.3= a 3 mesi; M.M.6= a 6 mesi; M.M.12= a 12 mesi

UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE

Controllo cardiologico	3 Mesi	6 Mesi	12 Mesi
Classe NYHA	Non scompenso	Non scompenso	Non scompenso
Spessore parete ventr sx	40 mm	39 mm	36.2 mm
Spessore setto	6 mm	7 mm	0.45-0.55 mm
Diametri e frazione d'accorciamento del ventricolo sx	Dias 4 mm Sis 2.4 mm FS 39.6%	Dias 39 mm Sis 24 mm FS 39.6%	Dias 36.2 mm Sis 18 mm FS 50 %
Diametro dell'atrio sx rispetto al diametro aortico	AS 2.7 mm Aorta 2 0 mm AS/AO=1.35	AS 29 mm Aorta 19 mm AS/AO=1.52	(nella norma)
Rigurgito mitralico: valutazione al doppler e color doppler	Rigurgito moderato (Prolasso lembo anteriore Lembi mixomatosi)	Rigurgito moderato (Prolasso lembo anteriore Lembi mixomatosi)	Rigurgito moderato (Prolasso lembo anteriore Lembi mixomatosi)
Rigurgito mitralico: velocità max al doppler CW e lunghezza di propagazione del jet al color doppler	/	4.86 m/sec 29 mm	5.58 m/sec –
Rigurgito aortico: valutazione al doppler e color doppler	/	/	/
Presenza di rigurgito tricuspidale	Lieve Paps 26 mmHg	Lieve Paps 28mmHg	Lieve Paps 20 mmHg

Tab. 8 - Esempio di controllo cardiologico (paziente M.M.).

troforetica del pattern di escrezione[18]. Nella MPS I si ha un aumento caratteristico del dermatan-solfato e dell'eparan-solfato. Nel corso del follow-up i risultati attesi, come indice di risposta alla terapia, sono proprio la riduzione o scomparsa di questi GAG patologici e l'aumento del condroitin-solfato, che è normalmente presente nei soggetti sani.

Gli esami strumentali effettuati durante il follow-up sono stati:

1. ECG ed ecocardiogramma, con rilevazione in particolare dei parametri relativi al diametro delle camere cardiache, allo spessore delle pareti e del setto, alla cinetica ventricolare e a eventuali rigurgiti valvolari;
2. esame spirometrico misurando in particolare la capacità vitale forzata (FVC) e il volume forzato espiratorio al primo secondo (FEV1);
3. esame audiometrico e/o studio dei potenziali evocati uditivi (PEU);
4. valutazione oculare con lampada a fessura, oftalmoscopio e tonometria digitale ed eventualmente studio dei potenziali evocati (PEV);
5. ecografia addominale per valutare fegato e milza:
6. radiografie atlanto-assiali, lombo-sacrali e dell'anca;
7. risonanza magnetica nucleare (RMN) encefalo con anche esame spettroscopico.

Nell'iter diagnostico è stato previsto anche l'analisi genetica del gene IDUA coinvolto nella malattia, attraverso il sequenziamento diretto dal DNA geno-

UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE

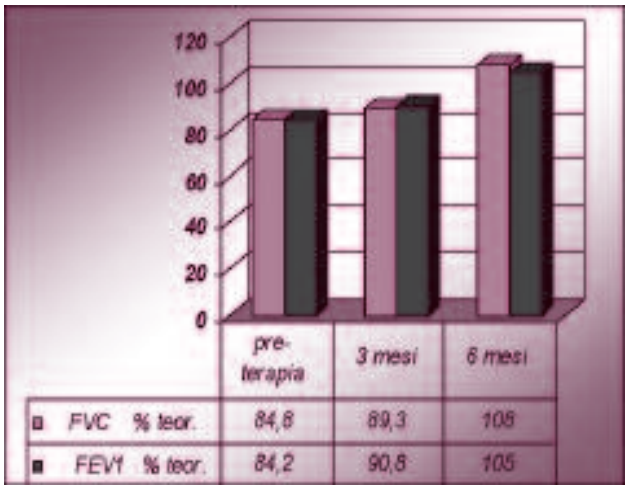


Fig. 8 - Risultati dell'esame spirometrico nel paziente D.C.

mico della parte codificante del gene, incluse le sedi di splicing.

Infine sono stati raccolti campioni di siero (al tempo 0, dopo 3, 6, 12 mesi) per eseguire il dosaggio anticorpale, tenendo conto della possibilità per i pazienti di sviluppare anticorpi specifici contro l'enzima.

Risultati e discussione

La relativa brevità del follow-up ed altre difficoltà legate all'ampio range di età, alle diverse caratteristiche cliniche dei singoli pazienti e alla necessità di un coinvolgimento multidisciplinare di vari specialisti hanno in parte limitato la possibilità di raccogliere una quantità adeguata di informazioni.

Tuttavia, si sono ottenuti dei primi risultati che indicherebbero una certa efficacia del trattamento (Tab. 7).

L'esame obiettivo ha permesso di osservare in ogni paziente una modificazione della cute, che è diventata più elastica, unitamente ad una maggior mobilità articolare. La velocità di crescita staturale dei pazienti pediatrici inoltre sembra aver risentito positivamente di questo periodo di trattamento.

Un dato sicuramente evidente considerando gli attuali 6 pazienti da noi seguiti (due sono usciti precocemente dal follow-up) è che in tutti l'escrezione urinaria dei GAG si è ridotta (Fig. 6); in 2 adulti e nel ragazzo D.C. i valori sono anche rientrati nel range di normalità. In tutti inoltre si è verificato un progressivo miglioramento del pattern elettroforetico (Fig. 7).

Per quanto riguarda gli organi ipocondriaci, laddove è stato possibile confrontare i dati ecografici e/o clinici, si è visto che negli unici due pazienti con splenomegalia presente all'inizio, i diametri sono rientrati nei limiti della norma; l'epatomegalia evidente in tre pazienti, è rimasta stazionaria in due e si è ridotta in un paziente.

I pazienti con interessamento cardiaco erano 5, non considerando i due che sin dall'inizio erano già gravemente compromessi e pertanto sono deceduti prima ancora che la terapia avesse avuto modo di agire. Dove è stato possibile condurre un adeguato controllo cardiologico, misurando con precisione i vari parametri richiesti dal protocollo, sono stati osservati una riduzione dello spessore del setto e dei lembi valvolari ispessiti, un aumento della frazione d'accorciamento ventricolare, una riduzione della pressione arteriosa polmonare sistolica e una riduzione d'intensità dei rigurgiti valvolari (Tab. 8).

Dal punto di vista articolare nella maggior parte dei casi sono stati riscontrati una stazionarietà del quadro o netti miglioramenti rispetto a quanto valutato all'inizio. In particolare in tre pazienti la flesso-estensione della spalla è lievemente migliorata; in due si è ridotto l'atteggiamento in flessione del gomito, in un altro la rigidità del ginocchio. Non sono mancati però risultati meno incoraggianti: tre dei nostri pazienti infatti hanno visto peggiorare l'articolazione del ginocchio e la piccola M.M. ha manifestato limitazione alla flessione della spalla.

La spirometria eseguita da D.C. ha mostrato un chiaro miglioramento nel tempo della capacità vitale forzata (Fig. 8); per quanto riguarda il resto dei pazienti in cui è stato eseguito l'esame, compatibilmente con l'età o la gravità del quadro clinico, il problema respiratorio, più o meno grave, è rimasto stazionario in due e apparentemente migliorato in un altro paziente.

