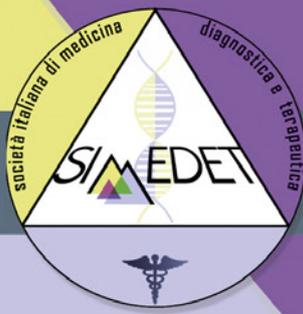


# SIMEDET



"organo ufficiale della"  
**SOCIETÀ ITALIANA DI MEDICINA  
DIAGNOSTICA E TERAPEUTICA**

VOLUME 3 - NUMERO 4

# 2020

## **Italian Journal of Prevention, Diagnostic and Therapeutic Medicine** (IJPDTM)

*IJPDTM Vol3. N°4. 2020.*

*Italian Journal of Prevention, Diagnostic and Therapeutic Medicine.*

*For personal use only. No other uses without permission.*

*Copyright © 2020 Simedet. All rights reserved.*



IJPDTM.IT



SIMEDET.EU



PODCAST



I J P  
D T M

Italian Journal of Prevention,  
Diagnostic and Therapeutic Medicine



# JOURNAL BOARD

*Rivista Ufficiale della Società Italiana di Medicina Diagnostica e Terapeutica  
(SIMEDET)*

## DIRETTORE EDITORIALE/ MANAGING EDITOR

Giovanni Maria Vincentelli (Roma)

## RESPONSABILE SCIENTIFICO/ SCIENTIFIC DIRECTOR

Giuseppe Luzi (Roma)

## REDATTORE CAPO / EDITOR IN CHIEF

Maria Erminia Macera Mascitelli (Firenze)

## COMITATO EDITORIALE / EDITORIAL BOARD

Fernando Capuano (Roma)  
Paolo Diego L'Angiocola (Gorizia)  
Maria Erminia Macera Mascitelli (Firenze)  
Manuel Monti (Assisi)

## TYPESETTER

Sergio Monfrinotti (Roma)

## COMITATO SCIENTIFICO E REVISORI / SCIENTIFIC BOARD AND REVIEWERS

Cesar Ivan Aviles Gonzalez (Cagliari)  
Lucia Baratto (Stanford USA)  
Giuliana Bardelli (Perugia)  
Mirko Bernasconi (Roma)  
Enrico Bologna (Roma)  
Alessia Cabrini (Padova)  
Gioia Calagreti (Città di Castello)  
Fabio Canini (Velletri)  
Fernando Capuano (Roma)  
Letizia Di Francesco (Roma)  
Claudio Di Veroli (Roma)  
Alberto Ferrando (Genova)  
Igino Fusco Moffa (Perugia)  
Gianfranco Gensini (Firenze)  
Vincenza Gianfredi (Perugia)  
Enza Giglione (Vercelli)  
Renza Guelfi (Firenze)  
Paolo Diego L'Angiocola (Gorizia)  
Maria Erminia Macera Mascitelli (Firenze)  
Vito Mantini (Lugano Svizzera)  
Roberto Marchetti (Roma)  
Gaetano Maria Fara (Milano)  
Marco Marziali (Roma)  
Marco Masoni (Firenze)  
Manuel Monti (Assisi)  
Giuseppe Murdolo (Perugia)  
Chilufya Mwaba (Treviso)  
Sandro Nalon (Udine)  
Giulia Olivi (Assisi)  
Antonio Panti (Firenze)  
Michele Paradiso (Roma)  
Patrizio Pasqualetti (Roma)  
Francesco Passarelli (Roma)  
Maria Rosaria Pirro (Roma)  
Rosamaria Romeo (Roma)  
Eirini Roumpedaki (Atene Grecia)  
Tomas Salerno (Miami USA)  
Riccardo Tartaglia (Firenze)  
Sergio Timpone (Roma)  
Davide Vetrano (Stoccolma Svezia)

## IJPDTM

**L'Italian Journal of Prevention, Diagnostic and Therapeutic Medicine (IJPDTM)** è la rivista ufficiale della Società Italiana di Medicina Diagnostica e Terapeutica (**SIMEDET**).

**IJPDTM** ha il fine di promuovere la ricerca, la cultura e l'aggiornamento sia all'interno che all'esterno della società, coinvolgendo le diverse figure professionali che ne fanno parte (medici, infermieri professionali, tecnici di laboratorio biomedico, tecnici di anatomia patologica...).

L'interdisciplinarietà rappresenta infatti un momento di crescita culturale e professionale, di grande utilità nella pratica clinica, sia per migliorare la gestione della cura del paziente che l'utilizzo delle risorse a disposizione.

Inoltre, il confronto programmatico delle diverse figure professionali che ruotano intorno alla figura del paziente è in grado, grazie alla ricerca di un percorso condiviso, di favorire la stesura di protocolli e/o linee guida più facilmente percorribili.

Le principali aree di interesse della rivista sono la medicina interna e la medicina d'urgenza con coinvolgimento pertanto di numerose aree quali la rianimazione, la cardiologia, la endocrinologia, la pneumologia, la nefrologia, la neurologia, la gastroenterologia, la ematologia, le malattie infettive..., come ma anche la medicina preventiva e quella di base.

"Gentilissimi Colleghe e Colleghi,

E' con piacere comunicarVi che il Prof Giuseppe Luzi ha accettato l'incarico di responsabile scientifico della rivista Italian Journal of Prevention, Diagnostic and Therapeutic Medicine.

Il Prof Giuseppe Luzi, noto Specialista in Allergologia-Immunologia clinica, Malattie infettive, Oncologia e Medicina di laboratorio, professore associato confermato in Medicina interna presso la Sapienza – Università di Roma.

Fellowship (1983-1984) presso la UAB (University of Alabama in Birmingham — USA), è anche autore di oltre 200 lavori su riviste internazionali e italiane, libri e saggi nel settore delle patologie del sistema immunitario e dei deficit immunitari congeniti e acquisiti (AIDS e sindromi correlate), con ricerche in particolare nell'ambito della regolazione della risposta immunitaria e della sintesi degli anticorpi.

*L'IJPDTM ha il fine di promuovere la ricerca ,la cultura e l'aggiornamento, sia all'interno che all'esterno della Società, coinvolgendo le diverse figure professionali che ruotano intorno alla sanità e il Prof Luzi, grande personalità scientifica, contribuirà sicuramente a costruire una solida posizione della rivista all'interno del panorama della letteratura medico-scientifica internazionale."*

Capo Redattore  
Maria Erminia Macera Mascitelli

# SIMEDET EDITORIALE

— Fernando Capuano, Manuel Monti —

## Gentili lettrici e lettori,

**L**a Società Italiana di Medicina Diagnostica e Terapeutica è nata con la finalità di promuovere l'eccellenza nella pratica clinica quotidiana attraverso la ricerca scientifica, l'elaborazione di linee guida condivise, la medicina basata sulle prove scientifiche, sottolineando la necessità di mettere al primo posto i principi etici di un approccio clinico fondato su umanità e solidarietà nei confronti di chi ha necessità di assistenza clinica e socio-sanitaria.

In SIMEDET la ricerca e la formazione degli operatori svolgono un ruolo centrale per i professionisti del mondo della sanità nell'ambito della ricerca clinica, nella cura dei pazienti, nella promozione della salute attraverso l'unione di conoscenza, competenze e di valori e principi etici di cura che devono essere alla base dell'eccellenza nel sistema sanitario italiano al fine di garantire un elevato standard e performance professionali ed il giusto ed equilibrato impiego di risorse umane e strumentali nell'ottica di evitare dispersioni economiche futili nello sviluppo razionale, armonico ed equilibrato della realtà ospedaliera.

I nostri **obiettivi fondamentali** sono quelli di:

- promuovere svolgere attività finalizzate ad adeguare le conoscenze professionali ed a migliorare le competenze e le abilità cliniche, tecniche e manageriali e i comportamenti dei Soci stessi al progresso scientifico e tecnologico, con l'obiettivo di garantire efficacia, appropriatezza, sicurezza ed efficienza alle prestazioni sanitarie erogate;
- promuovere e realizzare la formazione professionale e l'addestramento permanente in ambito della Medicina Diagnostica e Terapeutica con riguardo anche alle nuove metodiche diagnostiche di laboratorio, alla prevenzione delle malattie cardiovascolari, alla medicina d'urgenza e delle medicina delle catastrofi.
- progetti e programmi che hanno come obiettivo la valorizzazione di stili di vita salutari.
- iniziative per la corretta comunicazione nelle scuole e negli ambienti di lavoro.

E' per raggiungere questi obiettivi che il consiglio direttivo ha deciso di creare l'**Italian Journal of Prevention, Diagnostic and Therapeutic Medicine**, la rivista ufficiale della Società Italiana di Medicina Diagnostica e Terapeutica e di affidarne la direzione editoriale al Dott. Giovanni Maria Vincentelli, professionista con esperienza pratica sul campo, che ha trascorso anni di carriera in corsia a contatto quotidiano con i pazienti oltre a essere autore di numerose attività di ricerca nell'ambito del rischio cardiovascolare e della trombo profilassi.

Consideriamo un grande onore poter creare e sviluppare questa rivista e ci impegneremo quotidianamente per aumentare la qualità della rivista e la partecipazione attiva di tutte le Professioni Sanitarie riconosciute dal nostro ordinamento e che concorrono al mantenimento dello stato di salute previsto dall'art. 32 della Carta Costituzionale.

La politica di open access della rivista garantisce che i documenti di alta qualità abbiano la massima accessibilità in tutto il mondo e tutti gli editori sentono la responsabilità nei confronti degli autori e dei lettori di fornire un processo di revisione equo, rapido e di alta qualità al fine di servire la vita della comunità scientifica nel modo migliore.

Noi incoraggiamo i nostri autori a pubblicare le loro scoperte e i loro risultati nel modo più dettagliato possibile, in modo che i nostri lettori possano veramente comprendere come hanno svolto le loro ricerche.

Per tutti questi motivi ti invitiamo a inviare i tuoi articoli e ad apprendere insieme a noi mentre intraprendiamo questo nuovo percorso.

Il Presidente

*Fernando Capuano*



Il Vicepresidente

*Manuel Monti*



# SOMMARIO

6

PER UNA LETTURA "SISTEMICA"  
DI COVID-19: COME, QUANDO,  
PERCHÈ...

**AUTORE:**  
*Giuseppe Luzi*

EDITORIALE

16

KEY ROLE OF ANNEXIN A2  
AND PLASMIN IN COVID-19  
PATHOPHYSIOLOGY, CLINICAL  
PRESENTATION AND OUTCOMES

**AUTORI:**  
*Dr. Asiya Kamber Zaidi,  
Dr. Sunny Dawoodi,  
Dr. Matteo Pirro,  
Dr. Manuel Monti,  
Dr. Puya Dehghani Mobaraki*

REVIEW

26

LE MALATTIE RARE IN  
DERMATOLOGIA

**AUTORE:**  
*Biagio Didona*

REVIEW

36

EMERGENZA, IL PUNTO DI VISTA  
DELL'AVIAZIONE

**AUTORI:**  
*Antonio Chialastri,  
Francesca Nardelli*

REVIEW

43

LA CHIRURGIA UROLOGICA  
DELLE ANOMALIE CONGENITE E  
ACQUISITE DELL'ETÀ EVOLUTIVA

**AUTORE:**  
*Fabio Ferro*

REVIEW

## Info Authors :

<sup>1</sup> Prof. assoc. Medicina Interna – Immunologo clinico  
“Sapienza”- Università di Roma

## Parole chiave:

COVID-19, coronavirus,  
pandemia

## Keywords:

COVID-19, coronavirus,  
pandemics

## PER UNA LETTURA “SISTEMICA” DI COVID-19: COME, QUANDO, PERCHÉ...

Giuseppe Luzi <sup>1</sup>

**P**andemia : *epidemia con tendenza a diffondersi ovunque, cioè a invadere rapidamente vastissimi territori e continenti. La pandemia può dirsi realizzata soltanto in presenza di queste tre condizioni: un organismo altamente virulento, mancanza di immunizzazione specifica nell'uomo e possibilità di trasmissione da uomo a uomo.*

Così la definizione del Dizionario Medico – Treccani.

Nel febbraio 2018 l' Organizzazione Mondiale della Sanità introdusse nella lista delle blueprint priority diseases il termine di malattia X (disease X).

L'impiego di questo “placeholder” aveva lo scopo, in prima approssimazione, di indicare lo sforzo per preparare un'adeguata risposta futura ma possibile nei confronti di un agente patogeno non conosciuto. In un'intervista alla CNN Anthony Fauci, direttore del “US National Institute of Allergy and Infectious Diseases”, nel marzo del 2018, spiegò meglio: “Disease X represents the knowledge that a serious international epidemic could be caused by a pathogen currently unknown to cause human disease”.

Precisando: “As experience has taught us more often than not the thing that is gonna hit us is something that we did not anticipate. Just the way we didn't anticipate Zika, we didn't think there would be an Ebola that would hit cities.” “X” significa, in sostanza, malattia inaspettata.

Devastanti epidemie hanno determinato, nel corso del tempo, conseguenze sociali ed economiche in grado di cambiare le sorti delle nazioni.

Ricordiamo la peste di Atene e la guerra del Peloponneso, la pandemia che facilitò le invasioni barbariche (peste antonina), ed altre ancora, fino alla ben conosciuta “spagnola” che caratterizzò la conclusione della Prima Guerra Mondiale.

In un pregevole testo Carlo M. Cipolla <sup>(1)</sup> descrive il pestifero e contagioso morbo (la peste nell'Italia del Seicento) che impegnò medici, ufficiali di sanità e le istituzioni coinvolte per attuare sistemi di controllo e prevenzione (in particolare la collaborazione tra Genova e il Granducato di Toscana).

Studiare un'epidemia, il suo andamento, il suo trasformarsi in una pandemia significa mettere in campo tutte le risorse che una struttura politica e sociale può rendere disponibili. L'azione sanitaria, fondamentale, è solo il primo passo.

Una giornalista scientifica di grande capacità narrativa, Laura Spinney <sup>(2)</sup>, ha fornito un quadro ampio di come l'influenza spagnola del 1918 “cambiò il mondo”. E l'andamento della “spagnola” ancora può insegnarci molte cose.

### ■ CIGNO NERO O NO?

La ben conosciuta teoria del cigno nero si riferisce a un evento raro, imprevedibile e inaspettato con un'importante conseguenza sull'andamento dei fatti storici.

Il “cigno nero” di solito lo si comprende dopo, quando si tenta o si è obbligati a cercare una comprensione razionale.

Il matematico Nassim Nicholas Taleb ha proposto una vera teoria “filosofica”<sup>(3)</sup> nel tentativo di spiegare il ruolo degli accadimenti con grande impatto socio-economico, soprattutto se difficili

da prevedere.

Alla luce di queste premesse però il “coronavirus non è un cigno nero”.

Infatti è assente il parametro chiave: l'imprevedibilità. In parte la definizione può avere senso nell'aspetto specifico, biologico, della malattia da SARS-CoV-2, ma è evidente che la pandemia, una pandemia si sarebbe manifestata prima o poi, ma non si conosceva quando.

### LA MALATTIA INFETTIVA

La malattia infettiva rappresenta il risultato dell'interazione tra microrganismo e macrorganismo (uomo).

Per comprendere il significato biologico e clinico di una malattia infettiva dobbiamo contemporaneamente focalizzare la nostra attenzione sul concetto di interazione tra proprietà del microrganismo e risposta immunitaria.

Le variabili relative al microrganismo includono:

1. patogenicità: capacità di un microrganismo di determinare malattia;
2. invasività: capacità di aggredire tessuti e organi e di diffondersi all'interno del corpo;
3. capacità di produrre tossine;
4. virulenza: il differente grado di patogenicità che possono presentare ceppi della stessa specie;
5. carica infettante in grado di provocare l'infezione;
6. comportamento dei microrganismi rispetto alle variabili ambientali (per es. sensibilità/resistenza a disinfettanti o farmaci).

La risposta immunitaria si può riassumere in immunità innata o aspecifica (barriere di superficie integrità cutanea e mucosa, sostanze battericide nei fluidi corporei, acidità gastrica, flora batterica residente, ruolo di alcune cellule) e immunità adattativa: linfociti T e B (con produzione di immunoglobuline).

Nell'incontro tra microrganismo e uomo entrano in gioco vari parametri: per esempio il contatto occasionale (su cute o mucosa) con un patogeno non significa automaticamente infezione; questa correla con la moltiplicazione e impianto del microrganismo.

Il manifestarsi di una malattia infettiva è conseguenza clinica dell'interazione tra un microrganismo e l'ospite suscettibile per particolari caratteristiche del germe e/o per una condizione di suscettibilità del paziente (per esempio su base genetica).

### SARS-CoV-2

È la sigla che sta per Severe Acute Respiratory Syndrome o sindrome respiratoria acuta grave causata dal Corona Virus 19 (coronavirus 2019, in quanto identificato in Cina nel dicembre del 2019).

È un patogeno di probabile origine zoonotica.

Il virus si trasmette per mezzo delle goccioline di saliva, per via aerea e per contatto.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha dichiarato la presenza di SARS-CoV-2 un'emergenza di sanità pubblica globale. In base al regolamento Sanitario Internazionale del 2005 per poter dichiarare lo stato di emergenza è necessario rispondere a 4 domande:

- 1) l'evento ha un impatto sanitario grave?
- 2) è insolito e inaspettato?
- 3) esiste un rischio significativo di diffusione a livello internazionale?
- 4) esiste un rischio significativo di restrizioni al commercio o al traffico internazionale?

In base al Regolamento Sanitario Internazionale, nel corso del XXI secolo sono state dichiarate 6 emergenze di sanità pubblica di rilevanza internazionale:

1. nel 2009 la pandemia influenzale da virus H1N1;
2. nel 2014 la ri-emergenza del virus Polio wild type;
3. nel 2014 la epidemia di Ebola in Africa Occidentale;
4. l'epidemia da virus Zika nel 2018;
5. nel 2019 l'epidemia da virus Ebola nella Repubblica Democratica del Congo;
6. nel 2020 (30 gennaio) l'epidemia dal nuovo coronavirus in Cina.

In Italia l'emergenza sanitaria per SARS-Cov-2 è stata dichiarata il 31 gennaio 2020.

I coronavirus appartengono alla famiglia Coronaviridae.

Si distinguono 4 generi:  
alfacov, betacov, gammacov e deltacov.

Sei tipi di Coronavirus causano infezione nell'uomo: 229E, NL63, OC43, HKU1 sono spesso associati a lievi infezioni del tratto respiratorio superiore mentre SARS-CoV e MERS-CoV sono di origine animale e responsabili di infezioni con elevata mortalità.

Nel 2019 si è aggiunto il nuovo coronavirus identificato il 7 gennaio 2020 e la sequenza nucleotidica ha mostrato un'identità genetica vicina a 80% con SARS-CoV-1 precedentemente isolato nel 2002.

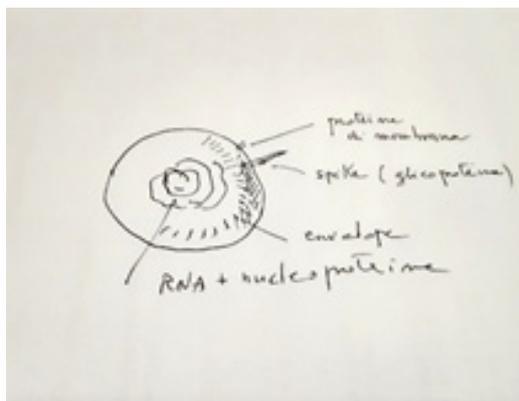
Le particelle virali hanno una forma sferoidale con un diametro di circa 100-160 nanometri.

Presentano un envelope lipidico nel quale sono ancorate le glicoproteine di superficie del virus che conferiscono alla particella virale una caratteristica forma a "corona", da cui il nome coronavirus.

Il genoma è costituito da RNA a singola catena a polarità positiva di circa 30 kb. Il virus contiene 4 proteine strutturali e 16 proteine non strutturali.

## COVID-19

La COVID-19 <sup>(4)</sup>, dall'inglese COronaVirus Disease 19, conosciuta anche come malattia respiratoria acuta da SARS-CoV-2, è la patologia infettiva respiratoria causata dal virus denominato SARS-CoV-2 appartenente alla famiglia dei coronavirus.



È stato stimato che circa il 98% dei soggetti infetti sviluppa sintomi entro 11,5 giorni dall'infezione (periodo mediano di incubazione di 5,1 giorni).

Pazienti con SARS-CoV-2 ospedalizzati possono presentare numerosi sintomi con diverso livello di gravità. Febbre, tosse e dispnea sono quelli più frequenti; ma sono descritti in circa il 2-10% dei casi anche sintomi gastrointestinali (nausea, vomito, diarrea e dolori addominali) <sup>(5)</sup>.

Meno frequenti i sintomi iposmia ed anosmia, con alterazione del gusto <sup>(6)</sup>.

Varie comorbilità sono state descritte associate a COVID-19. In particolare pazienti con diabete hanno un significativo incremento del rischio di ospedalizzazione e di morte.

Le complicanze più frequentemente riscontrate nei pazienti affetti da COVID-19 (dati acquisiti da fonti dell'Istituto Superiore di Sanità, 2020) sono l'insufficienza respiratoria (96,9% dei casi), insufficienza renale acuta (22,1%), sovrainfezione (13,0%) e danno miocardico acuto (11,0%) <sup>(7) (8)</sup>.

Nella maggior parte dei Paesi i dati disaggregati per sesso indicano una più alta proporzione di decessi per COVID-19 negli uomini rispetto alle donne. La percentuale di letalità (decessi per COVID-19 sul totale dei soggetti malati) per gli uomini è circa il doppio di quella delle donne, nel range di età dai 50 ai 79 anni.

## COVID-19: BIOLOGIA

SARS-CoV-2 aggredisce le cellule umane legandosi al recettore ACE2 tramite il sito receptor binding domain (RBD) della subunità S1 della proteina spike 2. Nelle prime fasi entra in gioco il complesso recettoriale: ACE2, TMPRSS2 e ADAM17.

L'ACE1 fa parte del sistema ormonale endogeno RAAS (renina-angiotensina-aldosterone) ed aggrava gli effetti dell'angiotensina II mediati dal recettore AT1R; ACE2 fa parte dello stesso sistema ed antagonizza gli effetti dannosi sui tessuti dell'angiotensina II, attraverso gli effetti positivi dell'angiotensina 1-7.

Lo squilibrio nel rapporto ACE1/ACE2 è

considerato l'innescò della sindrome respiratoria acuta in COVID19.

In buona sostanza si possono distinguere due momenti patogenetici: nel primo si generano varie alterazioni nella cellula infettata che riguardano in particolare l'inflammosoma e la caspasi1; nel secondo tempo, dopo la piroptosi (morte cellulare mediata dall'attivazione di caspasi 1 e dall'inflammosoma, complessi di macromolecole che si assemblano in risposta a pattern molecolari associati al danno), componenti del materiale virale si distribuiscono nell'ambiente circostante la cellula e vengono up-regolate alcune citochine e chemochine (in special modo la IL-6, IP-10, MIP1 $\alpha$ , MIP1 $\beta$ , MCP1).

Da quest'ultima sequenza si genera, come un temporale che diventa ciclone, la tempesta citochinica. Citochine e chemochine richiamano nella sede dell'infezione le cellule dell'immunità innata e adattativa, dando origine a una risposta infiammatoria molto potente.

Gli estrogeni sembrano indurre un aumento dell'espressione di ACE2, suggerendo che nel sesso femminile (almeno durante l'età fertile) l'enzima possa svolgere una qualche azione protettiva.

Sono state inoltre osservate alcune differenze nella risposta immunitaria al virus nei due sessi: soprattutto nella risposta innata.

Infatti non essendoci una memoria adattativa, entrano in gioco, almeno nelle fasi iniziali, vari elementi correlati al primo impatto: l'espressione di TLR7 (derivata dal cromosoma X) può contribuire alla resistenza all'infezione, viene prodotto un maggiore livello di IFN $\alpha$ , si ha una consistente produzione di citochine e chemochine.

Un esempio della risposta immunitaria "sul campo" si può avere considerando il coinvolgimento a livello epiteliale respiratorio.

Dopo l'infezione dell'epitelio la replicazione del virus determina lisi della cellula, con danno diretto.

In questa fase l'epitelio presenta gli antigeni virali ai

linfociti T CD8+. I linfociti T CD8+ e le cellule NK inducono apoptosi delle cellule epiteliali infettate.

Le cellule dendritiche (DC) dislocate nello strato subepiteliale identificano gli antigeni virali e li presentano alle cellule T CD4+.

Da questa fase si generano varie tipologie di linfociti: TH1, TH17, memory T follicular helper (FH). TFH a loro volta agiscono sui linfociti B che, attivati, si trasformano in plasmacellule (produzione di IgM, IgA e IgG). A "rinforzare" la risposta immunitaria mediata dai T CD4+ contribuiscono i macrofagi tissutali <sup>(9)</sup>.

### STORIA NATURALE DI COVID-19

COVID-19 è una malattia molto contagiosa che può manifestarsi in forma asintomatica, in forma febbrile con durata variabile fino ad oltre un mese, in forma severa con polmonite caratterizzata da lieve o grave difficoltà respiratoria.

Le persone con malattie croniche come il diabete sono più a rischio di sviluppare le forme severe. Importanti fattori di rischio sono anche l'obesità e l'ipertensione arteriosa.

La presentazione clinica dell'infezione polmonare da SARS-CoV-2 può essere differenziata in tre gruppi: circa l'80% dei pazienti positivi al COVID-19 ha un quadro clinico lieve, il 15% dei pazienti sviluppa una forma di polmonite grave, mentre nel 5% dei casi si manifesta un'insufficienza respiratoria severa con un quadro di multiorgan failure e shock.

Sono questi i casi che richiedono il supporto ventilatorio (intubazione oro-tracheale e ventilazione meccanica) in terapia intensiva.

È importante un inquadramento corretto e rapido della severità clinica: i soggetti che hanno sintomi lievi vanno seguiti a domicilio e monitorizzati, nelle forme a media gravità il ricovero in ambiente ospedaliero è preferibile/necessario perché un rapido peggioramento del quadro clinico, anche in poche ore, può imporre il ricorso alla terapia intensiva <sup>(10)</sup>

## NUMERI E PREVISIONI

La suggestione dei numeri è spesso l'auspicio della semplificazione.

Arthur Bloch, umorista e scrittore statunitense, autore dei libri riguardanti la nota legge di Murphy, ha scritto, realisticamente “i problemi più complessi hanno soluzioni semplici, facili da comprendere e sbagliate”.

