

PisaMedica

Periodico bimestrale dell'Ordine dei Medici e degli Odontoiatri della provincia di Pisa



Poste Italiane S.p.A. — Spedizione in abbonamento postale — Stampe periodiche in Regime Libero 70%-DCB PO

in questo numero:

Lo studio V.E.R.I.F.Y.

P.P. Falcetta - S. Del Prato
Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale -
Sezione di malattie del Metabolismo e Diabetologia.
Università di Pisa

Atlante di stomatologia

P.F. Nocini
Professore Ordinario di Chirurgia Maxillo-
Facciale, Direttore della Clinica Odontoiatrica e
di Chirurgia Maxillo-Facciale e della Scuola di
Specializzazione presso la Facoltà di Medicina e
Chirurgia dell'Università di Verona

Sclerosi multipla: carta d'identità per i vaccini

L. Pasquali - A. Amidei - E. Dini
G. Siciliano
Centro Malattie Demyelinizzanti-UO Neurologia,
AOUP



Borgo Stretto, 20 Pisa 050.542566 bbmaison1@outlook.it

O R C I A N I forte_forte

S T U A R T
W E I T Z M A N

ROBERTO DEL CARLO

MALIPARMI

C H I E
M I H A R A



O L'AUTRE CHOSE



Castaner

radà



Mes Demoiselles...
PARIS

Je suis le fleur



.....

Agli iscritti all'ordine dei medici e degli odontoiatri della provincia di Pisa
sarà effettuato uno sconto del 15%
(Non cumulabile con altre promozioni)

Il medico curi se stesso

Può apparire, a prima vista, un'argomentazione banale per un editoriale. Dateci, però, un attimo del vostro tempo. Con la non rara, negativa abitudine al fumo, noi medici non brilliamo certo per coerenza. Un contrasto che dura da sempre e che rimane insoluto.

Vediamo allora, almeno con i vaccini, di predicare bene e non razzolare male. Pur convinti infatti della loro utilità e sostenitori d'una capillare profilassi, diffusa è l'ammissione di tanti colleghi ad ammettere - pur a denti stretti e magari ad occhi bassi davanti all'incauta, ma comprensibile domanda del paziente - di non osservarla su noi stessi, almeno per quanto riguarda - solo come esempio - quella routinaria, quanto "banale" dell'influenza stagionale.

Certo che, riflettendo, corriamo così il rischio di non mettere in buona luce l'immagine umana e professionale del nostro ruolo istituzionale: quella, cioè, di lavorare per la salute della gente. In pratica, la classica buccia di banana su cui potremmo scivolare. Sì,

perché potrebbe allora insinuarsi il dubbio, negli assistiti, della veridicità della nostra esperienza e del rapporto di fiducia. Oggi - direbbero preoccupati - è il vaccino antinfluenzale, ma su quante altre cose ci dà un suggerimento, in buona fede e competenza, però lui in fondo non ci crede?

Probabilmente in tanti storcerebbero a questo punto la bocca, sostenendo come ci siano problemi ben più importanti. Ne siamo consapevoli e vi diamo ragione. Siamo comunque convinti che condividerete il sottile, ma non secondario messaggio, che la gente ci manda. Quando abbiamo fatto quel "Giuramento", giovani e speranzosi neolaureati pieni d'energia e di sinceri ideali, siamo entrati con le persone in un rapporto reciproco vero e sincero. Noi chiediamo fiducia e franchezza e loro altrettanto. Un rapporto di grande valenza, ma altrettanto semplice: coerenza, che vuol dire soprattutto trasparenza, anche nelle piccole cose, come un semplice vaccino. Pensiamoci, è tempo d'influenza.



PisaMedica

Periodico bimestrale dell'Ordine dei Medici e degli Odontoiatri della provincia di Pisa

Direttore Responsabile
Giuseppe Figlini

Direttore Editoriale
Gian Ugo Berti

Autorizzazione del Tribunale di Pisa
n.10 del 09/05/2001

Comitato Scientifico
Giampaolo Bresci, Lina Mameli,
Paolo Monicelli, Paolo Baldi,
Piero Bucciatti, Antonio De Luca,
Emdin Michele, Angiolo Gadducci,
Paolo Fontanive, Cataldo Graci,
Piero Lippolis, Eugenio Orsitto,
Paolo Stefani, Stefano Taddei,
Alberto Calderani, Riccardo
Del Cesta, Teresa Galoppi,
Filippo Graziani, Lucia Micheletti

Redazione
Via Battelli, 5 - 56127 Pisa
Tel. 050.579.714 - Fax 050.973.463
<http://www.omceopi.org>
e-mail: segreteria@omceopi.org

Segreteria di redazione
Francesca Spirito, Sabina
Beconcini, Stefano Bascià

Editore & Pubblicità
Archimedia Communication s.r.l.
Via Crispi, 62 - 56125 Pisa
Tel. 050.220.14.80
Fax 050.220.42.80
e-mail: info@archimediapisa.it

Progetto grafico e Impaginazione
ALFA&CO Comunicazione
per Archimedia Communication

Stampa
Sec srl

Foto di copertina
concessa da Michele Pileri

Pisa Medica Online

Caro Collega, il Consiglio dell'Ordine dei Medici di Pisa, al fine di **ottimizzare i costi di stampa e spedizione** ed offrire un servizio più accessibile, pratico e moderno agli iscritti, ha deliberato di pubblicare il bollettino bimestrale dell'Ordine, "Pisa Medica", esclusivamente in formato telematico. Pertanto i nuovi numeri di "Pisa Medica" verranno pubblicati in formato **PDF sfogliabile e potranno essere scaricati dal sito dell'Ordine** (selezionando dal menù la voce Pisa Medica).

A partire da gennaio 2017 Pisa Medica è diventata **PisaMedica Online (www.pisamedica.it)**, la trasposizione digitale della versione cartacea, disponibile per tutti i dispositivi mobili, che consentirà una ricerca celere ed efficiente di titoli, articoli, rubriche ed autori (in breve/medio periodo, verranno ovviamente inseriti tutti i numeri già pubblicati in 15 anni di vita della rivista).

NORME PER LA PUBBLICAZIONE DEGLI ARTICOLI SU PISAMEDICA

- Ogni elaborato, a carattere divulgativo, non dovrà superare i 5mila/5mila 200 caratteri (spazi compresi).

In allegato, si richiedono due tre foto HD inerenti la tematica.

- Ogni articolo dovrà riportare il nome o i nomi degli autori, con la relativa qualifica professionale e ruolo all'interno delle strutture sanitarie pubbliche o private.

- Per motivi di spazio, non sarà pubblicata la relativa bibliografia

- Gli articoli dovranno essere inviati via mail alla Segreteria dell'Ordine:

segreteria@omceopi.org ed in copia a ***info@archimediapisa.it***

CANDIDATI STAGE

A partire dal Settembre 2019 e per tutto il 2020, il nostro Ordine organizza uno stage formativo, rivolto ad un numero massimo di 4 giovani medici iscritti, con la finalità di istituire una redazione giornalistica interna. Lo stage, avrà quali tutor, iscritti all'Ordine Nazionale dei Giornalisti. Tale iniziativa mira a rendere, in parte, autosufficiente la realizzazione del bimestrale "PisaMedica", sia cartaceo (per coloro che ne faranno richiesta) ma soprattutto per il formato ON-LINE. Lo stage, che è gratuito, avrà luogo presso Archimedia Communication Srl di Pisa da oltre un ventennio operante nel settore medico-scientifico e socio-sanitario, nazionale. Gli interessati potranno rivolgersi alla Segreteria dell'Ordine che provvederà ad una prima selezione dei candidati.

La informiamo che secondo quanto disposto dall'art. 13, comma 1, legge 675/96 sulla "Tutela dei dati personali", Lei ha diritto, in qualsiasi momento e del tutto gratuitamente, di consultare, far modificare o cancellare i Suoi dati o semplicemente opporsi al loro trattamento per l'invio della presente rivista. Tale Suo diritto potrà essere esercitato semplicemente scrivendo a: info@archimediapisa.it

COME RICHIEDERE PISAMEDICA 2019 IN CARTACEO

Tutti gli iscritti verranno avvisati della pubblicazione dei nuovi numeri tramite e-mail: pertanto, si prega di comunicare e/o aggiornare il proprio indirizzo e-mail presso la segreteria dell'Ordine.

Per quanti ne faranno espressa richiesta, sarà comunque possibile mantenere l'invio cartaceo del bollettino in abbonamento postale, compilando il modulo disponibile sul sito dell'Ordine e inviando la richiesta tramite fax al n 050.791.20.44 oppure tramite e-mail a segreteria@omceopi.org

Attenzione: la mancata compilazione del questionario sarà interpretata come opzione per la modalità TELEMATICA e l'avviso di pubblicazione di "Pisa Medica" verrà inviato esclusivamente all'indirizzo e-mail che risulta presente in anagrafica.

Le Bronchiectasie: trattamento medico e chirurgico

Per bronchiectasia si intende una patologia respiratoria cronica causata da una dilatazione permanente ed abnorme dei bronchi. Le bronchiectasie possono essere localizzate o diffuse, generalmente colpiscono i lobi inferiori, e sono più gravi nella parte terminale di bronchi e bronchioli. Le vie aeree possono essere dilatate fino a quattro volte il loro calibro originale e tali dilatazioni diventano serbatoio di secrezioni dense e muco-purulente.

La prevalenza di tale patologia varia da 500 casi/100.000 abitanti (UK) a 67 casi/100.000 abitanti (Germania) con prevalenza maggiore in gruppi socio-economici svantaggiati.

Le cause delle bronchiectasie possono essere congenite oppure acquisite. Tra le cause acquisite (circa il 75%) le più importanti sono infettive (e.g. polmonite batterica necrotizzante, infezioni virali o fungine), ostruttive (e.g. presenza di neoplasie o corpi estranei) e comportamentali (tabagismo).

Tale malattia può essere per lungo tempo asintomatica oppure presentarsi clinicamente con febbre, dispnea e tosse con espettorato abbondante e maleodorante (infezioni batteriche croniche). In circa il 50% dei casi questa patologia si associa ad episodi di emottisi recidivanti che, nel caso di forme massive causate dall'erosione di un vaso bronchiale, possono essere difficili da trattare.

La durata media delle esacerbazioni è di circa 16 giorni, con un tasso di ospedalizzazione di circa 30%.

Complicanze temibili delle bronchiectasie possono essere l'ascesso polmonare e l'empima. Nelle forme diffuse si può giungere, nel tempo, a quadri di insufficienza respiratoria cronica associati ad alterato rapporto ventilazione/perfusione o a ipertensione polmonare.