Nell piccola M.M., in occasione del controllo a 12 mesi, abbiamo riscontrato un'iniziale opacità corneale, il che si accorda con l'osservazione fatta da altri autori e che sembrerebbe indicare una scarsa efficacia della terapia enzimatica nel controllo della pato-

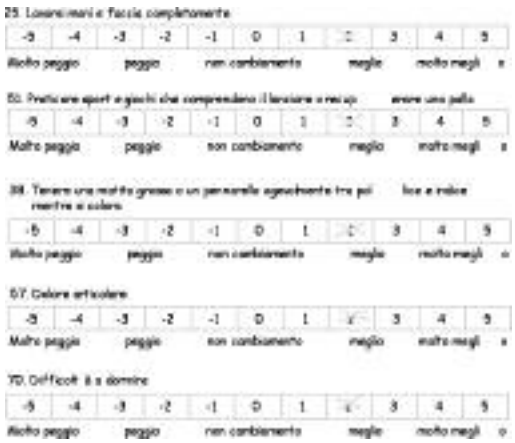


Fig. 9 - Parte del questionario sulla qualità della vita.

logia oculare.

Interessanti infine sono i risultati ottenuti dal questionario di valutazione della qualità di vita somministrato ai pazienti. La maggior parte dei pazienti infatti ha riferito un miglioramento evidente della qualità della vita (Fig. 9).

Conclusioni

Considerando il danno irreversibile causato dall'accumulo nel tempo dei GAG e l'andamento progressivo e ingravescente della malattia, è per noi importante rallentare l'evoluzione negli adulti già compromessi e bloccare o evitare il coinvolgimento dei vari organi o apparati nei più giovani.

La possibilità di effettuare una terapia enzimatica sostitutiva per la MPS I rende oggi ancor più necessario giungere il prima possibile ad una diagnosi precisa. Prima della disponibilità di questo trattamento, infatti, riconoscere con precisione la malattia significava: identificare il problema del paziente; escludere altre patologie evitando così di intraprendere trattamenti sbagliati; impostare quanto prima possibile un protocollo assistenziale mirato; fornire una consulenza genetica con diagnosi prenatale.

Ora, in aggiunta a tutto questo, esiste una terapia specifica che permette di fornire l'enzima mancante e quindi di agire direttamente sulla causa della malattia, impedendo l'accumulo dei glicosaminoglicani.

Una diagnosi precoce è comunque un elemento determinante per l'ottenimento di migliori risultati: è auspicabile intervenire con la terapia prima che l'accumulo progressivo dei GAG abbia prodotto dei danni irreversibili a livello di organi e apparati.

I risultati raggiunti fino ad ora dalla nostra esperienza, seppur il follow-up non sia ancora sufficientemente lungo e il campione non omogeneo, appaiono in linea con quanto descritto in altri centri[19]. Nella nostra casistica inoltre non sono state osservate reazioni avverse.

Considerati i vari organi e apparati coinvolti nella malattia, occorrerà sicuramente più tempo per verificare gli eventuali effetti positivi della terapia sulle lesioni scheletriche e oculari. Per i pazienti con ritardo mentale si sta valutando l'associazione della terapia enzimatica con il trapianto di cellule staminali ematopoietiche. Si spera, nel futuro, di trovare il modo che permetta all'enzima di attraversare la barriera ematoencefalica e di poter agire direttamente a livello del SNC per i pazienti con ritardo mentale.

Bibliografia essenziale

1. Neufeld EF, Muenzer J. The Mucopolysaccaridoses. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D.(eds.). The metabolic and molecular bases of inherited disease, 8 ed. McGraw-Hill, New York, 2001, 3421-3452.

2. Meikle J, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomial storage disorders, Jama 20, 1999- 281, 3: 249-254.

3. Giorgi PL, Coppa GV, Gabrielli O et al. Le più comuni sindromi malformative. In: Bottone E (Eds). Diagnosi differenziale in pediatria, Edizioni Medico Scientifiche, Torino, 1993: 419-718.

4. Hoogerbrugge PM, Valerio D. Bone marrow transplantation and gene therapy for lysosomal storage diseases. Bone Marrow Transplantation 1998; 21 (suppl 2):

5. Hoogerbrugge PM, Valerio D. Bone marrow transplantation and gene therapy for lysosomal storage diseases. Bone Marrow Transplantation 1998; 21 (suppl 2): S34-6.19Bunge S, Clements PR, Byers S, Kleijer WJ, Brooks DA, Hopwood JJ. Genotype-phenoptype correlations in mucopolysaccaridosis type I using enzyme kinetics, immunoquantification and in vitro turnover studies. Bioc. and Biop. Acta 1998, 1407: 249-256.

6. Fratantoni JC, Hall CW, Neufeld EF: Hurler and Hunter syndromes: mutual correction of the defect in cultured fibroblasts. Scienze 1968, 162: 570-572.

7. Ashton LJ, Brooks DA, Clements R, Muller VJ , Mc Court PA, Hopwood JJ. Immunoquantification and Enzyme Kinetics of ·-L-iduronidase in cultured fibroblasts from normal controls and mucopolysaccaridosis type I patients. Am. J. Hum. Genet. 1992, 50: 787-794.

8. Brooks DA. ·-L-Iduronidase and enzyme replacement therapy for mucopolysaccaridosis I. Exp. Opin. Biol. Ther. 2002, 2 (8): 967-976.

9. Kakkis ED, Muenzer J, Tiller GE, Waber L et all. Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis I. N. Engl J. Med. 2001, 344 (3): 182-8.

10. Wraith JE. Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis type I: progress and emerging difficulties. J. Inherit. Metab. Dis., 2001, 24: 245-250.

11. Kakkis ED, Jonas A, Muenzer J, Tiller G, Waber Belmont J, et all. A phase ? study of Enzyme replacement therapy of Aldurazyme in MPS I. Intenational Symposium on clinical management of MPS I, Naples, Italy, 2003.

12. Wraith JE, ClarkebLA, Kolodny EH, Pastores GM, Muenzer J. A phase 3 study of rhIDUA enzyme replacement therapy in MPS I. Intenational Symposium on clinical management of MPS I, Naples, Italy, 2003.

13. Website: Worldwide Biotech. Phase 3 trial/study of Aldurazyme for MPS I promising, August 1, 2002.

14. Bunge S, Clements PR, Byers S, Kleijer WJ, Brooks DA, Hopwood JJ. Genotype-phenoptype correlations in mucopolysaccaridosis type I using enzyme kinetics, immunoquantification and in vitro turnover studies. Bioc. and Biop. Acta 1998, 1407: 249-256.

15. Website: mps-kongress2004.Genzyme GmbH. htm.

16. Muenzar J, Wraith JE. Treatment and management guidelines for MPS I. The American society of Human genetics. The 53rd ASHG 2003.

17. Coppa GV, Gabrielli O, Zampini L, Giorgi PL, Margolicci A, Foois A. test di screening urinario per le mucopolisaccaridosi: estensione di un metodo al dimetil- metilene blu (DMB). Riv. Ital. Ped. 1992: 50-4.

18. Coppa GV. Determinazione e caratterizzazione dei prodotti di accumulo nelle mucopolisaccaridosi. Aggiornamenti sulla diagnosi biochimica di malattie lisosomiali. Atti del convegno tenuto presso l'Istituto Superiore della Sanità. Roma, 28-30 Settembre 1984: 54-69.

19. Pastores GM, Kolodny EH, Muenzer J, Clarke LA, Beck M, Wraith JE. Mucopolysaccharidosis I: burden of illness and impact of enzyme replacement therapy. American Academy of Pediatrics National Conference & Exhibition October 31-November 5, 2003, New Orleans, USA.

LAURA MORBIDONI
Corso di Laurea in Infermieristica
Università Politecnica delle Marche

La ricerca di linee guida in Internet

Le linee guida, secondo la definizione dell'Institute of Medicine americano, sono "documenti sviluppati con una metodologia sistematica allo scopo di assistere medici e pazienti nella decisione relativa ad una specifica circostanza clinica".

Scopo del presente Corso Monografico è quello di fornire una guida pratica dei siti internet e delle banche dati dedicati all'archiviazione di questa tipologia di documenti, per evitare che, come spesso capita di vedere, anche i professionisti sanitari più entusiasti e più motivati, scontratisi con l'ardua impresa di reperire ed accedere alle linee guida in tempi compatibili con la routine, abbandonino l'idea di basare le loro decisioni sulle migliori evidenze scientifiche.