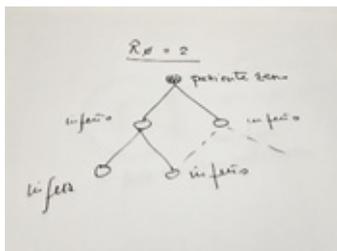
Non è facile comprendere l'andamento dei fenomeni sociali, e soprattutto quelli generati dalla commistione micidiale di sanità pubblica, interessi economici, gestione dell'incertezza politico-sociale.

Sono quasi cento anni che si usano modelli matematici per descrivere la dinamica delle epidemie.

Alcuni dei modelli attualmente usati in gran parte si originano dal lavoro proposto da Kermack e McKendrick nel 1927 <sup>(11)</sup>.

I modelli matematici più utilizzati classificano la popolazione in compartimenti di cui i più comunemente utilizzati sono: S (suscettibili), I (infetti), E (esposti), R (non infettabili per varie ragioni: guariti, recuperati, etc.)

È il modello noto come SIR. Nel caso di COVID-19 ecco dunque il celebre  $R_0$ , numero di riferimento per semplificare un poco il contesto <sup>(12)</sup>.



Non è poi così semplice comprendere il significato di  $R_0$ .

Questo numero nasce in demografia con il nome  $R$  con zero, per calcolare il tasso netto di riproduzione ( $R$ ) in una generazione (zero).

Fu usato all'inizio degli anni Cinquanta del XX secolo per interpretare le modalità di propagazione della malaria <sup>(13)</sup>.

In sostanza  $R_0$  fornisce il numero medio di infezioni secondarie prodotte da ciascun individuo infetto in una popolazione che non è mai venuta a contatto con un determinato patogeno emergente.

In termini ancora più precisi indica, in media, i nuovi casi di individui infettati partendo da un singolo individuo.

Specificamente con  $R_0$  si fa riferimento alle nuove infezioni, nel corso di un periodo intero di contagiosità, avendo come base una popolazione del tutto suscettibile al patogeno considerato.

Quanto più alto è il valore di  $R_0$ , tanto maggiore è il rischio che l'epidemia si espanda.

La soglia è 1 (uno): se  $R_0$  supera il valore di uno la diffusione del virus accelera e può assumere un andamento fuori controllo.

Ma attenzione, quando si parla di sola  $R$ , abbiamo una serie di variabili, una sorta di famiglia di numeri. Questa precisazione è molto importante per non effettuare una lettura fuorviante dei dati che vengono acquisiti, come insegnano gli epidemiologi.  $R_0$  è in qualche modo un indicatore “statico”, si riferisce alla popolazione definita “zero”, quella con individui che si presume siano tutti suscettibili all'infezione.

È quindi necessario usare un parametro più realistico, che definisca in buona sostanza il passaggio a una ipotetica/prevedibile seconda fase [dopo i vari interventi attivi di controllo], che prenda in considerazione le misure di contenimento per limitare il contagio, perché alcuni individui potrebbero essere già immuni o immunizzati, perché (se del caso) potrebbe essere utilizzabile un vaccino, perché sono messe in atto misure comportamentali.

Ecco dunque  $R_t$ : indice che misura la trasmissibilità potenziale nell'ambito della situazione reale, parametro quindi per sua natura ad andamento fluttuante.

Se lo confrontiamo con  $R_0$ , questo si mantiene uguale ed è dipendente sia dalla natura del virus sia dalla costituzione di una popolazione “pura” di elementi suscettibili.

Ma ancora, attenzione: il calcolo di  $R_t$  si basa sul numero totale di infezioni che viene a sua volta calcolato considerando i dati sulla mortalità e quelli sui casi confermati (per es. con tamponi).

$R_0$  rappresenta il numero, in media, di casi secondari di un caso indice mentre  $R_t$  è la misura della potenziale trasmissibilità della malattia legata alla situazione contingente, cioè la misura di ciò che succede nel contesto territoriale reale.

Il valore di  $R_0$  può essere elevato (casi secondari), mentre  $R_t$  (come indice di trasmissibilità) può essere molto più basso. Si può dire che  $R_t$  (sempre compreso in un range di variazione, non come numero fisso) è in qualche modo il risultato di un intervento con esito favorevole o meno e permette di circoscrivere una determinata area territoriale di rischio, sulla quale decidere vari interventi. Per esempio un lockdown parziale.

Ma è giusto sostituire  $R_0$  (riferibile a un virus sconosciuto, all'inizio di un'epidemia), con  $R_t$  (in presenza di misure di contenimento)?

$R_t$  In pratica è un indicatore con ampi margini di aleatorietà, dovuti a vari parametri nella raccolta dei dati, sulla tempistica propria del manifestarsi dei sintomi, e si basa su una popolazione con eguale probabilità di contrarre l'infezione.

Né va pertanto sottostimato il calcolo sui tempi di acquisizione del dato. Se comunque i valori  $R_t$  risultano utili come riferimento utilizzabile in un insieme di altri controlli epidemiologici, è bene ricordare come i "numeri" siano anche espressione della qualità delle informazioni acquisite.

Si stima, nell'ambito della pandemia, che l'80% circa della diffusione dipenda da un gruppo relativamente ristretto di infetti (attorno al 15%, tra il 10 e 20%). Si parla di individui superdiffusori [superspreader].

Questi individui sarebbero in grado di diffondere il virus a decine di persone più o meno contemporaneamente. Esempi noti hanno riguardato impianti di lavorazione della carne, assembramenti in corso di cerimonie nuziali, e altre circostanze ampiamente descritte dai mass media.

In realtà si dovrebbe più opportunamente parlare di superdiffusione ambientale: un infetto nella fase durante la quale diffonde virus in grandi quantità viene a trovarsi, per le più varie circostanze, con

molti individui nello stesso ambiente.

E' una circostanza epidemiologicamente esplosiva e il SARS-CoV-2 ne approfitta giosamente. Ma lo scenario è anche più complesso: il virus, che nella fase in genere breve di maggior diffusione può "superdiffondere", tuttavia può ancora essere fonte di contagio nel tempo, sebbene più a lungo persiste un'infezione meno probabile è la forza del contagio nell'ambiente.

In meteorologia con il termine nowcasting (dall'inglese da now, "adesso", e [fore]casting, "previsione") si intendono le previsioni meteorologiche a brevissimo termine o scadenza (entro poche ore) su un particolare territorio d'interesse geografico. Una definizione più accurata la troviamo sulla Treccani, dove nowcasting è: "previsione del tempo atmosferico a brevissimo termine (0÷12 ore).

In questo periodo di tempo il previsore umano esperto è spesso in grado di migliorare l'accuratezza delle previsioni derivate dai modelli di previsione numerica.

Ciò è possibile facendo un uso accorto dell'osservazione delle condizioni meteorologiche in atto (la persistenza dei fenomeni), soprattutto grazie alla disponibilità di molteplici sistemi di telerilevamento come i satelliti, i radar meteorologici e i sensori dei fulmini.

zQuesti sistemi consentono di identificare i fenomeni meteorologici in atto (strutture convettive, bande di precipitazione, sistemi frontali ecc.) e, tramite le sequenze delle immagini e adeguati modelli interpretativi, di estrapolarne il comportamento nelle ore successive.

Oltre le 6÷12 ore di scadenza della previsione, il comportamento fortemente non lineare dell'atmosfera rende in genere inapplicabili le tecniche di nowcasting e comporta la necessità di fare uso di modelli di previsione numerica".

Questo approccio è utilizzabile per avere un quadro realistico e in tempo reale sulla dinamica dell'epidemia ed è importante per avere informazioni sul numero dei nuovi casi quotidiani diagnosticati.

Questo approccio è inoltre essenziale per una real-time surveillance, in funzione dei vari livelli decisionali che impone l'andamento della diffusione del virus.

Come riportato da Felix Gunther et al., al quale si rimanda per eventuali approfondimenti <sup>(14)</sup>:

*"...we will refer to this approach as the nowcast. The basic idea of nowcasting is to estimate the reporting delay based on observations where both, the symptom onset and the reporting date are known. Given the onset delay distribution and the current number of reported cases, we can infer the actual number of cases for a specific day based on the reported number of cases on that day. The resulting, estimated epidemic curve gives a more realistic picture of the current state of the epidemic. Furthermore, the nowcast can facilitate estimation of the time-dependent, effective reproduction number  $R_t$ "*<sup>(15) (16)</sup>

### **TUTTE CHIACCHIERE E ... TELEVISIONE (MA ANCHE SOCIAL, INTERNET, MASS MEDIA ETC)**

Con l'evolvere dei mezzi di informazione i "fatti" e/o la loro interpretazione si pongono sotto gli occhi di tutti, dai giovani agli anziani, dalle persone colte a quelle prive di una pur minima preparazione scolastica.

I fatti di cronaca, la velocità dei mutamenti politici e sociali, gli eventi che assumono un improvviso significato di allarme forniscono un importante input con immediate conseguenze che assumono varie forme talora dalle ricadute non prevedibili.

La pandemia di COVID-19, in particolare, ha ulteriormente "stressato" il punto critico sul ruolo dei mezzi di informazione.

Ben si comprende come il trattare gli aspetti di una pandemia ponga limiti del tutto particolari, nella ricerca di un equilibrio tra la descrizione oggettiva e l'esigenza di un serio appeal editoriale.

La comparsa del virus SARS-CoV-2 ha dato luogo a un'intensità di messaggi con un alto rischio di informazione parcellizzata, anche nei migliori casi che potevano dimostrare una corretta e controllata fonte del messaggio.

Il nuovo Coronavirus ha introdotto anche la conoscenza di una disciplina non comunemente nota, l'*infodemiologia*, scienza che studia la distribuzione delle informazioni e i fattori che danno origine alle informazioni stesse mediante l'utilizzo di un mezzo elettronico.

Gunther Eysenbach <sup>(17)</sup> pubblica nel 2009 un editoriale che descrive bene il punto della situazione e identifica i parametri del rischio di informazioni pericolose [*The Internet has made measurable what was previously immeasurable*:

*The distribution of health information in a population, tracking (in real time) health information trends over time, and identifying gaps between information supply and demand. We need to build tools now to manage future infodemics. I would define an infodemic as an excessive amount of unfiltered information concerning a problem such that the solution is made more difficult]* e citando, opportunamente, Galileo Galilei: *"Count what is countable, measure what is measurable. What is not measurable, make measurable"*.

Dunque infodemia quando si ha un eccesso di informazioni, definito anche opportunamente "bulimia informativa", laddove la proliferazione incontrollata è spesso originata da fonti di dubbia affidabilità o da fonti insufficienti.

In questo sistema di informazione un ruolo particolare è svolto da Wikipedia; un'indagine proposta da Giovanni Colavizza <sup>(18)</sup> sembra essere comunque confortante sulla validità dei dati esposti e sulle modalità di acquisizione. Infodemia è pericolosa e le istituzioni che hanno il compito di garantire sicurezza informativa si sono immediatamente attivate, ai loro siti si rimanda per aggiornamenti in tempo reale (OMS, UE, istituzioni italiane).

### **MESSAGGI E INCERTEZZE**

Seguono alcuni titoli di giornali, cartacei e on line, che sono stati riportati nel corso del tempo: *<<virus morto? No, circola; il virus clinicamente non esiste più; il virus ha perso potenza; fuorvianti i numeri sui morti da Covid -19; basta terrore, il virus non c'è più; ... a luglio (del 2020) la circolazione calerà ancora e l'epidemia non potrà riprendersi in fretta>>*.

Il 15 settembre 2020, in un'intervista a La Stampa, Bill Gates si dice pessimista su come si svilupperà l'epidemia nell'emisfero settentrionale nella stagione autunnale e il quotidiano riporta l'opinione di Gates "La pandemia finirà soltanto nel 2022".

La comunicazione del grado di incertezza sui dati di un qualunque evento (individuale o sociale) impone prudenza: se il dato informativo non è utilizzato per una migliore comprensione del fenomeno in esame ne scaturisce un' immediata inappropriata nel percorso delle previsioni.

E' quindi necessario comunicare con adeguata competenza la gestione della criticità conseguente a un' emergenza, anche perchè quasi sempre esiste l'esigenza di scelte operative complesse e spesso in tempi ristretti.



La situazione dell'attuale pandemia, ancorchè in tempi e dimensioni differenti nel corso del suo progredire, almeno nelle sue fasi iniziali ci riporta al modello del magistrale film "Lo Squalo" (il primo della serie, quello di S. Spielberg).



I parametri sono gli stessi: c'è o no uno squalo? Si possono sospendere i bagni e rovinare l'economia di una stagione promettente per le vacanze? Lo squalo c'è ma non si vede, quindi sarà una circostanza occasionale, magari una mitomania?

Poi qualcuno muore e gli indizi si confermano. Il film di Spielberg dovrebbe essere preso per esempio non per la comunicazione della paura, ma esattamente l'opposto: per gestire la paura e comunicare l'incertezza nel modo appropriato, per limitare i danni.

E' ben noto, proprio in ambito medico, come gradualmente si sia formata una modalità di comunicazione con il paziente non più di tipo "autoritario" o paternalistico che dir si voglia: non c'è più il solo "esperto" che conta nel messaggio. Soprattutto quando ci si trova nell'incertezza. Talvolta è stato scelto il silenzio comunicativo, silenzio talora un po' ambiguo per definizione.

Anche "stare zitti" è un messaggio.

Quindi è importante fornire una rete funzionale/ funzionante (professionalmente garantita) controllabile e attendibile che gestisca con cognizione di causa il dato certo, quello probabile, quello falso, perchè in generale uno spazio vuoto alla fine viene occupato da qualcuno con altre finalità: ecco allora i no vax, i no virus, i no vaccine, etc.

### PUNTI DA PONDERARE

L' evolvere della pandemia ha generato nuovi problemi in aree mediche interdisciplinari, con varie implicazioni sia nella gestione clinica sia nell'approccio alle terapie. Egualmente rilevanti sono i problemi di "contenimento" che emergono in progressione, con varie ricadute nella vita di ogni giorno. Segue una serie di punti sui quali è bene focalizzare l'attenzione:



- 1) in età pediatrica è stata descritta una sindrome infiammatoria multisistemica <sup>(19)</sup>;
- 2) necessità di considerare la presenza di più infezioni che contemporaneamente possono colpire ogni individuo e quindi esigenza di

utilizzare, almeno in prima approssimazione, una efficace diagnosi differenziale <sup>(20)</sup> : un punto critico riguarda, per esempio, il diffondersi di un'epidemia di tipo influenzale in parallelo a quella di COVID-19;

3) gestione dei problemi psichiatrici in corso di Covid-19 e le implicazioni dello stesso danno neurologico e neuropsichiatrico causato da SARS-CoV2 <sup>(21)</sup> ;

4) quando la malattia colpisce persone anche in giovane età, e le condizioni cliniche impongono l'ospedalizzazione, obesità, ipertensione e sesso maschile sono fattori di rischio che risultano indipendenti dall'età <sup>(22) (23)</sup>;

5) a global health crisis? Sì, e inciderà nel tempo. Nell'articolo di Richard Horton <sup>(24)</sup> , l'autore scrive " *If this pandemic is a crisis about life itself, what tentative conclusions might we draw from its effects so far on human society?*"

La risposta dipende da noi, dal complesso integrato delle azioni che si sceglierà di compiere, a livello delle istituzioni e a livello comportamentale di ogni individuo. Questa risposta, banalmente ovvia, ripropone invece con forza il ruolo della gestione planetaria, una fra le tante sfide (oggi forse la più grande, a parte qualche meteorite lassù) che l'homo sapiens ha affrontato nel corso dei millenni per sopravvivere/vivere;

6) tentare una lettura nuova dell'evento "statisticamente" descritto; questo aspetto è forse meno immediato, essendo la nostra preoccupazione giustamente concentrata sulle dinamiche del tempo presente (salvare vite e salvare l'economia), talora dimenticando l'esigenza di nuovi approcci (se si vuole, come dicono i fisici, utilizzando anche qualche "esperimento mentale"); in questo senso ci aiuta una matematica sui sistemi non-lineari, sui sistemi che vedono l'interpretazione in modo più aperto e meno rigidamente cartesiano.

Ma indipendentemente dalla lettura del tempo presente, uno sguardo a un passato non lontano può fornirci un ulteriore spunto di riflessione .

Il passato recente riguarda, quale esempio, la pandemia dell'AIDS .

La lettura dell'AIDS che è stata fatta da Mirko D. Grmek (Zagabria 1942 – Parigi 2000) <sup>(25)</sup> è un utile piattaforma interpretativa per la pandemia in atto: l'approccio di Grmek, pur con i suoi limiti, può "ricollocare" SARS-CoV-2 nella specifica dimensione biologica e bio-medica a tutto campo.

Grmek è stato un grande storico della Medicina e delle Scienze Biologiche e nella sua analisi dell'AIDS concluse che la pandemia di AIDS era correlata in qualche modo al progresso tecnologico. Il suo concetto originale è quello di patocenosi.

Scriva Grmek: " ... Lo studio della distribuzione delle malattie per frequenza pone un problema che corrisponde a quello della distribuzione delle specie animali e vegetali in funzione del numero degli individui che vivono in una biocenosi... dal concetto di patocenosi deriva che la frequenza di ogni malattia dipende, oltre che da diversi fattori endogeni ed ecologici, dalla frequenza delle altre malattie nella stessa popolazione".

E, di seguito, precisa: "Una sorta di comunità non riunisce soltanto tutte le malattie di una certa popolazione, e oramai di quasi tutte le popolazioni del pianeta, ma anche l'insieme dei microbi. Tra questi esseri minuscoli e in apparenza tanto semplici esistono dei sottili squilibri, degli scambi di informazioni e delle potenzialità di adattamento di cui cominciamo appena a sospettare l'esistenza".

## IG NOBEL E PANDEMIA

Il premio Ig Nobel (Ignobel) è una sorta di riconoscimento (benevolmente ironico, ma fino a un certo punto) che viene assegnato ogni anno a dieci ricercatori che abbiano pubblicato ricerche "strane, divertenti, e perfino assurde", con lo scopo di dare un riconoscimento per "premiare l'insolito, l'immaginario, e stimolare l'interesse del pubblico generale alla scienza, alla medicina, e alla tecnologia".

I vincitori sono selezionati valutando articoli pubblicati anche su riviste autorevoli [[https://it.wikipedia.org/wiki/Premio\\_Ig\\_Nobel](https://it.wikipedia.org/wiki/Premio_Ig_Nobel)].

Nel suo approccio satirico alle motivazioni del premio, nel 2020 la giuria ha attribuito uno dei dieci Ig Nobel (categoria "Educazione Medica")

ad alcuni dei più potenti leader politici che “hanno negato la potenza del coronavirus, i suoi effetti, minimizzando e cambiando politica continuamente e portando i propri Paesi ad essere i più colpiti”.

I leader politici sono il presidente brasiliano Jair Bolsonaro, il premier britannico Boris Johnson, il capo di Stato indiano Narendra Modi, il presidente Usa Donald Trump, il presidente russo Vladimir Putin e quello turco Recep Tayyip Erdogan.

Questo “premio” può far sorridere, ma non ridere, e in molte delle motivazioni del passato, per l'eccentricità di esperimenti pubblicati e presi in considerazione, si potevano cogliere spunti originali e inconsueti.

In corso di una così estesa pandemia, forse Ig Nobel ha il merito di focalizzare la nostra attenzione su un tema non trattato adeguatamente: fino a quale limite di tolleranza è giusto (giustificabile?) incidere sulla salute di milioni di persone con la ragionevole esigenza di salvare l'economia? Chi decide? Come decide? Quale reale possibilità di controllo hanno le competenze tecnico-scientifiche?

I sistemi democratici sono migliori o rendono più difficile il controllo di una pandemia rispetto a sistemi politici autoritari?

Ci sembra ragionevole quanto ha detto il Presidente della Repubblica Italiana:...gli italiani amano la libertà, ma anche la serietà.

## BIBLIOGRAFIA

1. Cipolla C.M. *Il pestifero e contagioso morbo-Combattere la peste del Seicento*. Società Editrice “Il Mulino” – 2012, Bologna
2. Spinney L.- 1918 – *L'influenza Spagnola-La pandemia che cambio' il mondo*. Marsilio Ed. – 2018, Venezia
3. Taleb N. N. *Il cigno nero-Come l'improbabile governa la nostra vita. I saggi di Focus*. GJM-2012, Milano
4. Sito – WHO <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
5. Wang D, Hu Bo, Hu Chang et al. *Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China* JAMA. 2020;323(11):1061-1069.
6. Jerome R. Lechien et al. *Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild to moderate forms of the coronavirus disease (COVID 19): a multicenter European study* Eur Arch Otorhinolaryngol 2020; 6: 1–11.
7. Zhaohai Z . et al. *Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis* J Infect. 2020; 81(2): 16–25
8. AM , Matthew J Belanger M.J. , Mantzoros C.S. *Commentary: COVID-19 and diabetes mellitus: What we know, how our patients should be treated now, and what should happen next* Metabolism 2020; 107:154245
9. Azkur A.K. et al *Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19* Allergy. 2020; 75:1564–1581
10. Wu Z. et al. *Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention*. JAMA, 2020
11. [da Wikipedia] *A contribution to the mathematical theory of epidemics, in Proceedings of the Royal Society of London. Series A, Containing Papers of a Mathematical and Physical Character*, vol. 115, n. 772, 1927-08, pp. 700–721, DOI:10.1098/rspa.1927.0118. URL consultato il 31 marzo 2020.
12. Romulus Breban., Raffaele Vardavas., Sally Blower *Theory versus Data: How to Calculate R0?* PLoS ONE 2007-2(3): e282. doi:10.1371/journal.pone.0000282
13. G. Macdonald, *Malaria in Britain*, in BMJ, vol. 2, n. 4775, 12 luglio 1952, pp. 92–92, DOI:10.1136/bmj.2.4775.92-a. URL consultato il 30 marzo 202
14. Gunther F. et al. *Nowcasting the COVID-19 pandemic in Bavaria* - doi <https://doi.org/10.1101/2020.06.26.20140210> June 28, 2020. - medRxiv
15. Wu T. J. et al. *Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study* The lancet 2020; 395: 689 – 697
16. Schuchat A. , *Public Health Response to the Initiation and Spread of Pandemic COVID-19 in the United States, February 24–April 21, 2020* - MMWR / May 8, 2020 / Vol. 69 / No. 18
17. Eysenbach G. *Infodemiology and Infoveillance: Framework for an Emerging Set of Public Health Informatics Methods to Analyze Search, Communication and Publication Behavior on the Internet* J Med Internet Res 2009; 11: 1-10.
18. Colavizza G *COVID-19 research in Wikipedia* bioRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.10.087643>. version posted May 12, 2020.
19. Feldstein, L.R. et al *Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents* N Engl J Med 2020;383:334-46
20. Phelan L. A. *COVID-19 immunity passports and vaccination certificates: scientific, equitable, and legal challenges* - [www.thelancet.com](http://www.thelancet.com) Published online May 4, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31034-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31034-5)
21. Editoriale *The lancet psichiatri Mental health and COVID-19: change the conversation* Published online May 4, 2020 [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30194-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30194-2)
22. Cunningham J.W. et al. *Clinical Outcomes in Young US Adults* JAMA Intern Med. Published online September 9, 2020. doi:10.1001/jamainternmed.2020.5313.
23. Mitchell H. Katz, MD *Regardless of Age, Obesity and Hypertension Increase Risks With COVID-19* (inted) JAMA Internal Medicine Published online September 9, 2020
24. Richard Horton *Offline: A global health crisis? No, something far worse* The Lancet 2020; 395:1410
25. Grmek M.D. *Aids- Storia di un'epidemia attuale* Laterza, 1989 - Bari.

**Info Authors :**

<sup>1</sup> Senior Registrar, Department of Otolaryngology-Head & Neck Surgery, Mahatma Gandhi Memorial Medical College and M.Y. Hospital, Indore, M.P, India. Member, Association “Naso Sano” Onlus, Umbria Regional Registry of volunteer activities, Corciano, Italy.

<sup>2</sup> Consultant, Department of Anesthesiology, Raja Isteri Pengiran Anak Saleha Hospital , Brunei Darussalam.

<sup>3</sup> Chief of the Unit of Internal Medicine, Department of Medicine, University of Perugia, Hospital “ Santa Maria della Misericordia”, Perugia, Italy.

<sup>4</sup> Consultant , Emergency department, Usl Umbria 1, Perugia, Italy.

<sup>5</sup> Founder and President, Association “Naso Sano” Onlus, Umbria Regional Registry of volunteer activities, Corciano, Italy  
Department of Otolaryngology-Head & Neck Surgery, Gubbio-Gualdo Tadino Hospital, USL Umbria 1, Italy.

**Parole chiave:**

coronavirus, Annexin A2, trombosi

**Keywords:**

Coronavirus, COVID-19, Annexin A2, Plasmin, viral proteins, Thrombosis, genetic polymorphisms, blood coagulation disorders

## KEY ROLE OF ANNEXIN A2 AND PLASMIN IN COVID-19 PATHOPHYSIOLOGY, CLINICAL PRESENTATION AND OUTCOMES - A REVIEW

Asiya Kamber Zaidi <sup>1</sup>, Sunny Dawoodi <sup>2</sup>, Matteo Pirro <sup>3</sup>, Manuel Monti <sup>4</sup>, Puya Dehgani Mobaraki <sup>5</sup>

### ABSTRACT

The Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic has become a defining global health crisis with an exceptionally high rate of transmission causing significant morbidity and mortality.

Recent studies have reported patients presenting with coagulation disorders and thrombo-embolic disease later testing positive for the coronavirus.

In this article, we have discussed the recent trend in symptomatology of COVID-19 including microvascular thrombosis and the potential key role of proteins such as Annexin A2, plasmin, ACE-2 receptors and ENaC channels in the disease pathophysiology.

The interactions between these molecules and the viral proteins might play a role in thrombo-embolic presentation of the disease and explain the selective morbidity in patients with co-morbid conditions.

A diagrammatic working model has also been proposed that shall assist readers in understanding these key bio-molecular interactions influencing the probable pathophysiology at the cellular-receptor level.

This article shall also shed some light on the genetic polymorphisms in ACE-2 receptors and Annexin A2 suggesting a possibility of extensive diversity in clinical presentation and disease severity across the globe.

Evidence-based studies might guide in identifying potential therapies and treatment options for COVID-19.

# BACKGROUND

The Coronavirus disease 2019 (COVID-19) has emerged as a pandemic caused by a new beta-coronavirus, SARS-CoV-2.