La diagnosi si basa sulla storia clinica del paziente, caratterizzata da infezioni respiratorie ripetute, coadiuvata dalla diagnostica strumentale. L'Rx torace può essere non diagnostica nel 90% circa dei casi, la Tc torace ad alta risoluzione (HRCT) è, ad oggi, il gold standard per la diagnosi di bronchiectasie con una sensibilità e specificità che superano il 90%. Esami utili a completamento diagnostico sono la fibrobroncoscopia, al fine di valutare la presenza di eventuali ostruzioni bronchiali e di eseguire broncolavaggi (identificazione dei batteri presenti nelle vie aeree per eseguire terapia antibiotica mirata) e le prove di funzionalità respiratoria, che consentono di valutare il grado di compromissione funzionale del parenchima polmonare.

I patogeni più frequentemente isolati nei pazienti affetti da bronchiectasie sono: *Moraxella catharralis*, *Haemophilus influenzae*, batteri Gram negativi, *Burkholderia cepacia*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa*.

Obiettivi nel trattamento di tale condizione cronica ed irreversibile, sono prevenire le esacerbazioni, ridurre i sintomi e migliorare la qualità di vita del paziente.

La terapia medica conservativa è, ad oggi, il trattamento di scelta delle bronchiectasie. La terapia antibiotica (con predilezione per i Macrolidi) è di beneficio nelle esacerbazioni; l'uso dei broncodilatatori, eventualmente in combinazione con corticosteroidi inalatori, è indicato in caso di ostruzione delle vie aeree o di iperreattività bronchiale. L'utilizzo dei mucolitici deve essere valutato in base alla clinica.

Il trattamento chirurgico è indicato nei pazienti con bronchiectasie localizzate e con sintomi non controllabili con la terapia medica. In questi se le bronchiectasie sono localizzate ad un lobo polmonare sarà necessaria una lobectomia. Per le condizioni solitamente scadenti dei pazienti, la Chirurgia Mini-invasiva quindi la Chirurgia Robotica ci consente, tramite tre piccole incisioni un approccio caratterizzato da una successiva ripresa funzionale migliore ed una degenza ridotta.

La Chirurgia Robotica grazie alla sua precisione ed ai suoi indiscussi vantaggi in termini di affidabilità e mini-invasività rappresenta ormai il gold standard nell'esecuzione di una lobectomia polmonare a maggior ragione in pazienti che necessitano di una chirurgia meno traumatica. La bronchiectasia in stadio avanzato, in alcuni soggetti, soprattutto quelli che presentano anche una fibrosi cistica grave, può essere trattata con il trapianto polmonare. Sono stati registrati tassi di sopravvivenza a cinque anni pari al 65-75% in caso di trapianto.

Chi ha paura del NDM?

Gent.mo Direttore,

in questi ultime settimane si continua a diffondere la paura della cosiddetta "New Delhi" che in Toscana ha già fatto moltissime vittime. Lei potrà comprendere lo stato d'animo di coloro che per un motivo o l'altro debbono recarsi nei reparti ospedalieri, dove, secondo certa stampa, a mio avviso terroristica, si anniderebbero focolai d'infezione. Potrei avere qualche dettaglio ulteriore, atto a tranquillizzare non solo il sottoscritto?

La ringrazio anticipatamente.

Claudio Ferrante

*Dal novembre 2018 in diversi ospedali dell'area vasta Nord-Ovest della Regione Toscana, sono stati documentati numerosi casi di colonizzazione intestinale ed infezione causata da enterobatteri produttori di New Delhi Metallo- β -lattamasi (NDM). Si tratta per lo più di **Klebsiella pneumoniae** ed in casi sporadici di **E.coli**, in grado di produrre un enzima (una metallo-betalattamasi chiamata NDM poiché identificata per la prima volta in un paziente proveniente dall'India) che conferisce al batterio resistenza a diverse classi di antibiotici". Dopo 11 mesi si sono documentate (dati ARS Toscana) circa 800 colonizzazioni intestinali e 102 batteriemie, con 38 decessi (letalità 37%). La maggioranza dei casi sono stati documentati nell'Ospedale di Pisa e nelle strutture sanitarie dell'area vasta Nord Ovest.*

I casi di colonizzazione ed infezione sono stati tutti documentati in ospedale od in residenze sanitarie. La gran parte dei malati era assistita in reparti di medicina (circa il 50%) ma anche le terapie intensive e le chirurgie assistono tali pazienti che possono anche essere identificati in altri setting assistenziali in ospedale.

I pazienti più a rischio di sviluppare infezione da NDM sono ovviamente gli anziani, i pazienti oncologici e comunque i pazienti fragili con poli-patologie.

La risposta della Regione Toscana e delle strutture sanitarie coinvolte è stata pronta e vigorosa: identificazione dei colonizzati NDM tramite attiva sorveglianza degli accessi in ospedale con tampone rettale processato con metodiche molecolari rapide (2 ore) e loro immediato isolamento a coorte (spazi assistenziali dedicati) oppure assistenza specifica nel reparto che li ospita." Ma evidentemente tutto questo non è stato sufficiente.

La sfida si gioca sul potenziamento delle buone norme delle pratiche assistenziali. Il lavaggio delle mani, accurato e sistematico, riveste un ruolo centrale. Rafforzamento delle norme igieniche del personale di assistenza, della pulizia degli ambienti di degenza, degli strumentari diagnostici ed anche dei mezzi di trasporto sanitario, sono fondamentali per cercare di contenere questo cluster epidemico e più in generale per ridurre qualsiasi rischio infettivo per il paziente. Una forte, diffusa e capillare coscienza del ruolo che ciascun operatore sanitario deve svolgere quotidianamente nel tutelare la salute dei degenti, è elemento fondamentale per quel necessario salto di qualità che l'utenza si attende.

Dott. Giuseppe Figlini

Il premio internazionale “Aldo Pinchera” a Luca Persani

Un organo che sembra ormai banale, ma che in realtà cela ancora molte cose da capire e soprattutto ha una funzione determinante per il nostro corpo e la nostra salute. La tiroide. Luca Persani ne è uno dei suoi maggiori conoscitori e ricercatori al mondo. Professore di endocrinologia all'Università di Milano e direttore dell'Unità Operativa di Endocrinologia e malattie del metabolismo dell'Auxologico San Luca di Milano, Persani è stato insignito del premio ETA (European Thyroid Association) Aldo Pinchera Prize per il 2019. Il prestigioso riconoscimento per le ricerche in ambito tiroideo è stato consegnato lunedì 9 settembre 2019 in occasione del 42° meeting annuale dell'ETA che si è svolto questo anno a Budapest dal 7 al 10 settembre.

Il premio è stato assegnato in precedenza a scienziati di fama internazionale quali Krishna Chatterjee, Luigi Bartalena, John Lazarus, Ulla Feldt-Rasmussen, Ana Aranda, Rossella Elisei, per citare solo quelli degli ultimi 6 anni. Aggiungiamo che Aldo Pinchera, scomparso nel 2012, originario di Napoli, è diventato un nome storico della medicina italiana, endocrinologo e scienziato conosciuto in tutto il mondo dell'Università di Pisa.

Prof. Persani, cosa rappresenta per lei, per il tuo team, e per la ricerca biomedica italiana il conferimento di questo premio?

Il Premio ETA Pinchera Prize è attribuito annualmente dalla European Thyroid Association (ETA) a un ricercatore che ha influenzato

in maniera significativa il progresso delle conoscenze sulla diagnosi, patogenesi o trattamento delle malattie tiroidee. Il premio è in vigore dal 2013 (dopo la scomparsa del famoso endocrinologo italiano Aldo Pinchera dell'Università di Pisa) e ha sostituito nel tempo il massimo Premio dell'ETA che in precedenza si chiamava ETA Merck-Serono Prize (in vigore dal 1982 al 2015). Nel corso di questi anni, il prestigioso premio è stato assegnato a illustri scienziati, di origine europea o americana, che hanno contribuito in maniera determinante al progresso della tiroidologia sia nell'ambito clinico, che in quello della ricerca svolta in laboratorio. Pertanto l'ETA Pinchera Prize rappresenta il Premio Europeo più ambito per un tiroidologo.





E' quindi un grande onore e orgoglio avere ricevuto questo premio (vinto in precedenza da alcuni famosi ricercatori Italiani come i proff. Roberto Di Lauro, Furio Pacini, Paolo Beck-Peccoz, Massimo Santoro, Paolo Vitti, Luigi Bartalena e Rossella Elisei) e desidero condividere questo onore con i numerosi (oltre 50) collaboratori in Italia e all'estero che nel tempo hanno contribuito allo sviluppo di queste ricerche e al loro successo: senza di loro non sarebbe stato possibile raggiungere questo traguardo. Ritengo opportuno in questa occasione ricordare e ringraziare in modo particolare i proff. Giovanni Faglia e Paolo Beck-Peccoz che sono stati i miei maestri e mi hanno fatto crescere, ispirato e instillato la passione necessaria per potere svolgere il lavoro di ricerca e poi mi hanno avviato verso la carriera universitaria. Desidero inoltre ricordare il grande supporto ricevuto in questi anni dalla Direzione Scientifica di Auxologico e in particolare dal prof. Alberto Zanchetti che ha creduto fortemente nella crescita del piccolo gruppo di 3 persone che nel 1994 afferiva al Laboratorio

di Ricerche Endocrinologiche, originariamente situato presso l'Irccs San Michele (sotto la Direzione del prof. Faglia), e che ora conta più di 15 ricercatori fra personale Irccs Auxologico e dell'Università di Milano. Un altro particolare ringraziamento lo desidero rivolgere al prof. Marco Conti che era il Direttore del Lab of Reproductive Biology della Stanford University che ho frequentato come Visiting Scientist nel 1998 e che mi ha fatto conoscere alcune delle nuove tecnologie e mi ha insegnato come condurre un laboratorio di biologia molecolare applicata alle ricerche in ambito endocrinologico.

A che punto siamo nella conoscenza delle funzioni e delle malattie della tiroide e quali sviluppi prossimi possiamo attenderci?

I progressi della ricerca in ambito tiroideo hanno consentito nel tempo la comprensione di molti dei meccanismi coinvolti nella patogenesi delle malattie tiroidee. Tutti questi progressi hanno consentito lo sviluppo di nuovi strumenti diagnostici, una classificazione sempre più precisa delle disfunzioni

tiroidee e della patologie neoplastiche della tiroide. Tali progressi si sono anche riflessi nella generazione di terapie sempre più efficaci e con minori effetti indesiderati.