Le strategie di reperimento delle linee guida sono essenzialmente due (fig. 1):

1. eseguire una ricerca nelle banche dati dedicate
2. utilizzare una banca dati generalista, con filtri di ricerca adeguati, come la Medline o Cinahl.

La strategia consigliata è quella di iniziare la ricerca dai siti dedicati di cui parleremo nel dettaglio di seguito, e poi, se non è soddisfacente o è infruttuosa, completarla utilizzando le banche dati generaliste, che richiedono però la conoscenza di maggiori competenze tecniche, che non è nell'obiettivo di questo Corso trattare.

Chi ricerca una linea guida deve però essere a conoscenza del fatto che non per tutte le patologie è possibile trovarne una, e che, siccome si tratta di documenti integrativi, che cioè riassumono le conoscenze derivate dagli studi clinici, è più probabile trovare linee guida se la patologia che ci interessa è ad alta prevalenza nella popolazione.

La National Guideline Clearinghouse www.guidelines.org

Si tratta di una banca dati di linee guida americana, curata dall'*Agency for Health Care Research and Quality* (AHRQ), disponibile gratuitamente on line.

La AHRQ invita le associazioni scientifiche, governative e non, americane ed internazionali, ad inviare le proprie linee guida.

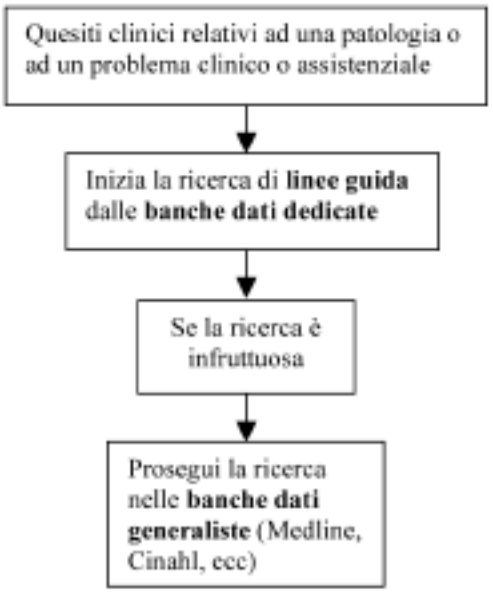


Fig. 1 - Strategia di ricerca delle linee guida.

Una volta ricevute queste linee guida, a patto che soddisfino dei criteri minimi di validità e rispondano alla definizione di cui sopra, vengono archiviate sottoforma di *abstract strutturato*, così definito perché è un riassunto organizzato in un formato standard, identico per tutte le linea guida, studiato per rendere più facile il processo di analisi critica del documento.

La AHRQ non fornisce infatti alcun giudizio di qualità sulle line guida ma si limita solo a pubblicarle, per cui chi accede a questa banca dati deve essere consapevole del fatto che la qualità dei documenti può essere variabile e va, appunto, valutata caso per caso.

Le linee guida attualmente archiviate (gennaio 2006) sono 1771.

La ricerca è estremamente facile e può essere eseguita sia attraverso una ricerca libera (text word), immettendo il termine che ci interessa nel box di ricerca, che per *directories*, utilizzando gli alberi dei termini MeSH, gli stessi utilizzati dalla banca dati Medline.

E' disponibile anche una modalità di ricerca più sofisticata, utile a renderla più specifica, che è possibile eseguire utilizzando il metodo di ricerca *detailed*,

UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE

nella *Home Page* del sito in alto a sinistra.

Eseguita la ricerca, è possibile selezionare, volta per volta, i documenti di interesse, disponibili sia nel formato *brief summary*, in cui vengono forniti i dettagli bibliografici e le raccomandazioni, che nel formato *complete summary*, dove, accanto a queste informazioni, viene illustrata nel dettaglio la metodologia della linea guida, lo scopo ed i destinatari a cui è rivolta.

Quando disponibile, viene inoltre messo a disposizione il formato *full text* della linea guida originale.

Siccome è frequente individuare più linee guida per uno stesso argomento, ognuna potenzialmente interessante, la banca dati mette a disposizione un servizio a cui è possibile accedere selezionando le linee guida che ci interessano e cliccando sulla voce *add to my collection*, alla fine della pagina di ricerca, e poi sulla voce *compare checked guidelines*. Ci comparirà automaticamente una tabella che mette a confronto le linee guida selezionate (due o più) e che può risultare estremamente utile nella valutazione critica di questi documenti, dal momento che ne mette a confronto gli aspetti metodologici. Per motivi di spazio e di fruibilità è consigliabile non selezionare più di tre linee guida per volta.

Una volta letta la tabella, è conveniente cliccare la voce *remove checked guidelines*.

Il sito mette inoltre a disposizione due servizi, uno disponibile cliccando, alla sinistra della pagina, alla voce *Guideline Syntheses* e l'altro cliccando alla voce *frequent searches*.

Nel primo caso sono disponibili, per 15 patologie, dei documenti che fanno il punto della situazione su tutte le linee guida disponibili, nel secondo caso per 105 patologie, cliccando sulla voce relativa, viene automaticamente eseguita la ricerca bibliografica.

Le banche dati inglesi ed il *guideline finder*

Il *National Health Service* inglese (NHS) mette a disposizione on line il sito *National Electronic Library for Health* (http://www.nelh.nhs.uk/), sito catalogo da cui è possibile accedere ad importanti banche dati e motori di ricerca di linee guida e anche di altri documenti. In particolare sul frame sinistro del sito compare la voce *NeLH Guidelines Finder*, selezionando la quale si accede gratuitamente ad una banca dati (http://libraries.nelh.nhs.uk/guidelinesFinder/), che archivia circa 1500 linee guida inglesi (gennaio 2006).

Tale banca dati viene mantenuta ed aggiornata settimanalmente dalla organizzazione che va sotto l'acronimo di SEEK (*Sheffield Evidence for Effective and Knowledge service*) in associazione con la National Electronic Library for Health.

Per essere archiviate in tale banca dati le linee guida devono soddisfare cinque criteri minimi:

1. devono essere prodotte da una associazione medica o da una società professionale rilevante o da una agenzia governativa
2. devono essere prodotte negli UK o anche al di fuori degli UK, ma da una associazione ufficialmente affiliata ad una organizzazione autorevole inglese
3. deve essere allegata adeguata documentazione per provare la esistenza di una metodologia valida, basata sulla ricerca e la valutazione estensiva della letteratura scientifica
4. devono essere state prodotte o aggiornate entro gli ultimi cinque anni
5. devono essere scritte in inglese
6. devono essere disponibili gratuitamente on line

Le differenze fondamentali, rispetto alla banca dati americana *National Guidelines Clearinghouse*, stanno proprio nel fatto che le linee guida archiviate sono solo ed esclusivamente inglesi e che, prima di essere archiviate, vengono valutate nella loro qualità metodologica.

La banca dati viene costruita ed arricchita grazie alla ricerca sistematica della letteratura o alla segnalazione spontanea dell'esistenza di linee guida da parte delle organizzazioni responsabili della produzione.

Le modalità di ricerca bibliografia sono molto semplici; anche in questo caso è possibile eseguire una ricerca libera (text word), immettendo il termine che ci interessa nel box di ricerca, oppure per directories, rappresentate in questo caso dalle varie specialità (gastroenterologia, chirurgia, infermieristica ecc) o dal nome di associazione responsabile della produzione.

UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE

Una volta eseguita la ricerca, compare un elenco di citazioni bibliografiche delle linee guida disponibili (titolo della linea guida, data di pubblicazione, organo responsabile della produzione e pubblicazione) con allegato il link alla linea guida originale in full text; si possono cliccare tutti i possibili link delle linee guida di interesse e leggerne una ad una in formato completo.

Cliccando invece sul titolo della linea guida di interesse si accede ad una pagina web in cui viene fornito il link sia alla linea guida in full text che a un documento riassuntivo sullo stesso argomento, destinato specificamente ai pazienti.