Reports have suggested the epicenter of this disease to be Wuhan, China, with an ominously high rate of transmission. Sequencing of a large number of SARS-CoV-2 virus isolates have revealed a close relationship of SARS-CoV-2 with two bat-derived coronaviruses, bat-SL-CoVZC45 and bat-SL-CoVZXC21.<sup>(1)</sup>

In order to replicate effectively, viruses essentially takeover and reprogram the host cells to produce viral progenies. The life cycle of a virus consists of three main phases:

- (a) Cellular attachment and penetration through receptor-mediated endocytosis or direct membrane fusion.
- (b) Release of the viral genome for replication and protein expression. This depends on host enzymes that facilitate capsid uncoating or the host machinery to replicate the viral genome.
- (c) Assembly and maturation yielding newly constructed viral particles primed for release after post-translational modification by host factors.

## THE FOUR KEY VIRAL PROTEINS ESSENTIAL IN COVID-19 PATHOGENESIS

The S proteins bind to the ACE-2 receptors after being cleaved by furin-like proteases.

The RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) is responsible for SARS-CoV-2 RNA genome replication. The 3C-like and papain-like proteases cleave the two polyproteins important in packing of the new virions.<sup>(1)</sup>

The S protein of the SARS-CoV-2 binds to human ACE-2 receptors with higher affinity as compared to the other SARS-CoV viruses.<sup>(2)</sup>

As per Coutard B et al. the spike glycoprotein of the

new coronavirus SARS-CoV-2 contains a furin-like cleavage site absent in other coronaviruses of the same clade.

This special site (682RRAR/S686) inserted in the S1/S2 protease region of the virus has been suggested to play a role in the increased affinity.<sup>(3)</sup> (Figure 1)

The S1 region of the Spike protein is responsible for binding with host cell ACE-2 receptor, while the S2 region is responsible for the fusion of the viral RNA and cellular membranes.

Amongst the cluster of the furin-cleaved viruses, the SARS S protein is cleaved by the airway proteases (trypsin, plasmin, and TMPRSS family), expressed by human bronchial epithelial cells subsequently enhancing the virus entry by binding with the host ACE-2 receptors.<sup>(4)</sup>

As demonstrated in vitro, a serine protease inhibitor for TMPRSS-2 blocks the SARS-CoV-2 S protein-driven entry into the cells.<sup>(5)</sup>

Camostat mesylate, a serine protease inhibitor has been approved for clinical use in Japan for COVID-19.

It acts by inhibiting the host cell serine protease TMPRSS2, required for priming the viral S protein for cell entry.

It might also play a beneficial role by partially inhibiting plasmin.<sup>(6)</sup>

## THE RECENT CHANGING TREND IN THE CLINICAL PRESENTATION OF COVID-19 COEXISTENCE OF COAGULATION SYSTEM ACTIVATION AND HYPERFIBRINOLYSIS

In addition to the known common clinical presentation of COVID-19 infection including high fever, sore throat, dry cough, breathing difficulties, malaise and GI symptoms such as diarrhea, few reports have also demonstrated a state of dynamic hypercoagulation and a strong association between elevated D-dimer levels and poor prognosis.

### (A) VENOUS THROMBOEMBOLISM (VTE)

There have been recent case reports on

thromboembolic disease, stroke and myocarditis in patients with COVID-19 <sup>(7) (10)</sup>.

In a retrospective study by Chen J et al. on 1008 patients, out of 25 patients who underwent CT pulmonary angiography, ten patients (40 %) demonstrated acute PE mainly located in the subsegmental vessels.

These patients were treated with anticoagulant therapy. On follow up, three patients demonstrated partial or complete resolution on CT pulmonary angiography, while two patients succumbed. <sup>(8)</sup>

#### **(B) DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION (DIC)**

In a Chinese single-center retrospective cohort study at the Tongji hospital, a total of 183 patients with confirmed COVID-19 were evaluated for DIC. <sup>(11)</sup>

As per the definition of DIC by the International Society on Thrombosis and Hemostasis, 15 out of the 21 non-survivors (71 %) had suffered from overt DIC ( $\geq 5$  points) during the follow-up.

#### **(C) MICROVASCULAR THROMBOSIS**

Recent observations have also suggested that the respiratory failure in patients with COVID-19 is not only driven by the development of the acute respiratory distress syndrome (ARDS) alone <sup>(12)</sup>, but microvascular thrombotic processes may play a significant role as well.

One series by Zhang T et al. [13] described the pulmonary histopathology in SARS1 (N=44) and SARS2 (COVID-19) (N=4) patients. Both infections showed diffuse alveolar damage, pulmonary microvascular thrombosis and necrosis in mediastinal lymph nodes and the spleen.

However, it was interesting to note that only COVID-19 patients showed small vessel thrombosis in multiple organs. <sup>(13)</sup>

#### **(D) D-DIMER LEVELS**

The cross-linked fibrin degradation products, D-dimers reflect blood clot formation and its subsequent fibrinolysis.

They have very high sensitivity for thrombotic disease, but the specificity is poor.

Various studies in patients with COVID-19 have consistently shown a very strong association between increased D-dimer levels and severe disease/poor prognosis. <sup>(8) (14) (15) (16)</sup>

#### **(E) LARGE VESSEL STROKE**

A correspondence in the NEJM (dated April 28, 2020 DOI: 10.1056/NEJMc2009787) reported five cases of large-vessel stroke in patients younger than 50 years of age presenting to a healthcare system in the New York City.

SARS-CoV-2 infection was diagnosed in all five patients.

Another retrospective study of data from the COVID-19 outbreak in Wuhan, China, showed the incidence of stroke among hospitalized patients with COVID-19 to be approximately 5% ; the youngest patient in that series was 55 years of age. <sup>(17)</sup>

It should be noted that, coagulopathy and vascular endothelial dysfunction have been proposed as complications of COVID-19. <sup>(14)</sup>

Similar to studies by Flanagan et al in 2011 on the genetic predictors for stroke in children with sickle cell anemia, polymorphisms in the ANXA2 gene might be associated with an elevated risk of stroke and pulmonary hypertension in certain group patients while not in others with COVID-19. <sup>(18)</sup>

### **THE ANNEXIN A2/S100A10 SYSTEM**

The (A2-p11)<sub>2</sub> assembly : Annexin A2 (AnxA2) is a pleiotropic protein belonging to the annexin family of Ca<sup>2+</sup> -regulated phospholipid binding proteins, “expressed in plants, animals, and protists throughout the phylogenetic tree”. <sup>(19)</sup>

AnxA2, a 36-kilodalton protein is produced by endothelial cells, monocytes, macrophages, trophoblast cells, and some tumor cells. <sup>(20) (21)</sup>

The human AnxA2 gene is present on the chromosome 15 (15q21). <sup>(22)</sup>

When AnxA2 is membrane linked, the tightly packed, alpha-helical core domain forms a disk with its convex surface associated with membrane

phospholipids and the concave surface oriented away from the membrane.

Membrane binding is mediated by at least two potential Ca<sup>2+</sup>-binding “annexin” repeats, a feature common to all annexin family proteins. <sup>(21)</sup>

While the core domains of the annexin proteins are relatively well conserved, the hydrophilic amino-terminal “tail” or “interaction” domains are highly variable and essentially unique to each family member. The tissue plasminogen activator (tPA) binds at the tail end of Annexin A2.

Another molecule, the Protein S100A10, also known as p11, is a well-described binding partner of AnxA2. <sup>(23) (24)</sup>

With this binding partner S100A10 (p11) and AnxA2 form a cell surface complex that regulates generation of the primary fibrinolytic protease, plasmin, and it is dynamically regulated in settings of hemostasis and thrombosis. [FIGURE 1]

In addition, it should be noted that, this complex is transcriptionally upregulated in hypoxia. This might probably play a role in triggering and further cascading the thrombotic complications following hypoxia in COVID-19.

A study conducted by Kim J et al. on “Annexin II: a plasminogen—plasminogen activator co-receptor” defined the concept of fibrinolytic assembly as “A central tenet of cell surface fibrinolysis”, in which the tPA dependent conversion of plasminogen to active plasmin is precisely orchestrated through the formation of a multimolecular complex consisting of tPA, the annexin A2 heterotetramer, and plasminogen. <sup>(25)</sup>

Annexin A2 along with its binding partner p11, forms a heterotetrameric (A22-p112) receptor for both plasminogen, the inactive precursor of plasmin, and its activator, tPA. By assembling tPA, annexin A2, and plasminogen, this complex increases the catalytic efficiency of tPA, enabling it to convert plasminogen to plasmin at least 60 times more efficiently than the same amount of tPA alone. <sup>(25) (26)</sup>

#### ASSOCIATION BETWEEN ELEVATED PLASMIN LEVELS, ACE-2 RECEPTORS, D-DIMER LEVELS AND ENAC CHANNELS IN COVID-19 PATIENTS WITH CO-MORBIDITIES

In a review by Ji HL et al elevated Plasmin(ogen) was identified as a common risk factor for COVID-19 susceptibility.

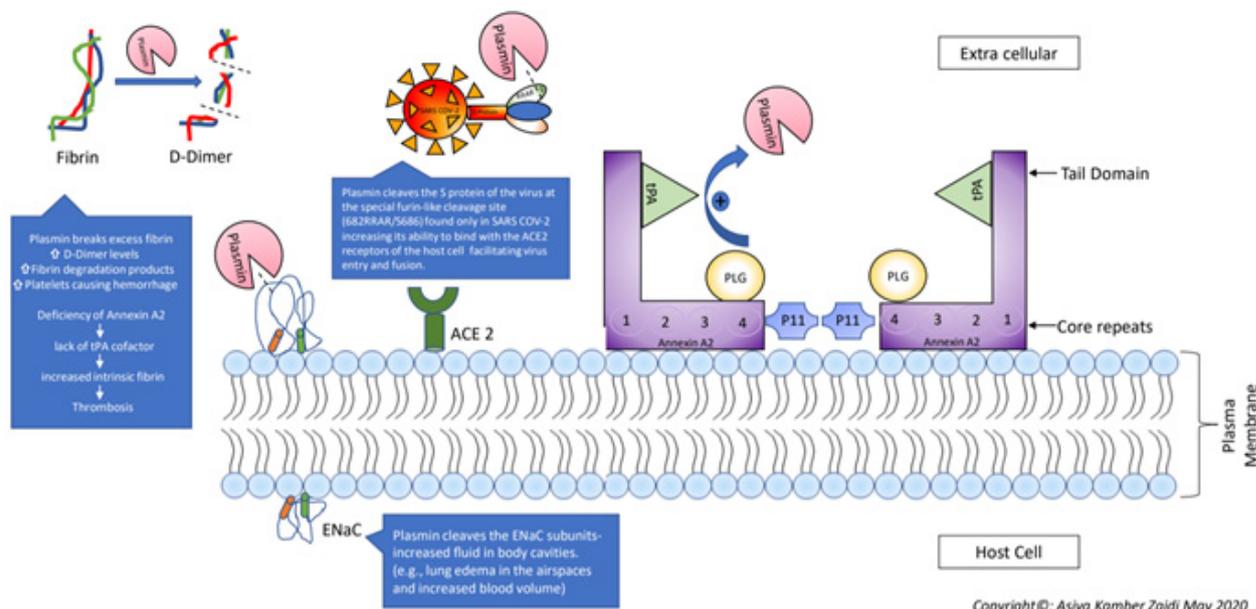
In addition, increased plasmin levels were demonstrated in COVID-19 positive patients with comorbidities such as hypertension, diabetes, ARDS, cardiovascular disease, chronic kidney disease, cerebrovascular disease. <sup>(1)</sup>

Few interesting points from the review are as follows:

- Plasmin, as a key player in fibrinolysis, enhances the virulence and pathogenicity of viruses that contain a furin site in their envelope proteins, as is the case with the SARS-CoV-2.
- Plasmin also cleaves the S protein of SARS-CoV 2 extracellularly, increasing its ability to bind with angiotensin converting enzyme 2 (ACE-2) receptors of host cells, probably facilitating virus entry and fusion.
- Plasmin proteolytically breaks down excess fibrin (hyperfibrinolysis) to elevate the D-dimer levels and other fibrin degradation products in both bronchoalveolar lavage fluid and plasma, which decreases platelets and further results in hemorrhage.
- Plasmin also cleaves the epithelial sodium channel (ENaC) subunits, located at the apical membranes of epithelial cells in the airway, lung, and kidney.

## FIGURE 1

Figure 1. Annexin A2 exists as a core domain of 4 repeats and a Tail domain. It forms a heterotetramer- (A2)<sub>2</sub>(p11)<sub>2</sub> in association with its partner protein, p11. Annexin A2 links to the cell surface through calcium-dependent phospholipid-binding sites located within the 4 core domain repeats while the tissue like plasminogen activator (tPA) binds at the tail domain of annexin A2. Plasminogen (PLG) appears to bind to the residues within the fourth core domain of A2.



ANNEXIN A2 EXISTS AS A CORE DOMAIN OF 4 REPEATS AND A TAIL DOMAIN.

IT FORMS A HETEROTETRAMER- (A2)<sub>2</sub> (P11)<sub>2</sub> IN ASSOCIATION WITH ITS PARTNER PROTEIN, P11. ANNEXIN A2 LINKS TO THE CELL SURFACE THROUGH CALCIUM-DEPENDENT PHOSPHOLIPID-BINDING SITES LOCATED WITHIN THE 4 CORE DOMAIN REPEATS WHILE THE TISSUE LIKE PLASMINOGEN ACTIVATOR (tPA) BINDS AT THE TAIL DOMAIN OF ANNEXIN A2. PLASMINOGEN (PLG) APPEARS TO BIND TO THE RESIDUES WITHIN THE FOURTH CORE DOMAIN OF A2.

### ASSOCIATION BETWEEN ACE-2 POLYMORPHISM AND SARS-COV

It is important to underline that SARS-CoV-2, like many other viruses, enters the cells through ACE-2 receptors.<sup>(5)</sup>

The ACE-2 receptor is almost “ubiquitous” but nevertheless, 83% of the cells expressing ACE-2 seem to be type 2 pneumocytes.

In a recent study, SARS-CoV-2 was found to destroy mainly type I pneumocytes.<sup>(27)</sup>

However, few studies have suggested that ACE-2 expression could be specific to certain populations and might lead to variation in expression levels thereby altering the susceptibility, symptoms, and outcomes of COVID-19 infection.<sup>(28) (29)</sup>

A study by Li et al. demonstrated that some ACE-2 variant could reduce the association between human ACE-2 and SARS-CoV S-protein.<sup>(28)</sup>

Moreover, in a study by Cao Y et al. a comparison of the 15 expression quantitative trait loci (eQTLs) variants of the ACE-2 gene suggests that there are a lot of ACE-2 polymorphisms causing diverse ACE-2 expression levels in the Asian and European populations.<sup>(29)</sup>

This might be a probable reason for variations in susceptibility, morbidity and mortality figures across the globe.

On the same lines, polymorphisms in the Annexin A2 gene may also play a role in variations in expression of annexin A2 and this requires further studies.

### IN VIVO ANIMAL STUDIES ON ANNEXIN A2 AND VASCULAR HOMEOSTASIS

The Annexin A2 deficient (*AnxA2*  $-/-$ ) mouse has been highly informative in investigating the role of the annexin A2 system in vascular homeostasis in vivo.

Although these A2-deficient mice displayed normal development, fertility, and lifespan, fibrin accumulation was evident in both intravascular and extravascular locations within the lungs, spleen, small intestine, liver, and kidney.<sup>(30)</sup>

Microvascular endothelial cells isolated from *AnxA2*  $-/-$  mice, moreover, lacked the ability to support tPA- dependent plasmin generation in vitro, and arterial injury in vivo lead to an increased rate and severity of vascular occlusion in the *AnxA2*  $-/-$  mouse.

Recently, fibrinolysis was also assessed in p11-null mice, which also displayed increased vascular fibrin, reduced clearance of thrombi, and impaired neovascularization of Matrigel thrombi.<sup>(31)</sup>

It was also interesting to note that, mice with diet-induced hyperhomocysteinemia shared the phenotypic feature with the *AnxA2*  $-/-$  mouse.<sup>(32)</sup>

Elevated levels of homocysteine (HC), a thiol-containing amino acid generated during the conversion of methionine to cysteine has been associated with both thrombotic and atherosclerotic vascular disease.<sup>(33)</sup>

### ROLE OF ANNEXIN A2 IN MODULATING FRAMESHIFTING EFFICIENCY OF THE VIRUS

A study by Hoyun Kwak et al. identified *AnxA2* as a RNA binding protein (RBP) that binds IBV (Infectious Bronchitis Virus) pseudoknot RNA in vitro and also in the cells confirmed by ultraviolet crosslinking.

The results suggest that *AnxA2* is a cellular RBP that can modulate the frameshifting efficiency of viral RNA, enabling it to act as an anti-viral cellular protein, hinting at its role in RNA metabolism for other cellular mRNAs.<sup>(34)</sup>

### ROLE OF ANNEXIN A2 IN CAUSING OLFACTORY DISTURBANCES AND NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS IN COVID-19

Coronavirus has already been identified as a family of viruses that may be associated with anosmia.

A landmark paper by Xydakis MS et al on the Smell and taste dysfunction in patients with COVID-19 mentions reports from ear, nose, and throat (ENT) surgeons and other health-care workers at the front lines with complains of anosmia with or without dysgeusia as a symptom frequently associated with (SARS-CoV-2) infection.

The American Academy of Otolaryngology—Head and Neck Surgery and the British Association of Otorhinolaryngology are now recommending these symptoms be added to the list of primary screening symptoms for COVID-19.<sup>(35)</sup>

The WHO has also now included ‘loss of smell or taste’ as one of the symptoms of COVID-19. (source: EPI-WIN: WHO information network for epidemics) since 4th of May 2020.

In a study by Helene Debat et al, a proteomic approach was used to identify the proteins in the “Human Olfactory Cleft Mucus” and the nature of these proteins was determined using two-dimensional gel electrophoresis (2-DE), MALDI-TOF, RPLC, and Edman sequencing. Annexin A2 and Plasminogen binding protein were identified as the constituent protein molecules from a complex list of 82 proteins in the olfactory mucus.<sup>(36)</sup>

It has also been demonstrated that dicalcin and annexins are colocalized in the olfactory and respiratory cilia which are motile.

These motile cells are often subjected to “mechanical stress and damage”<sup>(37)</sup> while being exposed to environmental chemicals, microorganisms and viruses.

In such cases, the “membrane of the cilia is often likely to be damaged and disrupted”.<sup>(38)</sup>

This membrane aggregation can be regulated

by these complexes within a range of Ca<sup>2+</sup> concentration by using two annexin subtypes. This mechanism might help in resealing the cilia membrane in response to a wide range of Ca<sup>2+</sup> increase caused by the disruption of these membranes.<sup>(39)</sup>

Considering the possible role of annexin A2, present in the olfactory mucus and its key role in membrane organization and stabilization, we hypothesize that it might also play a key role in the pathogenesis of olfactory disturbances in patients with COVID-19.

In 2007, Suzuki et al.<sup>(40)</sup> also demonstrated that coronavirus may be detected in the nasal discharge of patients with olfactory dysfunction.

The ability of human coronavirus to invade the olfactory bulb and therefore, the central nervous system, is most likely a topic for future research. It has been demonstrated on transgenic mice that SARS-CoV might enter the brain through the olfactory bulb, leading to a rapid transneuronal spread.

Interestingly, authors demonstrated that the virus antigen was first detected 60 to 66 hours post-infection and was most abundant in the olfactory bulb. Regions of the cortex (piriform and infralimbic cortices), basal ganglia (ventral pallidum and lateral preoptic regions), and midbrain (dorsal raphe) were also strongly infected after the virus had spread<sup>(41)</sup>; these regions are connected with the olfactory bulb.

Neurologic manifestations in COVID -19 fell into 3 categories:

Central nervous system manifestations (dizziness, headache, impaired consciousness, acute cerebrovascular disease, ataxia, and seizure), peripheral nervous system manifestations (taste impairment, smell impairment, vision impairment, hearing loss and nerve pain ), and skeletal muscular injury manifestations.<sup>(42)</sup>

### ASSOCIATION BETWEEN IL-6 CAUSING CYTOKINE STORM, ANNEXIN AND D-DIMER LEVELS IN COVID-19

A recent study by Tobias Herold et al.<sup>(43)</sup> revealed the level of IL-6 as a predictor of respiratory failure in hospitalized symptomatic COVID-19 patients .

In this study, elevated interleukin-6 (IL-6) was strongly associated with the need for mechanical ventilation ( $p=1.2 \cdot 10^{-5}$ ).

In addition, the maximal IL-6 level (cut off 80 pg/ml) for each patient during the disease predicted respiratory failure with high accuracy ( $p=1.7 \cdot 10^{-8}$ , AUC=0.98).

Also, the risk of respiratory failure for patients with IL-6 levels of  $\geq 80$  pg/ml was 22 times higher compared to patients with lower IL-6 levels.

A study by Michot et al. (March 2020)<sup>(44)</sup> reported first successful treatment of a patient with respiratory failure related to COVID-19 with Tocilizumab, an anti-interleukin 6 receptor drug (dosage : two doses of tocilizumab, at 8 mg/kg intravenously for each dose, 8 hours apart).

High plasma levels of proinflammatory cytokines (interleukin-2, interleukin-7, granulocyte colony-stimulating factor, IP10, MCP1, MIP1A and tumor necrosis factor- $\alpha$ ) have been observed in COVID-19 patients admitted to intensive care units. This is consistent with a “cytokine storm” with the secondary development of a hemophagocytic lymphohistiocytosis.<sup>(45) (46)</sup>

While many pro-inflammatory cytokines trigger the coagulation system, Zhou and colleagues [14] showed that the increase in IL-6 was discrepant with the elevations in D-dimer; IL-6 levels appeared to increase only 13 days after the disease onset, whereas D- dimer levels were already 10-fold increased by that time.

This observation probably suggests that high D-dimer levels in COVID-19 patients was not only secondary to systemic inflammation, but might also reflect true thrombotic disease, induced possibly by the cellular activation triggered by the virus. Furthermore, it is possible that the increase in cytokines only represents an “epiphenomenon secondary to the dramatic damage to type I pneumocytes”.

In the study published by the Chinese group of HUI it is underlined that the immune response by SARS CoV-2 is lower than the immunological response that has been highlighted in the study of other viruses such as H5N1, H1N1, MERS-CoV and this could demonstrate that the increase in the D-dimer levels is mainly caused by direct thrombotic damage. <sup>(25)</sup>

Finally, Brichory et al. in 2001 demonstrated upregulated expression of annexin A2 caused by IL-6 and production of autoantibodies against annexin A2 was observed in lung cancer patients.

This association between IL-6 and Annexin A2, might have a significant role in patients with cytokine storm mainly due to IL-6. <sup>(47)</sup>

It has also been observed that IL-6 and IFN- $\gamma$  upregulate epithelial cell surface expression of annexin A2 and enhance the epithelial cell-binding activity of anti-S2. <sup>(48)</sup>

#### **SOME LIMITATIONS AND POINTS TO PONDER**

The S2 protein in SARS-COV virus shows sequence homology with self- antigens and the potential pathogenic role of the cross-reactivity of anti- S2 remains a concern.

The local alignment by JEMBOSS-Water analysis showed that the sequence similarity between annexin A2 and two regions on S2 (residues 927–937 and residues 940–951) are 50 and 66.7%, respectively.

Results of the study by Fang YT et al. strongly suggests that SARS-CoV-induced autoimmunity raises an alert not only for effective therapy but also for the development of a safe vaccine.

Also, the SARS- associated cytokine storm may upregulate the expression of autoantigens.

In addition to annexin A2, the roles of other candidate autoantigens found in this study identified by proteomic approach remain to be further investigated. <sup>(48)</sup>

#### **ACKNOWLEDGEMENTS**

The authors would like to thank senior doctors Dr Syed Kamber Ali Zaidi and Dr Itrat Kamber Zaidi for their valuable input and questions.

We would also like to thank Joni Nicole Collins for a great discussion.

Finally our deep and sincere gratitude to all our mentors in life as well as those in the books who inspired us to think clear and work hard.

In addition, we apologize to anyone whose work we have unknowingly omitted in the interest of space.

## BIBLIOGRAFIA

1. Ji HL, Zhao R, Matalon S, Matthay MA. Elevated Plasmin(ogen) as a Common Risk Factor for COVID-19 Susceptibility. *Physiol Rev.* 2020;100(3):1065-1075. doi:10.1152/physrev.00013.2020
2. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, Graham BS, McLellan JS. Cryo-EM structure of the 2019-n CoV spike in the prefusion conformation. *Science* 367: 1260–1263, 2020. doi:10.1126/science.abb2507.
3. Coutard B, Valle C, de Lamballerie X, Canard B, Seidah NG, Decroly E. The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-n CoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antiviral Res* 176: 104742, 2020. Doi :10.1016/j.antiviral.2020.104742.
4. Kam Y W, Okumura Y, Kido H, Ng L F, Bruzzone R, Altmeyer R. Cleavage of the SARS coronavirus spike glycoprotein by airway proteases enhances virus entry into human bronchial epithelial cells invitro. *PLoSOne*4:e7870,2009. doi:10.1371/journal.pone.0007870.
5. Hoffmann M, Kleine Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens T S, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Müller MA, Drosten C, Pöhlmann S. SARS CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 181: 1–10, 2020. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052.
6. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin- converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor : molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med* 46: 586–590, 2020. doi:10.1007/s00134-020-05985-9.
7. Danzi GB, Loffi M, Galeazzi G, Gherbesi E. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? *Eur Heart J* 2020; doi: 10.1093/eurheartj/ehaa254.
8. Chen J, Wang X, Zhang S, Liu B, Wu X, Wang Y, Wang X, Yang M, Sun J, Xie Y. Findings of acute pulmonary embolism in COVID-19 patients.
9. Bonow RO, Fonarow GC, O’Gara PT, Yancy CW. Association of coronavirus disease 2019 (COVID-19) with myocardial injury and mortality. *JAMA Cardiol* 2020; doi: 10.1001/jamacardio.2020.1105.
10. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, Chen H, Ding X, Zhao H, Zhang H, Wang C, Zhao J, Sun X, Tian R, Wu W, Wu D, Ma J, Chen Y, Zhang D, Xie J, Yan X, Zhou X, Liu Z, Wang J, Du B, Qin Y, Gao P, Qin X, Xu Y, Zhang W, Li T, Zhang F, Zhao Y, Li Y, Zhang S. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; doi: 10.1056/NEJMc2007575.
11. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, Tao Q, Sun Z, Xia L. Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. *Radiology* 2020;200642. doi: 10.1148/radiol.2020200642.
12. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J, Baxter-Stoltzfus A, Laurence J. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Transl Res* 2020; doi: 10.1016/j.trsl.2020.04.007.
13. Zhang T, Sun L, Feng RE. Comparison of clinical and pathological features between severe acute respiratory syndrome and coronavirus disease 2019. *Zhonghua Jie He Hu Xi Za Zhi* 2020;43:E040. doi: 10.3760/cma.j.cn112147-20200311-00312.
14. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
15. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, Liu L, Shan H, Lei C et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
16. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020;18:844-847. doi:10.1111/jth.14768.
17. Li Y, Wang M, Zhou Y, et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. March 13, 2020 (preprint).
18. Flanagan JM, Frohlich DM, Howard TA, et al. Genetic predictors for stroke in children with sickle cell anemia. *Blood.* 2011;117(24):6681-6684. doi:10.1182/blood-2011-01-332205
19. S. E. Moss and R. O. Morgan, “The annexins,” *Genome Biology*, vol. 5, no. 4, article 219, 2004.
20. V. Gerke, C. E. Creutz, and S. E. Moss, “Annexins: linking Ca<sup>2+</sup> signalling to membrane dynamics,” *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, vol. 6, no. 6, pp. 449–461, 2005.
21. V. Gerke and S. E. Moss, “Annexins: from structure to function,” *Physiological Reviews*, vol. 82, no. 2, pp. 331–371, 2002.
22. F. Spano, G. Raugei, E. Palla, C. Colella, and M. Melli, “Characterization of the human lipocortin-2-encoding multigene family: its structure suggests the existence of a short amino acid unit undergoing duplication,” *Gene*, vol. 95, no. 2, pp. 243–251, 1990.
23. D. M. Waisman, “Annexin II tetramer: structure and function,” *Molecular and Cellular Biochemistry*, vol. 149-150, pp. 301–322, 1995.