*Recente è, per esempio, la creazione di pannelli per il riconoscimento delle alterazioni genetiche alla base di diverse patologie tiroidee che sono stati messi a punto nel nostro Laboratorio di Ricerche Endocrino-Metaboliche e che ora sono disponibili per i pazienti che necessitano di una classificazione più precisa della malattia. La "diagnosi o firma genetica" di una malattia diventa così uno strumento molto utile **da un lato per la prevenzione della malattia stessa o delle sue complicanze** nei soggetti portatori del difetto oppure consente di fornire una prognosi più precisa e un approccio molto più mirato sia nella gestione che nella terapia. Queste ricerche hanno inoltre portato anche allo sviluppo di nuovi farmaci che consentono oggi un trattamento anche per i tumori tiroidei aggressivi con un allungamento sempre più significativo e a volte sorprendente dell'aspettativa di vita. Le bio-*

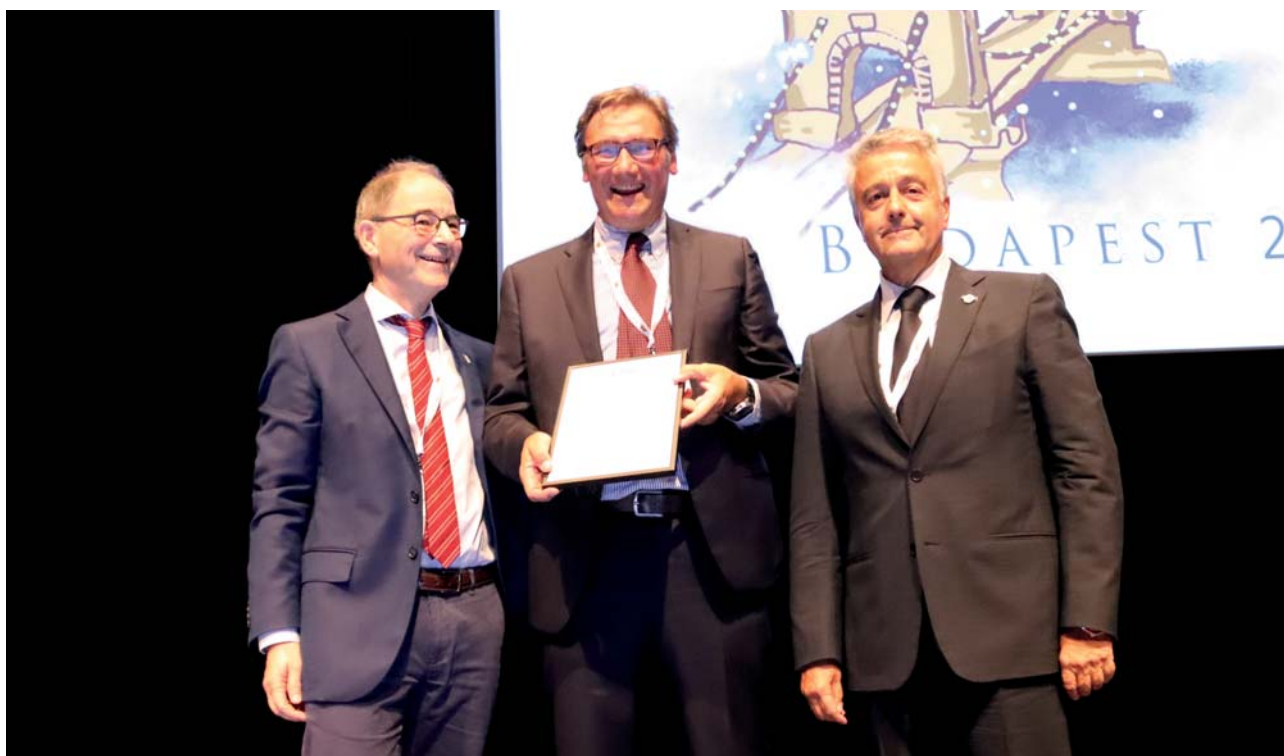


tecnologie mediche hanno inoltre consentito lo sviluppo negli ultimi anni di un approccio mini-invasivo per il trattamento delle lesioni espansive della tiroide (es. noduli) riducendo così il numero di interventi chirurgici con approccio classico riducendo così costi e le liste di attesa.

Rimane ovviamente ancora molto

da fare per dare una vera cura per le malattie tiroidee. Il nostro gruppo di ricerca si sta muovendo su diverse linee per cercare di dare risposte ai pazienti che soffrono ancora di ritardo diagnostico o non hanno ancora la disponibilità di cure soddisfacenti per le proprie malattie. Uno degli strumenti che nel futuro saranno utili in questo

senso si baserà sullo sfruttamento delle cellule staminali, più precisamente le Induced Pluripotent Stem Cells (iPSC), che consentirà di comprendere i dettagli dei difetti a livello cellulare e molecolare conseguenti a una specifica alterazione genetica e di potere così rigenerare in vitro il tessuto o l'organo leso.

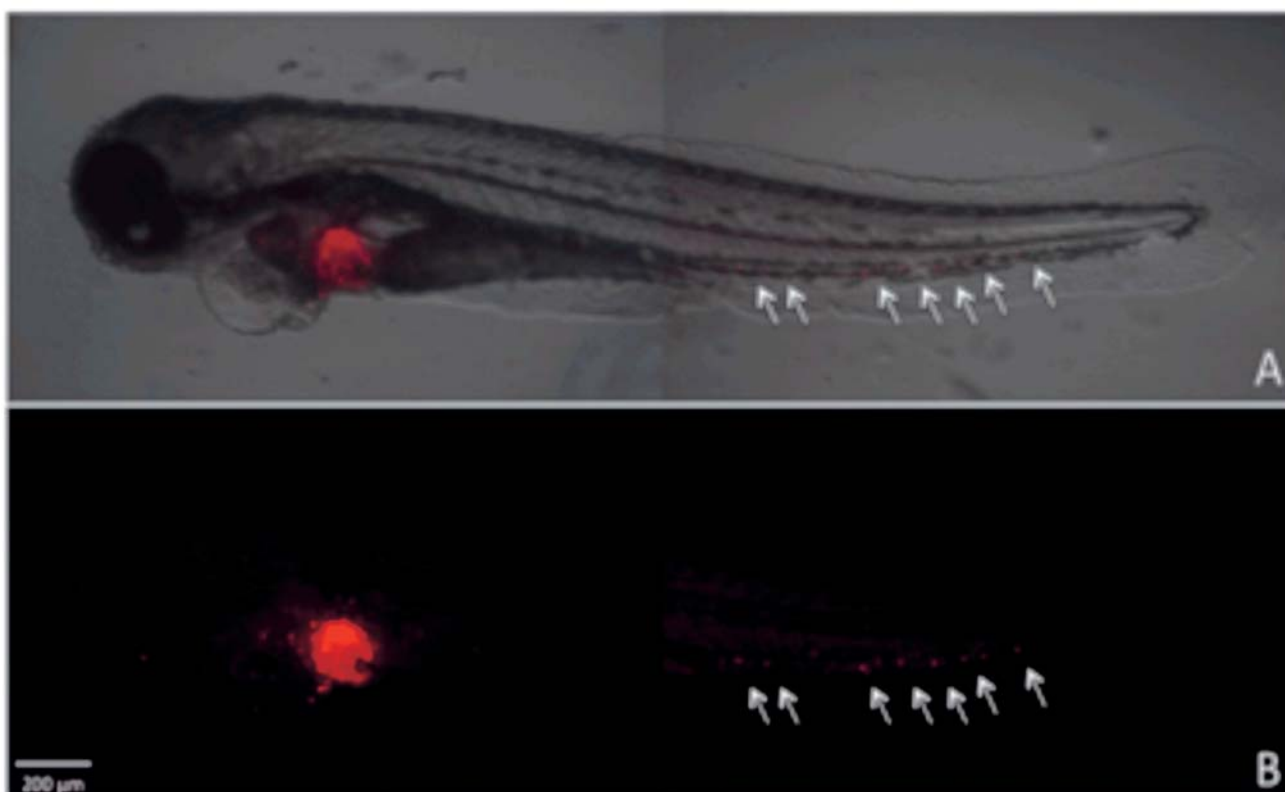


L'uso degli embrioni di zebrafish come Avatar di pazienti oncologici

Una delle principali difficoltà dell'approccio terapeutico classico al trattamento del cancro è rappresentata dalla grande variabilità intra e inter-tumorale che porta all'incertezza circa la previsione dell'effetto terapeutico del singolo farmaco chemioterapico (o della combinazione di più farmaci) sullo specifico paziente. Nonostante le recenti scoperte nella comprensione degli eventi molecolari alla base dell'oncogenesi, il trasferimento di tali conoscenze in vantaggi per il paziente è ancora insoddisfacente e la prescrizione del regime terapeutico da parte dell'oncologo si basa ad oggi su protocolli che tengono conto principalmente della stadiazione sistemica della malattia e dell'esito dell'esame istologico, ma non sulle carat-

teristiche uniche di ogni singolo tumore sviluppato in un dato paziente. Una delle sfide moderne della ricerca sul cancro quindi, è quella di fornire all'oncologo nuovi strumenti, capaci di tener conto dell'eterogeneità del tumore e della diversità genetica, in particolare della peculiare chemio sensibilità di ogni singolo tumore. In risposta a tale necessità, gli sforzi scientifici sono stati diretti negli ultimi anni alla ricerca di approcci di medicina personalizzata e di modelli animali paziente-specifici. A tal proposito, un nuovo concetto di medicina personalizzata basata sull'uso di 'Avatar' murini mediante studi detti 'co-clinici' ha suscitato sempre maggiore interesse nei ricercatori. Lo sviluppo di Avatar murini implica il trapianto di cellule tumorali del paziente

in topi per la conduzione di studi di efficacia terapeutica del farmaco. Le sperimentazioni, animale e umana, sono condotte in concomitanza e le informazioni ottenute dal sistema murino sono utilizzate per la gestione clinica del paziente e della sua patologia oncologica. Il vantaggio di quest'approccio è rappresentato dal fatto che ogni paziente potrebbe beneficiare della esistenza di un modello vivente dove cresce il proprio tumore, sul quale potrebbero essere testati i farmaci, consentendo così l'identificazione di un approccio terapeutico personalizzato con la potenziale prospettiva di ridurre effetti tossici e costi associati a regimi chemioterapici non personalizzati. Purtroppo, oggi, è anche chiaro che gli studi co-clinici che utilizzano gli Avatar di topo non





sono realisticamente sostenibili in ambito clinico, perché troppo costosi e perché richiedono troppo tempo per ottenere risultati. Infatti la limitazione scientifica principale di questi modelli è rappresentata proprio dal fatto che sono necessari diversi mesi per ottenere informazioni utili a prendere decisioni cliniche, rendendoli quindi inutili dal punto di vista clinico, giacché molti pazienti potrebbero morire

su larga scala. Le conseguenze sono chiare: una tecnologia all'avanguardia mai disponibile per le masse, ma solo per ricchi e comunque non diffusibile.