NeLH Guidelines Finder archivia anche 273 documenti prodotti dal NICE (*National Institute of Clinical Excellence*), una importante associazione inglese governativa, facente capo all'NHS.

E' possibile accedere direttamente al sito dell'associazione all'indirizzo http://www.nice.org.uk/ oppure selezionando il link nel frame sinistro dell'Home page della *National Electronic Library for Health* http://www.nelh.nhs.uk/.

Nel sito del NICE i documenti vengono suddivisi in tre categorie:

- linee guida, 46 complete e pubblicate dal 2001 ad oggi e 41 in corso
- *Interventional procedures*, documenti prodotti allo scopo di stabilire se una procedura interventistica, utilizzata per la diagnosi o la terapia di una patologia, è sufficientemente sicura e può essere utilizzata di routine; 20 documenti sono completi e pubblicati mentre solamente una è in via di costruzione
- *Technology appraisals*, documenti che forniscono raccomandazioni sull'utilizzo di farmaci e terapie nuove o già esistenti; attualmente sono 94 i *Technology appraisals* completi e pubblicati mentre 65 sono ancora in corso

Per ciascun documento (linea guida, *technology appraisal, interventional procedures*) sono disponibili quattro versioni, una che racchiude tutte le evidenze scientifiche, una che contiene tutte le raccomandazioni e che è indirizzata agli operatori sanitari, una versione definita *quick reference* che consiste in un riassunto delle principali raccomandazioni chiave ed infine una versione diretta ai pazienti.

Accedendo direttamente al sito è possibile inoltre ottenere informazioni sull'associazione, sulle modalità di costruzione delle linee guida e degli altri documenti, oltrechè sulle modalità di implementazione di questi strumenti.

NeLH Guidelines Finder archivia inoltre 55 linee guida prodotte dal SIGN (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*) http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/index.html, associazione governativa scozzese, che collabora strettamente con il *National Health Service* inglese e con il NICE.

Accedendo direttamente al sito dell'associazione SIGN è possibile visualizzare l'elenco di tutte le linee guida prodotte dall'associazione fino ad oggi, che ammontano a 84; segnaliamo però che circa 20 di queste linee guida sono state giudicate superate da nuove evidenze dalla stessa associazione.

Per le linee guida aggiornate o in via di aggiornamento sono disponibili due versioni, una in full text (sia in formato pdf che in formato htlm) e una versione definita *quick reference* che consiste in un riassunto delle principali raccomandazioni chiave.

Nel sito del SIGN sono inoltre disponibili documenti completi sulla metodologia delle linee guida oltrechè informazioni sull'associazione.

CMA (Canadian Medical Association) Infobase-Clinical Practice Guidelines http://mdm.ca/cpgsnew/cpgs/index.asp

Si tratta di una banca dati canadese, prodotta ed aggiornata dalla *Canadian Medical Association*, che archivia circa 2000 linee guida.

I criteri di inclusione delle linee guida sono i seguenti:

1. devono corrispondere alla definizione data dal NIH (vedi sopra)
2. devono essere prodotte in Canada da una organizzazione medica o sanitaria, da una organizzazione professionale o da una agenzia governativa o anche al di fuori del Canada, ma da una associazione ufficialmente affiliata ad una organizzazione autorevole canadese
3. deve essere allegata adeguata documentazione per provare la esistenza di una metodologia valida,

UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE

basata sulla ricerca e la valutazione estensiva della letteratura scientifica
4. devono essere state prodotte o aggiornate entro gli ultimi cinque anni

Le organizzazioni scientifiche, mediche, governative canadesi possono inviare la linea guida al CMA Infobase, tramite fax, posta o e-mail; il materiale inviato viene attentamente valutato dai membri dello staff e selezionato nel caso in cui rispetti i criteri prima definiti.

Si può accedere gratuitamente a tale banca dati e si può fare la ricerca bibliografica scegliendo la modalità di ricerca *basic* che consiste nel digitare nel box il termine che ci interessa oppure scegliendo la modalità di ricerca *advanced*, più sofisticata, che consente di ricercare il termine di interesse per campi (campo del titolo, delle parole MeSH o della specialità, per autore ecc).

E' inoltre possibile utilizzare altre opzioni di ricerca, come la combinazione di due o più termini, oppure limitare la ricerca per periodo di pubblicazione o per lingua.

Una volta eseguita la ricerca, selezionando il tasto *display*, si ha la lista delle referenze bibliografiche (titolo, periodo di pubblicazione e autore), ed è possibile visualizzare maggiori dettagli delle referenze bibliografiche, tra cui l'abstract, selezionando la voce *additional display option*, link sulla sinistra dello schermo.

Una volta letti i titoli e/o gli abstract è possibile selezionare le referenze di interesse, vistando il quadratino sul lato sinistro e selezionando, per ciascuna pagina di ricerca, il link *add to short list*; successivamente alla fine della ricerca è possibile rileggere i documenti selezionati cliccando il link *show short list*.

Cliccando il titolo di ciascun record selezionato, in circa la metà dei casi è possibile avere il documento originale in full text, nella rimanente metà ci si deve accontentare dell'abstract.

Da settembre 2004 la *Ontario Guideline Advisory Committee* si occupa di valutare più analiticamente le linee guida archiviate in questa banca dati, utilizzando le griglie valutative del network internazionale AGREE. La valutazione è espressa con dei simboli

Banca dati	Principali caratteristiche	Indirizzo web
National Guideline Clearinghouse	Banca dati americana che archivia circa 1800 linee guida internazionali sottoforma di abstract strutturato; in molti casi collegamento alla linea guida originale in full-text; disponibilità di *facilities* per la ricerca bibliografica	www.guidelines.org
NeLH Guidelines Finder	Banca dati inglese che archivia circa 1500 linee guida prodotte da associazioni e società mediche inglesi o affiliate ad esse; le linee guida archiviate sono selezionate dopo validazione critica; disponibilità della linea guida originale in full-text;	http://libraries.nelh.nhs.uk/guidelinesFinder/
CMA Infobase-Clinical Practice Guidelines	Banca dati canadese che archivia circa 2000 linee guida prodotte da associazioni o società scientifiche canadesi o affiliate ad esse; circa la metà delle linee guida archiviate sono disponibili in full text; è in atto un processo di valutazione delle linee guida archiviate	http://mdm.ca/cpgsnew/cpgs/index.asp
Piano Nazionale Linee Guida	Banca dati italiana che archivia 24 linee guida in formato completo	http://www.pnlg.it/

Tab. 1 - Principali banche dati di linee guida.

che compaiono sotto la referenza bibliografica (il punteggio massimo è rappresentato da 4 mele); al momento attuale non tutte le linee guida archiviate sono state ancora sottoposte a revisione.

Piano Nazionale Linee Guida http://www.pnlg.it/

Si tratta di una banca dati di linee guida italiane, prodotta e mantenuta dall'Istituto Superiore di Sanità in collaborazione con l'Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali.

Le linee guida sono scritte in italiano. Attualmente sono 16 i documenti archiviati, tutti disponibili gratuitamente in full text in formato html.

Cinque sono invece le linee guida prodotte da società scientifiche secondo la metodologia del Piano Nazionale delle Linee Guida e sottoposte a referaggio dell'Istituto Superiore di Sanità, anch'esse disponibili gratuitamente in full-text.

Tre sono invece le linee guida, disponibili gratuitamente in versione completa, prodotte dai Servizi Sanitari Regionali ed elaborate in conformità ai metodi del Piano Nazionale delle Linee Guida.

Altre banche dati di Linee Guida

Esistono altre due importanti banche dati di linee guida, una Neozelandese, la *New Zeland Guidelines Group* http://www.nzgg.org.nz/ e un'altra australiana, prodotta ed aggiornata da una organizzazione governativa, che è la *National Health and Medical Research Council*, accessibile all'indirizzo http://www7.health.gov.au/nhmrc/publications/cphome.htm.

Entrambe archiviano e mettono a disposizione gratuitamente circa 50 linee guida in full text, prodotte dalle stesse associazioni.