24. U. Rescher and V. Gerke, "S100A10/p11: family, friends and functions," *Pflugers Archiv European Journal of Physiology*, vol. 455, no. 4, pp. 575–582, 2008.
25. Kim J, Hajjar KA. Annexin II: a plasminogen–plasminogen activator co-receptor. *Front Biosci*. 2002;7:d341–d348.
26. Hajjar KA, Menell JS. Annexin II: a novel mediator of cell surface plasmin generation. *Ann N Y Acad Sci*. 1997;811:337–349.
27. Hui KPY, Cheung MC, Perera RAPM, et al. Tropism, competence in replication and innate immune responses of the SARS-CoV-2 coronavirus in the human respiratory tract and conjunctiva: an analysis in ex-vivo and in vitro cultures [published online before printing, May 7, 2020]. *Lancet Respir Med*. 2020; S2213-2600 (20) 30.193-4.
28. Li W, Zhang C, Sui J, Kuhn JH, et al. Receptor and viral determinants of SARS coronavirus adaptation to human ACE2. *EMBO J*. 2005; 24(8):1634-43.
29. Cao Y, Li L, Feng Z, Wan S, Huang P, Sun X, Wen F, Huang X, Ning G, Wang W. Comparative genetic analysis of the novel coronavirus (2019-nCoV/SARS-CoV-2) receptor ACE2 in different populations. *Cell Discov*. 2020; 6:11. doi: 10.1038/s41421-0200147-1
30. Q. Ling, A. T. Jacovina, A. Deora et al., "Annexin II regulates fibrin homeostasis and neoangiogenesis in vivo," *The Journal of Clinical Investigation*, vol. 113, no. 1, pp. 38–48, 2004.
31. A. P. Surette, P. A. Madureira, K. D. Phipps, V. A. Miller, P. Svenningsson, and D. M. Waisman, "Regulation of fibrinolysis by S100A10 in vivo," *Blood*, vol. 118, no. 11, pp. 3172–3181, 2011.
32. A. T. Jacovina, A. B. Deora, Q. Ling et al., "Homocysteine inhibits neoangiogenesis in mice through blockade of annexin A2-dependent fibrinolysis," *The Journal of Clinical Investigation*, vol. 119, no. 11, pp. 3384–3394, 2009.
33. L. L. Humphrey, R. Fu, K. Rogers, M. Freeman, and M. Helfand, "Homocysteine level and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis," *Mayo Clinic Proceedings*, vol. 83, no. 11, pp. 1203–1212, 2008.
34. Kwak H, Park MW, Jeong S. Annexin A2 binds RNA and reduces the frameshifting efficiency of infectious bronchitis virus. *PLoS One*. 2011;6(8):e24067. doi:10.1371/journal.pone.0024067
35. Xydakis MS, Dehgani-Mobaraki P et al. Smell and taste dysfunction in patients with COVID-19. *THE LANCET Infectious diseases*. 2020. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30293-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30293-0).
36. Hélène Débat, Corinne Eloit, Florence Blon, Benoît Sarazin, Céline Henry, Jean-Claude Huet, Didier Trotier, and Jean-Claude Pernollet. Identification of Human Olfactory Cleft Mucus Proteins Using Proteomic Analysis. *Journal of Proteome Research* 2007 6 (5), 1985-1996. DOI: 10.1021/pr0606575
37. McNeil PL & Steinhardt RA (2003) Plasma membrane disruption: repair, prevention, adaptation. *Annu Rev Cell Dev Biol* 19, 697–731.
38. Miwa N, Uebi T, Kawamura S. S100-annexin complexes--biology of conditional association. *FEBS J*. 2008;275(20):4945-4955. doi:10.1111/j.1742-4658.2008.06653.x
39. Uebi T, Miwa N & Kawamura S (2007) Comprehensive interaction of dicalcin with annexins in frog olfactory and respiratory cilia. *FEBS J* 274, 4863–4876.
40. Suzuki M, Saito K, Min WP, Vladau C, Toida K, Itoh H, Murakami S. Identification of viruses in patients with postviral olfactory dysfunction. *Laryngoscope*. 2007; 117(2):272-7.
41. Netland J, Meyerholz DK, Moore S, Cassell M, Perlman S. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2. *J Virol*. 2008; 82(15):7264-75. doi: 10.1128/JVI.00737-08.
42. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*.
43. Tobias Herold, Vindi Jurinovic, Chiara Arnreich, Johannes CHellmuth et al. Level of IL-6 predicts respiratory failure in hospitalized symptomatic COVID-19 patients. *medRxiv* 2020.04.01.20047381; doi:<https://doi.org/10.1101/2020.04.01.20047381>
44. Michot JM, Albiges L, Chaput N, Saada V, Pommeret F, Griscelli F, Balleyguier C, Besse B, Marabelle A, Netzer F, Merad M, Robert C, Barlesi F, Gachot B, Stoclin A, Tocilizumab, an anti-IL6 receptor antibody, to treat Covid-19-related respiratory failure: a case report, *Annals of Oncology* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.300>.
45. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, Wang T, Zhang X, Chen H, Yu HJ. Clinical and immunologic features in severe and moderate forms of Coronavirus Disease 2019. *J Clin Invest*. 2020; doi: 10.1172/JCI137244.
46. Mehta P, McAuley D, Brown M, Sanchez E, Tattersall R, Manson JHLH Across Speciality Collaboration, UK. Correspondence COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020;395:1033-1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
47. Brichory F.M., Misk D.E., Yim A.M., Krause M.C., Giordano T.J., Beer D.G., Hanash S.M. An immune response manifested by the common occurrence of annexins I and II autoantibodies and high circulating levels of IL-6 in lung cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2001;98:9824–9829.
48. Fang YT, Lin CF, Liao PC, et al. Annexin A2 on lung epithelial cell surface is recognized by severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus spike domain 2 antibodies. *Mol Immunol*. 2010;47(5):1000-1009. doi:10.1016/j.molimm.2009.11.019

## Info Authors :

<sup>1</sup> Direttore Centro Malattie Rare I.D.I./IRCCS Roma  
già Direttore U.O.C. Dermatologia

## Parole chiave:

dermatologia, malattie rare

## Keywords:

dermatology, rare disease

# LE MALATTIE RARE IN DERMATOLOGIA

Biagio Didona <sup>1</sup>

## INTRODUZIONE

**L**e Malattie Rare (MR) sono quelle patologie che nella popolazione generale hanno una prevalenza al di sotto di una certa soglia, che viene stabilita da ogni nazione.

In Europa e anche in Italia si intende per MR una forma morbosa che ha una prevalenza uguale o inferiore a 5 casi su 10.000 persone.

Il numero delle MR è stimato tra le 6.000-8.000 entità ed è in continua crescita a causa di nuove patologie che vengono identificate, soprattutto di tipo genetico.

In Europa sono affette da MR 25-36 milioni di persone, mentre in i malati di MR sono circa 2 milioni e ogni anno vengono segnalati circa 19.000 nuovi casi.

Oltre che per la rarità, le MR sono accomunate da altre particolarità: la difficoltà ad avere un trattamento valido, spesso sono croniche e invalidanti e determinano una riduzione in grado variabile della qualità della vita.

Fino a qualche anno fa l'attenzione dei governi e delle comunità scientifiche nei confronti di queste patologie e dei soggetti che ne soffrono è stata insufficiente.

Da circa 4-5 anni però le istituzioni governative hanno organizzato task force che hanno coinvolto medici, industrie farmaceutiche e associazioni di pazienti affetti da MR, nell'intento di affrontare e cercare di risolvere le varie problematiche connesse alla gestione e cura delle persone affette da queste

disabilità: sono stati elaborati Piani Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA) per ogni gruppo di MR, i quali servono da linee guida nella gestione dei malati.

Anche a livello europeo nel 2017 sono state istituite delle reti interattive (ERN: European Reference Networks) che coinvolgono i maggiori centri di ricerca europei.

Essi hanno il compito di studiare le MR, divulgare le conoscenze su queste patologie anche attraverso l'aiuto delle associazioni di pazienti, cercare rimedi terapeutici coinvolgendo le industrie farmaceutiche e sensibilizzare le istituzioni governative a prendere provvedimenti idonei per aiutare i malati e le loro famiglie a sopportare "il peso" che queste malattie comportano.

Le MR costituiscono in pratica un folto ed eterogeneo gruppo di patologie che coinvolgono ogni organo e apparato: molte sono geneticamente determinate, le altre sono acquisite. Nell'ambito di questa rassegna, verranno affrontate le MR che coinvolgono la cute.

Le MR che coinvolgono la cute sono circa 3.000. Essendo la cute un organo "visibile", con una particolare e complessa embriologia e con una importante attività immunitaria, le malattie si presentano clinicamente con aspetti estremamente polimorfi e a volte difficili da valutare anche per i clinici più esperti.

Essendo impossibile prenderle in esame tutte, tra queste si privilegeranno le più importanti determinate da difetti genetici e da coinvolgimento della risposta immunitaria.

# MALATTIE RARE DELLA CUTI SU BASE GENETICA

## LE ITTIOSI

Le ittiosi (termine derivato dal greco ἰχθύς, «pesce», e dal suffisso -ωσις, «stato, condizione»), sono un gruppo di patologie che hanno come caratteristica clinica la presenza su tutto l'ambito cutaneo di squame simili a quelle che ricoprono la pelle dei pesci. Sono patologie causate da un disturbo della cheratinizzazione (il processo attraverso il quale l'epidermide si forma e si rinnova) e si manifestano quasi sempre alla nascita; la loro prevalenza varia da 1:6.000 a 1: 200.000 persone.

Le ittiosi vengono suddivise in forme non sindromiche (interessamento solo cutaneo) e forme sindromiche (interessamento di altri organi oltre la cute).

La loro trasmissione genetica può essere autosomica dominante, autosomica recessiva, X-linked e raramente presentano aspetto di mosaicismo.

L'aspetto clinico è molto variabile nelle varie forme: questo è dovuto alla grandezza delle squame, alla presenza di eritema cutaneo, di bolle, di ipercheratosi palmo-plantare (ispessimento dell'epidermide di queste regioni), di fotosensibilità, di sordità, di disturbi neurologici e altri sintomi.

La presenza delle squame riduce la sudorazione, per cui in questi malati la termoregolazione è alterata e possono verificarsi colpi di calore.

La diagnosi si basa sull'aspetto cutaneo, sulla sintomatologia clinica associata, sugli aspetti istologici e sui dati genetici.

La terapia si basa sull'uso di retinoidi per os (che non sono indicati in tutti i casi) e sull'applicazione di creme a base di prodotti idratanti, emollienti e cheratolitici (fig.1, 2, 3, 4).



FIGURA 1- ITTIOSI ISTRICE: SPESSE SQUAME ADERENTI RICOPRONO LA SUPERFICIE CORPOREA



FIGURA 2- ITTIOSI ISTRICE: PARTICOLARE DELLE MANI



FIGURA 3- ITTIOSI ISTRICE: PARTICOLARE DEGLI ARTI INFERIORI



FIGURA 4- ITTIOSI LAMELLARE: LARGHE SQUAME BRUNASTRE RICOPRONO LA SUPERFICIE CUTANEA

## LE EPIDERMOLISI BOLLOSE EREDITARIE

Le Epidermolisi Bollose (EB) ereditarie costituiscono un folto gruppo di patologie caratterizzate dalla comparsa di lesioni bollose su cute e mucose in seguito a leggeri traumi.

La patogenesi di queste malattie è legata alle alterazioni geneticamente determinate di particolari proteine, che contribuiscono al mantenimento della coesione fra i quattro strati della cute (strato basale, spinoso, granuloso e corneo), alla sua elasticità e resilienza.

La classificazione delle EB è molto complessa, perché sono molte le molecole implicate, alcune delle quali sono state individuate in tempi relativamente recenti.

L'ultima classificazione messa a punto da un board internazionale le ha suddivise in quattro gruppi, in base alla sede di formazione della bolla:

GRUPPO	SOTTOTIPI
EB semplice o epidermolitica (EBS)	EBS soprabasale (EBS acantolitica letale; da deficit di placofilina-1, EBS superficialis) EBS basale (EBS localizzata, EBS generalizzata grave, EBS generalizzata intermedia, EBS con distrofia muscolare e altre varianti rare)
EB giunzionale (EBG)	EBG generalizzata grave  EBG generalizzata intermedia, EBG localizzata, EBG con atresia pilorica, ed altre varianti rare: EBG inversa, EBG ad esordio tardivo.
EB distrofica o dermolitica (EBD)	EBD dominante (EBDD generalizzata, Varianti rare di EBDR e EBDD)  EBD recessiva (EBDR generalizzata grave, EBDR generalizzata, altre forme)
Sindrome di T. Kindler	Sottotipo unico

Le manifestazioni bollose iniziano già alla nascita e, oltre alla cute, possono interessare il cavo orale e le unghie.

Le forme semplici, benché comprendano alcuni sottotipi gravi come la forma acantolitica che è letale e la forma con associata distrofia muscolare, hanno un andamento benigno, non mostrano lesioni ungueali e non lasciano cicatrici o cute

atrofica; migliorano con l'avanzare dell'età e possono guarire nell'età adulta.

Le forme giunzionali presentano aspetti di gravità molto variabili: dalla forma generalizzata grave, che è letale, alle forme localizzate, inversa e tardiva ad andamento benigno, passando a sottotipi a gravità intermedia, come la forma di EB giunzionale intermedia e quella con atresia pilorica.

In queste forme c'è interessamento ungueale e le bolle guariscono lasciando cute atrofica con caratteristiche lesioni papulose biancastre (cisti cheratiniche chiamate milii).

Le forme distrofiche presentano anch'esse impegno clinico molto vario: si va da sottotipi che hanno solo lesioni ungueali limitate alla forma distrofica recessiva, che porta all'exitus in età giovanile.

In questa forma le bolle, che sono diffuse a tutto l'ambito cutaneo, guariscono molto lentamente

e si riformano continuamente, determinando esiti cicatriziali retraenti e deturpanti soprattutto a livello di mani e piedi.

Si può determinare grave coinvolgimento del cavo orale e stenosi delle alte vie digestive.

In questi casi le condizioni generali diventano compromesse, comportando anemia, deficit nutrizionali, infezioni, alterazioni elettrolitiche e della

funzionalità renale (anche amiloidosi).

In molti pazienti si sviluppano carcinomi spinocellulari della cute ad andamento molto aggressivo, che, associati alle già precarie condizioni generali, accelerano la sopraggiunta dell'exitus.

La diagnosi si basa sull'anamnesi e sul quadro

clinico delle manifestazioni.

E' necessario sempre eseguire una biopsia cutanea per l'esame istologico con microscopio ottico e/o elettronico e per indagini di immunoistochimica e/o immunofluorescenza diretta, per valutare le alterazioni qualitative e quantitative delle varie componenti l'epidermide e il derma.

Lo studio genetico sul sangue del paziente ed eventualmente dei familiari porta alla formulazione del tipo di EB. Per quanto riguarda il trattamento, attualmente non ci sono cure risolutive, anche se in pochissimi casi la terapia genica ha portato a guarigione completa.

Le lesioni cutanee vanno trattate con agenti disinfettanti e riepitelizzanti: spesso vengono utilizzate "medicazioni avanzate". Molte volte è necessario un approccio multidisciplinare per affrontare le complicanze che si possono presentare.

Inoltre i pazienti e le loro famiglie devono essere seguiti in centri specializzati, dove c'è possibilità di erogare una "assistenza globale", che accompagni anche da un punto di vista psicologico i malati e le loro famiglie durante il percorso curativo (fig. 5, 6, 7, 8, 9).



FIGURA 5- EPIDERMOLISI BOLLOSA SEMPLICE: QUESTA FORMA CAUSA ANCHE PIGMENTAZIONI CUTANEE, MA NON ESITI CICATRIZIALI



FIGURA 6- EPIDERMOLISI BOLLOSA DISTROFICA: DISTROFIE UNGUEALI ED ESITI CICATRIZIALI CON FUSIONE DELLE DITA



FIGURA 7- EPIDERMOLISI BOLLOSA GIUNZIONALE GENERALIZZATA INTERMEDIA



FIGURA 8- EPIDERMOLISI BOLLOSA GIUNZIONALE GENERALIZZATA INTERMEDIA: LE LESIONI BOLLOSE, QUANDO SI ROMPONO, LASCIANO AMPIE EROSIONI



FIGURA 9- EPIDERMOLISI BOLLOSA DISTROFICA FORMA PRETIBIALE: OLTRE ALLE BOLLE, IN QUESTA FORMA COMPAGNANO LESIONI MOLTO PRURIGINOSE ALLE GAMBE

# LE SINDROMI NEURO-CUTANEE

**L**e Sindromi Neurocutanee (SN) sono un gruppo di patologie che coinvolgono la cute e il sistema nervoso.

La maggior parte di esse hanno una base genetica e si ritiene che derivino da un difetto nella differenziazione dell'ectoderma primitivo, da cui hanno origine la cute e il sistema nervoso.

La pelle può essere una "finestra" sul sistema nervoso: i segni cutanei possono essere sottili, ma particolari, e sono praticamente diagnostici di queste malattie.

Le SN cutanee comprendono le neurofibromatosi, la sclerosi tuberosa, la sindrome di Sturge-Weber, la incontinentia pigmenti e la ipopigmentazione di Ito.

## LE NEUROFIBROMATOSI

Le neurofibromatosi, attualmente sono suddivise in tre forme: **Neurofibromatosi tipo 1 (NF1)** o malattia di von Recklinghausen, **Neurofibromatosi tipo 2 (NF2)** e **Schwannomatosi (NF3)**.

Questa suddivisione è scaturita dal fatto che esse sono dovute a mutazioni di geni diversi, che codificano per molecole di tipo oncosoppressivo.

Gli aspetti clinici sono costituiti soprattutto da lesioni nodulari tumorali, derivanti dalle cellule di supporto per le cellule nervose (cellule della glia, cellule di Schwann, mastociti e fibroblasti), che interessano la cute, i nervi periferici e il sistema nervoso centrale, e, solo per la NF1, da caratteristiche macule cutanee di color "caffelatte".

### NEUROFIBROMATOSI 1

La NF1 (la neurofibromatosi di tipo 1) (fig 10, 11,12,13) è la più diffusa, colpendo 1 persona su 2.500-3.000.

Essa causa manifestazioni neurologiche, cutanee e talvolta ortopediche o dei tessuti molli.

Le mutazioni genetiche che la causano si trovano a livello del cromosoma 17q11.2, banda che codifica la sintesi di neurofibromina.

Anche se è una malattia ad ereditarietà autosomica dominante, il 20-50% dei casi è provocato da una mutazione de novo delle cellule germinali.

La maggior parte dei pazienti con neurofibromatosi di tipo 1 è asintomatica. Alcuni presentano sintomi neurologici o alterazioni ossee.

### LESIONI CUTANEE.

Nel 90% dei casi le caratteristiche lesioni cutanee sono evidenti già alla nascita o si sviluppano durante il primo anno di vita.

Esse sono costituite dalle macchie caffelatte e da lentiggini, distribuite sul tronco e sugli arti; caratteristica è la lentiggini delle pieghe ascellari o inguino-crurali.



FIGURA 10-NEUROFIBROMATOSI 1: MACCHIE CAFFELLATTE E NEUROFIBROMI

Come criterio diagnostico, il numero delle macchie caffelatte deve essere 6 o maggiore di 6, poiché 2-3 macchie caffelatte sono abbastanza comuni nei bambini.

I neurofibromi cutanei, che sorgono lungo i piccoli nervi periferici, sono comuni.

Compaiono nella tarda infanzia e sono di dimensioni, forma e numerosità variabili (da alcuni a migliaia). Sono solitamente asintomatici.

I neurofibromi plessiformi possono svilupparsi e avere la tendenza a diventare di grandi dimensioni, causando strutture deformate irregolarmente ispessite, a volte con deformità grottesche che possono interferire con i nervi e altre strutture.

I neurofibromi plessiformi possono anche coinvolgere i nervi cranici, in genere il V, il IX e il X.

I sintomi neurologici variano in funzione della localizzazione e del numero di neurofibromi.



FIGURA 11-NEUROFIBROMATOSI 1: LENTIGGINOSI ASCELLARE

I neurofibromi più grandi possono premere sul loro nervo di origine e causare parestesia distale, dolore e perdita o debolezza sensoriale, a seconda della funzione di quel nervo.

I neurofibromi che si formano lungo le radici del nervo spinale, specialmente dove le radici nervose sono contenute dalle ossa, possono comprimere le radici nervose e causare dolore radicolare, debolezza o perdita sensoriale diffusa in quella distribuzione del nervo.

I neurofibromi plessiformi che comprimono i nervi cranici causano deficit tipici di questi nervi.

#### SISTEMA NERVOSO CENTRALE.

Difficoltà di apprendimento si verificano nella maggior parte dei pazienti affetti da NF1, anche se una grave compromissione cognitiva è rara.

I gliomi possono verificarsi in tutte le parti del sistema nervoso, ma hanno una preferenza per i nervi ottici, tronco cerebrale e cervelletto.

I pazienti possono anche sviluppare stenosi dell'acquedotto, epilessia e vasculopatia del sistema nervoso centrale (sindrome di moyamoya, emorragie e aneurismi).

#### OCCHIO.

I noduli di Lisch (fig.12) sono piccoli amartomi sull'iride che non compromettono la vista e sono osservati in quasi tutti i pazienti dall'età di 21 anni. I gliomi ottici sono tumori benigni che si verificano nel 15% -20% dei pazienti.

I pazienti con gliomi ottici possono anche avere una pubertà precoce in caso di invasione dell'ipotalamo.

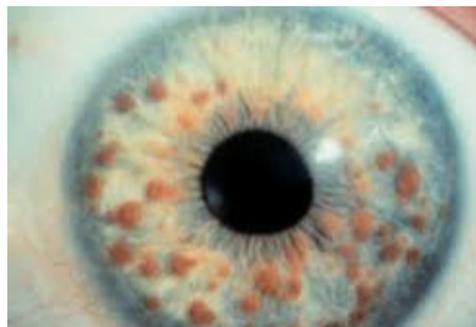


FIGURA 12-NEUROFIBROMATOSI 1: NODULI DI LISCH DELL'IRIDE

#### RENI.

Il feocromocitoma e la stenosi dell'arteria renale sono rari, ma devono essere considerati nei pazienti con ipertensione.

#### SCHELETRO.

Le comprendono: displasia fibrosa, cisti ossee sotto periostali, aspetto vertebrale dentellato, scoliosi, assottigliamento della corticale delle ossa lunghe, pseudoartrosi e assenza della grande ala dello sfenoide (parete orbitaria posteriore), con conseguente esoftalmo pulsante.



FIGURA 13-NEUROFIBROMATOSI SEGMENTARIA: MACCHIE CAFFELATTE E LENTIGGINOSI LOCALIZZATE

La diagnosi di neurofibromatosis di tipo 1 si pone sulla base della presenza di due o più delle seguenti alterazioni:

- macchie della pelle di colore marrone chiaro (in numero minimo di 6)
- lesioni del sistema nervoso definite neurofibromi (in numero minimo di 2) o un singolo neurofibroma che coinvolge vari nervi
- lentigini alle ascelle o all'inguine
- lesioni denominate amartomi, dette anche noduli di Lisch, a carico della parte colorata dell'occhio, l'iride, in numero superiore o uguale a 2

- un tumore del nervo ottico (glioma)
- sviluppo anomalo delle colonna vertebrale o di un osso della testa chiamato sfenoide o della tibia (osso della gamba)
- un genitore, un fratello o un figlio affetti da neurofibromatosi 1.

Fra gli altri segni e sintomi ci possono essere: una circonferenza della testa superiore alla norma, alterazioni congenite del cuore, aumentata pressione del sangue, danni ai vasi sanguigni e vari problemi mentali.

Una percentuale variabile fra il 3 e il 5% dei tumori caratteristici della neurofibromatosi 1 diventa maligna. Alcuni segni della malattia sono presenti alla nascita e altri si sviluppano entro i 10 anni.

Per questo motivo la conferma della presenza della malattia può essere ritardata. E' da ricordare che la NF1 può presentarsi sulla cute con disposizione segmentale, che rappresenta un aspetto di mosaicismo cutaneo.

La diagnosi della NF 1 è essenzialmente clinica. Tuttavia bisogna valutare la diagnosi differenziale con la sindrome di Legius, che presenta macchie caffelatte multiple e anche lentiginosi delle pieghe, ma non noduli di Lisch, gliomi dei nervi ottici, anomalie ossee e neurofibromi ed è determinata da mutazioni del gene SPRED1 (15q14). La gestione dei pazienti con NF1 deve essere fatta da un team multidisciplinare.

Se non ci sono segni di coinvolgimento neurologico non è necessario eseguire TC o RM per screening; va eseguita una visita oculistica di base e poi una all'anno dopo i dieci anni di vita; le anomalie ossee possono essere trattate in ambiente ortopedico; i neurofibromi cutanei e il neurofibroma plessiforme possono essere curati chirurgicamente: sono in corso trial clinici per il trattamento medico di quest'ultimo.