Lo scopo del nostro progetto di ricerca, concretizzatosi grazie ad un importante finanziamento ottenuto dalla Fondazione Pisa, è stato quindi quello di provare a superare queste limitazioni sostituendo i modelli di avatar murino,

o la malattia tumorale progredire prima di poter beneficiare di tali risultati. La limitazione non scientifica più critica invece, è rappresentata dal costo associato all'acquisto, la gestione ed il mantenimento di tali modelli, di fatto non sostenibili

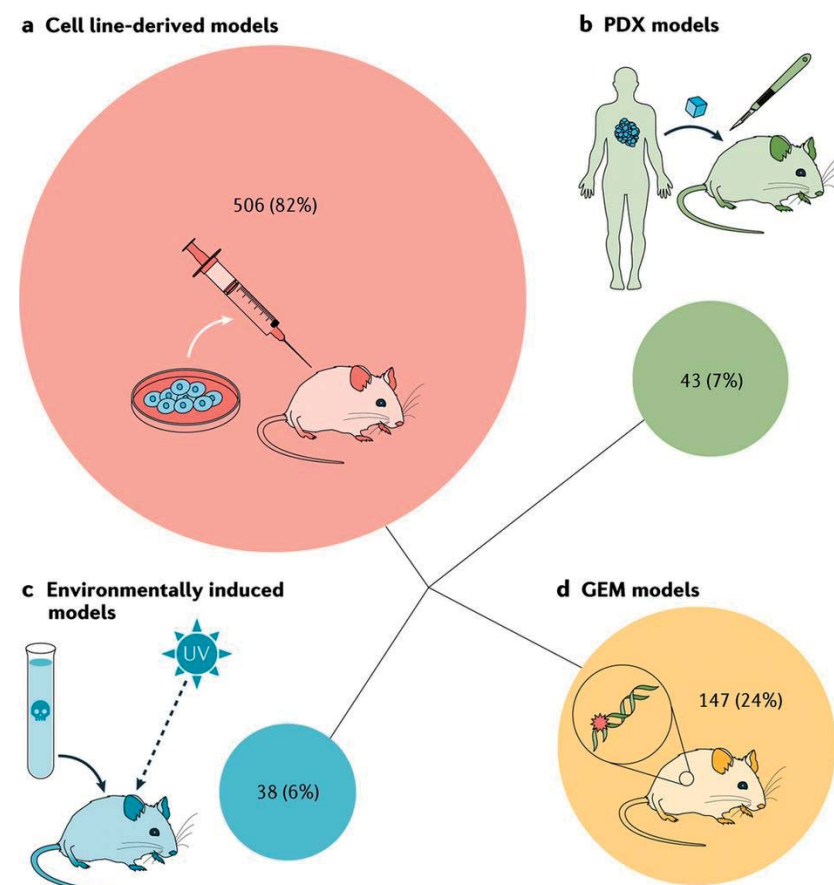
con uno di zebrafish, capace di fornire rapidi risultati, di più facile gestione ed economicamente sostenibile. L'uso di questi embrioni come modello per lo xenotrapianto di cellule tumorali umane è stato inizialmente proposto nel 2005 e da allora l'uso di zebrafish come modello in vivo di xenotrapianto è aumentato esponenzialmente. Infatti, questi embrioni forniscono un ambiente permissivo e dopo l'iniezione, le cellule tumorali umane xenotrapiantate proliferano rapidamente, migrano e formano masse tumorali. I vantaggi principali dell'uso degli embrioni di zebrafish rispetto al modello murino sono: (i) bassi costi di stabulazione; (ii) quantità ridotta di materiale da testare poiché ogni embrione richiede l'iniezione di circa 500 cellule tumorali; (iii) rapida analisi degli xenotrapianti perché il tempo necessario per uno studio di efficacia del farmaco è di 5 giorni; (iv) le procedure sperimentali sono



semplici e a basso costo poiché il pesce zebra produce un gran numero di embrioni per fecondazione (centinaia); (vi) la permeabilità degli embrioni di zebrafish a piccole molecole sciolte nell'acqua pesce consente uno screening semplice dei farmaci anti-cancro; (vii) la valutazione della risposta del tumore xenotrapiantato ai diversi chemioterapici è effettuata tramite microscopia ottica (senza costi aggiuntivi necessari); (viii) basso impatto etico perché lo zebrafish è classificato come non senziente dalla fecondazione al momento in cui gli embrioni diventano capaci di alimentazione propria (96 hpf). Tuttavia, fino ad oggi gli unici modelli efficaci di avatar di zebrafish, pur superando le limitazioni scientifiche dei precedenti erano rappresentati da trapianti di sole cellule, rendendo il modello ancora una volta il modello non applicabile clinicamente per la complessità di elaborazione del tessuto tumorale, prima di eseguire lo xenotrapianto.

Da luglio 2018, ha avuto quindi inizio a Pisa il nostro progetto di ricerca, condotto con approccio multidisciplinare da chirurghi, biologi, oncologi ed anatomopatologi dell'Azienda ospedaliero Universitaria Pisana (Aoup) e dell'Università di Pisa.

La novità principale, che consentirebbe di superare drasticamente tutte le limitazioni descritte degli avatar sia di modello murino che dei precedenti modelli di zebrafish, è rappresentata dallo sviluppo di una tecnica che consente di trapiantare negli embrioni, frammenti di tessuto tumorale, invece delle cellule isolate, dettaglio



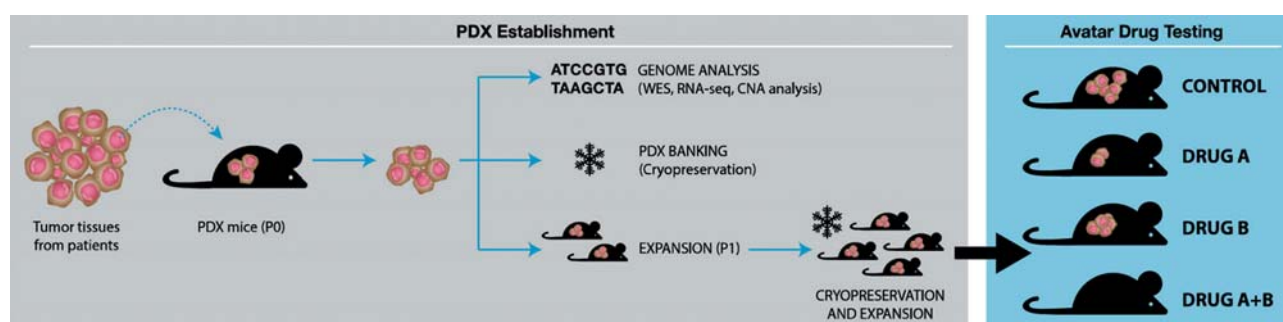
Nature Reviews | Cancer

capace di rendere così il nostro modello di avatar neoplastico clinicamente applicabile.

Ad oggi sono stati xeno-trapiantati circa 100 tumori del distretto epato-bilio-pancreatico e gastrointestinale, prelevati da pazienti arruolati nello studio ed operati nella SD Chirurgia Generale Universitaria dell'Aoup, sui quali sono stati quindi eseguiti i corrispondenti test di chemiosensibilità. Gli xenotrapianti sono stati poi eseguiti presso il Dipartimento di Biologia dell'Università di Pisa ed i pazienti seguiti presso il polo oncologico dell'Ospedale

Santa Chiara. I risultati saranno incrociati in una fase successiva del progetto con i risultati clinici dei pazienti chemio-trattati, così da ottenere una validazione del modello per un successivo utilizzo a fini clinici.

I dati registrati finora anche se del tutto preliminari, sono molto incoraggianti. Seppur il lavoro da fare (così come le risorse necessarie) sia ancora molto, la possibilità di utilizzare gli embrioni di zebrafish come avatar per pazienti oncologici per una vera medicina personalizzata non sembra poi così lontana.



La nota al DEF, il decreto fiscale, la legge di stabilità e il decreto clima

Forse sarà perché la politica “vivace” dell'estate 2019 ha interessato gli Italiani, forse sarà perché gli stessi Italiani sono molto interessati a capire cosa succederà della politica fiscale del Paese, questione che li riguarda da vicino, ecco allora che uno strumento di programmazione economica quale la Nota di aggiornamento al DEF diventa argomento di dibattito quotidiano sugli organi di informazione. Ma insieme alla NaDEF arrivano le notizie sui contenuti del Decreto “Clima” e del Decreto Fiscale che anticipa alcuni temi della Legge di Stabilità (che un tempo si chiamava Legge di Bilancio, poi Legge Finanziaria...). Ed è il delirio fiscale.....

Anche volendo andare per ordine non è possibile, un guazzabuglio di proposte, indicazioni, assicurazioni, smentite: certamente l'IVA verrà “sterilizzata” ovvero? Ovvero l'incremento delle aliquote IVA ad oggi vigenti pari al 4%, 10%, 22% non subirà incrementi... ma forse solo “rimodulazioni”... Il che significherebbe ad esempio incrementare un'aliquota che dal 10% passerebbe al 22% ma solo sui beni di lusso... (ma i beni di lusso sono già al 22% e quindi l'angoscioso dubbio quali saranno questi “nuovi” beni di lusso?). Assegno familiare per famiglie con figli a carico pari a 240,00 euro per dodici mesi, anzi no, non ci sono le coper-

ture, si farà probabilmente dal prossimo 2021 se non si vogliono toccare gli “80 euro di Renzi”. Pare invece che le rette degli asili nido per i meno abbienti verranno azzerate. Ma certamente la manovra dovrà reperire oltre 7 miliardi di euro per la lotta all'evasione fiscale. Impegno strenuo che ha impegnato anche tutti i governi precedenti. Una delle misure anti-evasione sarà la lotta alle “indebite compensazioni”: sino ad oggi coloro che vantavano un credito fiscale emergente dalla liquidazione della propria dichiarazione dei redditi superiore a 5.000,00 euro potevano utilizzarlo immediatamente (previa apposizione del visto... ma questa è un'altra storia); dal 2020 invece la dichiarazione dovrà anche essere stata inviata prima dell'utilizzo del credito. In maniera più semplicistica: chi aveva un credito lo utilizzava subito, a giugno, adesso dovrà attendere l'invio della dichiarazione a novembre. Ancora: per coloro che presentano il 730 il rimborso verrà erogato al netto di eventuali crediti vantati dall'erario iscritti a ruolo. Ovviamente nella “lotta

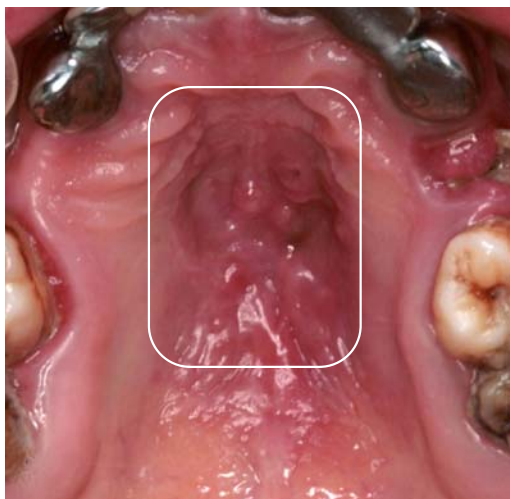
all'evasione” verrà premiato colui che utilizza i pagamenti “tracciati” ma pare non verrà tassato chi utilizza il contante. Ai Comuni dovrebbero essere garantiti strumenti più efficaci per stanare gli evasori dell'IMU e della TASI, una delle misure potrebbe consistere nell'invio dei bollettini IMU TASI precompilati ai cittadini in modo da rendere semplice il pagamento. Si studia anche un addio alla notifica degli accertamenti ai contribuenti che hanno pagato meno imposte comunali con l'istituzione di un' “anagrafe digitale”, ovvero di una piattaforma online ove i contribuenti dovranno andare a verificare la propria posizione (!!!). Infine (si fa per dire) allo studio la “sugar tax” e il Decreto Clima: un contributo di 5.000,00 euro agli esercenti che attrezzeranno “green corner” per prodotti sfusi o alla spina, il buono mobilità di 1.500,00 euro per la rottamazione delle auto euro 3 in favore di acquisto dell'abbonamento al trasporto pubblico o all'acquisto di biciclette (anche con pedalata assistita).