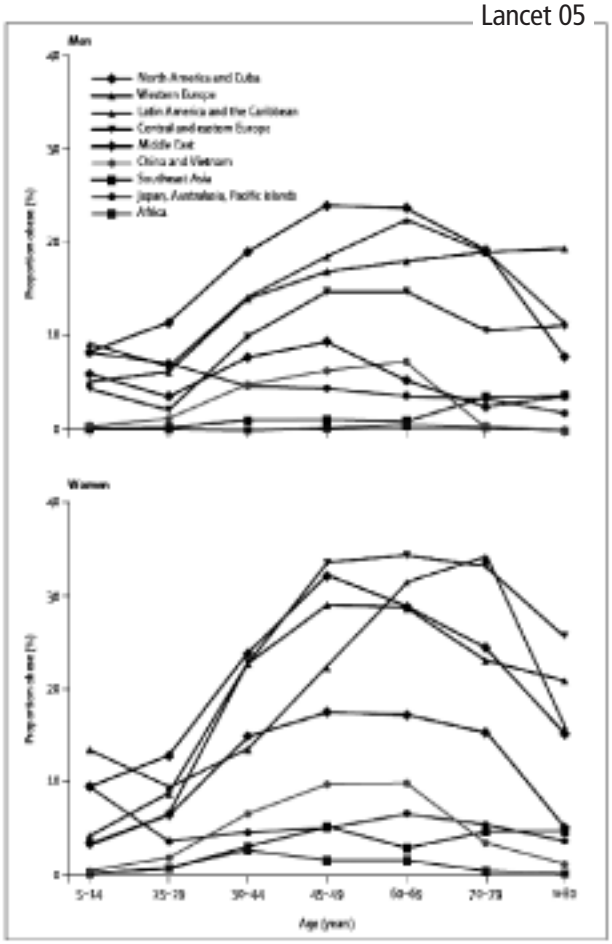
SAVERIO CINTI
Presidente SIO Marche

Emergenza obesità

Nel 1998 la Word Health Organization (WHO) ha definito l'obesità come uno dei più importanti problemi della salute pubblica a causa della sua significativa associazione con malattie croniche (diabete, ipertensione ed altre malattie cardiovascolari). Nei paesi occidentali, Stati Uniti ed Unione Europea inclusi, circa il 10-15% della popolazione è obesa e circa il 30-40% è in sovrappeso.

Ciò comporta un notevole impatto sulla salute dell'uomo diventando negli Stati Uniti la seconda causa di morte dopo il fumo. Si deve ancora sottolineare che negli ultimi dieci anni il numero dei morti causato dal sovrappeso e dall'obesità è apparso notevolmente incrementato rispetto al numero dei morti causati dal fumo. L'obesità infantile è in rapida crescita in tutti i paesi industrializzati ed in via di sviluppo. Dati epidemiologici evidenziano come circa il 10% dei soggetti in età scolare tra 8 e i 12 anni sia obeso (USA e EU) e circa il 25%

Lancet 05



Tab. 1 - Prevalence of obesity worldwide by age and sex.

Science 06

Causes of Death in the United States

Cause	Deaths 1990	Deaths 2000
Tobacco use	400,000	435,000
Poor diet and physical inactivity	300,000	400,000
Alcohol consumption	100,000	85,000
Microbial agents	90,000	75,000
Toxic agents	60,000	55,000
Motor vehicle accidents	25,000	43,000
Firearm use	35,000	29,000
Sexual behavior	30,000	20,000
Illicit drug use	20,000	17,000
Total	1,060,000	1,159,000

in sovrappeso. In Italia la prevalenza (36%) di sovrappeso ed obesità risulta la più elevata d'Europa. Nelle regioni meridionali la prevalenza dell'obesità risulterebbe più elevata soprattutto nei maschi rispetto alle femmine.

Il grasso corporeo è regolato dal bilanciamento tra energia introdotta con il cibo e consumata dall'organismo. Queste due attività (introduzione del cibo e consumo energetico) sono altamente regolate sull'organismo e difetti genetici possono essere in agguato a moltissimi livelli. Si è calcolato che circa 250 diversi geni possono essere coinvolti nella regolazione del bilancio energetico e quindi nella regolazione del peso corporeo.

Diffetti genetici sono quindi probabilmente alla base di obesità e sovrappeso molto più frequentemente di quanto ci si possa aspettare, ma fattori ambientali sono sicuramente importanti.

Il fattore ambientale che sembra aver influenzato maggiormente questo trend di incremento del peso corporeo a livello epidemico è la riduzione dell'attività fisica.

In particolare si è notato come nella fascia di età tra i 6 e i 10 anni siano aumentati i comportamenti sedentari. In particolare tra i giovani di 18-19 anni la quota di soggetti completamente inattivi nel 1997 era circa del 18% mentre nel 2001 ha raggiunto il 24% circa. Nelle Marche il 37,4% della popolazione non svolge alcuna attività fisica nel tempo libero contro il 17,7% del Trentino Alto Adige e il 28,1% del Veneto ad esempio. Sulla base di questi dati 25 ministeri della salute della EU hanno sviluppato programmi per la prevenzione e cura dell'obesità e sovrappeso in età pediatrica.

Il Ministero della Salute Italiano nel piano sanitario nazionale 2003-2005 parla di una aumento dell'obesità in Italia del 50% negli ultimi 10 anni con maggiori evidenze in età pediatrica specie nelle classi socioeconomiche più basse. I costi socio-sanitari direttamente dovuti all'obesità sono circa

23 miliardi di euro l'anno. La maggior parte di essi (più del 60%) è dovuta a ricoveri ospedalieri per patologie cardiovascolari, metaboliche, osteoarticolari, tumorali e respiratorie conseguenti all'obesità e al sovrappeso.

La comunità scientifica italiana si è dotata di uno strumento importante per combattere l'obesità, la costituzione di una società scientifica congeniata per incrementare la ricerca nell'ambito di questa patologia: la Società Italiana dell'Obesità (SIO). La Società prevede un'espansione sul territorio nazionale mediante la costituzione di sedi regionali. Nel settembre 2005 le Marche hanno istituito la sede regionale della SIO e l'8 Aprile 2006 si terrà ad Ancona (presso la Facoltà di Medicina a Torrette) il primo congresso regionale con l'intervento straordinario del Presidente nazionale, il Prof. Michele Carruba farmacologo dell'Università di Milano. L'evento scientifico si terrà nel corso di una giornata. Il convegno è rivolto a medici, dietisti, biologi e studenti, la partecipazione è gratuita e darà diritto all' acquisizione di 4 crediti ECM.

EMERGENZA OBESITA'

Ancona 8 aprile 2006

Facoltà di Medicina e Chirurgia
Aula C
Università Politecnica delle Marche

Con il patrocinio di
ADI, SID, SIE, SIIA, SIAS

Programma

ore 8.30 Registrazione partecipanti
ore 9.00 Saluto delle Autorità
ore 9.30 Apertura dei lavori
Lettura: *L'organo adiposo* (S. Cinti)

SESSIONE MATTUTINA
Moderatori: M. Boscaro e A. Rappelli
ore 10.00 Epidemiologia (C. Catassi)
ore 10.20 Obesità e Diabete (E. Faloia)
ore 10.40 Obesità e Pressione Arteriosa (R. Sarzani)
ore 11.00 coffee break
ore 11.15 L'approccio multidisciplinare al paziente (A. Nicolai)

SESSIONE POMERIDIANA
Moderatori: S. Cinti e E. Bertoli
ore 14.30 Strategie per il mantenimento del peso dopo calo ponderale (A. Giorgetti)
ore 14.50 Terapia nutrizionale (M. Taus)
ore 15.10 "Terapie" o pseudoterapie alternative (A. Svegliati Baroni)
ore 15.30 Terapia farmacologia: *up to date* (M. Carruba)
ore 16.00 Terapia chirurgica mininvasiva (G. Gaggiotti)

Discussione

ore 16.20 Problematiche emergenti: discussione interattiva con l'auditorio
Moderatore: M. Carruba

ore 17.30 Chiusura dei lavori e test ECM

L'iscrizione al convegno è gratuita
Evento accreditato con codice ECM 765
4 CF per medici, dietisti e biologi