### NEUROFIBROMATOSI 2

Questo tipo di neurofibromatosi è molto più raro e colpisce una persona su 25.000.

Anche la NF2 è una malattia ad ereditarietà autosomica dominante ed è causata da mutazioni nel gene NF2, che si trova sul cromosoma 22 ed è

responsabile della codifica della merlina.

L'aspetto più caratteristico è la presenza bilaterale di tumori che si sviluppano lentamente a carico dell'ottavo nervo cranico.

Lo sviluppo di schwannomi danneggia progressivamente le strutture coinvolte nella funzione dell'udito e dell'equilibrio, con vertigini, nausea e vomito.

Tali tumori possono colpire qualsiasi altro nervo cranico o periferico. In almeno la metà dei casi, tali lesioni possono comparire sotto la pelle, nel caso coinvolgono nervi molto superficiali.

Nei soggetti con NF2 possono essere diagnosticati anche altri tumori del sistema nervoso, come meningiomi e gliomi. I sintomi possono essere inizialmente lievi e tendono a essere clinicamente evidenti intorno ai 20 anni.

L'andamento della malattia è estremamente variabile; la prognosi peggiora in caso di sviluppo di meningiomi.

La diagnosi viene effettuata tramite una approfondita anamnesi e con l'ausilio della risonanza magnetica cerebrale.

I test genetici possono essere eseguiti per confermare la diagnosi di NF2. La gestione di NF2 comporta la rimozione chirurgica dei tumori.

Nei pazienti asintomatici senza tumori, la risonanza magnetica cerebrale deve essere condotta ogni anno per i soggetti in età pediatrica e ogni 3-5 anni per quelli di età adulta. In presenza di tumori, la risonanza magnetica deve essere eseguita annualmente.

La risonanza magnetica della colonna vertebrale deve essere eseguita ogni 3 anni o in presenza di nuovi sintomi.

### NEUROFIBROMATOSI 3

E'la forma più rara di neurofibromatosi.

E' stata individuata una mutazione specifica del gene SMARCB1, un oncosoppressore situato in posizione 22q11.23 rilevabile nei casi di NF3 che

si verificano nell'ambito di una stessa famiglia; tuttavia solo il 15% dei casi è ereditario.

La maggioranza dei pazienti presenta schwannomi in diverse regioni corporee, mentre solo il 30% presenta tumori localizzati in una singola regione.

Il sintomo dominante della malattia è il dolore.

Non ci sono farmaci utilizzati nella pratica clinica per curare questa patologia.

La rimozione chirurgica degli schwannomi e la terapia del dolore costituiscono le modalità di trattamento di questa patologia.

### ■ SCLEROSI TUBEROSA

La Sclerosi Tuberosa (SC) è una sindrome neurocutanea che colpisce 1 su 6.000 nati vivi all'anno.

Nell'85% sono identificate mutazioni nel gene TSC1 (9q34), che controlla la produzione di amartina, o del gene TSC2 (16p13.3), che controlla la produzione di tuberina.

Queste proteine agiscono come soppressori di crescita. Due terzi dei casi sono dovuti a nuove mutazioni sporadiche.

I pazienti con SC presentano tumori o anomalie, che si presentano a diverse età e in diversi organi.

Le lesioni tuberose del sistema nervoso centrale causano ritardo dello sviluppo, deficit cognitivo e convulsioni.

Queste lesioni tumorali crescono fino a ostruire il flusso di liquido cerebrospinale, causando idrocefalo unilaterale.

A volte le lesioni tuberose possono evolvere in gliomi. I miomi cardiaci possono svilupparsi nel periodo prenatale, causando insufficienza cardiaca nei neonati.

Questi miomi tendono a scomparire nel tempo e di solito non causano sintomi durante l'infanzia o in età adulta.

I tumori renali (solitamente angioliipomi) possono svilupparsi negli adulti, mentre lo sviluppo di rene policistico può essere evidenziata a qualsiasi età. Si possono sviluppare inoltre lesioni polmonari, come la linfangioleiomiomatosi.

I facomi oculari generalmente non causano perdita della vista o altri problemi visivi, ma possono essere utilizzati per aiutare a diagnosticare la malattia.

A livello cutaneo, macule ipomelanotiche "a foglia di frassino" sono osservate nel 90% dei pazienti.

La "chiazza a pelle di zigrino", caratteristica della ST è presente nel 50 % dei casi

Gli angiomi facciali (adenoma sebaceo) sono comunemente presenti e sono caratterizzati da macchie rossastre o noduli sul viso con una distribuzione a farfalla.

Fibromi ungueali possono anche essere presenti (fig 14,15,16).



FIGURA 14-SCLEROSI TUBEROSA: ANGIOFIBROMI DEL VISO

L'International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference del 2012 ha definito i criteri maggiori e minori per la diagnosi di ST (vedi tabella).

Una diagnosi definitiva di sclerosi tuberosa complessa in base a questi criteri richiede entrambe le seguenti condizioni: identificazione di una mutazione patogena TSC1 o TSC2 e la presenza di due criteri maggiori o 1 criterio maggiore e almeno due criteri minori. ( $\geq 2$  caratteristiche secondarie)

La ST può essere sospettata quando l'ecografia fetale rileva miomi cardiaci o quando si verificano spasmi infantili.

La terapia si basa sul trattamento sintomatico e sull'uso di sirolimus o everolimus caso di tumori responsivi a questi farmaci.

La prognosi dipende dalla gravità dei sintomi.



FIGURA 15-SCLEROSI TUBEROSA: FIBROMI PERIUNGUEALI



FIGURA 16-SCLEROSI TUBEROSA: CHIAZZA A PELLE DI ZIGRINO

Sebbene finora siano approvati solo per il trattamento di astrocitomi a cellule giganti subependimali, prove crescenti suggeriscono che il sirolimus e il suo derivato, everolimus, possano essere usati per prevenire e curare la maggior parte delle complicanze della sclerosi tuberosa.

Questi farmaci hanno dimostrato di ridurre i tubercoli cerebrali in alcuni pazienti, i rabdomiomi cardiaci, le lesioni facciali e di ridurre la frequenza degli attacchi convulsivi.

Tutti i pazienti devono essere monitorati regolarmente per rilevare precocemente le complicazioni.

In genere, si effettua una RM cerebrale ogni 3 anni e una ecografia renale o RM dell'addome ogni 3 anni in età pediatrica e ogni 1 o 2 anni negli adulti.

#### Criteri diagnostici clinici

SEGNI MAGGIORI	SEGNI MINORI
1. Macchie ipomelanotiche ( $\geq 3$ , diametro minimo di 5mm)	
2. Angiofibromi ( $\geq 3$ ) o placche cefaliche fibrose	1. Lesioni della pelle "confetti"
3. Fibromi ungueali ( $\geq 2$ )	2. Fossette multipli dello smalto nei denti (<3)
4. Placca zigrignata	3. Fibromi intraorali ( $\geq 2$ )
5. Amartomi multipli renali	4. Chiazza acromica della retina
6. Displasia corticale	5. Cisti multiple renali
7. Noduli subependiamali	6. Amartomi non renali
8. Subependimale astrocitoma a cellule giganti	
9. Rabdomiomi cardiaci	
10. Linfangioleiomiomatosi (LAM)	
11. Angiomiolipomi ( $\geq 2$ )	

DIAGNOSI DEFINITIVA: 2 SEGNI MAGGIORI O UN SEGNO MAGGIORE E DUE SEGNI MINORI.

DIAGNOSI POSSIBILE: 1 SEGNO MAGGIORE O 2 SEGNI MINORI.

## SINDROME DI STURGE-WEBER

La sindrome di Sturge-Weber (fig.17, 18) è una sindrome neurocutanea che colpisce 1 su 50 000 persone.

È causata da una mutazione somatica nel gene GNAQ sul cromosoma 9q21.

È caratterizzata da una malformazione capillare chiamata macchia rosso porto tipicamente localizzata a livello della fronte e della palpebra superiore nella distribuzione della 1a e/o della 2a branca del nervo trigemino.

Una lesione vascolare simile, l'angioma leptomeningeo, è presente nel 90% dei pazienti in cui la macchia rosso porto coinvolge sia la palpebra superiore che inferiore di un lato.

Di solito le lesioni cutanee e leptomeningee sono unilaterali.

Le complicanze neurologiche della sindrome di Sturge-Weber comprendono convulsioni, deficit neurologici focali (p. es., emiparesi) e disabilità intellettiva.

La sindrome di Sturge-Weber può anche causare glaucoma e restringimenti vascolari, che possono aumentare il rischio di ictus dovuto a trombosi, occlusione venosa o infarto.



FIGURA 17-SINDROME DI STURGE-WEBER: ANGIOMA DEL VISO

Spesso, l'emisfero cerebrale coinvolto si atrofizza progressivamente.

Le crisi epilettiche si verificano nel 75-90% dei pazienti e generalmente si presentano entro l'anno di età. Nel 25-50% dei pazienti si verifica emiparesi controlateralmente alla macchia rosso porto.

Circa il 50% dei pazienti presenta deficit intellettivo e in una percentuale ancora maggiore di casi sono presenti difficoltà di apprendimento.

Lo sviluppo psicomotorio può essere ritardato. Il glaucoma può essere presente già alla nascita o svilupparsi in fasi successive.



FIGURA 18-SINDROME DI STURGE-WEBER: ANGIOMA PIANO CON ANGIOMI NODULARI

Si può avere aumento di dimensioni del bulbo oculare o rigonfiamento (biftalmo).

La diagnosi di sindrome di Sturge-Weber è suggerita dalle caratteristiche lesioni rosso porto.

La RM viene effettuata per verificare la presenza di un angioma leptomeningeo.

Il trattamento della sindrome di Sturge-Weber è focalizzato sui sintomi. Trovano largo impiego di farmaci antiepilettici e per il trattamento del glaucoma.

Sono di solito prescritte basse dosi di aspirina per prevenire eventi tromboembolici.

Il laser dye-pulsato può aiutare a ridurre le dimensioni delle lesioni rosso porto.

## BIBLIOGRAFIA

1. Vega Almendra N, Aranibar Duran L. [Hereditary ichthyosis: A diagnostic and therapeutic challenge]. *Rev Chil Pediatr.* 2016 May-Jun;87(3):213-23
2. Fine JD, Bruckner-Tuderman L, Eady RA, Bauer EA, Bauer JW, Has C, Heagerty A, Hintner H, Hovnanian A, Jonkman MF, Leigh I, Marinkovich MP, Martinez AE, McGrath JA, Mellerio JE, Moss C, Murrell DF, Shimizu H, Uitto J, Woodley D, Zambruno G. *Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification.* *J Am Acad Dermatol.* 2014 Jun;70(6):1103-26
3. Plotkin SR, Wick A. *Neurofibromatosis and Schwannomatosis.* *Semin Neurol.* 2018 Feb;38(1):73-85
4. Randle SC. *Tuberous Sclerosis Complex: A Review.* *Pediatr Ann.* 2017 Apr 1;46(4):e166-e171
5. Higueros E, Roe E, Granell E, Baselga E. *Sturge-Weber Syndrome: A Review.* *Actas Dermosifiliogr.* 2017 Jun;108(5):407-417

**Info Authors :**

<sup>1</sup> Comandante di Airbus, docente a contratto di Human factor

<sup>2</sup> Pilota di linea Alitalia, Emirati Arabi, cultrice della materia in human factor

**Parole chiave:**

emergenza, aviazione, voli di linea

**Keywords:**

emergency, flights, aviation

# EMERGENZA, IL PUNTO DI VISTA DELL'AVIAZIONE

Antonio Chialastri<sup>1</sup>, Francesca Nardelli<sup>2</sup>

*“I piloti di linea, culturalmente sono ben attrezzati a fronteggiare situazioni di emergenza, elementi chiave di questa peculiare attitudine risiedono in una certa esperienza collettiva della categoria, ovvero una cultura dell’ ”incident”, una spiccata professionalità, una certa attitudine gestionale; similmente lo sono anche gli operatori di una sala operatoria di cardiocirurgia” Prof. Ugolino Livi*

## INTRODUZIONE

Per sua natura l'emergenza ha una componente estemporanea, rappresentando un evento grave ed inaspettato; non a caso, la chiamata radio “Mayday” ripetuta tre volte (dal francese “venez m'aider”), che in aeronautica identifica univocamente questo stato, è il nostro richiamo di emergenza.

Un'emergenza può avere diverse origini: tecniche, umane, ambientali.

Per fare tre esempi del primo, secondo e terzo tipo possiamo immaginare rispettivamente un motore che spontaneamente si spegne o che va a fuoco, un pilota che diventa inabilitato per qualche motivo, o un fulmine che colpisce l'aereo, mandando in avaria il sistema elettrico.

Nella gestione dell'imprevisto, della fatalità, emerge in primis un istinto di auto-conservazione, la salvaguardia della propria integrità.

Infatti, il sentirsi in pericolo aziona prontamente una serie di meccanismi fisiologici e psicologici che ci portano ad agire in una determinata direzione.

I contesti di emergenza, caratterizzati dall'imprevedibilità, riguardano tutti gli ambienti ad alto rischio e ad alta complessità.

Ad esempio, possiamo citare eventi come la strage ferroviaria di Viareggio avvenuta nel 2009, in

cui un deragliamento di un treno merci causò la fuoriuscita di gas da una cisterna carica di GPL, facendo divampare un violento incendio.

Allo stesso modo, potremmo citare gli attacchi terroristici in aeroporti o nelle stazioni, oppure gli incendi non dolosi, ma causati da azioni involontarie.

Si pensi ad esempio all'incendio nella stazione Kings Cross nella metropolitana di Londra, nel 1987, causato da un fiammifero gettato sotto una scala mobile in legno.

Che dire dell'attacco terroristico con spargimento di gas nervino nella metropolitana di Tokyo, nel '95? O dell'alluvione di Genova 2011, dove non ci furono precedenti tali da far preparare preventivamente ad un evento alluvionale così intenso?

Nassim Nicolas Taleb, filosofo e matematico libanese, teorizza attraverso la metafora del “Cigno nero”, eventi estremamente rari, imprevedibili, e al contempo di impatto sproporzionatamente elevato.

Casi sono non solo unexpected ma anche “unexampled” ovvero privi di precedenti o possibili paralleli.

Tali situazioni hanno in comune non solo l'imprevedibilità, ma anche una certa componente di singolarità. Sono quindi invariabilmente diversi uno dall'altro.

L'emergenza è definita come una particolare condizione delle cose, un momento critico, che richiede un intervento immediato, poiché potenzialmente in grado di provocare danni gravi, estesi a cose o persone.

Come piloti ci troviamo ad affrontare un'emergenza con gli strumenti che abbiamo a disposizione, tra i quali addestramento, tecnologia e risorse di gruppo.

Non è tuttavia scontato che tali mezzi siano strutturati per far fronte alla situazione concreta, perché come abbiamo detto, l'addestramento ricevuto è stato impostato per affrontare gli eventi simili trascorsi.

Tra l'altro, l'intervento deve essere "immediato tempestivo ed efficace" e la risorsa tempo per razionalizzare l'intervento non sempre è disponibile nella misura auspicabile.

Ad ogni modo, l'adozione a priori di una strategia di azione volta a mantenere un margine sui limiti delle operazioni di volo permette un'elasticità nell'applicazione di una soluzione.

Il pilota capace anticipa la situazione, dotandosi di questi margini che sono di diversi tipi, dalla riserva di carburante all'efficienza psico-fisica, dall'addestramento alla cultura aeronautica, dalla condotta dell'aereo entro i margini operativi al mantenimento di un buon clima all'interno dell'equipaggio.

Utilizzando una massima in uso nel nostro ambiente, il bravo pilota non è quello che esce da situazioni critiche, ma colui che applica migliori abilità di giudizio per evitare di dimostrare superiori abilità di pilotaggio.

Il concetto di anticipazione dell'evento è parte integrante della cultura aeronautica; volendo scomporre l'emergenza in modo più articolato, abbiamo un prima, un durante ed un dopo concettualizzate dalle fasi *avoid*, *detect*, *mitigate* (evita, riconosci, mitiga).

## AVOID

L'antefatto, il prima, risiede nell'area organizzativa della prevenzione, le politiche aziendali, le norme giuridiche, decisioni degli enti di settore, ed i vari processi di verifica delle stesse da parte di un regolatore; appartiene a quest'area tutta la gestione manageriale che comprende degli aspetti cruciali, in primis l'addestramento del personale, ma anche la turnazione, il network, o elementi fisici come le protezioni individuali, come le maschere d'ossigeno e gli estintori.

L'addestramento continuo e specifico sulla gestione di emergenze più o meno complesse è il cuore della preparazione dei piloti nei simulatori.

È innanzitutto addestramento alla coordinazione, ad un lavoro in team estremamente specifico, seguendo un layout istruttivo strutturato per l'approccio alla condizione critica, inattesa, di grave emergenza, possibilmente in scenari sempre diversi e complessi, quali condizioni meteorologiche significative o elementi dell'aereo che già in partenza operavano in modalità ridotta.

Al verificarsi dell'evento, data la familiarità nell'affrontare eventi comparabili, i piloti hanno le abilità per affrontarle secondo una logica consolidata e un *decision making* strutturato.

## DETECT

Nella gestione dell'emergenza, le abilità dei piloti sono sempre allineate con la tecnologia disponibile, che è quindi progettata per accompagnare i piloti in una direzione inequivocabile.

La strumentazione fornisce un gran numero di informazioni essenziali in funzione della fase operativa, mettendo in guardia, allertando o allarmando su un numero straordinario di condizioni critiche o potenzialmente tali. In un aereo sono presenti una moltitudine di luci, suoni, avvisi e addirittura elementi tattili quali ad esempio lo scuotimento della barra di comando che sintetizza una condizione di pre-stallo.

Rilevante principio costruttivo è inoltre la ridondanza degli apparati di bordo: abbiamo a disposizione un secondo o addirittura un terzo sistema, capaci di ottimizzare il primario,

lavorando in parallelo, integrandosi con esso, o sostituendolo totalmente qualora venga rilevato un malfunzionamento dal pilota o da un altro computer di bordo.

Tra gli aspetti della gestione corrente dell'emergenza a bordo di un volo di linea vi è un'attitudine consolidata fra i piloti, definita *cross-check*, cioè il monitoraggio attivo e continuo di quello che accade, del proprio operato, di quello del pilota seduto accanto, nonché del regolare andamento dei sistemi automatici: è un controllo attivo in quanto ad una richiesta di azione corrisponde un riscontro dell'altro pilota che l'azione possa essere eseguita, poi viene compiuta e verificata da entrambi. Si riassume nella modalità definita *visualize, verbalize, monitor* (visualizza, verbalizza l'azione che andrai a fare e verifica)

All'insorgere di un evento critico, l'inquadramento dell'emergenza avviene tramite standard call-out, un insieme di termini standardizzati, mai occasionali.

Ad esempio, la chiamata "ENGINE FIRE", non ammette appellativi affini, non esiste spazio per interpretazioni né per sinonimi.

Il linguaggio a bordo è quasi integralmente codificato, poiché un linguaggio improvvisato creerebbe dei malintesi.

La comunicazione rappresenta infatti una delle concause più ricorrenti negli incidenti.

Quale ruolo gioca l'informazione in una situazione di emergenza? In aviazione essa è il primo del 12 killer item.

Dato che accadono incidenti per mancanza, carenza o lacuna nella comunicazione, è pertanto fondamentale che i flussi informativi siano chiari, comprensibili, immediati, disponibili e soprattutto ricorrenti.

Per molte informazioni è previsto un rinforzo multimediale, quindi non avremo soltanto un avviso, ma anche una ridondanza del messaggio attraverso una luce o un suono con un univoco significato.

Ne è un esempio il cosiddetto EVAC, un allarme, simile ad una sirena, con una frequenza acustica talmente fastidiosa che "obbliga" i passeggeri a lasciare l'aereo.

Rappresentano comunicazioni ai passeggeri anche le indicazioni ad hoc, come il percorso luminoso a terra che si attiva per indicare le uscite. A supporto di questa logica anche l'architettura dei luoghi è strutturata a priori.

Inoltre, fa parte di una corretta informazione anche la riconoscibilità degli attori in emergenza. Non è scontato ad esempio in ospedale distinguere il dottore, dall'infermiere o dal portantino.

A bordo gli assistenti di volo indossavano il berretto perché quando ci si trova in una cabina passeggeri con tutte le persone in piedi l'unico elemento che permette di riconoscere un membro di equipaggio è proprio il cappello.

L'insieme dei sistemi di informazione devono essere progettati con una buona ergonomia (da *ergon*, lavoro, e *nomos*, regola), cioè in accordo a metodi e principi che rendono efficiente e sicuro il lavoro.

Lo sono ed esempio le maniglie dei portelloni degli aeroplani, istintive e di utilizzo immediato anche da parte di passeggeri in fuga o i maniglioni antipánico, le spingo e si aprono; molti elementi a bordo prevedono delle *forcing function*, ovvero favoriscono o forzano un determinato uso.

Altro elemento chiave nell'affrontare le emergenze è la tecnologia, attraverso l'automazione dei sistemi di bordo, che permette da un lato di rilevare situazioni anomale, acquisendo in tempi rapidissimi una moltitudine di informazioni essenziali per allertare l'equipaggio, e dall'altra di affrancare i piloti dalla gestione manuale, consentendo loro di abbassare il carico di lavoro per dedicarsi al ragionamento complesso necessario ad affrontare l'emergenza.

## MITIGATE

Parte considerevole della gestione dell'emergenza è il contenimento della situazione stessa, (fase mitigate), vale a dire limitare i danni, dettata da un istinto primordiale di protezione di noi stessi; fa parte della mitigazione degli effetti dell'emergenza sia nelle azioni immediate sia durante il consecutivo decorso della procedura.

Ad esempio, a seguito di una perdita di pressurizzazione improvvisa alla quota di crociera, il pilota dispone di pochi secondi per indossare la maschera di ossigeno, ma è necessario che si protegga subito e anche se il collega accanto svenisse.

Sebbene verrebbe istintivo prestare assistenza, occorre invece desistere dal verificare le condizioni del pilota accanto e mettersi in sicurezza, indossando la maschera ad ossigeno, poiché l'agire diversamente può portare ad una rapida ipossia di entrambi con immaginabili conseguenze per tutti gli occupanti.

Alcune particolari emergenze richiedono l'utilizzo di memory items, azioni prioritarie rispetto ad altre, da eseguire tempestivamente per fronteggiare la situazione.

Sono azioni da eseguire a memoria, poiché ritardarne l'intervento per leggerle comporterebbe una perdita di tempo che in specifiche situazioni inciderebbe sull'esito stesso; si pensi ad esempio ad un'avaria al sistema frenate in atterraggio.

Altro elemento focale nelle situazioni di emergenza è il task sharing, cioè la suddivisione dei compiti secondo i quali ogni pilota deve operare come previsto e come si aspetta il suo collega. La coordinazione dell'equipaggio in questi frangenti è vitale.

In condizioni normali, alternativamente, un pilota controlla l'aeroplano e l'altro gestisce le comunicazioni radio, eseguendo le procedure scritte ed effettuando un monitor attivo delle operazioni.

In emergenza il *task sharing* assume un ruolo diverso, e si modifica per tener conto del mutato equilibrio di procedure sia operative sia di

controllo fra i due piloti.

Le check-list, vere e proprie liste di controllo, sono strumenti usati per la verifica delle procedure eseguite (lette in modalità challenge response) o da eseguire (do list), volte a ridurre al minimo la possibilità di errore, e a minimizzare eventuali imprecisioni o mancanze, dovute ai limiti della memoria o dell'attenzione del pilota.

Ricorrervi garantisce coerenza e accuratezza nell'applicazione delle procedure; sono generalmente legate a fasi routinarie, anormali o di emergenza o come guida in operazioni contingenti non routinarie.

Nella fase finale della risoluzione dell'emergenza viene stabilito uno status dell'aeroplano, parallelamente rappresentato sulla strumentazione di bordo, ovvero una codifica chiara di quel che effettivamente rimane disponibile, aggiornando le potenzialità dell'aereo.

È la fase nella quale occorre razionalizzare e prendere atto delle risorse rimaste.

Anche in questo caso l'impiego di acronimi viene in aiuto per consentire all'equipaggio di ritrarre la situazione, come ad esempio N.I.T.S. (Natura dell'emergenza, Intenzioni, Tempo disponibile e Special operation), serve ad avere un quadro

## EMERGENZA E FATTORE UMANO

Oltre alle conoscenze tecniche, alle procedure da eseguire, all'interazione con l'automazione c'è un aspetto centrale legato al fattore umano, che racchiude tutte le cosiddette abilità non tecniche.

Le non technical skills includono lo stile di leadership, l'assertività, la critica costruttiva, lo spirito di iniziativa, la flessibilità operativa, l'autocontrollo e il metodo decisionale.

Prendiamo ad esempio l'incidente aereo di Mosca del 2019, nel quale un volo, a seguito di un atterraggio violento, prese fuoco finendo fuori pista, rendendo poi necessaria l'evacuazione della cabina passeggeri.

Ebbene, poco dopo l'evacuazione le telecamere dell'aeroporto testimoniarono come qualche passeggero tentasse di risalire a bordo per recuperare la valigia, mentre la maggior parte di coloro che scendevano con gli scivoli di emergenza portavano con sé i propri effetti personali.

L'equipaggio in questi casi deve gestire non soltanto un aeroplano in fiamme, ma anche e soprattutto questi comportamenti indotti dalla folla presa dal panico.

Non è raro il caso in cui in emergenza siano presenti un numero considerevole di persone che devono essere gestite e che potenzialmente possano dare luogo a fenomeni complessi in funzione del proprio stato emozionale.

Tale assembramento, può definirsi massa, pubblico o folla, che sono le forme che può prendere un gruppo di persone.

Il termine massa viene dal greco MASA, pasta per il pane, e rappresenta qualcosa che per natura è informe, plasmabile, malleabile. (comunicazione di massa, di controllo di massa).

Non ha una direzione, né elementi aggregativi, né leader.

La massa diventa pubblico quando in un gruppo nel quale l'attenzione collettiva è indirizzata verso un solo punto.

Più complesso invece è gestire la folla, dal latino follare, cioè comprimere. Infatti, quando le persone si sentono compresse manifestano dei comportamenti bizzarri e pericolosi ("la psicologia delle folle" di Gustave Le Bon).

In emergenza è quindi essenziale mantenere le persone come pubblico, che rispetti quindi le istruzioni rimanendo in attesa, ed evitando che degeneri in folla.

Quando si verificano situazioni caotiche, dove si è perso il controllo della situazione, si notano nelle persone tre tipi di reazione, sintetizzabili con e tre "F" dello stress: flight, freeze e fight.