(Fonte “Il Sole 24 Ore”)



Atlante di stomatologia

Origine idiopatica: sarcoidosi, scialometaplasia necrotizzante acuta



Sarcoidosi

La sarcoidosi è una malattia sistemica idiopatica caratterizzata da infiltrati infiammatori granulomatosi privi di necrosi caseosa. L'organo più colpito è il polmone, ma non sempre l'esordio clinico lo comprende. A livello muco/cutaneo le manifestazioni cliniche sono legate alla localizzazione dei granulomi che formano micronoduli e/o papule di colore rossastro o violaceo, localizzate spesso al volto. Il coinvolgimento orale più frequente della sarcoidosi è caratterizzato da una gengivite ipertrofica eritematosa, mentre nel caso in esame si nota un'area arrossata, asintomatica, non sanguinante a carico del palato duro



Scialometaplasia necrotizzante acuta

- ◆ Ulcera arrossata, dolentissima, del palato duro
- ◆ Il dolore (ma non la lesione) regredisce dopo le prime 24 h
- ◆ Necrosi acuta di una ghiandola salivare minore
- ◆ Genesi idiopatica
- ◆ *Restitutio ad integrum* dopo 3-4 settimane

- ◆ Escludere la natura odontogena (rx endorale elemento dentario limitrofo)
- ◆ Rivedere il paziente dopo 10-15 giorni
- ◆ Se la lesione è in fase di miglioramento: attendere altri 10 giorni
- ◆ Se permane la lesione: **BIOPSIA**

N.B. PUÒ COMPARIRE ANCHE DOPO UN'INFILTRAZIONE LOCO-REGIONALE!

Le lesioni mucose del cavo orale

Se la presunta sciaolometaplasia necrotizzante acuta non si è manifestata secondo il quadro clinico summenzionato e soprattutto se tende a peggiorare dopo 15-20 giorni, si consiglia di evitare terapie cortisoniche e/o antibiotiche prolungate, prive di qualsiasi presupposto scientifico e di procedere subito alla biopsia come nel caso seguente.



Carcinoma mucoepidermoide di 2°-3° grado

Le localizzazioni orali alte (palato duro e gengiva aderente) del carcinoma squamoso sono più frequenti in India e nel Sud-Est asiatico rispetto al mondo occidentale; presso le nostre latitudini, infatti, dal punto di vista epidemiologico predominano soprattutto le sottosedi orali più basse quali i margini linguali ed il labbro inferiore.

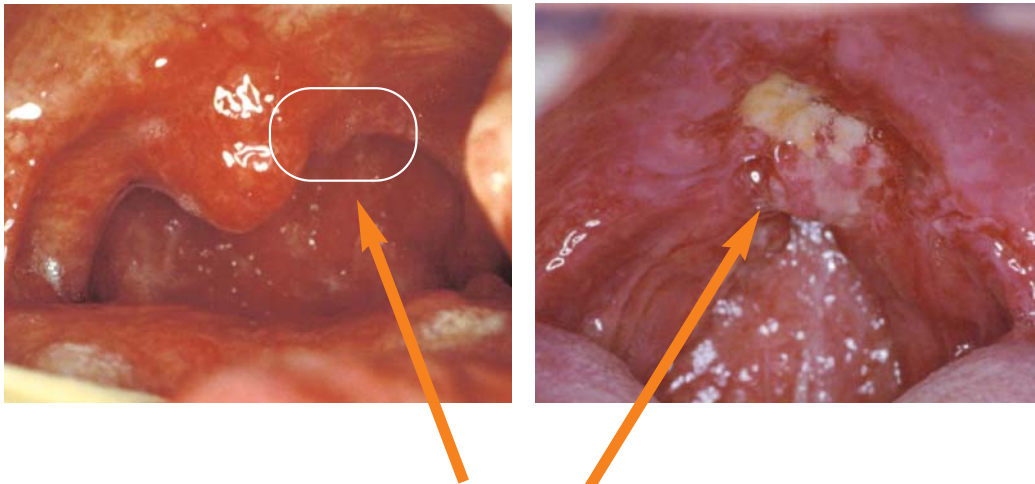


Localizzazione singola di carcinoma squamoso



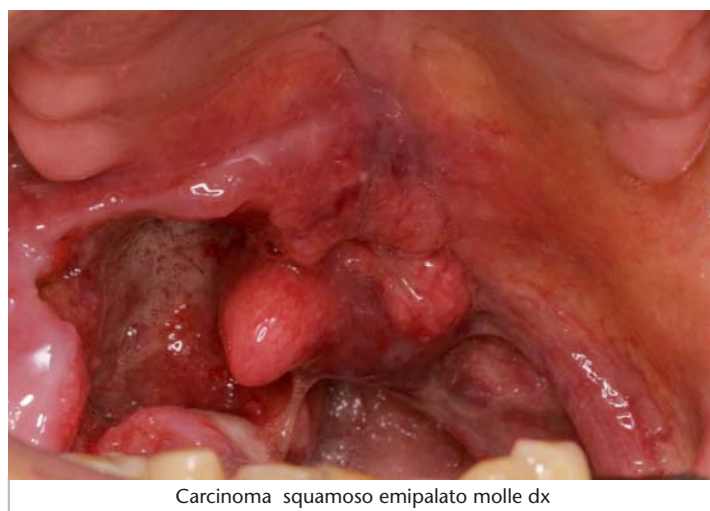
Localizzazioni plurime di carcinoma squamoso

Nella D.D. tra le lesioni rosse a carico del palato molle, invece, bisogna prendere in considerazione la presenza dello stato flogistico parafisiologico soprattutto a carico del margine libero del velo palatino, che rientra anatomicamente in quel complesso immunocompetente detto anello del Waldeyer. La presenza di aree ulcerate di piccole dimensioni permette una facile individuazione del focolaio neoplastico anche su tale settore anatomico, come nei casi seguenti.



Localizzazione di carcinoma squamoso

Ovviamente nei casi più estremi di ulcerazione la diagnosi è pressoché immediata, come nell'immagine seguente.



Carcinoma squamoso emipalato molle dx

Le lesioni mucose del cavo orale

Quando invece compaiono lesioni miste eritroplasico-ipercheratosiche, difficilmente possono venir confuse con neoformazioni ipertrofiche a genesi virale quali verruche e/o condilomi; l'esperienza personale permette molto spesso una immediata diagnosi differenziale con successiva biopsia escissionale delle forme benigne.



Carcinoma squamoso



Condilomi



Lesioni rosse della mucosa geniena

In tale settore anatomico si possono riscontrare con estrema frequenza lesioni rosse da morsicatio facilmente inquadrabili grazie alla clinica ed alla raccolta anamnestica; vale sempre la regola del controllo a 15 giorni soprattutto dopo un'eventuale amelooplastica e/o estrazione dentaria, con successiva biopsia se la lesione non regredisce.



Ulcera arrossata post-traumatica



Ulcera arrossata post-traumatica



Petecchia emorragica post-traumatica



Decubito indotto da abuso voluttuario di caramelle

Le lesioni mucose del cavo orale

Nonostante la convinzione ancora diffusa che il traumatismo cronico sia un fattore eziopatogenetico del carcinoma squamoso di primaria importanza, numerosi Autori hanno sconfessato tale dato, relegandolo alla categoria dei co-fattori. Indubbiamente nella pratica quotidiana si possono riscontrare focolai neoplastici letteralmente “masticati” dal paziente, ma anche in tale caso vale la domanda: il carcinoma è insorto sulla guancia perché il paziente si è “morsicato” oppure il paziente si è morsicato perché la mucosa geniena era deformata dal tumore?

Il caso seguente è emblematico in quanto, a fronte di un dato istologico propendente per una flogosi cronica di n.d.d., si è aggiunto anche quello clinico di una costante *morsicatio* in un paziente con un marcato stato ansioso-depressivo...



... tale lesione, infatti, coincideva con lo stampo della battuta occlusale del 2.7; alla luce del primo dato istologico (flogosi cronica) si è optato per l'estrazione dell'elemento; visto il perdurare della lesione, si è allestita una nuova biopsia che ha evidenziato un focolaio di carcinoma squamoso su un quadro di LPO.



“Eritroplachia”, ovvero carcinoma in situ

- ◆ Pertanto, quando compare un'area eritroplasica monolaterale, a margini sfumati, per la quale si escludono traumatismi da agenti chimico-fisici e/o malformazioni vascolari, conviene procedere subito alla biopsia incisionale
- ◆ Da preferire la lama a freddo anziché il laser (**rischio di artefatti indotti dalla sorgente luminosa che rendono illeggibile l'esame istologico**)
- ◆ Evitare i cortisonici topici prima della biopsia come pure il follow-up prolungato oltre le 2 settimane canoniche



Centro termale | Piscine termali | Massaggi e trattamenti spa
 | Convenzione con SSN per grotta, fanghi, vasche ozono, terapie inalatorie |
 Voucher regalo | Pacchetti Day Spa | Hotel e sale riunioni

Sconti riservati su terme, trattamenti e ristorazione ai medici che attivano la convenzione tramite
<https://goo.gl/qcKYBR>.

BAGNI DI PISA

Largo Shelley 18, 56017 San Giuliano Terme, Pisa
 T. +39 050 88501
info@bagnidipisa.com

GROTTA GIUSTI

Via Grotta Giusti 1411, 51015 Monsummano Terme, Pistoia
 T. +39 0572 90771
info@grottagiustispa.com

A MEMBER OF
IH Italian
 Hospitality
 Collection

Lo studio V.E.R.I.F.Y.