Si ringraziano per il contributo le ditte:
Merck Sharp & Dohme Italia S.p.A. - Guna Heel - Ca. Di. Group - Fiberpan I.P.D. srl - SensorMedics Italia Srl / Holter Metabolico Armband

Segreteria scientifica:
SIO Marche - Istituto di Morfologia Umana Facoltà di Medicina - Università Politecnica delle Marche
Tel 071/2206089 - Tel.071/5963582 - Tel071/5964737

Terapia delle Malattie Autoimmuni

Convegno in onore di Giovanni Danieli
Polo Didattico B Facoltà di Medicina, Università Politecnica delle Marche
Torrette di Ancona, 31 Marzo 2006

Programma

9,00 Saluto delle Autorità

9,30 LETTURA MAGISTRALE
Moderatore: Floriano Bonifazi (Ancona)
Meccanismi di tolleranza e di auto-immunizzazione
S. Romagnani (Firenze)

I SESSIONE
Nuovi e vecchi approcci terapeutici all'autoimmunità
Moderatori: Gianni Marone (Napoli)
Maria Montroni (Ancona)

10,00 *Ruolo del GITR nella generazione e funzione dei linfociti T Regolatori*
F. Indiveri (Genova)

10,20 *Esperienze con anti-CD20 nelle malattie autoimmuni reumatologiche*
S. De Vita (Udine)

10,40 *Malattie autoimmuni, geni e terapia genica*
M. Luchetti (Ancona)

11,00 *Terapia con Ig e v.: miti e realtà*
M.G. Danieli (Ancona)

II SESSIONE
Les e sindrome da anticorpi antifosfolipidi
Moderatori: Armando Gabrielli (Ancona)
Luigi Fontana (Roma)

11,15 *Dubbi e certezze sul trattamento della sindrome da anticorpi antifosfolipidi*
P.L. Meroni (Milano)

12,20 *Sindrome da anticorpi antifosfolipidi in gravidanza: perchè continuiamo ad avere il 20% di insuccessi nonostante il trattamento?*
A. Tincani (Brescia)

12,50 *Vecchie e nuove terapie della lupus nefrite*
M.G. Sabbadini (Milano)

13,15 Lunch

14,30 LETTURA MAGISTRALE
Moderatore: Fernando Aiuti (Roma)
La terapia della crioglobulinemia mista
F. Dammacco (Bari)

III SESSIONE
Terapia dell'autoimmunità: quali benefici dalle evidenze cliniche e sperimentali
Moderatori: Sergio Del Giacco (Cagliari)
Walter Grassi (Ancona)

15,00 *Le basi fisiopatologiche dell'artrite reumatoide per una terapia razionale*
C. Pitzalis (Londra)

16,30 Terapia dell'artrite reumatoide, quando, come e per quanto tempo
R. Giacomelli (L'Aquila)

16,00 *Verso una terapia patogenetica della sclerodermia*
A. Gabrielli (Ancona)

16,30 *La terapia della sclerosi sistemica*
G. Valentini (Napoli)

17,00 *Approccio al trattamento dell'ipertensione polmonare primitiva e secondaria*
G.P. Perna (Ancona)

17,30 Questionario ECM

17,45 Conclusioni e chiusura del Convegno

COMITATO SCIENTIFICO
Prof. Armando Gabrielli - Prof.ssa Maria Montroni

SEGRETERIA OPERATIVA
Sig.ra Daniela Pianosi - Dip. di Scienze Mediche e Chirurgiche, Sez. di Clinica Medica, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Via Tronto 10 - 60020 Torrette di Ancona - Tel. 071 2206104 - E-mail: a.gabrielli@univpm.it

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA
C.S.C. Srl Via L. S. Gualtieri, 11 - 06123 Perugia
Tel. 075 5730617 - E-mail info@csccongressi.it

Volume di 288 pagine, sesto della Collana *Scienze Umane* della Facoltà di Medicina e Chirurgia di Ancona, fuori commercio, stampato in mille esemplari, numerati da 1 a 1000. Il Lavoro Editoriale, Ancona, 2006 ISBN 88 7663 385 5.

Questo secondo volume di *Uomini e Luoghi della Cultura nelle Marche* riporta il testo delle relazioni tenute lo scorso maggio nell'ottavo Convegno della Facoltà che, com'è ormai rituale, presenta i personaggi che con la loro opera di Medici e di Scienziati hanno caratterizzato la cultura del loro tempo e contribuito al progresso della scienza, nonché i luoghi dove la cultura si è elaborata, conservata e trasmessa.

Le relazioni sono state sempre caratterizzate da assoluta originalità dei contenuti in quanto frutto di ricerche rigorose quanto appassionate, condotte da studiosi che, alla professione di Medico e di Insegnante, hanno saputo associare viva attenzione alla riscoperta del passato e alla valorizzazione di persone, fatti, luoghi della loro terra.

Ricerche di valore storico e culturale sono ad esempio quelle di Italo D'Angelo, di professione dermatologo, ma anche fervido ricercatore ed appassionato frequentatore di archivi e di biblioteche, oltre che di botteghe d'arte; D'Angelo è riuscito a riportare una grande scoperta al suo vero autore: pensate, alla fine del XVII secolo, ancora imperavano la teoria ippocratico-galenica degli umori – sangue, flegma, bile gialla, bile nera, dal cui squilibrio si sarebbero generate le malattie – e quella della generazione spontanea secondo la quale gli insetti si producevano direttamente da materiale organico in decomposizione; utilizzando il microscopio , appena inventato, ed applicando il metodo galileiano anch'esso di recente introduzione, qualcuno dimostrò che ciò non era vero e che anche gli insetti avevano un padre ed una madre.

Quest'uomo fu Giacinto Cestoni, marchigiano di Montegiorgio (AP), con buona pace di Gio. Cosimo Bonomo, medico livornese alla corte medicea cui impropriamente la scoperta viene attribuita, e di Francesco Redi aretino, una delle più grandi figure di medico e scienziato del diciassettesimo secolo, che consolidò questa attribuzione. Ma non di minor interesse sono le ricerche di Walter Grassi, Reumatologo della nostra Facoltà, che ha ridisegnato la figura di Giuseppe Flajani, "della terra di Amarano" vicino Ascoli, cui si deve la prima descrizione di una forma di ipertiroidismo che tuttora porta in tutto il mondo il suo nome o quelle di Walter Scotucci, medico pediatra, che ha descritto vita ed opere di Eugenio Centanni che, partendo da Monterubbiano, giunse alla Cattedra di Patologia Generale a Bologna e fu pioniere dell'Immunologia ed autore di intuizioni felicissime che dovevano trovare successivamente conferma.

Marisa Calisti, che è docente di materie letterarie, ma anche pittrice, scrittrice, storica dell'arte, si è interessata anch'essa al Cestoni, suo concittadino, e successivamente a Giovanna Garzoni, ascolana, pittrice del XVII secolo, che oltre ad essere stata raffinata esecutrice di nature morte e di ritratti di personaggi dell'epoca, ha prestato la sua attività alla botanica con la raccolta, la classificazione e soprattutto la splendida riproduzione cromatica su tela e pergamena di fiori e piante. Poiché ogni personaggio è espressione del proprio tempo, ripercorrere la loro vita è ricapitolare il cammino della storia e quindi far rivivere i luoghi, le persone, gli usi e costumi che l'hanno caratterizzato; da ogni "ritratto" deriva uno spaccato di vita marchigiana, dalle vicende storiche a quelle culturali dell'epoca, ma anche la vita di tutti i giorni, la vita di piccoli paesi che custodiscono ancora sapori e valori antichi. Tutto ciò si ritrova anche nelle ricerche condotte per ricostruire la storia delle antiche Facoltà di Medicina delle Marche attive alcuni secoli prima di Ancona. Grazie infatti alla competenza ed alla passione di Marco Belogi, Pier Luigi Falaschi, Mariano Cingolani, Alfredo Serrani e Fabiola Zurlini abbiamo riscoperto gli antichi studi medici, rispettivamente di Fano, Camerino, Macerata e Fermo; di Urbino ci occuperemo nell'occasione del suo cinquecentenario.