Con Flight si intende lo scappare via, l'agitazione, il movimento frenetico, la confusione, il rumore, le

urla, scontri fra gli occupanti. In questa condizione non è scontato per l'equipaggio orientare il flusso della folla verso le uscite; peggio ancora la fuga verso spazi pericolosi, ad esempio casi in cui i passeggeri in fuga raggiungono una pista dove atterrano altri aeroplani o vengono investiti dai mezzi antincendio, innescando l'effetto gregge, tutti seguono un capobranco quale esso sia.

Con Freeze, si intende l'immobilità, il terrore, la paralisi che colpisce una parte degli occupanti che non sanno come comportarsi durante l'emergenza, e letteralmente si congela.

Queste persone di solito rimangono immobili, saldamente ancorati al proprio posto, con i sensi ottusi, la sensazione di impotenza e di grande sgomento, intralciano i movimenti, o manifestano la tendenza ad aggrapparsi agli altri.

Il rischio è quello di essere travolti dalla folla in movimento, oltre a non venire tratti in salvo.

La terza F, fight, rappresenta l'aggressività, la percezione di trovarsi in pericolo di vita: l'istinto di autoconservazione e di sopravvivenza, scatena un'irruenza, si possano scatenare colluttazioni tra i passeggeri, magari per assicurarsi priorità verso l'uscita di emergenza.

## DOPO L'EMERGENZA: IL POST TRAUMATIC STRESS DISORDER

Anche dopo la risoluzione dell'emergenza, si verificano alcuni fenomeni dal punto di vista dello Human Factor, riguardanti le lesioni psicologiche post traumatiche, che interessano sia i sopravvissuti, sia i familiari della vittima, sia i soccorritori.

Anche mesi dopo l'evento, possono permanere disturbi riconducibili alle forti emozioni provate nel ricordare l'evento, nei pensieri ricorrenti invasivi, nelle importanti alterazioni dell'umore, alimentando flashback della tragedia, con incubi notturni ed attacchi di panico diurni.

Tra gli altri effetti, si manifestano perdita di

interesse per le attività quotidiane, il numbing (ottundimento dei sensi), la fuga dall'interazione con gli altri, il senso di perdita del futuro, ed il rifiuto di tutte le attività che possano ricondurre alla tragedia, come ricorrente, il rifiuto di salire nuovamente a bordo di un aeroplano.

Ci troviamo a dover trattare una sequenza di reazioni psicologiche, aggressività, iper-vigilanza e iper-consapevolezza, frenesia nel controllo di tutto, difficoltà di concentrazione, uso di alcol o sostanze psicotrope.

A volte, si verifica un fenomeno apparentemente paradossale, poiché si evidenzia spesso una tendenza a voler riprodurre quello che è successo, ricercando comportamenti rischiosi.

Altro fattore chiave delle skill non tecniche riguarda la gestione delle proprie capacità psicofisiche, e in particolare dello stress.

Esso è una risposta fisiologica molto positiva fintanto che cresce e raggiunge un certo limite; l'adrenalina prodotta è necessaria per resistere alla richiesta dell'ambiente.

Tuttavia, oltre un certo limite diventa distress, non più positivo in termini di performance, ma al contrario capace di inibire le capacità cognitive a causa di un prolungato stato di allerta, che conduce all'esaurimento.

È in questo ambito che si introduce il peer support, il sostegno dei pari: quando una persona, un passeggero di un volo, o un professionista come il pilota stesso, subiscono uno shock del genere, difficilmente si rivolgeranno ad uno specialista.

Il pilota, come anche il chirurgo, è fondamentalmente un risolutore di problemi, e per cultura professionale nella propria auto-percezione è una sorta di maschio alfa: non ha problemi, se li ha non li riconosce, se li riconosce non ne parla, e se ne parla non lo farà con uno psicologo.

Questa auto percezione, in concomitanza con malesseri profondi, rappresenta un'incognita in queste situazioni ante o post emergenza, ed il peer support può rivelarsi risolutivo.

Con un efficace peer support, la persona in difficoltà troverà un proprio collega, o una persona vicina a livello professionale, un soggetto sensibile ed empatico che sappia offrire una spalla, e creare un contesto di apertura.

In un'occasione informale si parla di quello che è successo, o di quello che si prova, di quello che potrebbe essere condivisibile e se necessario si indirizza il soggetto verso un percorso psicologico, di recupero emotivo.

La persona che si presta a divenire peer supporter avrà naturalmente una serie di attitudini quali primo fra tutti l'empatia, l'ascolto attivo, la vicinanza professionale e di esperienza, adottando uno stile comunicativo alla pari, informale.

## CONCLUSIONE

Abbiamo cercato di indicare brevemente e gli elementi caratteristici di un'emergenza in aviazione, partendo da una visione top-down (organizzazioni, regole, procedure, addestramento) per arrivare ad un approccio bottom-up (risposta individuale all'emergenza, gestione dello stress, capacità di adattarsi alle situazioni in modo tattico).

I piloti ricorrono molto all'addestramento nei simulatori per allenarsi ad eventi imprevisti, alla gestione delle emergenze, ben sapendo che ciò che accade nella realtà può essere sensibilmente diverso dalle situazioni affrontate secondo i programmi di addestramento.

*Von Clausewitz, eminente teorico della guerra: "Tutto si configura diversamente quando passiamo dal mondo dell'astrazione a quello della realtà"*

## BIBLIOGRAFIA

1. Akerstedt T., Ficca G., Gillberg M., Kecklung G., (1995), "Fatigue and irregular duty pattern", in *Stress research*, Report n° 264. Karolinska Institute, Stoccolma
2. Amalberti et al. (1994), "Vigilance, attention, fatigue", capitolo 9, in *Briefings: A Human Factors Course for Pilots - Reference Manual*, Dédale
3. Anpac Tech Journal. Speciale Formazione: La Fatica Operazionale, anno 1, numero 2, Roma, 27 febbraio 2002
4. Bornia E. (2014), *La fragilità che è in noi*, Feltrinelli, Milano
5. Bovini N., Rumiati R., (2001) *Psicologia della decisione*, Il Mulino, Bologna
6. Catino M. (2006), *Da Chernobyl a Linate: incidenti tecnologici o errori organizzativi?*, Bruno Mondadori Editore, Milano
7. Chialastri A. (2011c), *Human Factor – Sicurezza ed errore umano*, IBN, Roma
8. Chialastri A. (2012b), *Human factor – prestazioni e limitazioni umane*, IBN, Roma
9. Chialastri A. (2013), *Human factor – Il teamwork negli ambienti ad alto rischio*, IBN, Roma
10. Chialastri A. (2015), *Human factor – Il rapporto uomo-macchina*, IBN, Roma
11. Endsley, M.R. (1997) "The role of situation awareness in naturalistic decision making" in Zsombok, C.E. & G. Klein (Eds.), *Naturalistic decision making* (pp. 269–283). Mahwah, NJ: LEA.
12. Endsley, M.R. (2004). "Situation awareness: Progress and directions." in S. Banbury & S. Tremblay (Eds.), *A cognitive approach to situation awareness: Theory and application* (pp. 317–341). Aldershot, UK: Ashgate Publishing.
13. Everly G.S.J. (2002), *Clinical guide to the treatment of the human stress response*, Plenum, NY
14. Hawkins Frank (1987), *Human factor in Flight*, Ashgate, Aldershot Hampshire
15. Irving J. (1972), *Victims of groupthink; a psychological study of foreign-policy decisions and fiascoes*, Boston: Houghton, Mifflin
16. Jensen Richard (1997), *Pilot judgement and crew resource management*, University Press, Cambridge
17. Mitchell J.T. (2006), "Caplan, community, and critical incident stress management", in *International Journal of Emergency Mental Health*.
18. Mitchell J.T. (2015), *Critical incident Stress Management (CISM), Group Intervention, 5th Edition*, ICISF, Ellicott City, Maryland, USA
19. Pezzopane A., Dentesano R., Silenzi S., Petti G.B., Iavarone L., (2000), *La strategia del margine*, Ed. Nuove Dimensioni, Roma
20. Pietrantonì L., Prati G. (2009), "Le dinamiche dei disordini nella folla – perchè accadono?" in *Psicologia contemporanea/3*, maggio-giugno
21. Pietrantonì L., Prati G. (2012), "The semantic specificity of gestures when verbal communication is not possible: The case of emergency evacuation", in *International Journal of Psychology, 1 Quarter*, Psychology Press
22. Pietrantonì L., Saccinto E. (2011). *Psychosocial models and evacuation behavior*. In (A cura di) JASKOŁOWSKI W., KEPKA P. *Emergency evacuation of people from building*. (pp. 275 - 286). WARSAW: Bel Studio (POLAND).
23. Pilia M., Coletta V., (2006) "Cultura ed errore nelle organizzazioni complesse", in *Filosofia della sicurezza del volo*, N. 256
24. Salas E., Maurino D., (2010), *Human Factors in Aviation*, Academic Press, Elsevier, Burlington, USA
25. Taleb N. (2008), *Il cigno nero*, Mondadori editore, Milano
26. *Transportation Safety Board of Canada (2007), Aviation Investigation Report, A05H0002, Runway overrun and fire, Air France Airbus A340-313, F-GLZQ, Toronto/LESTER B. PEARSON International Airport, ONTARIO - 02 August 2005, Minister of Public Works and Government Services Canada*
27. Villamira M. A. e Bracco F., *Comunicare. Elementi di psicologia della comunicazione*, Franco Angeli, Milano 2009.
28. Wears R., Kendall W. L. (2011), "Fundamental on Situational Surprise: a case study with Implications for Resilience" in *Proceedings of the fourth Symposium on Resilience Engineering, Mines-Tech, Paris*
29. Woods D., Dekker S., Cook R., Johannesen L., Sarter N., (2010), *Behind Human Error*, Ashgate, Surrey, England

## INFO AUTHORS :

<sup>1</sup> Già Direttore UOC Chirurgia Andrologica – Ospedale Bambino Gesù – IRCCS Roma

## PAROLE CHIAVE :

urologia, malattie congenite, chirurgia

## KEYWORDS :

urology, congenital diseases, surgery

# LA CHIRURGIA UROLOGICA DELLE ANOMALIE CONGENITE E ACQUISITE DELL'ETÀ EVOLUTIVA

Fabio Ferro <sup>1</sup>

**L**a patomorfosi è la variazione nel tempo della sintomatologia di una malattia.

Mentre nulla è cambiato nella prevalenza delle anomalie urologiche congenite, le più frequenti tra tutti gli organi e apparati, molto lo è per quanto concerne gli aspetti clinici in relazione agli strumenti che hanno nel tempo condizionato l'attuale approccio diagnostico e terapeutico.

Per le malformazioni genitali è denunciato invece un reale aumento di frequenza. Skakkebaek ha descritto la “Testicular Dysgenesis Syndrome”, responsabile dell'aumento della mancata discesa del testicolo, delle anomalie peniene, in particolare del difetto ipospadico, dell'infertilità e del tumore gonadico chiamando in causa l'inquinamento chimico e ormonale <sup>(1)</sup>. (Fig 1: feto e inquinanti).

L'integrazione delle diverse specialità, dalla ginecologia alla neonatologia, dalla diagnostica per immagini alla urologia pediatrica e alla nefrologia, condizione possibile solo nei centri con adeguata competenza e casistica, è alla base del miglioramento dell'iter clinico registrato negli ultimi 50 anni.

L'urologia pediatrica è nata da due costole, la chirurgia pediatrica e l'urologia. Williams nel Children's Hospital di Londra, meglio noto come “Greath Hormond Street”, e Campbell negli Stati Uniti, primo presidente della Società Americana di Urologia Pediatrica, compresero che l'urologia dell'età evolutiva poteva svilupparsi solo in un strutture idonee per l'età, con la collaborazione di tutte le figure professionali citate.

E' in particolare l'ecografia fetale l'esame che ha rivoluzionato l'approccio alle malformazioni urinarie.

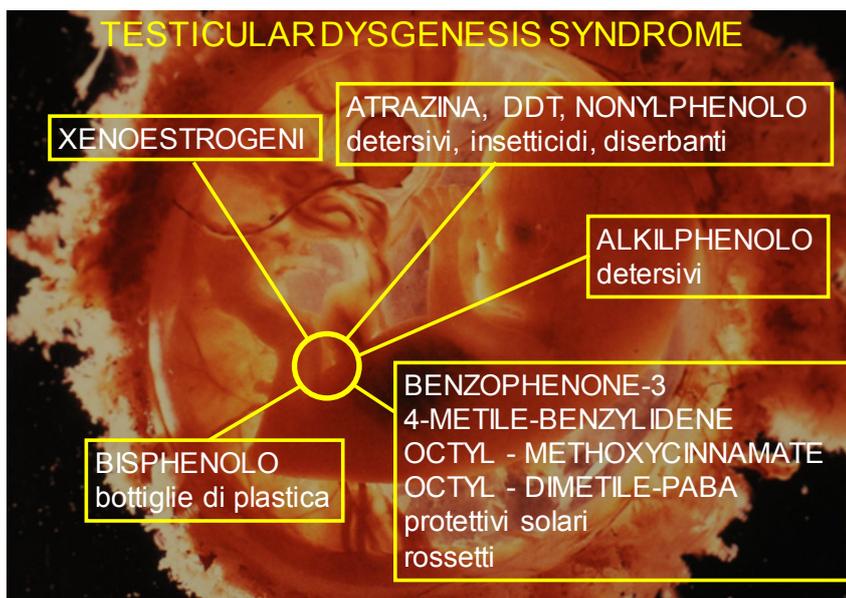


FIGURA 1: FETO E INQUINANTI

Molte di esse sarebbero state infatti misconosciute, o diagnosticate in ritardo, se non responsabili di quadri clinici precoci i cui segni e sintomi possono essere evidenti nell'immediato periodo post-natale e nell'infanzia, come la sepsi o l'insufficienza urinaria.

Il monitoraggio ecografico della gravidanza prevede, salvo indicazioni cliniche diverse, l'esecuzione di 3 esami, una nel primo trimestre, una nel secondo, tra le 20 e le 22 settimane (ecografia morfologica) e

**REVIEW**

una nel terzo, tra le 30 e le 32 settimane (ecografia biometrica).

Lo studio morfologico, diretto alla identificazione di eventuali malformazioni fetali, può raggiungere nei centri di II livello un'attendibilità intorno al 90%.

Un'ulteriore evoluzione dello studio ecografico fetale è nel recente sviluppo dell'ecografia tridimensionale statica (3D) e dinamica (4D) che consente una ricostruzione volumetrica, non più solo bidimensionale, paragonabile al passaggio tra la radiografia e la tomografia computerizzata.

### IDRONEFROSI

Il rene ha due componenti, quella parenchimale che filtrando il sangue produce le urine e una cavità che le raccoglie, la pelvi, per poi avviarla alla vescica attraverso l'uretere.

Una dilatazione della pelvi e dei calici può dipendere da un'ostruzione a livello della giunzione tra pelvi e uretere, da un'anomalo percorso dell'uretere dietro la vena cava o da una sua ostruzione al confine vescicale o, infine da un reflusso di urine nella minzione (Fig 2,3: ecografia dell'idronefrosi e Rx dell'uretere retrocavale).

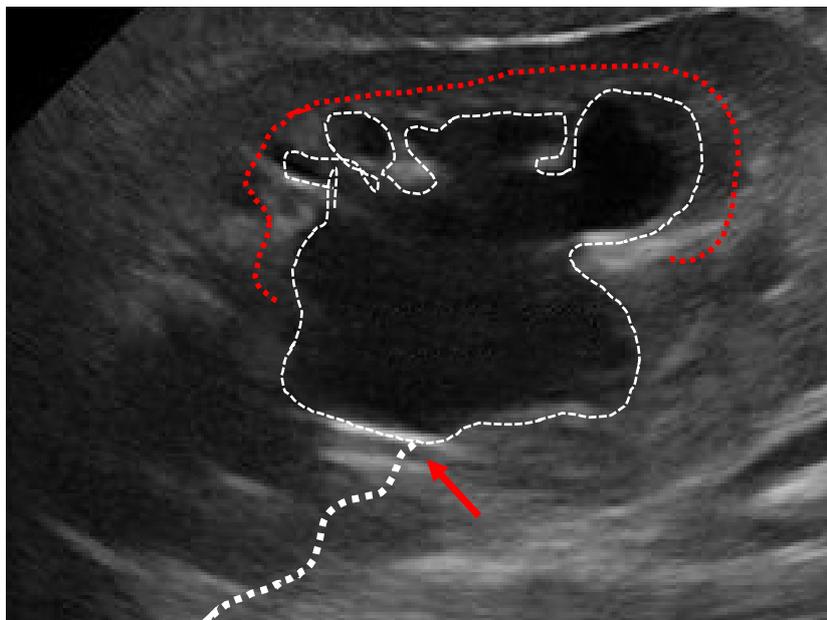


FIGURA 2: ECOGRAFIA DELL'IDRONEFROSI

Più rara è un'ostruzione per la presenza dell'ureterocele, che consiste in una dilatazione della porzione terminale del canale a livello

intravescicale, frequentemente associato a doppio distretto renale, la duplicazione del sistema collettore, con due pelvi e due ureteri. Ha una prevalenza di un 1:4.000 ed è più frequente nella femmina.

Nelle idronefrosi di grado maggiore anche i calici possono essere distesi.

Nelle bilaterali il liquido amniotico può essere ridotto (oligoidramnios), espressione di un'insufficienza renale.

Nelle forme lievi è possibile la regressione spontanea dell'idronefrosi ed è pertanto indicato il solo controllo ecografico alla nascita, da ripetere ad intervalli relativi all'evoluzione. In caso di reflusso vescico ureterale, mono o bilaterale, il rischio è la sepsi delle vie urinarie.

E' necessario monitorare le urine e la profilassi antibatterica in attesa di completare le indagini necessarie al perfezionamento diagnostico, quali la cistografia minzionale e la scintigrafia renale.

(2) (3) (4) (5)

La correzione dell'idronefrosi è diretta alla causa.

Nell'ostruzione pieloureterale la chirurgia, open o laparoscopica, consiste nella rimozione dell'ostacolo, intrinseco o estrinseco, che è il risultato dell'ingincchiamento dell'uretere sui vasi anomali polari inferiori.

Il megauretere, consiste nella dilatazione dell'organo per l'ostruzione a livello della parete vescicale.

Può essere ostruttivo o refluyente, facilmente identificabile dallo studio ecografico, per essere dilatato e tortuoso in tutto il suo tragitto.

E' possibile la sua risoluzione spontanea e la correzione è quindi indirizzata ai casi di persistenza del quadro o per infezione urinaria da reflusso vescico-ureterale.

Le numerose casistiche identificano nel diametro ureterale superiore a 10-15 mm la necessità di

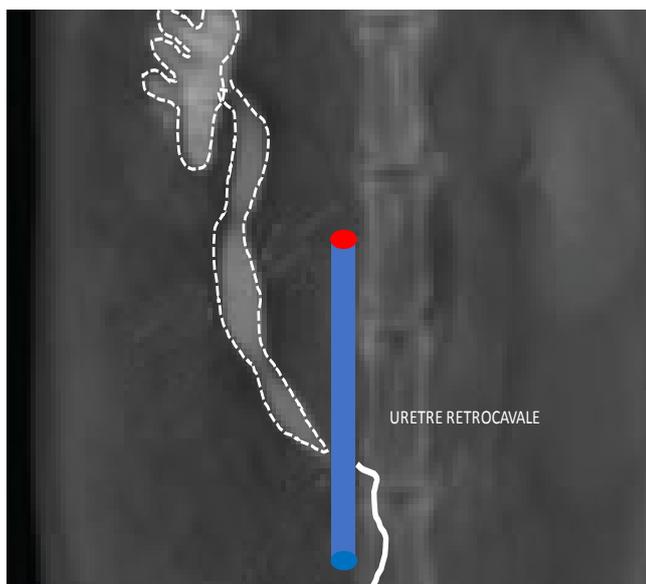


FIGURA 3: RX DELL'URETERE RETROCAVALE

intervenire, o endoscopicamente, mediante la dilatazione della giunzione uretero-vescicale, o chirurgicamente con il reimpianto dell'uretere dopo averlo rimodellato ad un calibro adeguato.

Il persistente reflusso vescico-ureterale dopo adeguato periodo di profilassi antibiotica, può essere risolto, nella maggior parte dei casi, con un trattamento endoscopico iniettando un idoneo materiale nella parete vescicale, sotto lo sbocco dell'uretere, creando una sorta di valvola di non ritorno.

## PATOLOGIA CISTICA RENALE

Il Rene Multicistico, o Displasia Multicistica Renale, ha una prevalenza di 1: 4.000 nati e più frequente nel maschio con una base genetica responsabile del difetto mesonefrico <sup>(6)</sup>. (Fig 4: rene multicistico).

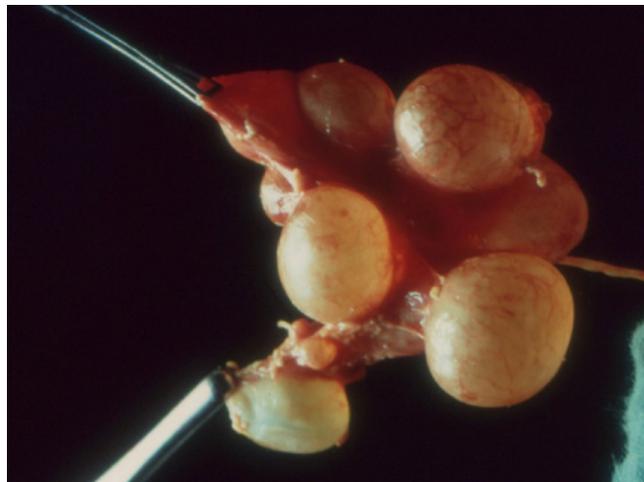


FIGURA 4: RENE MULTICISTICO

E' una condizione solitamente monolaterale e, se non diagnosticato con l'ecografia fetale, salvo che non si palpi una massa addominale, può essere un reperto occasionale.

Il rene sano andrà incontro ad ipertrofia compensatoria.

La condizione bilaterale è la Sindrome di Potter che, associata ad altre gravi anomalie, che interessano il volto, gli arti e i polmoni, è incompatibile con la vita.

Il Rene Policistico è una malattia genetica autosomica dominante o recessiva.

Quest'ultima, più rara, è presente nell'infanzia. Interessa entrambi i reni, ed è caratterizzata dalla formazione di cisti che aumentano per numero e volume nel corso dell'esistenza, fino a ridurre la quota di tessuto renale filtrante.

Conduce all'insufficienza renale ad un'età media di 50 anni e attualmente non ha una terapia medica risolutiva mentre avanzano ricerche sulla patogenesi <sup>(7)</sup>.

## ESTROFIA VESCICALE

L'estrofia vescicale è una rara e severa malformazione che coinvolge la vescica, che affiora aperta da un ampio difetto della parete addominale, ed i genitali che presentano il difetto epispadico (Fig 5: estrofia vescicale).

La prevalenza è di 1-9 casi:100.000 nati con i maschi interessati il doppio delle femmine.

Vi è un rischio genetico dato che un secondo figlio ha maggiore possibilità di essere affetto da vescica estrofica (1:100).

L'anomalia può essere diagnosticata con l'ecografia fetale intorno alla 18°-19° settimana ma sono descritti casi rilevati solo alla nascita nonostante il controllo.

Oltre al problema dell'incontinenza, della insoddisfacente ricostruzione genitale e della disfunzione sessuale vi è il rischio del cancro vescicale.

La soluzione è solo chirurgica. Si tratta di un intervento ricostruttivo particolarmente complesso, che necessita della collaborazione dell'urologico e dell'ortopedico, che deve riacostare le ossa pubiche diastosate con eventuale osteotomia pelvica.

Dovrebbe essere praticato subito dopo la nascita. La correzione è finalizzata alla chiusura della vescica e della parete addominale, e all'uretroplastica <sup>(8)(9)</sup>.

La neo-vescica avrà inevitabilmente un ridotto volume anche perché la frequente incontinenza non consente un suo adeguato sviluppo.

In caso di persistente incontinenza può essere necessario chiudere il collo vescicale e derivare le urine utilizzando l'appendice cecale, come canale che collega la vescica alla cicatrice ombelicale svuotarla mediante catetere (intervento di Mitrofanoff).

La rarità dell'estrofia vescicale consiglia che i pazienti siano avviati solo in centri che abbiano adeguata esperienza per il numero dei casi trattati.

ESTROFIA VESCICALE



FIGURA 5: ESTROFIA VESCICALE

## IL TESTICOLO NON DISCESO O CRIPTORCHIDISMO

Il testicolo non disceso (criptorchidismo) è l'anomalia genitale maschile più frequente con la prevalenza di un caso ogni 100 neonati a termine, e ritenuta in aumento (Fig 6: prevalenza del testicolo non disceso).

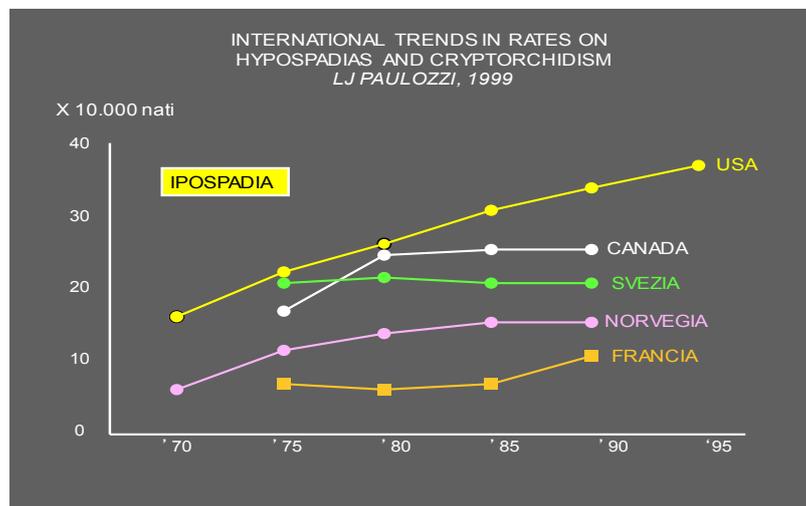


FIGURA 6: PREVALENZA DEL TESTICOLO NON DISCESO

La gonade maschile è l'unica struttura anatomica che migra dalla sede dove si forma verso la definitiva scrotale.

La discesa inizia al terzo mese di gestazione, in due fasi distinte, il tragitto addominale e l'inguino-scrotale, che sono il risultato di una complessa interazione di fattori meccanici e ormonali, ancora non ben definiti, e si completa intorno alla 38° settimana di gestazione<sup>(10)</sup>.