Le principali linee guida per il trattamento del diabete mellito tipo 2 raccomandano un approccio terapeutico di tipo sequenziale, utilizzando la metformina come farmaco di prima linea e aggiungendo progressivamente altri farmaci solamente in presenza di fallimento terapeutico ($\text{HbA}_{1c} > 7\%$). Il fatto però che il diabete tipo 2 riconosca una eziopatogenesi complessa con più meccanismi che contemporaneamente contribuiscono alla progressione dell'iperglicemia ha da tempo attivato una discussione sulla opportunità di considerare un trattamento non con un solo farmaco ma direttamente con due. Il recente consensus congiunto della European Association for the Study of Diabetes (EASD) e della American Diabetes Association (ADA) ha commentato che benchè si sia qualche dato in supporto ad una terapia di combinazione iniziale soprattutto in considerazione di una maggiore riduzione dei livelli

di emoglobina glicata (HbA_{1c}) rispetto al trattamento con la sola metformina, l'evidenza che questo approccio sia veramente superiore a quello sequenziale rimane da provare. In occasione del recente congresso EASD tenutosi agli inizi di settembre a Barcellona questa lacuna è stata almeno in parte, colmata con la presentazione e la contemporanea pubblicazione su *The Lancet* dello studio VERIFY1.

Lo studio VERIFY (**V**ildagliptin **E**fficacy in combination with metfo**R**m **I**n **F**or early **Y** treatment of type 2 diabetes) è stato disegnato per verificare l'efficacia e la sicurezza di una strategia terapeutica con terapia combinata precoce con metformina e vildagliptin (inibitore della DPP4 [DPP4i]) rispetto alla tradizionale terapia sequenziale iniziata con la sola metformina. Si tratta di uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, della durata predefinita di 5 anni che ha reclutato 2001 pazienti con diagnosi recente di T2DM (entro i 2 anni dalla diagnosi) e

moderata iperglicemia (HbA_{1c} 6.5-7.5%), un campione molto rappresentativo degli esordi della malattia. I pazienti in grado di tollerare almeno 1000 mg di metformina/die entravano nella fase 1 dello studio, dove venivano assegnati casualmente al gruppo in terapia combinata (metformina+vildagliptin 50 mg x 2 volte/die) o monoterapia (metformina+placebo x 2 volte/die). Se in due visite consecutive (a distanza di 13 settimane l'una dall'altra) i valori di HbA_{1c} superavano il 7%, i pazienti venivano considerati in fallimento terapeutico primario e passavano alla fase 2. In questa fase, anche i pazienti con fallimento alla metformina venivano avviati alla terapia combinata con vildagliptin. In caso di ulteriore fallimento terapeutico (fallimento terapeutico secondario) si passava alla fase 3 con la possibile aggiunta di insulina basale in *open label* (Fig. 1). Pertanto, la fase 1 rispondeva alla domanda "Qual è il beneficio di iniziare con due farmaci

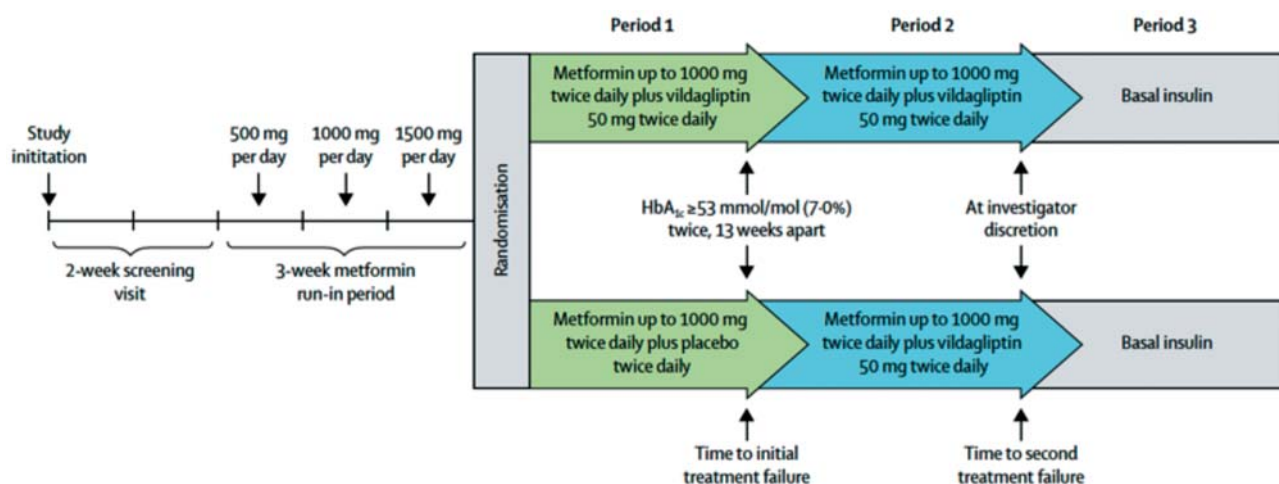


Figura 1. Disegno dello studio

rispetto a uno", mentre la seconda e terza fase rispondevano al quesito: Persiste un beneficio maggiore nei soggetti con iniziale terapia combinata rispetto a quelli con un trattamento sequenziale? Il trattamento insulinico viene quindi posticipato? In linea con questi interrogativi l'**endpoint** primario dello studio era il tempo intercorso tra la randomizzazione e il primo fallimento terapeutico mentre gli **endpoint** secondari includevano il tempo di comparsa del fallimento secondario e i dati di sicurezza e tollerabi-

lità.

Lo studio ha randomizzato 998 pazienti alla strategia in terapia combinata e 1003 a quella con monoterapia. Un totale di 1598 (80%) pazienti ha completato lo studio con tempo mediano di follow-up di 59.8 mesi. Le caratteristiche al momento della randomizzazione erano sovrapponibili nei due gruppi, con un'età media di circa 54 anni e un'HbA1c di 50 mmol/mol (6.7%). L'incidenza di primo fallimento terapeutico è stata del 43.6% nel gruppo in terapia combinata e del 62.1% nel

gruppo in monoterapia, con un tempo mediano per la comparsa di un primo fallimento terapeutico di 61.9 e 36.1 mesi nel gruppo in terapia combinata e monoterapia, rispettivamente. Questo si traduce in una riduzione del rischio relativo (RR) di quasi il 50% per quanto riguarda l'intervallo di tempo necessario affinché si verificasse un primo fallimento terapeutico nel gruppo in terapia combinata (HR 0.51 [95% CI 0.45-0.58]; $p < 0.0001$) (Fig.2A) e una persistenza in buon controllo glicemico di almeno 2 anni in più con la strategia di trattamento combinato. Quando, nella fase 2, si confrontavano soggetti che, a questo punto, erano tutto in trattamento combinato dato che a quelli in fallimento primario era stata aggiunta vildagliptin, ancora quelli che avevano ab initio avuto un trattamento combinato ancora mostravano una riduzione del 26% del rischio di incorrere in un fallimento terapeutico (HR: 0.74 [95% CI 0.63-0.86], $p < 0.0001$) (Fig.2B). Nel gruppo in terapia combinata inoltre, i valori di HbA1c si sono mantenuti mediamente più bassi rispetto al gruppo in monoterapia. Il profilo di sicurezza e tollerabilità è risultato simile nei due bracci di trattamento, con circa l'1% di ipoglicemie in entrambi i gruppi. A questo proposito, tra i soggetti in terapia combinata iniziale si osservava una riduzione degli eventi cardiovascolari aggiudicati anche se questa differenza, sostenuta da un numero assoluto di eventi piccolo, non raggiungeva la significatività statistica.

Questo trial è, ad oggi, il più grande e il più lungo tra quelli che hanno confrontato direttamente la terapia di combinazione e la monoterapia nel T2DM. In precedenza, il follow-up più lungo era di circa 1 anno e la popolazione di studio più ampia di un paio di centinaia di sog-

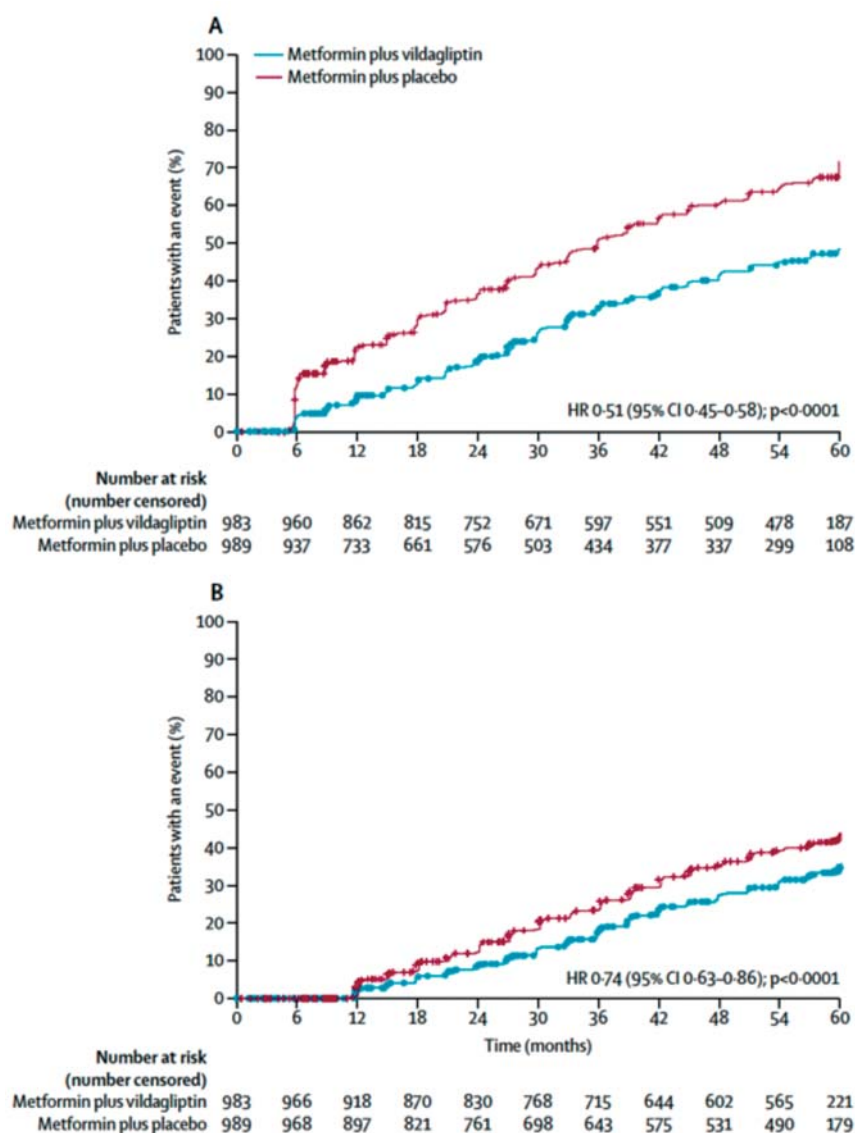


Figura 2. Tempo di comparsa del fallimento terapeutico.