Anche in questa serie di scritti, la presentazione degli antichi atenei fornisce l'occasione per raccontare la vita delle nostre città nel contesto storico di cui sono state protagoniste.

Dobbiamo quindi un sentito ringraziamento a questi esponenti della cultura marchigiana che, assieme a chi ha curato convegno e volume, efficientemente si adoperano, come scrive Marisa Calisti, per "sottrarre le cose alla polvere del domani".

Tullio Manzoni

Data	Tipologia didattica	Titolo	Docenti	Sede e ora	
5 aprile	Corso Monografico	L'epatopatia da alcol: dalla fisiopatologia all'assistenza al paz.	Prof. A. Benedetti	A.O. S.Salvatore Polo di PS	h. 8.30-10.30
5 aprile	Corso Monografico	Emergenze ORL ed odontostomatologiche di interesse medico	Dott. M. Piemontese, Dott. M. Re	Aula A	h. 8.30
5 aprile	Corso Monografico	Laparoscopia diagnostica	Prof. M. Guerrieri	Aula C	h. 8.30
5 aprile	Corso Monografico	Il Counseling	DAI A. Giacometti	Aula D	h. 8.30
5 aprile	Corso Monografico	Valutazione della coppia sterile	Dott. D. Pescosolido	Aula I	h. 8.30
5 aprile	Corso Monografico	Prospettive della tecnologia in Medicina Nucleare: PET	Dott. G. Ascoli, Dott. M. Nonni	Aula H	h. 8.30-11.30
5 aprile	Corso Monografico	Le apparecchiature per la diagnostica per immagine	Prof. A. Giovagnoni	Aula A	h. 10.30
5 aprile	Corso Monografico	Approfondimenti in tema di ipertensione arteriosa	Prof. A. Rappelli	Aula C	h. 10.30
5 aprile	Corso Monografico	Le urgenze vascolari	Prof. F. Alò	Aula D	h. 10.30
5 aprile	Forum	Alcool, droghe, farmaci ed alterazioni comportamentali di rilevanza sociale	Prof. A. Tagliabracci	Aula D	h. 13.30-15.00
5 aprile	Corso Monografico	Validazione ed utilizzo di strumenti di misura in riabilitazione	Prof.ssa M.G. Ceravolo	Aula Dip.to Sc. Neurol. 5° piano	h. 14.30-16.30
5 aprile	Seminario	Il repertorio dei Linfociti T nell'immunosorveglianza verso tumori virus indotti	Prof. G. Biasi	Aula A	h. 15.00
5 aprile	Seminario	Disturbi dell'ansia e dell'umore in Medicina Generale	Prof. G. Borsetti	Aula C	h.15.00
5 aprile	Corso Monografico	Biologia ed epidemiologia del diabete	Prof. G. Principato, Prof.ssa F. Saccucci	Aula F	h. 15.00
5 aprile	Corso Monografico	Malattie infiammatorie croniche intestinali	Prof.ssa C. Marmorale, Dott. G. Macarri, Dott. W. Siquini	Aula F	h. 15.00-18.00
12 aprile	Corso Monografico	L'epatopatia da alcol: dalla fisiopatologia all'assistenza al paziente	Prof. A. Benedetti	A.O. S.Salvatore e Polo di Pesaro	h. 8.30-10.30
12 aprile	Corso Monografico	Prospettive della tecnologia in Medicina Nucleare: PET	Dott. G. Ascoli, Dott. M. Nonni	Aula H	h. 8.30-11.30
13 aprile	Corso Monografico	Marcatori tumorali	Dott.ri C. Rubini, A. Santinelli	Aula Morgagni Anatomia Patol.	h. 9.00-11.00
19 aprile	Corso Monografico	I Rivelatori nelle attività di Fisica Sanitaria: dosimetria in radioterapia, rivelatori a termoluminescenza, rivelatori a stato solido nella registrazione dell'immagine	Dott.sse M. Giacometti, S. Maggi	Aula H	h. 8.30-10.30
19 aprile	Corso Monografico	Valutazione della coppia sterile	Dott. D. Pescosolido	Aula I	h. 8.30
20 aprile	Corso Monografico	Oncologia molecolare nella diagnosi clinica	Prof. S. Cascinu	Aula Morgagni Anatomia Patol.	h. 9.00-11.00
26 aprile	Corso Monografico	Emergenze ORL ed odontostomatologiche di interesse medico	Dott. M. Piemontese, Dott. M. Re	Aula A	h. 8.30
26 aprile	Corso Monografico	Laparoscopia diagnostica	Prof. M. Guerrieri	Aula C	h. 8.30
26 aprile	Corso Monografico	Il Counseling	DAI A. Giacometti	Aula D	h. 8.30
26 aprile	Corso Monografico	I Rivelatori nelle attività di Fisica Sanitaria: dosimetria in radioterapia, rivelatori a termoluminescenza, rivelatori a stato solido nella registrazione dell'immagine digitale radiologica	Dott.sse M. Giacometti, S. Maggi	Aula H	h. 8.30-10.30
26 aprile	Corso Monografico	Valutazione della coppia sterile	Dott. D. Pescosolido	Aula I	h. 8.30
26 aprile	Corso Monografico	"Radioterapia conformazionale della prostata: immobilizzazione del paziente e riposizionamento; definizione dei bersagli e simulazione virtuale; irradiazione in conformazione"	Dott. M. Cardinali	Aula Didattica U.O. Radioterapia	h. 9.00-12.00

Data	Tipologia didattica	Titolo	Docenti	Sede e ora	
26 aprile	Corso Monografico	Le apparecchiature per la diagnostica per immagine	Prof. A. Giovagnoni	Aula A	h. 10.30
26 aprile	Corso Monografico	Approfondimenti in tema di ipertensione arteriosa	Prof. A. Rappelli	Aula C	h. 10.30
26 aprile	Corso Monografico	Le urgenze vascolari	Prof. F. Alò	Aula D	h. 10.30
26 aprile	Forum	Alcool, droghe, farmaci ed alterazioni comportamentali di rilevanza sociale	Prof. A. Tagliabracci	Aula D	h. 13.30-15.00
26 aprile	Corso Monografico	Anatomia dell'organo endocrino adiposo	Prof. S. Cinti	Aula A	h. 15.00
26 aprile	Seminario	Patologia vascolare della retina	Prof. C. Mariotti	Aula C	h. 15.00-17.00
26 aprile	Seminario	Corretto uso degli antibiotici	Prof. F. Barchiesi	Aula F	h. 15.00-17.00
26 aprile	Corso Monografico	Biologia ed epidemiologia del diabete	Prof. G. Principato, Prof.ssa F. Saccucci	Aula F	h. 15.00
3 maggio	Corso Monografico	Il trapianto di cellule staminali e la terapia cellulare	Prof. A. Olivieri	Aula C	h. 8.30
3 maggio	Corso Monografico	La ricerca di linee guida e protocolli in internet	Dott.ssa L. Morbidoni	Aula D	h. 8.30
3 maggio	Corso Monografico	Malattie degli annessi oculari	Dott. G. Frongia	Aula A	h. 10.30
3 maggio	Corso Monografico	Lupus Eritematoso Cutaneo	Prof.ssa A.M. Offidani	Aula C	h. 10.30
3 maggio	Corso Monografico	L'infertilità maschile	Prof. G. Muzzonigro	Aula D	h. 10.30
3 maggio	Forum	Fecondazione assistita	Prof. A.L. Tranquilli	Aula D	h. 13.30-15.00
3 maggio	Corso Monografico	L'epatopatia da alcol: dalla fisiopatologia all'assistenza al paziente	Prof. A. Benedetti	A.O. S.Salvatore Polo di Pesaro	h. 14.30-16.30
3 maggio	Corso Monografico	Organizzazione degli operatori professionali in riabilitazione	Prof.ssa M.G. Ceravolo	Aula Dip.to Sc. Neurol. 5° p.	h. 14.30-16.30
3 maggio	Corso Monografico	Anatomia dell'organo endocrino adiposo	Prof. S. Cinti	Aula A	h. 15.00
3 maggio	Seminario	Il ruolo della biopsia midollare nella diagnosi della patologia neuromuscolare	Prof.ssa M. Scarpelli	Aula C	h. 15.00-17.00
3 maggio	Seminario	L'antibioticoterapia in chirurgia	Prof. A. Risaliti	Aula F	h. 15.00-17.00
3 maggio	Corso Monografico	Biologia ed epidemiologia del diabete	Prof. G. Principato, Prof.ssa F. Saccucci	Aula F	h. 15.00