Il gubernaculum testis, descritto da John Hunter nel 1700, ha un ruolo importante nella discesa del testicolo e nella fallita migrazione, quando la sua estremità distale non è inserita nel fondo del sacco scrotale (inserzione ectopica).

Nel neonato prematuro la prevalenza della mancata discesa del testicolo aumenta in relazione inversa alla durata della gravidanza. Il danno anatomico (ipotrofia testicolare), funzionale (ipofertilità e infertilità), il rischio di torsione del cordone

spermatico e del tumore, sono in relazione alla tardiva correzione.

L'indagine istologica ha rilevato la mancata maturazione delle cellule germinali primitive, i gonociti; se il testicolo non ha sede scrotale, a partire dai sei mesi di vita, ne deriva una riduzione del futuro "pull" degli spermatozoi e l'aumentato rischio di tumore<sup>(11) (12)</sup>.

Una percentuale delle gonadi non discese presenta inoltre anomalie del rapporto didimo-epididimario che possono essere la causa, se la condizione è bilaterale, di infertilità ostruttiva (Fig 7: il razionale della precoce correzione).

Mentre la retrattilità testicolare bilaterale è fisiologica nell'età scolare e non necessita di correzione, quella monolaterale è, al contrario, una condizione anomala (definita Gliding Testis o High Scrotal Testis) assimilabile al vero testicolo non disceso. È una condizione che pur non riducendo significativamente la fertilità, può essere causa della torsione del testicolo.

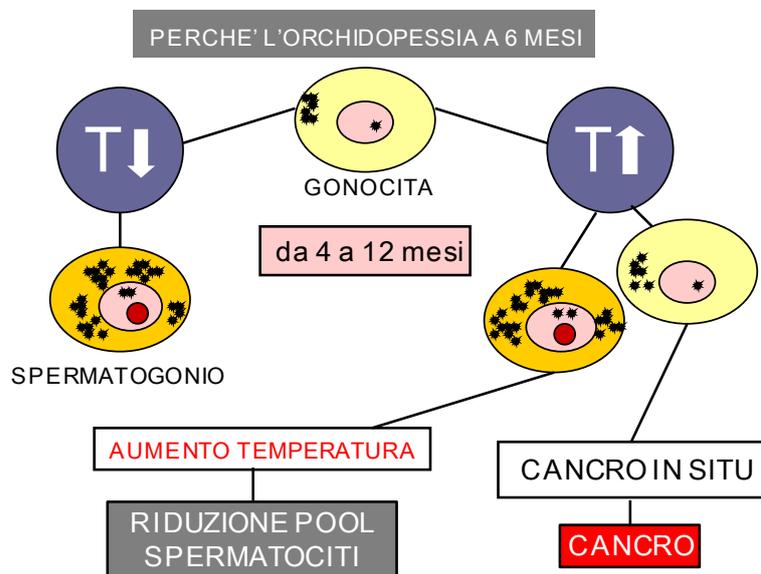


FIGURA 7: IL RAZIONALE DELLA PRECOCE CORREZIONE

Le linee guida suggeriscono la precoce orchidopexia, dal 6° al 12° mese di vita.

In caso di testicoli entrambi non discesi e non palpabili, il 20% circa delle gonadi non discese, si deve escludere la possibilità che siano andati

incontro all' atrofia per torsione del cordone spermatico nel corso della migrazione.

L'aumento del livello del testosterone dopo stimolo gonadotropinico rivela la presenza di tessuto gonadico.

L'esplorazione laparoscopica, confermando la presenza nell'addome dei testicoli, può essere utile, in caso di brevità vascolare assoluta, nel programmare un intervento in due tempi con sezione dei vasi spermatici nel primo e quindi l'orchidopessia contando sull'avvenuta ipertrofia dei vasi deferenziali (intervento di Fowler e Stephens) <sup>(13) (14)</sup> (Fig 8: quadri delle anomalie).

Nella maggior parte dei casi l'orchidopessia è un intervento di routine, praticabile in regime di day surgery anche nel caso di gonadi ritenute in addome <sup>(15)</sup>. (Fig 9: laparoscopia per testicolo non palpabile, Fig. 10 orchidopessia per testicolo non disceso "alto")

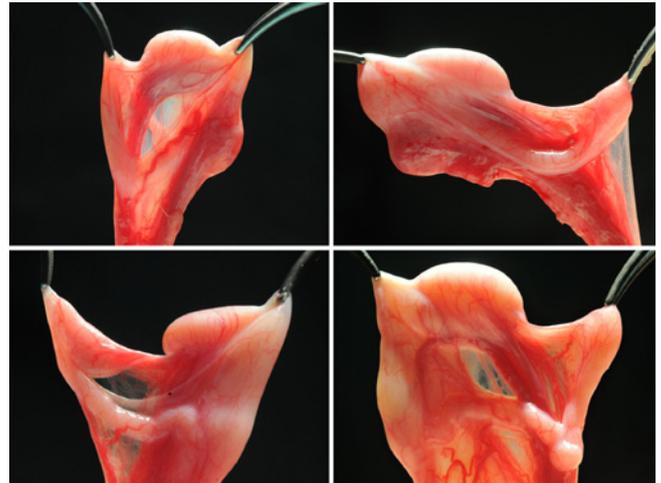


FIGURA 8: QUADRI DELLE ANOMALIE

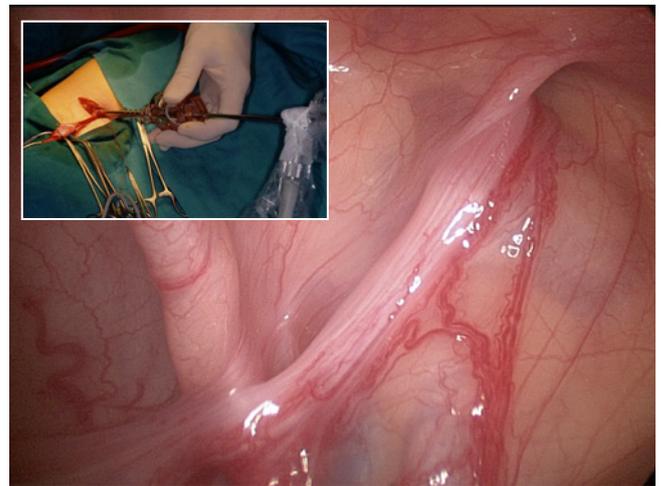


FIGURA 9: LAPARASCOPIA PER TESTICULO NON PALPABILE

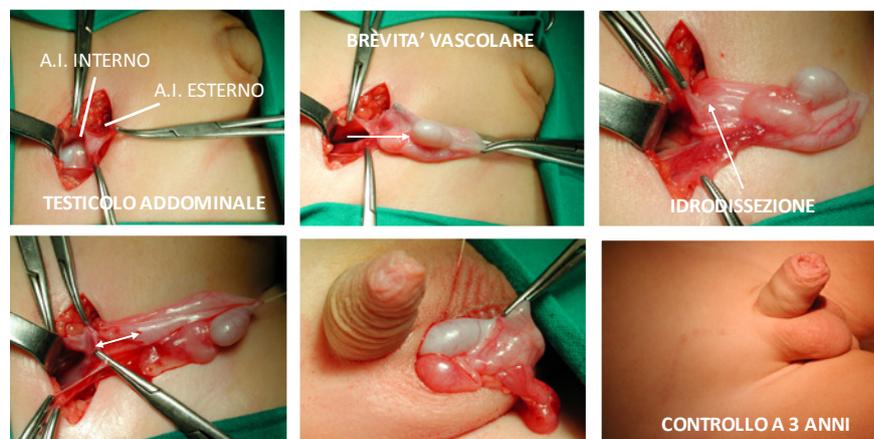


FIGURA 10: ORCHIDOPESSIA PER TESTICULO NON DISCESO "ALTO"

## IPOSPADIA

Anche il difetto ipospadico sembra essere in aumento di prevalenza, sia pure con dati non omogenei nei diversi paesi.

Nel 1997 Paulozzi riferì un raddoppio della prevalenza dell'ipospadia dagli anni '70 agli '80 <sup>(16) (17)</sup>.

Un recente studio conferma che l'aumento di frequenza è reale.

La classificazione dell'ipospadia basata sul livello del meato uretrale, apicale, distale, medio o prossimale, è ormai obsoleta.

Quella attuale fonda sulla valutazione del difetto del corpo spongioso (Fig. 11)

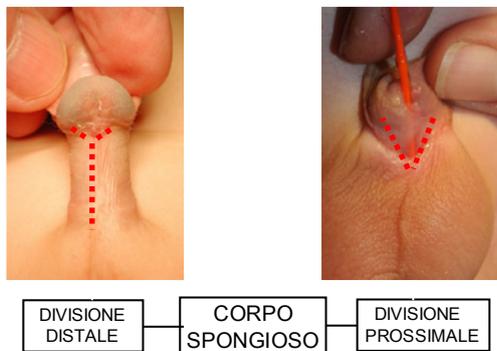


FIGURA 11: CLASSIFICAZIONE "CHIRURGICA" DELL'IPSPADIA BASATA SULL'ANATOMIA DEL CORPO SPOGNOSO

Tanto più è prossimale la divaricazione di questo, anche con meato uretrale distale, tanto più sarà complessa la ricostruzione.

Data la variabilità anatomica del difetto sono diversi gli approcci chirurgici descritti, in un tempo o a stadi.

Nella (Fig. 12 e 13) sono schematizzate la tecnica di Snodgrass e quella di Bracka dirette, rispettivamente, alla correzione dei difetti medio-distali e prossimali.

Le complicazioni, con necessità di ulteriori interventi, non sono infrequenti, denunciate in percentuale variabile dal 10% per le varianti anatomiche più favorevoli a oltre il 50% per le severe <sup>(18) (19)</sup>.



FIGURA 12: IPOSPADIA DISTALE

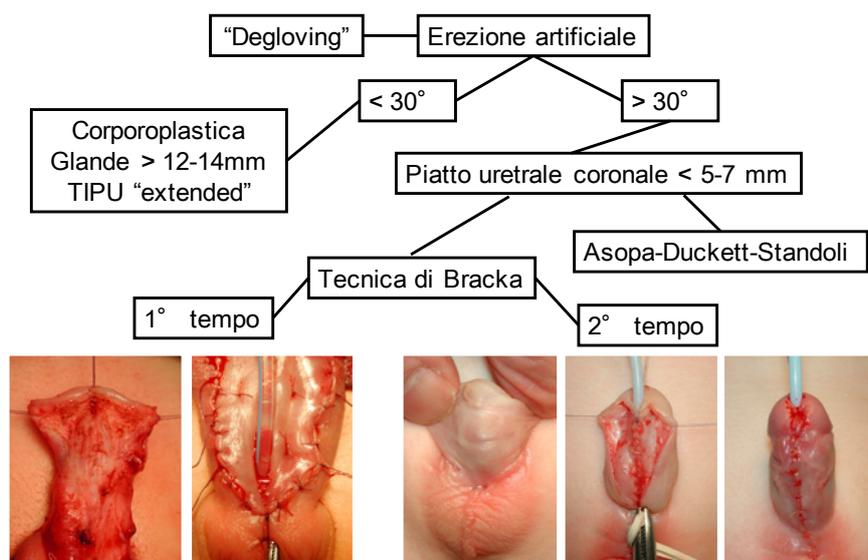


FIGURA 13: IPOSPADIA PROSSIMALE

## VARICOCELE PEDIATRICO E ADOLESCENZIALE

Turner definì il varicocele un enigma <sup>(20)</sup>.

Non è la causa più frequente di infertilità ma lo è tra quelle che possono essere corrette.

La sua prevalenza è del 15%, che aumenta al 50% in caso di un familiare di primo grado che ne sia affetto, prova del determinismo genetico.

È congenito, identificabile anche nell'infanzia come predisposizione a svilupparlo nel periodo peri-puberale, da elusivi segni anatomici, come l'emi-scroto sinistro allungato con la gonade declive e l'accentuazione del plesso venoso alla radice del sacco, come una macchia bluastra, con l'aumento della pressione addominale <sup>(21)</sup>.

Nel 10% degli interventi per il testicolo non disceso e la persistenza della pervietà del dotto peritoneale si osserva una dilatazione fusiforme e sacciforme delle vene del plesso pampiniforme e quindi il varicocele è congenito anche se la tipica anatomia diventa evidente nel periodo peri-puberale (Fig 14: predisposizione congenita al varicocele).

Le linee guida sul varicocele pediatrico sono confuse e contraddittorie, ma si deve tener conto di alcuni aspetti clinici e comunque è necessario dare una risposta al quesito delle famiglie relativo al rischio dell'infertilità.

Il livello della fertilità è geneticamente determinato ma l'istologia ha dimostrato che la lesione parenchimale ha esordio precoce, intorno ai 15 anni, è progressiva e non interessa solo l'epitelio germinale ma anche le cellule di Leydig con la possibile precocità dell'andropausa.

Un'infertilità per un varicocele non corretto potrebbe avere altre cause, come l'età della coppia e lo stile di vita, ma non sarà comunque possibile dimostrare che responsabile non sia la sua mancata correzione con risvolti non solo clinici ma anche medicolegali.

Per una strategia clinica logica possiamo considerare più varicoceli: la "promessa di varicocele" per la quale si invita la famiglia al controllo adolescenziale, il varicocele di grado elevato nell'età pre e peri-puberale, il varicocele doloroso e quello dell'adulto infertile o ipo-fertile.

Quest'ultimo non è di competenza del chirurgo e dell'urologo pediatrico, con fautori della correzione o della fecondazione assistita (Fig 15 i cinque varicoceli)



FIGURA 14: PREDISPOSIZIONE CONGENITA AL VARICOCELE



FIGURA 15: I CINQUE VARICOCELI

Sembra ragionevole avviare alla correzione il varicocele di grado elevato e nel caso di evidente e persistente ipotrofia gonadica, pur con la consapevolezza che una quota dei pazienti operati nell'età evolutiva avrebbero comunque raggiunto una normale fertilità e che una percentuale di quelli non trattati, per aver giudicato il varicocele di grado lieve, presenteranno un'alterazione seminologica.

L'esame strumentale per la conferma diagnostica del varicocele è lo studio Eco-Color-Doppler che deve essere praticato in clinostatiso, ortostatismo e con la manovra di Valsalva (Fig 16: Eco-Color- Doppler).

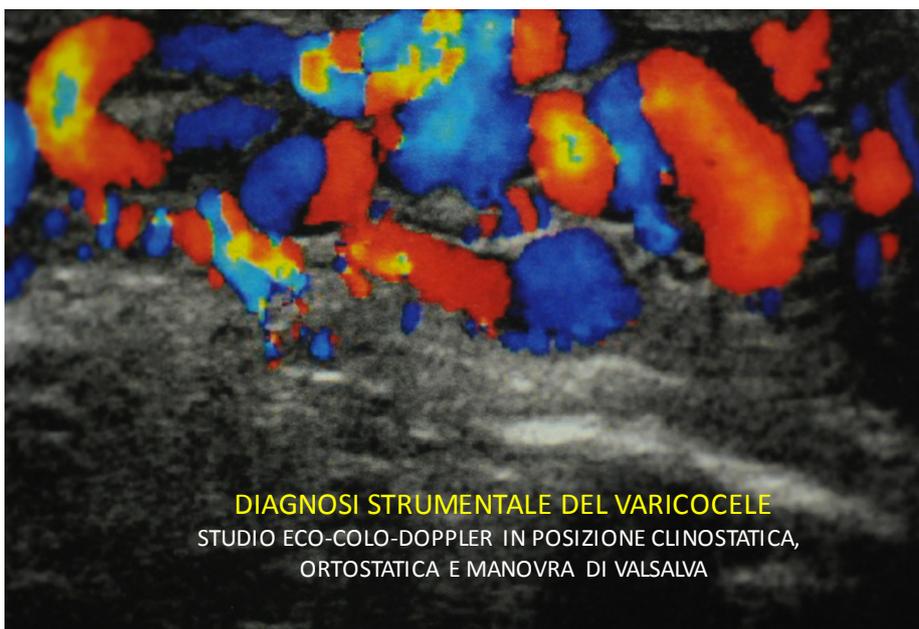


FIGURA 16: ECO-COLOR-DOPPLER

Le linee guida dell'American Urological Association suggeriscono la correzione del varicocele pediatrico e adolescenziale sulla base dell'anatomia, delle eventuali anomalie associate, tenendo conto anche dell'ansia familiare (Fig 17).

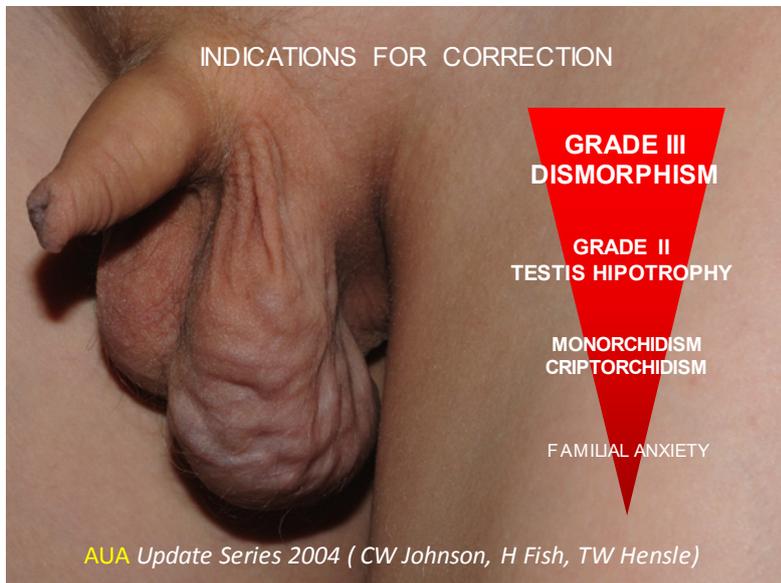


FIGURA 17

Sono diversi gli approcci descritti per la correzione del varicocele, chirurgici e radiologici (da Fig 18 a 22: correzione del varicocele con tecnica microchirurgica).

Le linee guida della Società Europea di Urologia 2019 suggeriscono la correzione del varicocele mediante la legatura microchirurgica, considerandola la più efficace e priva di rischi.

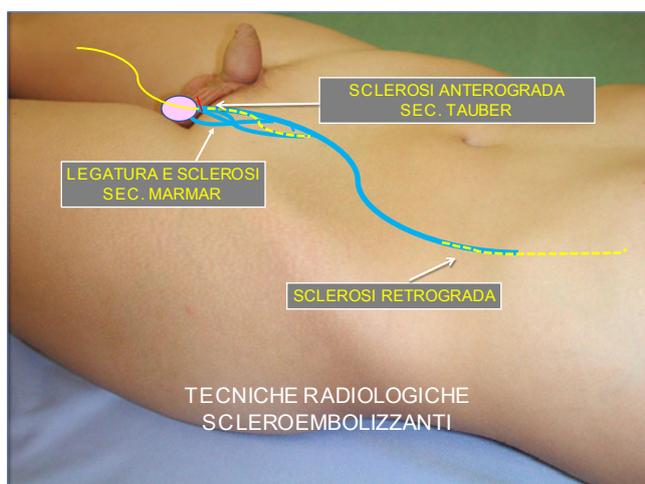


FIGURA 18: CORREZIONE DEL VARICOCELE CON TECNICA

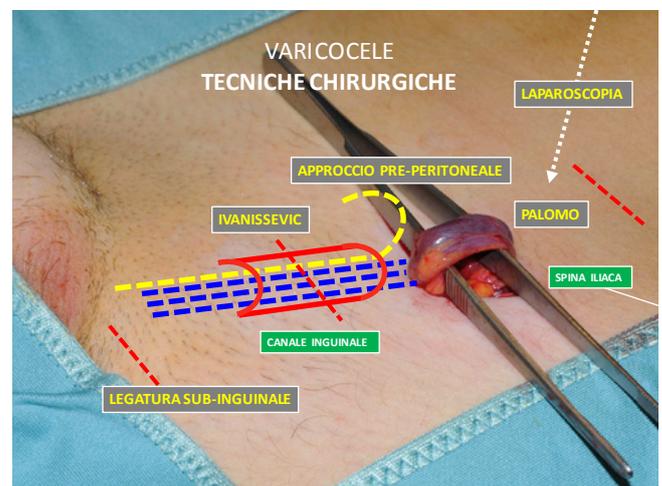


FIGURA 19: CORREZIONE DEL VARICOCELE CON TECNICA



FIGURA 20: CORREZIONE DEL VARICOCELE CON TECNICA

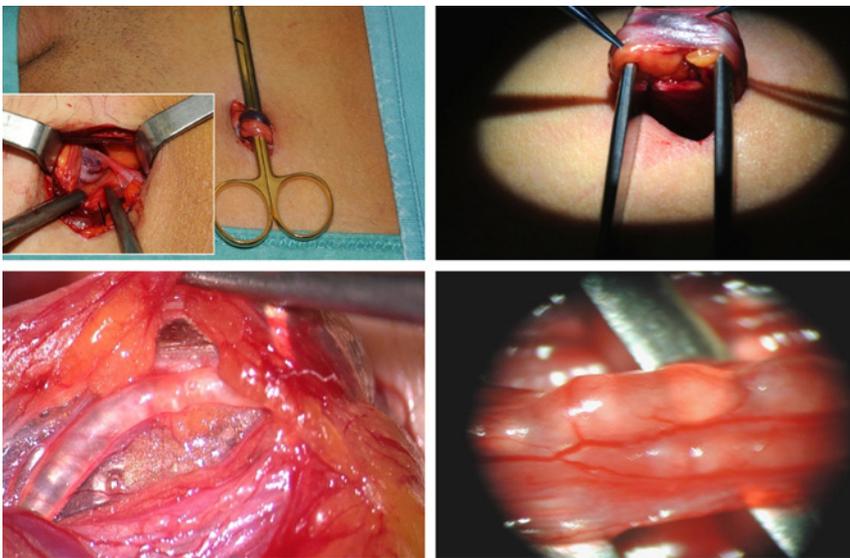


FIGURA 21: CORREZIONE DEL VARICOCELE CON TECNICA

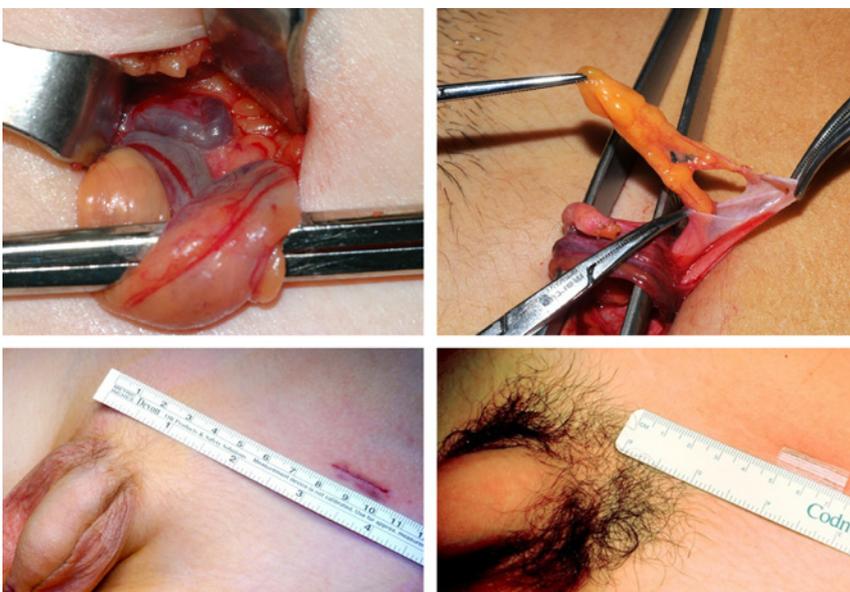


FIGURA 22: CORREZIONE DEL VARICOCELE CON TECNICA

## PATOLOGIA CISTICA DEL TESTICOLO E DELL'EPIDIDIMO

I tumori testicolari nell'infanzia sono più spesso benigni rispetto a quelli dell'età adulta e, ad eccezione dello Yolk Sac Tumor, vi è indicazione alla tumorectomia conservando la gonade (testis sparing surgery).<sup>(22)</sup>

La cisti semplice è rara. Honjo riporta solo 48 casi dalla letteratura, con 8 di età inferiore a 2 anni e ne aggiunge uno di 5 mesi.<sup>(23) (24)</sup>

Il teratoma cistico, la cisti epidermoide, la cisti della tunica albuginea e la displasia cistica della rete testis sono altri reperti identificati dallo studio ecografico praticato occasionalmente o per un quadro di ipertrofia gonadica (Fig 23).

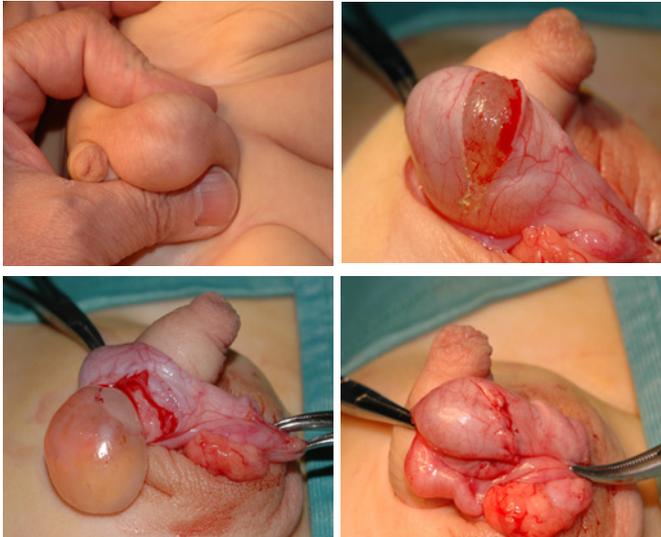


FIGURA 23

La cisti dell'epididimo e lo spermatocele presentano un quadro ecografico sovrapponibile (Fig 24).

La differenza è nella presenza di spermatozoi nel liquido.

Benigni e solitamente di volume ridotto, non richiedono l'asportazione se il calibro della formazione cistica non supera il centimetro, salvo in caso di dolore, o nel sospetto di una compressione estrinseca dell'epididimo.