A, probabilità cumulative di primo fallimento terapeutico. B, probabilità cumulative di secondo fallimento terapeutico. Gli Hazard Ratio (HR) sono basati sulle regressioni di Cox.



getti. Pertanto, i risultati dello studio VERIFY forniscono elementi certi sull'efficacia, persistenza nel tempo e sicurezza di una strategia di terapia combinata iniziale. Tale persistenza ha possibili implicazioni cliniche come quella di migliorare l'aderenza al trattamento (miglior controllo glicemico in assenza di effetti collaterali) e ridurre il rischio di inerzia clinica (minor necessità di verifiche a tempo breve). Questi risultati è possibile derivino anche dal fatto che il trattamento combinato

si basa su un razionale fisiopatologico, dal momento che la metformina migliora la sensibilità insulinica e vildagliptin la funzione beta-cellulare. La maggiore persistenza di un buon controllo glicemico con la terapia combinata può ridurre la glucotossicità favorendo la preservazione della funzione beta-cellulare. La precoce e persistente normalizzazione dei valori glicemici, come già dimostrato in altri studi (UKPDS; The Diabetes & Aging study) comporterebbe un effetto di

legacy, in grado di rallentare la progressione della malattia diabetica. In quest'ottica intriganti sono i risultati sugli eventi cardiovascolari che ovviamente richiederanno studi più ampi e con il rischio cardiovascolare come obiettivo primario. Ovviamente, sono molteplici le possibili combinazioni terapeutiche possibili e lo studio VERIFY ne ha intanto valutata una che si basa su farmaci già ampiamente usati e la cui sicurezza ed efficacia è già stata comprovata.

Convenzione per gli iscritti all'Ordine dei Medici di Pisa

Vincenzo Penné - Fotografo Professionista

Servizi fotografici per matrimoni, lauree, battesimi,
reportages, still life, book fotografici

Sconto del 10% per tutti gli iscritti all'Ordine

Tel. 347.0750078

e-mail: vincenzopenne@email.it - www.fucinafotografica.it

Sclerosi multipla: carta d'identità per i vaccini

La sclerosi multipla (SM) è la più diffusa malattia infiammatoria del SNC ad eziologia multifattoriale e patogenesi autoimmune. Nella maggior parte dei casi è caratterizzata da una fase iniziale, nella quale prevalgono meccanismi infiammatori, seguita dopo circa 15-20 anni da una fase progressiva con accumulo di disabilità, dovuta a meccanismi degenerativi. Negli ultimi anni sono stati compiuti molti passi avanti per una migliore comprensione dei meccanismi eziopatogenetici così come effettuate sperimentazioni di terapie sempre più efficaci per ogni fase di malattia.

In primo luogo la diagnosi è sempre più precoce tanto che con gli attuali criteri diagnostici si può porre diagnosi di SM recidivante remittente (SM-RR) in presenza di sintomi compatibili, anche con una sola risonanza magnetica purché siano rispettati i criteri di disseminazione spaziale e temporale (tab 1). In linea con quanto sopra riferito, suscitano molto interesse le forme clinicamente isolate di malattia (CIS), caratterizzate

da un primo episodio di sintomi neurologici. Numerosi studi hanno dimostrato che un intervento terapeutico precoce all'esordio dei primi sintomi, con farmaci modificanti il decorso di malattia, determinano un minor tasso di conversione da CIS a SM-RR, ritardando così anche la fase progressiva. Ancora dibattuto è invece il ruolo della sindrome radiologicamente isolata (RIS), un'entità neuroradiologica caratterizzata da anomalie in risonanza magnetica suggestive di SM in assenza di segni/sintomi e di reperti anamnestici compatibili, condizione, questa, caratterizzata dal riscontro occasionale. In tale sindrome si osserva, tuttavia, una progressione radiologica in circa i due terzi dei casi e lo sviluppo di sintomi neurologici al follow-up a 5 anni in un terzo degli stessi. Tale conversione clinica può essere predetta da fattori specifici, quali la presenza di lesioni del midollo spinale e di bande oligoclonali nel liquido cerebrospinale. Allo stesso modo, la giovane età e la gravidanza sono stati dimostrati come fattori in grado di ridur-

re il tempo di conversione clinica. Nella RIS non è indicato alcun intervento terapeutico, bensì uno stretto monitoraggio clinico (in particolare dei sintomi cognitivi, più subdoli) e radiologico.

Sul piano eziopatogenetico, vengono considerati fattori predisponenti la malattia, il fumo di sigaretta, alcune infezioni, in particolare quella da virus di Epstein Barr (EBV), e, di crescente importanza, anche il riscontro di obesità, specie in età pediatrica, e la carenza di vitamina D. Quest'ultimo dato è supportato da vari studi epidemiologici che hanno riscontrato come, a latitudini elevate, dove la minore esposizione solare comporta una bassa sintesi di vitamina D, vi è una maggiore incidenza di malattia. A tali evidenze, tuttavia, non hanno fatto seguito valutazioni prospettiche significative, che potessero indicare la dose appropriata di integrazione vitaminica, quale fattore protettivo per le recidive e la progressione di malattia. Tuttavia gli autori sono concordi nell'effettuare una integrazione moderata, che

1) una CIS con soddisfazione dei criteri clinici o di risonanza magnetica (RM) per "diffusione nello spazio" e nessuna spiegazione migliore per la presentazione clinica, la dimostrazione di fasce oligoclonali specifiche nel CSF consente di effettuare una diagnosi di SM senza la "diffusione nel tempo" precedentemente richiesta.

2. Le lesioni RM sia sintomatiche sia asintomatiche possono essere utilizzate per soddisfare i criteri di RM per la diffusione nello spazio o la diffusione nel tempo

3. Oltre alle lesioni juxtacorticali, anche le lesioni corticali possono essere utilizzate per dimostrare i requisiti di diffusione nello spazio.

Tab 1 principali novità dei criteri diagnostici 2017

Molecola	Via di somministrazione
Interferone e Glatiramer acetato	Iniettiva (i.m. O s.c.) a varia cade
Teriflunomide	Orale (1/die)
Dimetilfumarato	Orale (2/die)
Fingolimod	Orale (1/die)
Natalizumab	Infusionale (1 ogni 4 settimane)
Ocrelizumab	Infusionale (1 ogni 6 mesi)
Cladribina	Orale (3,5 mg/kg di peso corporeo in 2 anni)
Alemtuzumab	Infusionale (12 mg/giorno, somministrata mediante infusione endovenosa per 2 cicli iniziali di trattamento a distanza di 12 mesi, con fino a 2 cicli aggiuntivi di trattamento in base alle necessità)

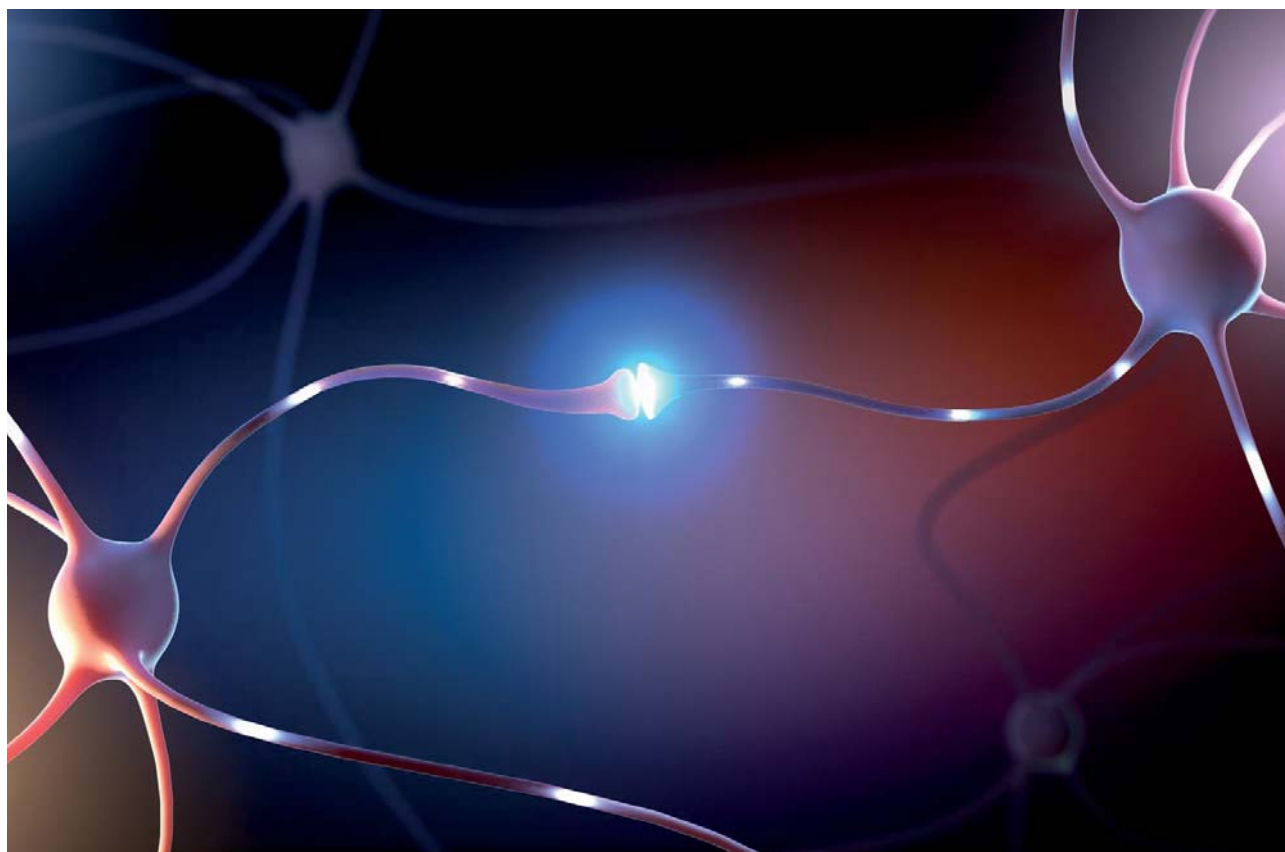
Tab 2 terapie disponibili

eviti la neurotossicità.