La Poesia di Pina Violet di Giuseppe Amici

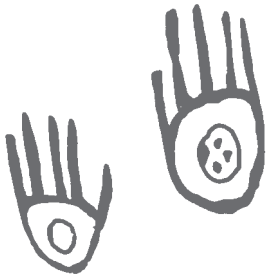
Sentire e far sentire è l'essenza di ogni espressione d'arte, in particolare della poesia, dove il nostro intimo vissuto e le nostre emozioni possono tradursi in espressioni talvolta non facilmente comprensibili al lettore. Le composizioni poetiche di Pina Violet hanno la qualità di una poesia di alto livello, una ritmica musicalità pienamente godibile ed il grande pregio di coinvolgerci in maniera piena, chiara e consapevole nei suoi stati emotivi, come nella poesia "Terra", a mio avviso tra le più belle della sua produzione, nella quale sembra dipanarsi dinnanzi a noi il paesaggio di una terra che è facilmente identificabile, come le nostre Marche, con le nostre colline, così varie, vivaci e gioiose in un mattino di sole, piene di una robusta e policroma vitalità fatta di gialli di messi ondeggianti, di verdi di macchie boschive, di variegati marroni di terre intensamente lavorate.
Al volgere della sera tutto s'acqueta e si immerge nella pigra dolcezza che accarezza i tranquilli e lineari contorni delle nostre colline.
La poetessa riesce ad immergerci in questa atmosfera facendoci percepire pienamente in pochi versi le sensazioni e gli stati d'animo che la nostra terra riuscirebbe a trasmetterci, se la contemplassimo nell'arco di una intera giornata, e di questa terra ci fa riscoprire le profonde radici e l'indissolubile maternità.

Terra (come mia madre)

Terra, Madre
ti espandi vitale,
germogli, gioisci
d'armonico canto,
e t'agiti e fremi
con forza e vigore
che irrompe cruento.
Poi quieta, all'istante
che dura una sera,
ti adagi
e il cielo t'avvolge
grandioso e mite
a riposar le membra.

Pina Violet

Data	Ora	Sede	Argomento	Docenti	Scuole
5-apr	14.30-16.30	Aula 3 - IV° piano Polo Didattico B	Validazione ed utilizzo di strumenti di misura in Riabilitazione	Prof.ssa M.G. Ceravolo	CL Fisioterapia, O-P-II
5-apr	15.00-16.45	Aula M Polo Didattico A	Le applicazioni PET-TC nella patologia tiroidea	Dott.ri G. Ascoli, M. Nonni	CC-DD-GG-H
6-apr	8.30-10.30	Aula Neuroradiologia	Incontro pluridisciplinare di neuroscienze - discussione di casi	Proff. U. Salvolini, M. Scerrati, L. Provinciali, M. Scarpelli, F. Rychlicki	A-O-P-R-T-U-CC-DD-EE
10-apr	14.30-15.30	Aula L Polo Didattico A	Le Neoplasie del testicolo e fertilità - Casi Clinici	Prof. G. Muzzonigro, Dott. M. Polito	V-CC Dottorato di Ricerca in Oncologia Urologica, Dottorato di Ricerca in Medicina e Prevenzione
10-apr	15.30-16.30	Aula L Polo Didattico A	Metodologia di analisi dell'espressione genica II	Prof.ssa M. Emanuelli	V-CC Dottorato di Ricerca in Oncologia Urologica, Dottorato di Ricerca in Medicina e Prevenzione
12-apr	14.00-15.00	Aula didattica Clinica Reumatologica	Discussione casi clinici	Dott.ssa R. De Angelis	FF-O-S-CC
12-apr	15.00-16.45	Aula M Polo Didattico A	Iponatriemia e cerebral salt wasting	Dott. G. Arnaldi	CC-DD-GG-H
13-apr	8.30-10.30	Aula Neuroradiologia	Incontro pluridisciplinare di neuroscienze - discussione di casi	Proff. U. Salvolini, M. Scerrati, L. Provinciali, M. Scarpelli, F. Rychlicki	A-O-P-R-T-U-CC-DD-EE
19-apr	14.30-15.30	Aula L Polo Didattico A	Le vie di accesso al rene - Casi Clinici	Prof. G. Muzzonigro, Dott. G. Milanese	V-D Dottorato di Ricerca in Oncologia Urologica, Dottorato di Ricerca in Medicina e Prevenzione
19-apr	15.00-16.45	Aula M Polo Didattico A	Osteoporosi: terapia combinata	Dott. C.M. Francucci	CC-DD-GG-H
19-apr	15.30-17.30	Aula L Polo Didattico A	Metodi di valutazione di biotollerabilità in vitro e in vivo II	Dott.ssa M. Mattioli Belmonte Cima	V-D Dottorato di Ricerca in Oncologia Urologica, Dottorato di Ricerca in Medicina e Prevenzione
20-apr	8.30-10.30	Aula Neuroradiologia	Incontro pluridisciplinare di neuroscienze - discussione di casi	Proff. U. Salvolini, M. Scerrati, L. Provinciali, M. Scarpelli, F. Rychlicki	A-O-P-R-T-U-CC-DD-EE
26-apr	14.30-15.30	Aula L Polo Didattico A	Il follow-up nelle neoplasie del rene	Prof. G. Muzzonigro, Dott. G. Milanese	V-D-R Dottorato di Ricerca in Oncologia Urologica, Dottorato di Ricerca in Medicina e Prevenzione
26-apr	15.30-16.30	Aula L Polo Didattico A	La Pelvi renale	Prof. M. Castellucci	V-D-R Dottorato di Ricerca in Oncologia Urologica, Dottorato di Ricerca in Medicina e Prevenzione
27-apr	8.30-10.30	Aula Neuroradiologia	Incontro pluridisciplinare di neuroscienze - discussione di casi	Proff. U. Salvolini, M. Scerrati, L. Provinciali, M. Scarpelli, F. Rychlicki	A-O-P-R-T-U-CC-DD-EE



All'interno:
particolare di un graffito preistorico dove l'immagine della mano compare non più come impronta ma come disegno vero e proprio, definendo una nuova fase della scrittura e quindi della comunicazione

(da I. Schwarz-Winklhofer, H. Biedermann "Le livre de signes et des symboles." Parigi, 1992)

LETTERE DALLA FACOLTÀ
Bollettino della Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università Politecnica delle Marche
Anno IX - n° 4
Aprile 2006
Aut. del Tribunale di Ancona n.17/1998
Poste Italiane SpA - Spedizione in Abbonamento Postale 70% DCB Ancona

Progetto Grafico Lirici Greci
Stampa Errebi srl Falconara

Direttore Editoriale
Tullio Manzoni

Comitato Editoriale
Maurizio Battino, Fiorenzo Conti, Giuseppe Farinelli, Stefania Fortuna, Giovanni Muzzonigro, Ugo Salvolini, Daniela Venturini

Redazione
Antonella Ciarmatori, Maria Laura Fiorini, Giovanna Rossolini, Daniela Santilli, Daniela Pianosi (*Segretaria di redazione)*

Via Tronto 10 - 60020 Torrette di Ancona
Telefono 0712206046 - Fax 0712206049

Direttore Responsabile
Giovanni Danieli