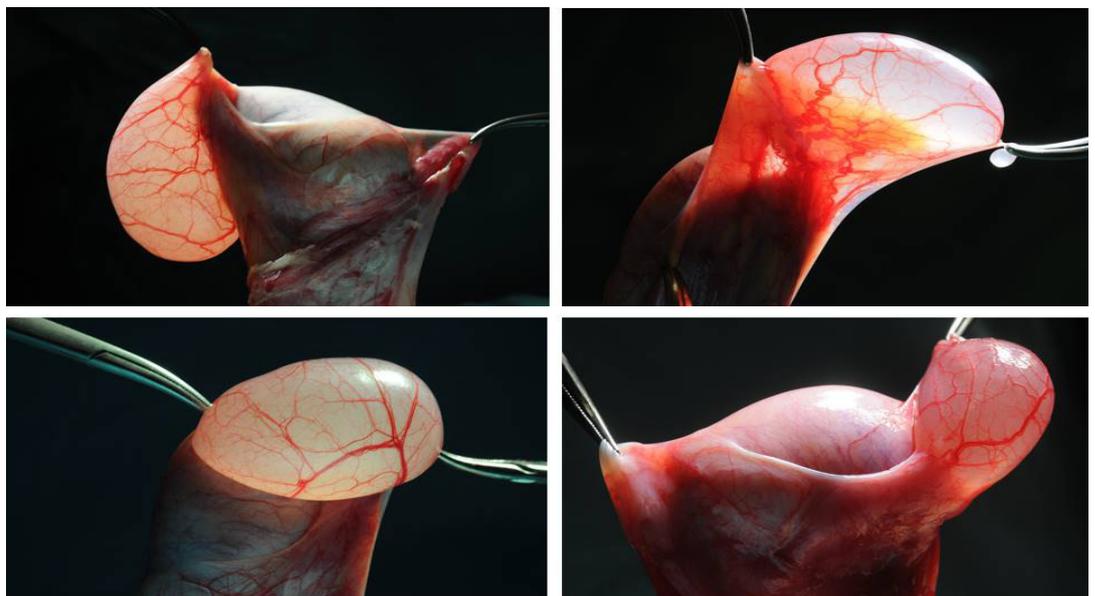


FIGURA 24

## PATOLOGIA SCROTALE ACUTA

Il termine “scroto acuto” riassume un insieme di quadri clinici caratterizzati da una comune sintomatologia: Dolore scrotale, solitamente associato alla tumefazione, a segni di flogosi e frequentemente irradiato alle regioni vicine.

Nell'età pediatrica e adolescenziale è la seconda causa di urgenza chirurgica preceduta solo dall'addome acuto.

Lo scroto acuto era considerato “a clinician's dilemma” per il frequente errore e il ritardo diagnostico cause di irreversibile danno gonadico e di infertilità.

L'American Urological Association sostenne che al termine del corso di laurea in Medicina lo studente dovesse conoscere almeno 6 condizioni di possibile causa di dolore e tumefazione scrotale, differenziabili sulla base della storia clinica, dell'esame obiettivo, degli esami di laboratorio, raccomandando di praticare con urgenza l'indagine ecografica.

I quadri da considerare sono: la torsione del cordone spermatico, quella delle appendici del testicolo, l'epididimite, il tumore, il trauma e l'ernia inguinale. <sup>(25) (26) (27)</sup>

La torsione del testicolo è la più frequente causa di scroto acuto nell'adolescente e nel giovane adulto, con una prevalenza dello 0,5% nella popolazione sotto i 25 anni con il picco di incidenza a 14 anni.

Il secondo è nel periodo perinatale con il 50% dei casi avvenuta al termine della vita intrauterina.

In questo caso la torsione, a differenza di quella che avviene nel periodo peripuberale è del tipo extravaginale.

Il terzo, più modesto è intorno a 5-6 anni, probabilmente in relazione fenomeno della

retrattilità testicolare che, se monolaterale non deve essere considerata fisiologica ma il risultato di una anomala fissazione della gonade (Bell Clapper Deformity) per assenza del legamento scrotale e abnorme lassità del mesorchio.

Nella gonade di volume infantile torta non è sempre possibile differenziare il flusso ematico intraparenchimale da quello reattivo periferico alla gonade.

L'esame obiettivo deve guidare la diagnosi sulla base del volume e della consistenza del testicolo (Fig 25: quadri di torsione del cordone spermatico).



FIGURA 25: QUADRI DI TORSIONE DEL CORDONE SPERMATICO

Dopo un intervallo di 4-6 ore dall'esordio dei sintomi la sofferenza ischemica del testicolo torto è irreversibile nella maggior parte dei casi, con una “zona grigia” di 12 ore in relazione al numero dei giri del cordone spermatico e di quanto siano serrati.

Mentre per la torsione perinatale è raro il recupero del testicolo, per quella che avviene nelle età successive lo consente solo la corretta e tempestiva diagnosi.

L'idatide di Morgagni, o appendix testis, è un residuo embrionario mulleriano situato al polo superiore del testicolo, adiacente alla testa dell'epididimo.

Il quadro clinico è caratterizzato da dolore, iperemia e tumefazione scrotale.

Lo studio ecografico mette in evidenza l'aumento di volume e di vascolarizzazione della testa dell'epididimo con l'errata diagnosi finale di epididimite.

La terapia abitualmente indicata è un'associazione di un antinfiammatorio orale e un antibiotico con risoluzione dei segni e sintomi nell'arco di una settimana

(Fig 26: Torsione dell'appendix testis o idatide di Morgagni).

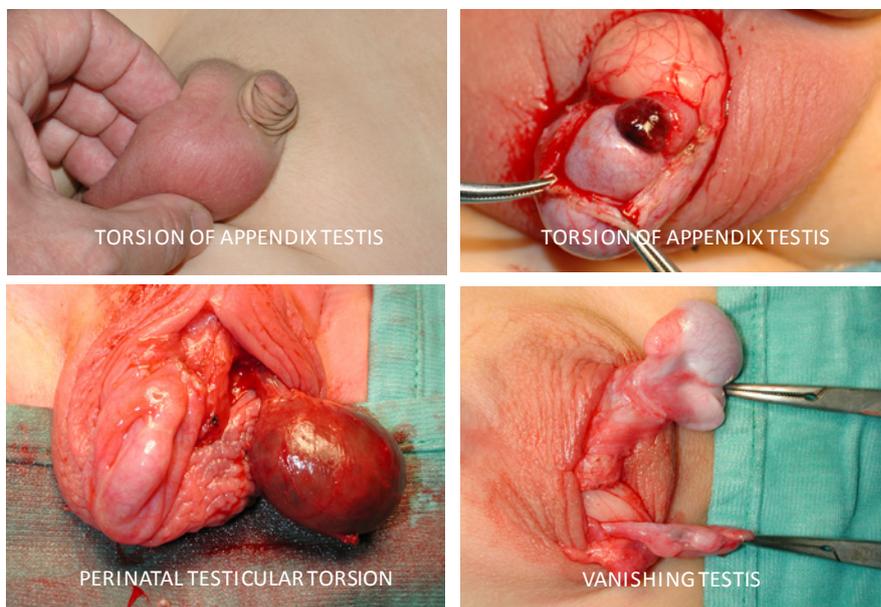


FIGURA 26: TORSIONE DELL'APPENDIX TESTIS O IDATIDE DI MORGAGNI

A differenza dell'epididimite che può recidivare, la torsione dell'appendice del testicolo evolve favorevolmente.

Residua talora una piccola calcificazione libera nella cavità vaginale (scrotolita).

Raramente, nel caso di idatide voluminosa, può essere necessaria la sua exeresi per ridurre i persistenti sintomi.

Eccezionalmente la causa dello scroto acuto può essere la torsione dell'organo di Giraldés, residuo wolffiano, situato a monte della gonade<sup>(28)</sup>.

L'epididimite, può essere sospettata in epoca neonatale nel caso di malformazioni urinarie basse, soprattutto nelle ipospadie operate quando il flusso urinario è ridotto per la presenza di stenosi che determinano reflusso di urine infette lungo il deferente.

La maggiore frequenza delle vere epididimiti è legata alle infezioni sessualmente trasmesse e interessa pertanto l'adolescente e il giovane adulto per il passaggio microbico, solitamente gonococco e clamidia, dall'uretra o dalla ghiandola prostatica nell'epididimo<sup>(29)</sup>.

Più rare condizioni di scroto acuto sono l'edema scrotale idiopatico, probabilmente su base allergica, che interessa la parete del sacco e non il suo contenuto e l'ernia inguinale strozzata, frequente nel neonato prematuro, ma l'attuale strategia della precoce correzione, non appena le condizioni generali lo consentano, alla dimissione dai reparti di terapia intensiva neonatale, una volta raggiunta l'autonomia respiratoria e un peso adeguato, hanno drasticamente ridotto l'incidenza dello strozzamento erniario<sup>(30)</sup>.

## BIBLIOGRAFIA

1. NE SKakkebaeck, E Meyts, E Rajper, et al. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects: opinion. *Human Reprod* (2001) 16:972-978.
2. HK Dillon, JY PARK, JH Kim et al. Prenatally diagnosed hydronephrosis. *The Great Hormond Street experience. BJU* 1988:39-44.
3. DJ Lim, DJ Park, JH Kim et al. Clinical characteristics and outcome of hydronephrosis detected by prenatal ultrasonography. *J Korean Med sci* (2003) 18:859-862.
4. S Fefer, P Ellsworth. Prenatal hydronephrosis. *Pediatr Clin N Am* (2006) 53:429-447.
5. MJ Di S, BA Kogan. Neonatal management of Hydronephrosis. Role for early intervention. *Urol Clin N Am* (1998) 25:187-197.
6. AI Naimi, JE Baumuller, S Spahan, et al. Prenatal diagnosis of multicystic dysplastic kidney disease in the second trimester screening. *Prenatal Diagn* (2013) 8: 726-731.
7. PD Wilson. Polycystic kidney disease: new understanding in the pathogenesis. *Int J Biochem Cell Biol* (2004) 36:1868-1873.
8. JP Gearhart and R Mathews. *The bladder extrophy-epispadias complex. Research concepts and clinical applications. Springer* 2020.
9. BM Inouye, A Tourchi and JP Gearhart. Modern management of the extrophy-epispadias complex. *Surg Res Pract, published online* 2014.
10. JM Hutson. A biphasic model for the hormonal control of testicular descent. *Lancet* (1985) 8452:419-421 .
11. FJ Schneuer, AJA Holland, G Pereira, S Jamieson, C Bower and N Nassar. Age at surgery and outcomes of an undescended testis. *Pediatrics* (2016): e2015278.
12. TF Kolon, CD Herndon, LA Baker et al. American Urological Association. Evaluation et treatment of cryptorchidism: AUA guideline. *J Urol* (2014) 192:337-345.
13. F Ferro. The nonpalpable testis. In NMA Bax, KE Georgeson, AS Najmaldin, J-S Valla Eds. *Endoscopic Surgery in Children. Springer* (1999) Pag 393-407.
14. F Ferro, A Spagnoli, A Zaccara, et al. Is preoperative laparoscopy useful fo inpalpable testis? *J Urol* (1999) 162:995-997 .
15. F Ferro, A Lais, P Bagolam, et al. Impact of primary surgical approach in the management of the inpalpable testis. *Eur Urol* (1992) 22:142-146.
16. LJ Paulozzi, JD Erickson and RJ Jackson. Hypospadias trends in two US surveillance systems. *Pediatrics* (1997) 100:831-834
17. X YU, N Nassar, P Mastroiacovo, CA Hobbs, et al. Hypospadias prevalence and trends in international birth defect surveillance systems 1980-2010. *EUR UROL* (2019) 4 : 482-490.
18. F Ferro, A Zaccara, A Spagnoli, et al. Skin graft for 2-stage treatment of severe hypospadias: Back to the future? *J Urol* (2002) 168:1730-1733 .
19. F Ferro, S Vallasciani, A Borsellino, et al. Snodgrass urethroplasty: Grafting the incised plate. Ten years later. *J Urol* (2009) 182:1730-1734).
20. TT Turner. Varicocele. Still an enigma. *J Urol* (1993) 129:695-699.
21. F Ferro, A Spagnoli. Varicocele: Atti della consensus conference della Società Italiana di Andrologia. Trieste 1999, pag 88.
22. S Taskinen, R Fagerholm, J Arontiniemi, et al. Testicular tumors in children and adolescents. *J Pediatr Urol* (2008) 4:134-137.
23. G Casaccia, A Spagnoli, and F Ferro. Simple intratesticular cyst in infancy: testis-sparing surgery by a scrotal approach. *Urology* (2000) 56:854-855.
24. O Onjo, S Uemura, I Murakami. Simple testicular cyst in infants: a case report and review of the literature. *Eur J Pediatr Surg* (2001) 11:425-427.
25. MD Melekos, HW Asbach, SA Markou. Etiology of acute scrotum in 100 boys with regard to age distribution. *J Urol* (1988) 139:1023.
26. B Klein, D Ochsenschlager. Scrotal masses in children and adolescents: a review for the emergency phisicians. *Pediatr Emerg Care* (1993) 9:351.
27. HF McAndrew, R Pemberton, CS Kiros, et al. The incidence and investigation of acute scrotal problems in children, *Pediatr Surg Int* (2002) 18:435-437.
28. C Orazi, G Fariello, S Malena, et al. Torsion of paradidymis or Giralde's organ. An uncommon case of acute scrotum in pediatric age group. *J Clin Ultrasound* (1989) 17:598
29. A Siegel, H Snyder, and JW Duckett. Epididymis in infants and boys: underlying urogenital anomalies and efficacy of imaging modalities. *J Urol* (1987) 138:1100.
30. TE Herman, GD Shackelford, WH McAlister. Acute idiopathic scrotal edema: role of scrotal sonography. *J Ultrasound Med* (1994) 13:53 .

# IJPDTM

Istruzioni per gli autori

«*Italian Journal of Prevention, Diagnostic and Therapeutic Medicine (IJPDTM)*» è una rivista scientifica che pubblica lavori originali, rassegne, brevi note e lettere su argomenti di medicina, dalla prevenzione alla diagnosi e cura, alla ricerca. La rivista è rivolta non solo ai medici ma anche agli esercenti le professioni sanitarie quali i tecnici di laboratorio biomedico, di anatomia patologica, agli infermieri e a tutte le professioni sanitarie regolamentate per legge.

I contributi non devono essere già stati pubblicati o presentati ad altre riviste. Gli articoli, per favorire una maggiore diffusione, potranno essere presentati in lingua sia inglese (preferibile) che italiana, a parte l'abstract che andrà sempre redatto in ambedue le lingue.

Tutti gli articoli devono essere inizialmente inviati per posta elettronica (alla mail: [scientifico@simedet.eu](mailto:scientifico@simedet.eu)) alla Redazione della Rivista dove saranno sottoposti all'attenzione dei Revisori che si riservano la facoltà di suggerire modifiche o di respingerli. Gli Autori verranno informati delle motivazioni che hanno portato la Redazione a formulare suggerimenti o giudizi negativi. Le opinioni espresse dagli Autori non impegnano la responsabilità della Rivista.

## CONTRIBUTI SCIENTIFICI

I lavori dovranno essere redatti utilizzando Microsoft Word per Windows, carattere Times New Roman 12, interlinea 1.5 e margine 2.5 su entrambi i lati. Mediamente il testo (titolo, Autori, affiliazioni e bibliografia esclusi) dovrebbe prevedere una lunghezza compresa tra 6.000 – 15.000 caratteri, spazi esclusi. Tutte le pagine, compresa la bibliografia, dovranno essere numerate progressivamente e portare indicato il nome del primo autore e le prime parole del titolo dell'articolo; analoga indicazione deve figurare sulle tabelle e sulle figure.

### RIASSUNTO:

Il riassunto dovrà essere redatto in Inglese e Italiano e strutturato nelle sezioni: Introduzione/Background, Obiettivi/ Objectives, Metodi/Methods, Risultati/Results, Discussioni/Discussion e Conclusioni/Conclusions. In ciascuna lingua il riassunto dovrebbe prevedere una lunghezza mediamente compresa tra 1000 – 2000 caratteri, spazi esclusi.

### PRIMA PAGINA:

Nella prima pagina dell'articolo deve essere indicato il titolo, il cognome e l'iniziale del nome dell'autore o degli autori, l'istituzione di appartenenza di ciascun autore, l'indicazione delle eventuali fonti di finanziamento del lavoro e l'indirizzo completo dell'autore responsabile della corrispondenza. Nella stessa pagina dovranno essere indicate almeno 3 parole chiave.

### TABELLE:

Le tabelle dovranno essere riportate in pagine separate dal testo e numerate progressivamente con numeri arabi. La didascalia deve contenere le informazioni necessarie ad interpretare la tabella stessa. La tabella, all'interno del testo, deve essere citata per esteso (es.: Table 1 - Tabella 1). Le tabelle devono essere elaborate in word per Windows, in modo che risultino modificabili. Non devono essere salvate come immagini.

### FIGURE:

Le figure devono essere numerate in successione con numeri arabi; le didascalie devono essere separate dalle figure. Per fotografie, disegni, grafici: risoluzione almeno 300 dpi, formato JPEG, TIFF.

Nel caso gli autori intendano pubblicare figure o grafici tratti da altre riviste o libri, dovranno previamente ottenere il permesso scritto dall'autore e dalla casa editrice, copia del quale deve essere inviata alla redazione della rivista; nell'articolo gli autori dovranno indicare le fonti da cui il materiale stesso è tratto.

### PRESENTAZIONE DEGLI ARTICOLI:

Nella stesura del lavoro si prevede di seguire la seguente suddivisione: Introduzione/Background, Obiettivi/Objectives, Metodi/Methods, Risultati/Results, Discussione/Discussion, Conclusioni/Conclusions, Riassunto/Abstract, Bibliografia.

Per la descrizione di metodi già noti e riportati in letteratura è sufficiente citare gli articoli originali. Nella presentazione dei risultati si deve evitare di ripetere nel testo i dati presentati nelle tabelle e nelle figure.

Presentazione di un contributo scientifico dedicato alla descrizione di casi clinici di particolare interesse e suddiviso nelle sezioni: introduzione, caso clinico o casistica clinica, discussione, conclusioni, bibliografia.

Il testo (titolo, Autori, affiliazioni e bibliografia esclusi) dovrebbe prevedere una lunghezza compresa tra 3.000 – 4.000 caratteri, spazi esclusi.

**LETTERA DI ACCOMPAGNAMENTO:**

In una lettera di accompagnamento (da inviare anch'essa all'indirizzo di posta elettronica scientifico@simedet.eu), l'autore responsabile della corrispondenza dovrà dichiarare che tutti gli autori hanno letto e condiviso il contenuto e l'interpretazione del lavoro inviato. La lettera d'accompagnamento dovrà riportare anche la dichiarazione firmata dall'autore responsabile sull'esistenza di rapporti finanziari che configurino un potenziale conflitto d'interesse con le materie trattate nel lavoro stesso.

**BIBLIOGRAFIA:**

La correttezza e la completezza delle citazioni bibliografiche è sotto la responsabilità degli autori. Le citazioni vanno elencate in ordine progressivo numerico.

Nel testo i riferimenti bibliografici dovranno essere indicati con numeri arabi tra parentesi corrispondenti al numero delle citazioni in bibliografia.

Nella citazione bibliografica, se il numero degli autori è più di 4 vanno citati i primi 3 seguiti da et al; se, invece, sono 4 o meno di 4 vanno citati tutti. La numerazione delle pagine non va abbreviata, ma lasciata per esteso. Il nome della rivista deve essere abbreviato secondo le norme dell'Index Medicus.

**CONFLITTO DI INTERESSE:**

Il conflitto d'interesse sussiste quando il giudizio professionale su un interesse primario, quale l'interpretazione dei propri risultati o di quelli ottenuti da altri, potrebbe essere influenzato, anche in maniera inconsapevole, da un interesse secondario, quale un tornaconto economico o una rivalità personale. Un conflitto d'interesse non è di per sé antietico. Tuttavia, esso deve essere pubblicamente ed apertamente riconosciuto. Tale riconoscimento non avrà alcun valore ai fini della decisione sulla pubblicazione. Pertanto, in conformità con le indicazioni dell'International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) dell'ottobre 2008, all'atto dell'invio di un lavoro per pubblicazione su Italian Journal of Prevention, Diagnostic and Therapeutic Medicine (IJPDTM), nella lettera d'accompagnamento allegata al manoscritto, ciascun autore dovrà dichiarare l'esistenza o meno di legami finanziari (rapporti di consulenza, proprietà di azioni, brevetti o licenze, etc) che possano configurare un potenziale conflitto d'interesse in relazione alle materie trattate nel lavoro stesso. In caso di sussistenza di tali legami finanziari, gli autori interessati dovranno indicarli con una breve ma esauriente definizione. In assenza di conflitto digitare NESSUNO.

**BOZZE:**

L'autore responsabile del manoscritto il cui contributo sarà accettato per la pubblicazione riceverà le bozze dell'articolo per controllare eventuali errori tipografici. Sulle bozze non potranno essere apportate modifiche sostanziali. La correzione delle bozze solleva la redazione da ogni responsabilità per eventuali errori presenti nel testo.

**La rivista è sotto la tutela delle leggi internazionali sulla proprietà letteraria.**

**LEGGE SULLA PRIVACY:**

Nomi e indirizzi e-mail inseriti in questo sito saranno trattati esclusivamente per gli scopi dichiarati di questa rivista e non verranno utilizzati per altre finalità.

# IJPDTM

Instructions to authors

*The Italian Journal of Prevention, Diagnostic and Therapeutic Medicine (IJPDTM)* is a scientific journal that publishes original articles, reviews, notes, editorials and letters focusing on prevention, diagnosis, cure and research in the medical field. IJPDTM journal is designed for health professionals.

Submission of an article implies that the work described has not been published previously and is not currently under consideration for publication elsewhere. To ensure a larger distribution all articles are in Italian and, preferably, English. The abstract must be in both languages.

All manuscripts must be submitted via e-mail to [scientifico@simedet.eu](mailto:scientifico@simedet.eu) and a committee of scientific reviewers will assess the contributions for suitability with corrections where required.

Authors will be informed on the opinion of the reviewers. IJPDTM Journal does not reflect authors' opinions.

## SCIENTIFIC CONTRIBUTIONS

Articles must be submitted in Microsoft Word for Windows, Times New Roman font 12-point type, paragraph spacing 1.5 and margin 2.5 on both sides.

Articles are expected to be between 6,000 and 15,000 characters –without spaces- not including title, authors' names, affiliations and bibliography. All pages must be progressively numbered and show the name of the first author and the first words of the title of the article; same procedure must be applied to tables and pictures.

### ABSTRACT:

Abstract, in English and Italian, must be arranged as follows: Introduzione/Background, Obiettivi/Objectives, Metodi/Methods, Risultati/Results, Discussioni/Discussions, and Conclusioni/Conclusions. Total length of the abstract for each language should be between 1,000 and 2,000 characters, without spaces.

### FIRST PAGE:

The first page of the article must report the title, surname and name initials of the author(s), the institute (each author is affiliated to, details of the sponsor(s), if any, who provided financial support for the research, and full address of the author(s). In the same page at least three key words in Italian and English must be included.

### TABLES:

Tables should be separate from the text and progressively numbered in Arabic numerals; explanatory notes must accompany each table with all necessary information. Tables in the text must be labeled without abbreviations (e.g.: Table 1 – Tabella 1) and must be saved in Word for Windows format to allow for editing where necessary. Tables cannot be saved as images.

### PICTURES:

Pictures must be progressively numbered in Arabic numerals; legends must be separate from pictures. Photographs, sketches and graphs must have a resolution of at least 300 dpi, format JPEG, TIFF.

### PRESENTATION OF THE ARTICLES:

Articles must be arranged with the following headings: Introduzione/Background, Obiettivi/Objectives, Metodi/Methods, Risultati/Results, Discussioni/Discussions, Conclusioni/Conclusions, Riassunto/Abstract, Bibliografia/Bibliography.

When describing well-known methods it will suffice to name the original sources. When reporting results, data already included in tables and pictures should be omitted.

Scientific contributions describing clinical cases of particular interest shall be divided in the following sections: Introduzione/Background, Caso (casistica) clinico/Clinical case, Discussioni/Discussions, Conclusioni/Conclusions, Riassunto/Abstract, Bibliografia/Bibliography.

Texts must have a length of 3,000 to 4,000 characters without spaces, not inclusive of title, authors, affiliations and bibliography.

### COVER PAGE:

A cover page should be sent via e-mail to [scientifico@simedet.eu](mailto:scientifico@simedet.eu). In this letter the author responsible for the submission of a manuscript declares that all coauthors have read and agreed on the content and version of the submitted manuscript. A signed declaration of the author responsible will also be included in the letter, reporting existing financial interests that may be in conflict with the content of the manuscript.

**REFERENCES:**

Authors will be the sole responsible for the corrected and complete list of citations in the submitted manuscripts. Citations must be in progressive numerical order. Bibliographical references in the manuscript must be numbered by Arabic numerals -in parentheses- in the order in which the corresponding citation appears.

When the number of authors in a citation exceeds four, the first three will be reported, followed by et al; in case the number equals or is less than four, all names must be cited. Page numbering cannot be abbreviated. The name of the journal must be abbreviated according to the Index Medicus guidelines.

**DECLARATION OF INTEREST:**

A conflict of interest arises whenever the professional opinion on the interpretation of a research could be biased, albeit unconsciously, by secondary interests such as financial or personal reasons. A declaration of interest must be publicly disclosed and it will not determine or influence the final decision on the publication of the work. In accordance with the guidelines of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) (October 2008), authors of manuscripts submitted for publication to the Italian Journal of Prevention, Diagnostic and Therapeutic Medicine (IJPDTM) are required to disclose any competing interests in the cover page (including employment, consultancies, stock ownership, patent registrations, grants etc.) that might affect the interpretation of the content of the author's work. If there are no interests to declare, then please state 'Declaration of interest: none'.

**PRESENTATION OF THE ARTICLES:**

The author responsible for a contribution that has been accepted for publication will receive proofs of the manuscript to check for possible corrections. Substantial changes on the proofs are not permitted. Proofreading is solely the author's duty and will release the Editor from any responsibility.

**PRIVACY:**

Names and addresses that appear on this site will be treated exclusively for the purposes indicated in this journal and will not be utilized for any other intention.



Rivista Ufficiale della Società Italiana  
di Medicina Diagnostica e Terapeutica  
(SIMEDET)

**Sede legale:** Via dei Baldassini, 14 Roma 00163

**Recapito telefonico:** 3382843188

**Web site:** [www.simedet.eu](http://www.simedet.eu) / [www.ijpdtm.it](http://www.ijpdtm.it)

**E-mail:** [info@simedet.eu](mailto:info@simedet.eu)

[presidente@simedet.eu](mailto:presidente@simedet.eu)

[scientifico@simedet.eu](mailto:scientifico@simedet.eu)

[social@simedet.eu](mailto:social@simedet.eu)

[ufficiostampa@simedet.eu](mailto:ufficiostampa@simedet.eu)