Si assiste, infine, nella pratica clinica, al frequente riscontro di forme di malattia con stabilità radiologica, ma progressione della disabilità, sostenuta, patogeneticamente, non solo dalla progressiva degenerazione neuronale, ma anche da una microinfiammazione residente. Sul piano,

poi, terapeutico, il panorama si è arricchito, negli ultimi anni, di numerosi nuovi composti (tab 2), e gli studi di ricerca stanno continuamente sperimentando nuove molecole. Una di queste, in particolare, l'anticorpo monoclonale Ocrelizumab, è stata recentemente (2018) approvata dall'EMA non solo per

le forme di SM clinicamente definite, ma anche per quelle primariamente progressive (SMPP) in fase precoce in termini di durata della malattia e livello di disabilità, e con caratteristiche radiologiche tipiche di attività infiammatoria alla RM. Per le forme, invece, ad elevata attività infiammatoria, una delle ultime novità



Screening alla diagnosi	Azioni
VZV	IVaccinazione raccomandata nei pazienti sieronegativi
HBV E HCV	Se portatore cronico consulto epatologico per profilassi/possibile eradicazione pre-DMT
TBC	Avvio profilassi pre-DMT: attendere un mese di profilassi se infezione latente e 2-6 mesi di profilassi se infezione attiva prima di intraprendere DMT
Tetano	Consigliati richiamo se >5 anni
JCV (solo se candidati a Natalizumab)	Esclude la terapia con Natalizumab se positivi ad elevato index

Tab 3: a) test di screening

VACCINI RACCOMANDATI	
INFLUENZA	Raccomandato nei pazienti sieronegativi
VZV	Raccomandato nei pazienti sieronegativi
HBV	Consigliato nei sieronegativi
HAV	Consigliati nei sieronegativi se effettuano frequenti viaggi/abitudini di vita
HPV	Consigliato nelle donne anche se già positive per alcuni ceppi HPV
TETANO	
PNEUMOCOCCO E MENINGOCOCCO	Se paziente candidato a terapie immunosoppressive/biologici

Tab 3: b) vaccinazioni raccomandate

** vaccini vivi attenuati effettuare almeno 6 settimane prima dell'avvio della DMT, mai durante la terapia con DMTe almeno 3 mesi dopo steroidi e.v. ; vaccini inattivati almeno 2 settimane prima dell'avvio della DMT e almeno 1 mese dopo steroidi e.v.

terapeutiche è la Cladribina, molecola, già in uso da anni in ambito ematologico, ad azione citotossica sui linfociti, che viene somministrata solo in due brevi periodi annuali, nell'arco di 4 anni. I due composti sopra citati, di elevata efficacia, esercitano un'immunosoppressione persistente nel tempo, ciò che richiede, da parte del clinico, un'iniziale accurata selezione del paziente candidato e una successiva, attenta, stretta sorveglianza infettivologica. Il crescente uso dei farmaci ad azione immunosoppressiva

ha, pertanto, reso necessario avviare una stretta collaborazione tra neurologi e infettivologi, al fine di definire, più adeguatamente, la copertura immunologica. Ciò che ha permesso, inoltre, di comprendere meglio il ruolo delle vaccinazioni nelle ricadute della malattia. Il pregresso postulato, che lo stimolo immunitario del vaccino favorisse le recidive cliniche, è stato poi confutato dal riscontro che le vaccinazioni per i principali agenti infettivi (influenza, epatite B, tetano) non risultano associate ad

aumentata incidenza di riacutizzazioni. È possibile, così, proporre in sicurezza anche a pazienti con SM di sottoporsi alle convenzionali vaccinazioni, seppure con adeguata programmazione in relazione alle terapie immunomodulanti (tab 3). La tendenza attuale è quindi, quella di creare, al momento stesso della diagnosi, una vera e propria carta d'identità vaccinale del paziente che consentirebbe anche di evidenziare eventuali infezioni latenti e provvedere adeguatamente a trattarle (es., epatiti virali, TBC).

Tavola Rotonda sulla resistenza antimicrobica ai farmaci.

Il 22 Ottobre u.s. si è tenuta presso la sede dell'Ordine dei Medici di Pisa per iniziativa dell'AMMI (Associazione Mogli Medici Italiani) Sezione di Pisa, una Tavola Rotonda sul Tema, molto attuale soprattutto in Toscana, dell'antibiotico resistenza. Hanno partecipato il Prof. Francesco Menichetti, Ordinario di Malattie Infettive, Università di Pisa, Direttore UOC Malattie Infettive, Ospedale Cisanello, Pisa e Presidente GISA (Gruppo Italiano Stewardship Antimicrobica), e il Prof. Antonello Di Paolo, Professore Associato di Farmacologia, Università di Pisa.

Il Prof. Menichetti, ringraziando per l'invito, ha sottolineato l'importanza della comunicazione e divulgazione a tutti

i livelli di corrette informazioni su tale tematica, correlata con l'uso ed abuso degli antibiotici sia in campo umano che veterinario.

E' stato inoltre sollevato il problema delle vaccinazioni che ha scatenato negli ultimi tempi il vivace dibattito tuttora in corso ai vari livelli, politico, amministrativo, scientifico e non scientifico, acuitosi nella Regione Toscana dall'outbreak della meningite da meningococco C e, più di recente, della Klebsiella (batterio New Delhi) caratterizzata da un alto tasso di resistenza e di mortalità.

L'antibiotico resistenza è nata contestualmente all'uso degli antibiotici fin dal suo inizio. L'esplosione del fenomeno tuttavia, è avvenuta con l'im-

piego massiccio degli antibiotici in ambito veterinario e soprattutto nell'allevamento zootecnico di profitto e per il diffuso e improprio uso in ambito umano soprattutto in occasione di epidemie virali. Un problema medico – chirurgico di particolare delicatezza si poneva, fino ad un recente passato, sulla terapia da intraprendere nell'attesa di conoscere l'esito dell'antibiogramma che di solito richiedeva almeno una settimana di attesa.

Attualmente, con le metodiche della biologia molecolare, siamo in grado di conoscere precocemente entro 48 – 72 ore il tipo di germe in causa, la sensibilità o resistenza ai vari tipi di antibiotico e se il ceppo in esame presenta il tipo di gene che gli conferi-





sce la particolare resistenza. sanitate.

E' stato poi fatto ampio riferimento alle problematiche delle infezioni ospedaliere correlate a metodiche diagnostiche e terapeutiche sempre più invasive ma anche alla carenza delle opportune e più corrette modalità di approccio al paziente da parte del personale medico e paramedico con diffusione di ceppi microbici ospedalieri da paziente a paziente soprattutto con le mani non opportunamente lavate e

Infine è stata sottolineata l'importanza delle vaccinazioni. Il comportamento di molti sanitari, anche dipendenti di strutture sanitarie pubbliche, che dimostrano scarsa compliance alle vaccinazioni, rappresentano un pessimo esempio per la popolazione, spesso smarrita di fronte ad opinioni e comportamenti così controversi che nulla hanno a che fare con un corretto giudizio scientifico.

I relatori hanno concluso i loro interventi auspicando allocazioni di risorse per intraprendere iniziative riguardanti la prevenzione delle infezioni, per creare task force interdisciplinari e attivare interventi strutturali da parte delle Direzioni Aziendali.

In questo contesto hanno anche sollecitato una attività sinergica di società scientifiche, terzo settore e associazioni con scopi sociali e culturali.



via borgo stretto 20 pisa - Tel. 050542566 - mail: bbmaison1@outlook.it

L'Ordine informa

Nuova Convenzione Aruba - PEC gratuita

E' disponibile la nuova convenzione per l'attivazione della casella di Posta Elettronica Certificata **Gratuita**, per tutti gli iscritti all'Ordine dei Medici di Pisa.

Tale convenzione permette agli iscritti di **uniformarsi alle disposizioni di Legge**, senza alcun costo ed in maniera semplice ed intuitiva.

Attenzione: Tutte le caselle PEC in convenzione (sia quelle di nuova attivazione che quelle già attive alla data del 13/06/2014) **verranno rinnovate automaticamente** - ogni 3 anni - a carico dell'Ordine.

Gli iscritti che chiederanno il trasferimento ad altro Ordine o la cancellazione dall'albo avranno 15 giorni di tempo per scaricare e salvare i messaggi presenti nella casella PEC. Trascorso questo periodo **la casella verrà disattivata**.

Codice convenzione: **OMCEO-PI-0040**

Procedura di attivazione:

- Accedere al portale www.arubapec.it
- Cliccare in alto a destra su "convenzioni"
- Inserire il codice convenzione
- Nella pagina successiva inserire codice fiscale, cognome e nome
- Il sistema verificherà che i dati inseriti corrispondano realmente ad un iscritto all'Ordine dei Medici Chirurghi e Odontoiatri della provincia
- Inserire i dati richiesti
- La richiesta della casella PEC viene salvata e vengono inviati via email in PDF i documenti necessari alla sottoscrizione del servizio PEC
- La casella sarà attivata solamente dopo la ricezione via fax della documentazione sottoscritta allegando documento identità al numero di fax 0575 862026

Per accedere alla propria casella PEC (dopo l'attivazione)

- webmail: <https://webmail.pec.it/index.html>
- Per la configurazione con i principali client di posta elettronica (Outlook, Thunderbird, etc.) sono disponibili delle videoguide sul sito di Aruba
- Inserire il codice convenzione

Per ulteriori informazioni e assistenza tecnica

- telefono: 0575/0504
- web: <http://assistenza.arubapec.it/Main/Default.aspx>

SERGIO CAPONE

GIOIELLI



PISA

BORGIO STRETTO, 6

050 971 1408

INFO@SERGIOCAPONE.COM

VIAREGGIO

VIALE MARCONI, 87

0584 582776

VIAREGGIO@SERGIOCAPONE.COM


ROLEX

Cartier

Powellato

BVLGARI


TUDOR

IWC
SCHAFFHAUSEN


JAEGER-LECOULTRE

Chopard


Chantecler
CAPRI

PASQUALEBRUNI

GUCCI
TIMEPIECES & JEWELRY


BAUME & MERCIER
MAISON D'HORLOGERIE GENEVE 1830


OMEGA

LONGINES



HAMILTON
AMERICAN SPIRIT • SWISS PRECISION

swatch 


DoDo

**MONT
BLANC** 

**GIOVANNI
RASPINI**

Baccarat


1735

LOCMAN
ITALY

VENINI

WEDGWOOD
ENGLAND 1759


Rosenhal



VALENTI

PISA

Alberto Biani, Alexander McQueen,
Anya Hindmarch, Aquazzura, Be-Low, Balenciaga,
Balmain, Bottega Veneta, Burberry, Celine,
Charlotte Olympia,
Chiara Boni - La Petite Robe, Chloè, DSquared2,
Dior Homme, Dondup, Dolce & Gabbana, Etro,
Frame, Fay,
Faith Connection, Fendi, Giuseppe Zanotti Design,
Givenchy, Herno, Jimmy Choo, Kenzo, Longchamp,
Loewe, Levis, LesPetits Joueurs, Marcelo Burlon,
Max Mara, Miu Miu, Moncler, Moschino,
McQ, Marc Jacobs, Michael Kors, MCM, MSGM,
N°21, Paula Cademartori,
Peuterey, Philipp Plein, Prada, Proenza Schouler,
Rag&Bone,
Red Valentino, Saint Laurent, Self Portrait,
Sergio Rossi,
Stella McCartney, Sonia Rykiel, Stone Island,
Valentino, Vivetta.

THE BEST SHOPS®
CAMERA ITALIANA BUYER MODA

VALENTI
PISA

Esibisci il coupon nei nostri negozi e avrai diritto al
15% di sconto (non cumulabile con altre promozioni)